

**Reaktionskanäle von Zuckern zu hydrophilen N-Heterocyclen
des Imidazol-, Chinoxalin-, Pyridazin-, Benzodiazepin-
und Benzothiazepin-Typs**

sowie

**NMR-Spektroskopische Charakterisierung neuer
Disaccharid-phosphate**

Dem Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs

(Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur Andreas Brust

aus Bad Brückenau

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. Lichtenthaler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. J. Lindner
Tag der Einreichung:	26.02.2001
Tag der mündlichen Prüfung:	23.04.2001

Darmstadt 2001

D17

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. LICHTENTHALER am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt in der Zeit von November 1997 bis Februar 2001 durchgeführt.

Mein Dank gilt all jenen, die mich im Verlauf meiner Dissertation unterstützt haben:
Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. LICHTENTHALER für die interessante Aufgabenstellung und die stets freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und für die mir übertragene Verantwortung als wissenschaftlicher Assistent; allen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe - insbesondere den Herrn Dr. E. CUNY, Dr. A. VLACH, Dipl.-Ing. S. PETERS und Dipl.-Ing. S. RAPP - für das freundschaftliche Arbeitsklima, die Hilfsbereitschaft und die fachlichen Diskussionen.

Besonderer Dank gebührt meinen ELTERN, für ihre stete Ermutigung, und insbesondere CLAUDIA, BEATRIX und LARS für die liebevolle Unterstützung und Geduld. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

“Phosphorylation and metabolism of sucrose and its five linkage-isomeric α -D-glucosyl-D-fructoses by *Klebsiella pneumoniae*“

J. Thompson, S. A. Robrish, A. Pikis, A. Brust, F. W. Lichtenthaler, *Carbohydr. Res.* **2001**,

Tagungsbeiträge:

“Hydrophilic imidazoles, pyrazoles, pyrazines, and pyridines from sugars“

E. Cuny, A. Brust, S. Rapp, F. W. Lichtenthaler, Vorgetragen beim 20th *International Carbohydrate Symposium*, Hamburg, August **2000**; Abstract D-021.

INHALSVERZEICHNISS

I Einleitung und Problemstellung

1	Zur Situation "Nachwachsender Rohstoffe"	1
2	Heterocyclen aus Zuckern	3
3	Perspektiven zur Nutzung von N-Heterocyclen mit hydrophilen Zuckersubstituenten	10
3.1	Wirkstoffe aus Zuckern: <i>acyclo</i> -C-Nucleoside	10
3.2	Solubilisation von Wirkstoffen	13
3.3	Gezielte Therapie mit Glycosidisch gebundenen Wirkstoffen	15
4	Disaccharid-phosphate: Biologische Rolle, ihre Zugänglichkeit und ihre Charakterisierung	18
5	Problemstellung	21

II Ergebnisse

1	Zur Überführung von Zuckern abgeleiteter Furfurale in 1,4-Dicarbonyl-Synthesebausteine	22
1.1	Effiziente Darstellung von 1,4-Diketonen aus Hydroxymethylfurfural (HMF)	22
1.2	Überführung von α -D-Glucosyloxymethylfurfural (GMF) in 1,4-Diketone	26
1.3	Versuche zur Darstellung glucosylierter Tricarbonyl-Verbindungen aus GMF	28
1.4	Überführung von GMF in 2-Hydroxy-2H-pyran-5(6H)-one	31
1.5	γ -Ketocarbonsäuren aus GMF	33
1.5.1	α,β -Ungesättigte γ -Ketocarbonsäuren durch oxidative Ringöffnung von GMF	33

1.5.2	Darstellung einer 5-(α -D-Glucopyranosyloxy)-substituierten Lävulinsäure	36
1.5.3	Zur Ring-Ketten-Tautomerie glucosylierter γ -Ketocarbonsäuren	39
2	Neue Wege zu Heterocyclen <i>via</i> Furfural-derivierten 1,4-Dicarbonyl-Bausteine	41
2.1	Cyclisierung von Endion-Bausteinen zu Pyridazinen	41
2.2	Hydroxypyranone als Bausteine für Pyridazine und Imidazole	43
2.2.1	Schutzgruppenfreie Synthese eines α -D-glucosyloxymethyl- substituierten Pyridazines	43
2.2.2	Ein neuer Weg zu Imidazolen aus GMF <i>via</i> Hydroxypyranon-Intermediate	44
2.3	Zuckersubstituierte N-Heterocyclen aus α,β -ungesättigten γ -Ketocarbonsäuren	47
2.3.1	Hydrophile Pyridazinone aus GMF ohne Schutzgruppeneinsatz	47
2.3.2	α -Glucosylierte 1,5-Benzothiazepinone.....	49
2.3.3	1,5-Benzodiazepinone aus GMF-generierten Hydroxybutenoliden	51
2.3.4	1,5-Benzodiazepinone aus GMF-derivierten α,β -ungesättigten γ -Ketocarbonsäuren	54
3	1,2,4-Triazin-, Chinoxalin-, und Imidazol- <i>acyclo</i> -C-Nucleoside aus reduzierenden Zuckern	56
3.1	Chinoxaline und 1,2,4-Triazine aus Isomaltulose <i>via</i> Isomaltoson	57
3.1.1	Isomaltoson aus Isomaltulose	57
3.1.2	Cyclisierung von Isomaltoson zu Chinoxalinen und 1,2,4-Triazinen	59

3.2	Chinoxaline mit variabel glycosylierter Tetrahydroxybutyl-Seitenkette	60
3.3	Imidazol <i>acyclo</i> -C-Nucleoside mit variablem Glycosylierungsmuster aus reduzierenden Sacchariden	66
4	Disaccharid-phosphate: Strukturbeweis mittels ^1H und ^{13}C NMR-Spektroskopie	71
4.1	Tautomerenverteilung von Disaccharid-phosphaten in Wasser	71
4.2	Methodik der NMR-Signalzuordnung am Beispiel des Isomaltulose-6'-Phosphat	76
4.3	Einfluß der Phosphatester-gruppe auf die ^1H und ^{13}C chemischen Verschiebungen in Disaccharid-phosphaten	79
5	Zusammenfassung	87

III Experimente

	Allgemeine Vorbemerkungen	91
(1)	2,5-Bis(benzyloxymethyl)-furan (64)	94
(2)	(<i>E</i>)-1,6-Bis(acetoxy)-hex-3-en-2,5-dion (65)	94
(3)	(<i>E</i>)-1,6-Bis(benzyloxy)-hex-3-en-2,5-dion (66)	95
(4)	<i>threo</i> -1,6-Bis(benzyloxy)-3,4-di-brom-hexan-2,5-dion (69)	95
(5)	1,6-Bis(acetoxy)-hexan-2,5-dion (67)	96
(6)	1,6-Bis(benzyloxy)-hexan-2,5-dion (68)	97
(7)	5-Benzyloxymethyl-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl- α -D- glucopyranosyloxymethyl)-furan (71)	97
(8)	(<i>E</i>)-1-Acetoxy-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-3- hexen-2,5-dion (72)	98
(9)	(<i>Z</i>)-1-Acetoxy-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-3- hexen-2,5-dion (73)	99

(10)	(<i>Z</i>)-6-Benzoyloxy-1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranosyloxy)-3-hexen-2,5-dion (74)	100
(11)	2-Acetoxyethyl-5-hydroxy-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-tetrahydro-furan (75a) und 2-Acetoxyethyl-2-hydroxy-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-tetrahydro-furan (75b)	100
(12)	1-Acetoxy-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-hexan-2,5-dion (76)	101
(13)	6-Benzoyloxy-1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranosyloxy)-hexan-2,5-dion (77)	102
(14)	2-Benzoyl-vinyl-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-furan (81)	103
(15)	3-[5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-2-furanyl]-acrylsäure-ethylester (83)	103
(16)	2-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-5-[3-(1-phenyl-1-hydroxy-propyl)]-tetrahydro-furan (82)	104
(17)	2-[2-(1-Benzoylethyl)]-5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-furan (78) und 2-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-5-[3-(1-phenyl-1-hydroxy-propyl)]-furan (79)	105
(18)	3-[5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-2-furanyl]-propansäure-ethylester (84)	106
(19)	3-[5-(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-2-furanyl]-propansäureethylester (85)	107
(20)	(<i>Z</i>)-8-(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-5-en-4,7-diketo-oktansäure-ethylester (86)	107
(21)	5-Hydroxymethyl-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-furan (89)	108
(22)	2 <i>R</i> - und 2 <i>S</i> -(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-2-hydroxy-2 <i>H</i> -pyran-5(6 <i>H</i>)-on (90a und 90b)	109
(23)	2 <i>R</i> - und 2 <i>S</i> -Hydroxy-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-2 <i>H</i> -pyran-5(6 <i>H</i>)-on (91a und 91b)	110

(24)	5 <i>R</i> - und 5 <i>S</i> -Hydroxy-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-furan-2(5 <i>H</i>)-on (92a und 92b)	111
(25)	5-(α -D-Glucopyranosyloxy)-4-oxo-pent-2-en-säure (93).....	113
(26)	5-(α -D-Glucopyranosyloxy)-4-oxo-pentan-säure (94).....	113
(27)	3,6-Bis(benzyloxymethyl)-pyridazin (95)	113
(28)	3-Benzyloxymethyl-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-pyridazin (96)	114
(29)	3-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-6-hydroxymethyl-pyridazine (98)	114
(30)	3-Acetoxymethyl-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-pyridazin (99)	115
(31)	2-Phenyl-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-4-[3-(1-hydroxy-2-keto-propyl)]-imidazol (100)	116
(32)	3-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-1-phenyl-6(1 <i>H</i>)-pyridazinon (101) ..	117
(33)	2 <i>R</i> - und 2 <i>S</i> -[(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5 <i>H</i>)-on (104a und 104b)	117
(34)	2 <i>R</i> - und 2 <i>S</i> -[(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-(2-mercapto-phenyl)-imino-acetyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5 <i>H</i>)-on (107)	118
(35)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -[(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-on (110a und 110b)	119
(36)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -7,8-Dichloro-4-[(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-one	119
	(112a und 112b).	
(37)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -[(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-naphtodiazepin-2-on (114a und 114b).	120
(38)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -7-Benzoyl-4-[(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-on (116a und 116b).	121
(39)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -[(α -D-Glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-one (111a und 111b)	122
(40)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -7,8-Dichloro-4-[(α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-one (112a und 112b).	122

(41)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -(α -D-Glucopyranosyloxy)-acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-naphtodiazepin-2-on (115a und 115b).	123
(42)	4 <i>R</i> - und 4 <i>S</i> -7-Benzoyl-4-[(α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-one (117a und 117b).	124
(43)	1,5-Dihydro-4-[(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-2 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin-2-on (118)	124
(44)	D-Glucopyranosyl- α (1 \rightarrow 6)-D- <i>arabino</i> -hexos-2-ulose Isomaltoson (120)	125
(45)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (121)	126
(46)	6,7-Dichlor-2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (122)	128
(47)	3-Amino-5-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-4'-(α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-1,2,4-triazin (123) und 3-Amino-6-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-1,2,4-triazin (124)	129
(48)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- 1',2',3',4'-Tetrahydroxybutyl]-chinoxalin (5)	130
(49)	6,7-Dichlor-2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl]-chinoxalin (125)	130
(50)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- 1',2',3',4'-tetrahydroxy-butyl]-chinoxalin-6-carbonsäure (126a) und 2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- 1',2',3',4'-tetrahydroxy-butyl]-chinoxalin-7-carbonsäure (126b)	131
(51)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-benzo[1,2- <i>g</i>]chinoxalin (127)	132
(52)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- 4'-(2'',3'',4'',6''-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-Triacetoxybutyl]-benzo[1,2- <i>g</i>]chinoxalin (128)	132
(53)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- 4'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (130)	133
(54)	2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (131)	134

(55)	2-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (132)	135
(56)	2-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (134)	135
(57)	2-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Galactopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (137)	136
(58)	2-[(1'R,2'S,3'R)-1'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2',3',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (138)	137
(59)	4-[(1'R,2'S,3'R)-1',2',3',4'-Tetrahydroxybutyl]-imidazol (1)	137
(60)	4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-imidazol (139)	138
(61)	4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-2-methylimidazol (140)	139
(62)	4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-2-phenylimidazol (141)	140
(63)	4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-imidazol (142)	141
(64)	4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-2-methylimidazol (143)	142
(65)	4-[(1'R,2'S,3'R)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',4'-trihydroxy-butyl]-imidazol (144)	142
(66)	4-[(1'R,2'S,3'R)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',4'-trihydroxy-butyl]-2-methylimidazol (145)	143
(67)	4-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxy-butyl]-imidazol (146)	144
(68)	4-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxy-butyl]-imidazol (147)	144
(69)	4-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Galactopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxy-butyl]-imidazol (148)	145
(70)	NMR-Spektroskopisch Untersuchung von Disaccharidphosphaten.	146

IV Literatur 147

Erläuterungen und Abkürzungen:

Im Text fett gedruckte Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnummern verwendet. Hochgestellte Zahlen verweisen auf die Literaturzitate. Die vor dem linken Textrand aufgeführten Zahlen verweisen auf die im experimentellen Teil aufgeführten Versuche.

Folgende Abkürzungen werden im Text sowie in den Formelbildern verwendet:

Abb.	Abbildung	liq.	Flüssig
Ac	Acetyl	mCPBA	3-Chlorperbenzoesäure
Bn	Benzyl	Me	Methyl
COSY	Correlated Spectroscopy	MeCN	Acetonitril
δ	chemische Verschiebung in ppm	MeOH	Methanol
DC	Dünnschichtchromatogramm	MMPP	Magnesium Monoperphthalat
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- 1,4-benzochinon	MS	Massenspektrometrie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
DMS	Dimethylsulfid	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DMSO	Dimethylsulfoxid	NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
Et	Ethyl	$^1\text{O}_2$	Singulett-Sauerstoff
EtOAc	Ethylacetat	P	Phosphat (PO_3^{2-})
EtOH	Ethanol	<i>p</i>	pyranoid
Eq.	Equivalent	Ph	Phenyl
<i>f</i>	furanoid	Py	Pyridin
FD	Felddesorption	Raumtemp.	Raumtemperatur
Gal	D-Galactosyl	T	Temperatur
Glc	D-Glucosyl	Tab.	Tabelle
GMF	5(α -D-Glucosyloxymethyl)furfural	THF	Tetrahydrofuran
HMF	5-Hydroxymethyl-furfural	TOCSY	Total correlation spectroscopy
HOAc	Essigsäure		
i. Vak	im Vakuum		
Lit.	Literatur		

I Einleitung und Problemstellung

1 Zur Situation “Nachwachsender Rohstoffe“

Die Verfügbarkeit fossiler Ressourcen, die derzeit die wirtschaftliche Grundlage unserer Gesellschaft bilden, ist mengenmäßig und damit zeitlich begrenzt.^[1] So gehen Schätzungen davon aus, daß in etwa 50 Jahren die Erdölvorkommen ausgebeutet sind, während Erdgas und Kohle für etwa 75 bzw. 200 Jahren weiter verfügbar sein werden.^[2] Bei einem geschätzten Wachstum der Weltpopulation auf etwa 10 Mrd. im Jahre 2040^[3] sowie einer zunehmenden Industrialisierung von Staaten der dritten Welt wird bei einer Versorgung mit Energie und Rohstoffen aus fossilen Ressourcen mit massiven Schädigungen für die Umwelt zu rechnen sein. So ist der erhöhte CO₂-Ausstoß verantwortlich für die globale Erwärmung und daraus resultierende Klimaveränderungen mit all ihren negativen Folgen.^[4]

Vor diesem Hintergrund erscheint der Übergang von einer, auf fossilen Rohstoffen basierenden Weltwirtschaft zu einer auf der Basis nachwachsender Rohstoffe zwingend notwendig. Nach heutiger Sicht^[5] ist dieser Wechsel keinesfalls utopisch, sondern durchaus realisierbar.

Besonders Kohlenhydraten sollte in Zukunft eine Schlüsselrolle unter den nativen Rohstoffen zukommen. Sie stellen 95 % der jährlich durch Photosynthese erzeugten Biomasse von geschätzten 200 Mrd. t dar. Nur 3 % davon werden von der Menschheit genutzt, während der Rest im natürlichen Kreislauf der Natur verbleibt. Trotz dieses immensen Rohstoffpotentials werden nur Bruchteile des Rohstoffbedarfes der chemischen Industrie aus nachwachsenden Rohstoffen wie Zuckern gedeckt. So verarbeitete die deutsche chemische Industrie 1995^[6] nur 0.8 Mio. t Kohlenhydrate (465 000 t Stärke, 250 000 t Cellulose, 32 000 t Saccharose) als Rohstoffe, was in etwa 4 % ihres Gesamtrohstoffverbrauches entspricht. Dies verwundert um so mehr, da zahlreiche Monosaccharide und Disaccharide in großen Mengen auf geringem Preisniveau erhältlich sind,^[7] das durchaus mit dem für organische Grundchemikalien vergleichbar ist (Tabelle 1). Hier ist zu berücksichtigen, daß sich die Preise aus dem momentanen Produktionsvolumina ergeben und daher bei einigen Sacchariden aus mangelndem Absatz heute noch relativ hoch sind. Berücksichtigt man des weiteren die rasante Entwicklung auf dem Gebiet der Züchtung von Industriepflanzen,^[8] u.a. mit Hilfe der Gentechnologie, sowie der stürmischen Biotechnologie-Entwicklung,^[9] so ist eine beträchtliche Produktivitätssteigerung bei der Kohlenhydrat-Produktion zu erwarten. Die dargestellte Tabelle 1 der Preise sowie Produktionsvolumina von Zuckern im Vergleich zu Basischemikalien kann daher nur als Momentaufnahme angesehen werden.

		Welt Produktion (t / a)	Preise (DM / kg)	Produzenten
Zucker	Saccharose	123.000.000	0.75	Welt Markt
	D-Glucose	5.000.000	1.15	Cerestar
	Lactose	295.000	1.20	Borculo Whey
	D-Fructose	60.000	2.00	Südzucker
	Isomaltulose	35.000	4.00	Südzucker
	Leucrose	*	5.00*	Pfeifer & Langen
	Maltose	3.000	5.00	Cerestar
	D-Xylose	16.000	12.00	Xyrofin
	L-Sorbose	25.000	15.00	Merck
	D-Galactose	?	85.00	Fluka
	Lactulose	10.000	90.00	Solvay Duphar
Basischemikalien	Acetaldehyd	900.000	1.00	
	Anilin	1.320.000	1.00	
	Benzaldehyd	50.000	3.60	
Lösungsmittel	Methanol	6.500.000	0.50	
	Toluol	6.500.000	0.50	
	Aceton	3.200.000	0.75	

Tabelle 1: Produktionsvolumina und Preise^[7] bei Großmengenabnahme von niedermolekularen Kohlenhydraten und Basischemikalien (Stand 1997). * Produktion eingestellt aufgrund mangelnder Einsatzmöglichkeiten als Industrierohstoff. Preis bezieht sich auf ein Produktionsvolumen von 10 t/a in 1989.

Trotz alledem sind bei den heutigen, zwar steigenden Preisen fossiler Rohstoffe Marktchancen für auf Zuckern basierende Produkte nur dann zu erwarten, wenn hochveredelte Produkte erzeugt werden, die auf Basis petrochemischer Rohstoffe nur schwer zugänglich sind. So sind die aus Zuckern eingebrachten Eigenschaften wie Chiralität, Hydrophilie oder biologische Aktivität und Abbaubarkeit in die angestrebten Produkte zu transferieren.

Ein Einsatz von Zuckern und anderen nachwachsenden Rohstoffen in großem Umfang als Industrierohstoffe sowie zur Energieversorgung ist auf längere Sicht unumgänglich. Trotz großer Fortschritte auf diesem Gebiet^[10] ist dieses Bewußtsein in der Chemischen Industrie nur zum Teil realisiert, was sich u.a. in der Zurückhaltung in der Forschungsförderung auf diesem Gebiet zeigt.

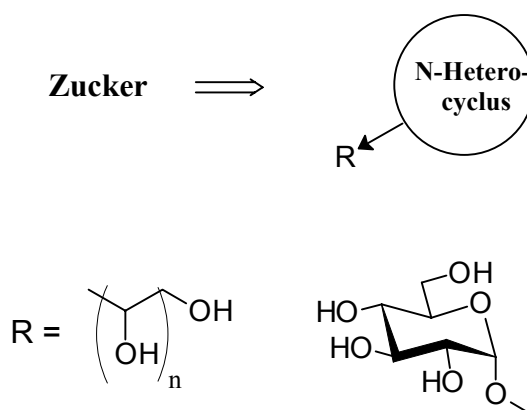
Um dieser Tatsache gerecht zu werden und ein Bewußtsein für die technischen als auch ökonomischen Möglichkeiten von Zucker als Industrierohstoff zu wecken, ist eine zielgerichtete Forschung zu industriell verwendbaren Zucker-derivierten Erzeugnissen mit hoher Wertschöpfung erstrebenswert.

2 N-Heterocyclen aus Zuckern

Stickstoff-Heterocyclen spielen fundamentale Rollen bei einer Vielzahl von biologischen sowie industriellen Prozessen. Ein Großteil von pharmakologischen Wirkstoffen enthält eine heterocyclische Struktureinheit.^[11] Es fehlt daher nicht an Arbeiten, welche die gezielte Konversion von Zuckern in N-Heterocyclen als Ziel hatten,^[12] oder ihre natürliche Entstehung bei der Maillard-Reaktion^[13] untersuchten. In jüngster Vergangenheit erwuchs erneut verstärktes Interesse an der Überführung von Zuckern in N-Heterocyclen, vorwiegend aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Nucleosiden und ihrer synthetischer Analoga sowie der vielseitigen Einsatzmöglichkeiten im Wirkstoff- sowie im technischen Bereich.

Auch in Deutschland wurden die potentiellen Möglichkeiten von Zucker-derivierten N-Heterocyclen von der chemischen Industrie erkannt. Ein vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) gefördertes und von der Bayer AG durchgeführtes Projekt stand unter dem Titel „N-Heterocyclen aus Zuckern“.^[14]

Unter der Vielzahl von Arbeiten in der Literatur, die sich mit dieser Zielsetzung befaßten, sind nur wenige Verfahren erarbeitet worden, die in wenigen Schritten, in präparativ brauchbaren Ausbeuten von Kohlenhydraten zu einem heterocyclischen System führen.



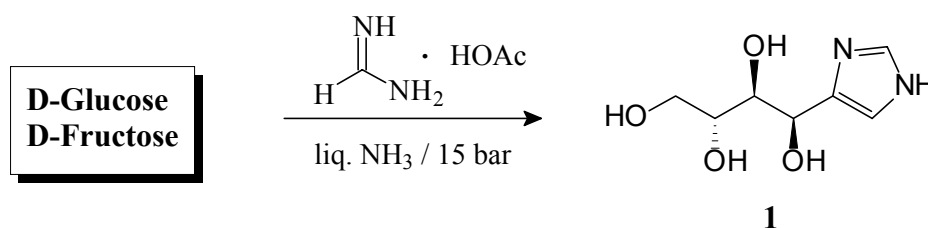
Schema 1: Zielsetzung der Überführung von Zuckern in N-Heterocyclen

Diese werden noch rarer, wenn verlangt wird, daß die vom Zucker eingebrachten Eigenschaften wie Hydrophilie, Chiralität und Kohlenstoff-Atom-Anzahl erhalten bleiben. N-Heterocyclen, die intakte Glycosylreste als Substituenten tragen, bilden dabei eine noch größere Ausnahme.

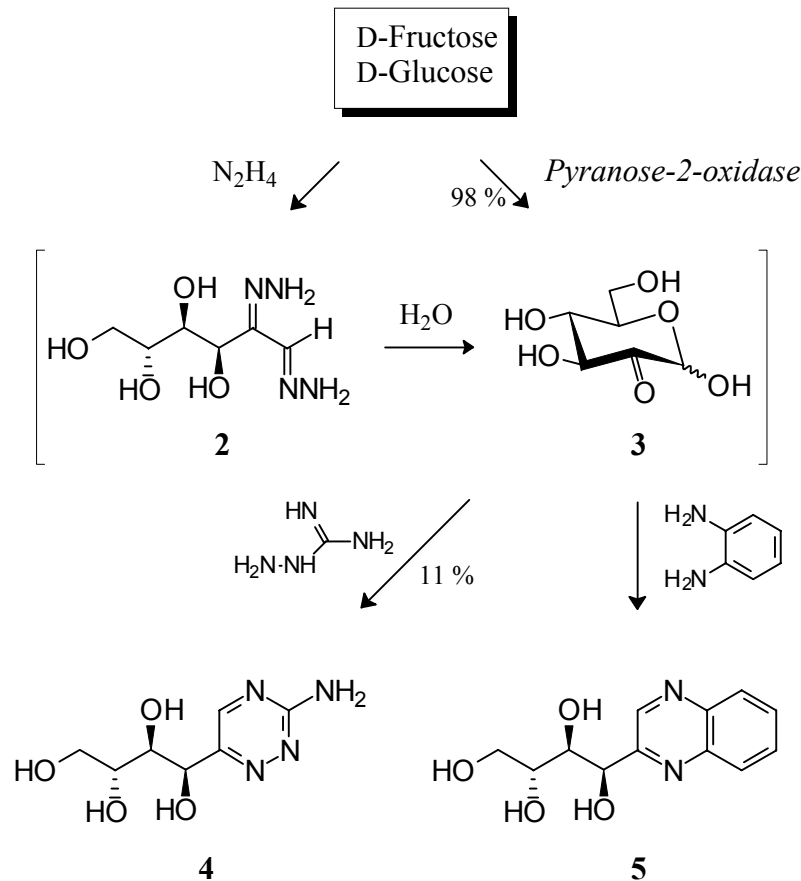
Ursächlich für die geringe Anzahl präparativ brauchbarer Transformationen von Zuckern in N-Heterocyclen ist die Überfunktionalisierung von Kohlenhydraten mit Hydroxylgruppen, deren geringe Reaktivitätsunterschiede sowie das Fehlen brauchbarer Funktionalitäten wie z.B. C=C-Doppelbindungen oder weiterer Carbonylgruppen, mit denen eine definierte und einfache Folgechemie betrieben werden kann.

Die Überführung von Zuckern in N-Heterocyclen geht demnach einher mit der Entwicklung praktikabler Einstiegsreaktionen bzw. Reaktionskanäle, die definierte Synthesebausteine bereitstellen.

Einzige Ausnahme bildet bisher die direkte Transformation von niedermolekularen Kohlenhydraten in Imidazole.^[15] Bei diesem herausragenden Einzelfall, bei dem die Überführung von D-Fructose bzw. D-Glucose in das Imidazol **1** durch Kondensation mit Formamidinacetat in flüssigem Ammoniak in 38proz. Ausbeute erreicht wird, reagiert der Zucker als α -Hydroxy-Carbonylverbindung ohne daß ein aktivierender Reaktionsschritt nötig ist.



Weitere potentielle in präparativem Maßstab durchführbare Einstiegsreaktionen gehen von Dicarbonsäurezuckern aus. So wird in wäßriger Lösung D-Fructose und D-Glucose von Hydrazin-hydrat in ihr Bishydrazon **2** übergeführt, welches zum entsprechenden 1,2-Dicarbonylzucker, dem D-Glucoson (**3**) hydrolysiert werden kann. Durch in der Lösung anwesendes *o*-Phenylendiamin erfolgt anschließend Cyclokondensation zum stabilen aromatischen Chinoxalinsystem.^[16] Bereits 1889 konnte das Chinoxalin **5** erstmals von Emil Fischer^[17] durch Cyclokondensation von reinem Glucoson (**3**) mit 1,2-Phenylendiamin generiert werden. War damals noch eine zweistufige Reaktionssequenz *via* Phenylsazon und Umhydrazonisierung mit Benzaldehyd zur Generierung des Glucosons (**3**)^[18] nötig, ist dieses heute auf enzymatischem Weg bedeutend leichter zugänglich.^[19]



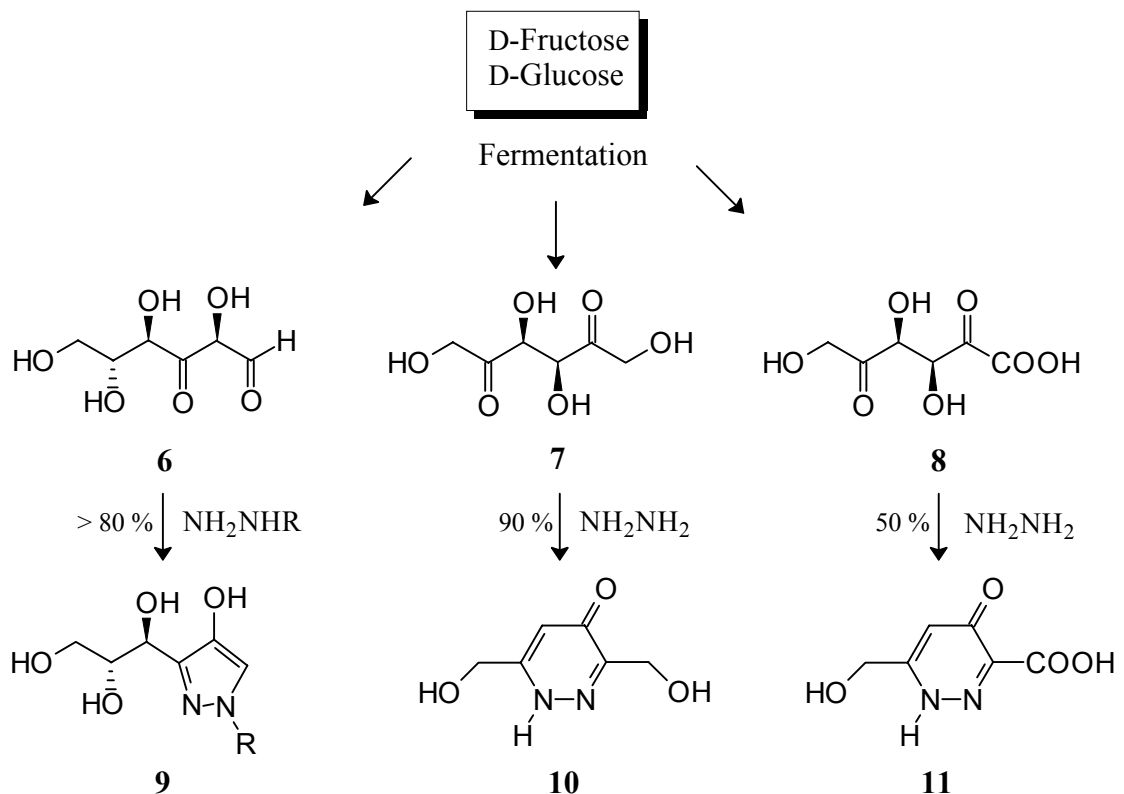
Die Möglichkeit D-Glucoson (**3**) auf enzymatischem Weg in quantitativer Ausbeute aus D-Glucose zu erzeugen, macht die Cyclokondensationsreaktion des Typs (**3** → **5**) besonders interessant.

Durch Umsetzung von reinem D-Glucoson (**3**) mit Aminoguanidin wurde das 3-Amino-5-tetrahydroxybutyl-1,2,4-triazin **4** generiert,^[20] wobei überraschenderweise diese Cyclisierung (**3** → **4**) regioselektiv verläuft, während 3-Desoxy-osone Produktgemische der 3-Amino-5- und 3-Amino-6-1,2,4-triazine liefern.

Mit der rasanten Entwicklung enzymatischer^[21] sowie chemischer^[22] Oxidationsmethoden in den letzten 30 Jahren sind weitere Diketozucker als potentielle industrielle Zwischenprodukte zugänglich geworden.

Beispielsweise ist die 3-Ketoglucose (**6**) außer auf chemischem^[23] auch auf enzymatischem^[24] Wege aus D-Glucose erhältlich. Auch durch enzymatische Hydrolyse der durch Fermentation von Saccharose gewonnenen 3-Ketosaccharose ist 3-Ketoglucose (**6**)^[25] zugänglich und ermöglicht so eine kurze Reaktionssequenz zu hydrophil substituierten 4-Pyrazololen des Typs **9**. Die Cyclisierungen (**6** → **9**) mit verschieden substituierten Hydrazinen verlaufen dabei in bemerkenswert guter Ausbeute.^[26]

Weitere als Bausteine für N-Heterocyclen nutzbare Diketo Zucker sind ebenfalls auf enzymatischem Wege zugänglich. 5-Ketofructose (**7**) wird von einigen *Acetobacter* Species aus D-Fructose, L-Sorbose, sowie D-Sorbitol gebildet.^[27] Die Fähigkeit einiger *Acetobacter*- oder *Pseudomonas*-Species, D-Glucose, D-Gluconat oder 2-Keto-D-gluconat in 2,5-Diketo-D-gluconsäure (**8**) zu oxidieren, ist ebenfalls lange bekannt.^[28] Mittels gentechnisch modifizierter Mikroorganismen ist 2,5-Diketo-D-gluconsäure großtechnisch erhältlich^[29] und Zwischenstufe einer voll-enzymatischen Vitamin-C-Synthese.

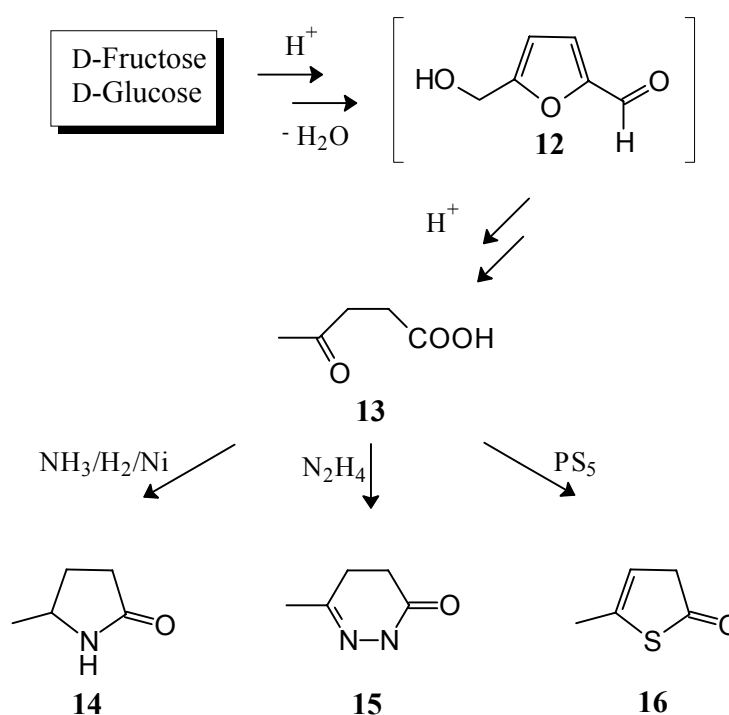


Die Überführung dieser 1,4-Diketobausteine **7** und **8** in 4-(1H)-Pyridazinon **10** und **11** ist durch Cyclokondensation mit Hydrazin möglich.^[30]

Ein weiterer interessanter 1,4-Dicarbonyl-Synthesebaustein ist die Lävulinsäure (**13**), die durch Erhitzen von D-Fructose mit Mineralsäuren erstmals erhalten wurde.^[31] Diese einfachste gesättigte γ -Ketocarbonsäure wird heute technisch aus Polysacchariden wie Cellulose oder Stärke gewonnen, wobei die zahlreichen Produktionsverfahren alle prinzipiell nach dem selben Muster verlaufen. Hydrolytischer Abbau der Polysaccharide zu D-Glucose,^[32] deren enzymatische Isomerisierung zu D-Fructose, gefolgt von saurer Dehydratisierung *via* Hydroxymethylfurfural (HMF, **12**)^[33] zur Lävulinsäure (**13**).

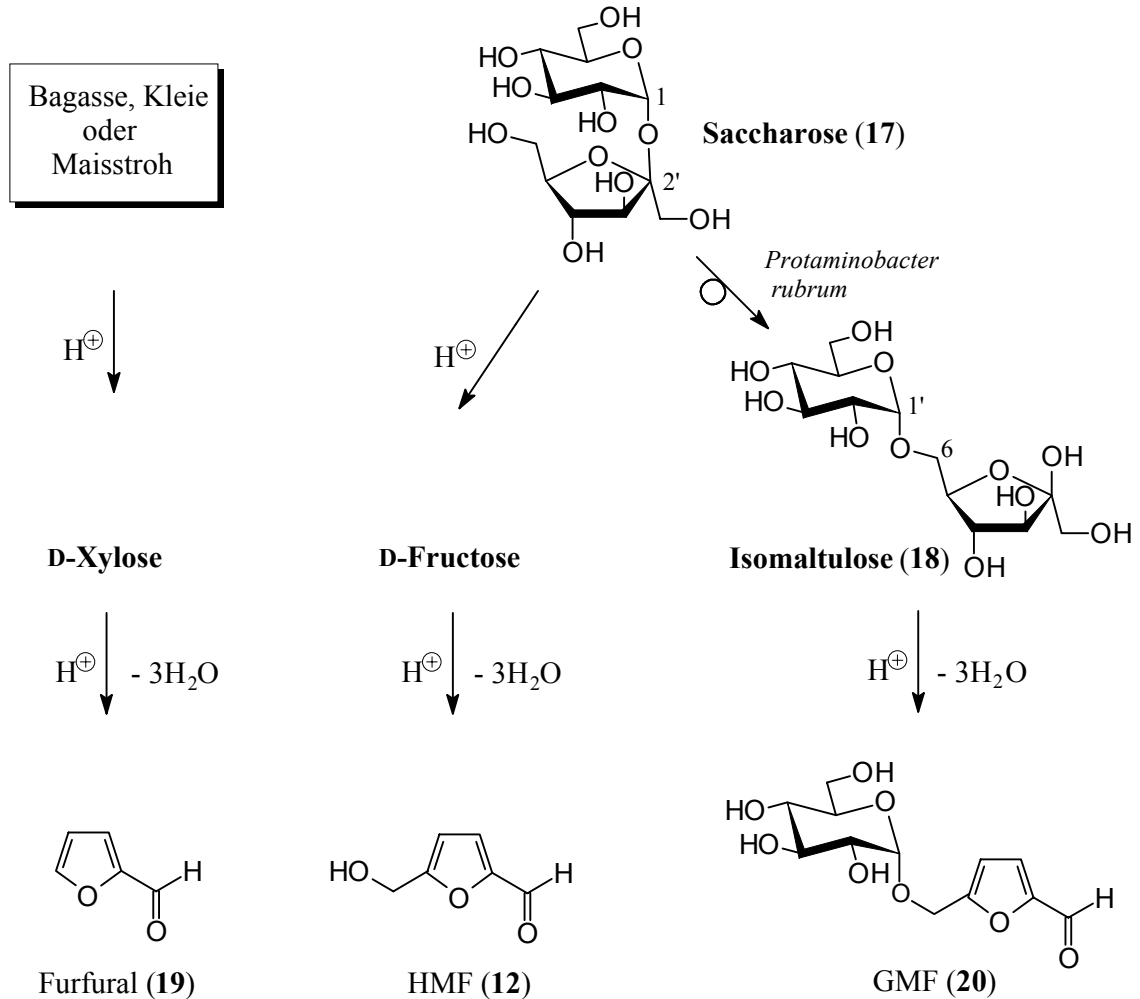
Lävulinsäure (**13**) ist das Ausgangsmaterial in der Synthese vielfältiger Heterocyclen. Durch reduktive Aminierung wird 2-Methyl-2-pyrolidon (**14**) produziert.^[34] Mit Hydrazin entsteht 6-Keto-3-methyl-tetrahydro-pyridazinon (**15**).^[35] Mit Phosphorsulfiden wird Lävulinsäure (**13**) in Thiophenone des Typs **16** umgewandelt.^[36] Darüber hinaus ist sie Rohstoff zur Darstellung von Pharmazeutica, unter anderem in Form ihres Ca-Salzes zur Mineraltherapie. Aber auch zur Produktion von kosmetischen Produkten wird Lävulinsäure (**13**) verwendet.^[37]

Die auf Basis nachwachsender Rohstoffe produzierte Lävulinsäure (**13**) besitzt allerdings einen entscheidenden Wettbewerbsnachteil. Bei der Umwandlung von D-Fructose wird nicht nur die Kohlenstoff-Anzahl auf 5 vermindert, sondern auch die ursprünglich vom Zucker eingebrachten vorteilhaften Eigenschaften wie Chiralität und Hydrophilie sind von keinerlei Bedeutung für das Produkt und müssen eliminiert werden. Dadurch können auch Verfahren zur Produktion von Lävulinsäure (**13**) auf petrochemischer Basis^[37] konkurrieren.



Furfurale wie HMF (**12**) werden nicht nur intermediär bei der Lävulinsäureentstehung gebildet. Vielmehr stellt die saure Dehydratisierung zu Furfuralen eine der vielversprechendsten Einstiegsreaktionen zur Umwandlung von Zuckern in Zwischenprodukte mit potentielltem Anwendungsprofil dar. Die namensgebende Stammverbindung Furfural (**19**) wird dabei durch dreifache Wasserabspaltung aus Pentosen, z.B. der D-Xylose erhalten.^[38] So bildet das aus pentosanhaltigen

Getreideabfällen (Bagasse, Kleie, Meisstroh) großtechnisch produzierte Furfural (**19**)^[39] bereits heute die Grundlage der Furanchemie und stellt damit ein weiteres Beispiel eines aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnenen Industrierohstoffes dar.



Wie bereits bei der Lävulinsäurebildung verdeutlicht, liefert die Dehydratisierung von Hexosen das 5-Hydroxymethylfurfural (HMF, **12**)^[40] als Zwischenstufe. Durch spezielle Reaktionsführung kann HMF (**12**) gezielt in technischem Maßstab erzeugt werden, wobei D-Fructose oder deren Polysaccharid Inulin die bevorzugten Rohstoffe sind.^[41] Obwohl zahlreiche Verfahren zur technischen Überführung^[42] von D-Fructose in HMF (**12**) existieren, hat dieses bislang keine dem Furfural (**19**) analoge technische Bedeutung erlangt. Dies liegt darin begründet, daß die zur Zeit entwickelten einfachen Folgeprodukte^[40-43] nicht mit vergleichbaren petrochemischen- oder Furfural-basierenden Erzeugnissen konkurrieren können. Aus ökonomischer Sicht gehen realistische Schätzungen davon aus, daß HMF (**12**) nicht unter 5000 DM pro Tonne zu produzieren ist.^[43] Im Gegensatz dazu wird Furfural (**19**) zu einem Preis von etwa

3000 DM pro Tonne gewonnen.^[43] Eine Verbesserung dieser Situation ist daher nur von höherveredelten Produkten mit großer Wertschöpfung zu erwarten.

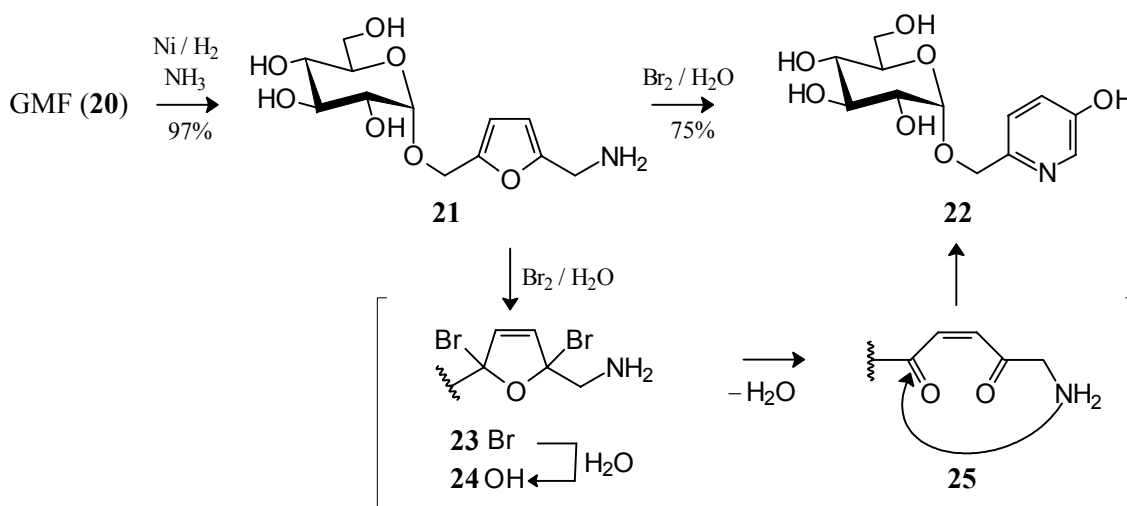
Durch *Protaminobacter rubrum*-induzierte Transglucosidierung der $\alpha(1\leftrightarrow 2)$ -verknüpften, nichtreduzierenden Saccharose (**17**) wird das $\alpha(1\rightarrow 6)$ -verknüpfte reduzierende Disaccharid Isomaltulose (**18**) technisch in ca 35 000 t/a*^[44] gewonnen und dient als Vorstufe des Zuckeraustauschstoffes Isomalt[®]. Durch die 1,6-glycosidische Verknüpfung ist der Fructose-Teil in seiner furanoiden tautomeren Form fixiert, so daß die saure Dehydratisierung daher, im Vergleich zur D-Fructose, besonders einheitlich zu dem Glucosyloxy-Analogon des HMF (**18** \rightarrow **20**) verläuft. So kann Isomaltulose in Dimethylsulfoxid (DMSO) unter Einwirkung eines sauren Ionenaustauschers zum α -Glucosyloxymethyl-furfural (GMF, **20**)^[46] dehydratisiert werden. Ein Verfahren, das auch in einem kontinuierlich arbeitenden Strömungsreaktor durchgeführt werden kann, und erstaunlich glatt das glucosylierte HMF-Derivat (GMF, **20**) liefert.

Die herausragende Eignung der Furfurale als Bausteine für N-Heterocyclen beruht auf der Tatsache, daß das dem Furan zugrundeliegende 1,4-Diketosystem durch zahlreiche Ring-konversionsverfahren^[47] generierbar ist. Aus diesem Grund sind Furane häufig verwendete Intermediate in der organischen Chemie,^[48] die auch den Zugang zu zahlreichen N-heterocyclischen Systemen^[49] gestatten. Bisher ist die Folgechemie der Furfurale HMF (**12**)^[37-39] und GMF (**20**)^[46b] hauptsächlich auf Derivatisierungen der Aldehydfunktion beschränkt geblieben.

Jedoch zeigen die wenigen Ausnahmen, bei denen Ringkonversionen des Furan-Skeletts durchgeführt wurden, welches synthetisches Potential HMF (**12**)^[50] und besonders GMF (**20**)^[51] besitzen können.

So wurde z.B. das Furfuralsystem von GMF (**20**) in ein Pyridinolsystem (\rightarrow **22**) umgewandelt. Hierzu wurde durch reduktive Aminierung in exzellenter Ausbeute das Furfurylamin **21** erhalten. Oxidative Ringöffnung des Furansystems (**21** \rightarrow **25**) *via* dem 2,5-Brom-Addukt **23** und dem daraus durch Substitution mit Wasser erhältlichen Bisketal **24** führt schließlich unter Wasserabspaltung zum Endion **25**. Anschließender intramolekularer Angriff der Aminofunktion führt in sehr guter Ausbeute unter Cyclisierung und Aromatisierung zum Pyridinol **22**.

* Isomaltulose stellt damit nach Saccharose und Lactose eines der am besten zugänglichen Disaccharide dar.



Anhand dieses Beispiels wird ersichtlich, daß gerade GMF (**20**) als Syntheserohstoff interessant ist. Es enthält noch einen intakten α -glycosidisch gebundenen Glucoserest und ist somit mit den vom Zucker eingebrachten Eigenschaften wie Chiralität und Hydrophilie ausgestattet, die vollständig auf das erzeugte Pyridinol **22** übertragen werden. GMF (**20**) erfüllt also in idealer Weise die Anforderungen die an die Konversion von Zuckern in N-Heterocyclen gestellt wurden, um hochveredelte Produkte zu erzeugen die besonders pharmazeutische Anwendungen finden können, wie im folgenden Kapitel gezeigt werden soll.

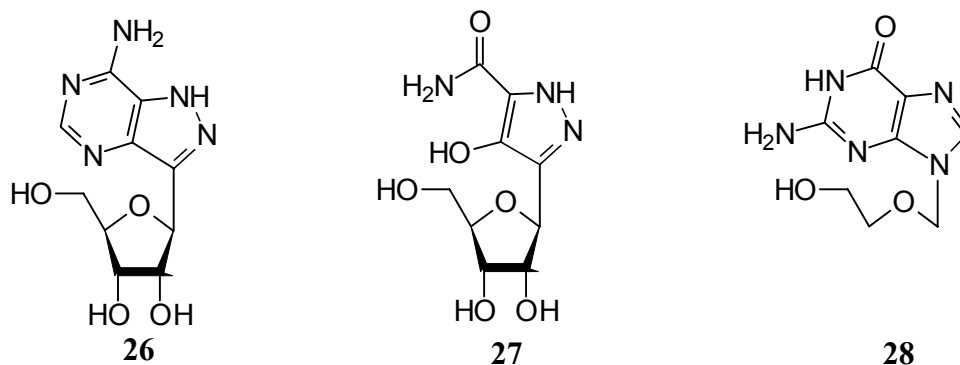
3 Perspektiven zur Nutzung von N-Heterocyclen mit hydrophilen Zuckersubstituenten

Die angestrebten Synthesen zur Transformation von Zuckern in N-Heterocyclen sollen Produkte liefern, die Substituenten wie perhydroxylierte Alkylketten oder intakte Glycosylreste tragen, d.h. vom Zucker eingebrachte Reste mit Eigenschaften wie Chiralität, Hydrophilie sowie biologische Aktivität und Abbaubarkeit.

3.1 Wirkstoffe aus Zuckern: *acyclo*-C-Nucleoside

Zucker haben bereits heute in zahlreichen Gebieten des Wirkstoff-design^[52] herausragende Fortschritte gebracht. Erinnerung sei nur an die Aminoglycosid-Antibiotica oder die Antikoagulantien vom Heparin-Typ. In der Kombination eines Zuckers mit

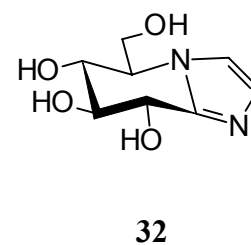
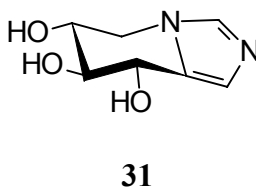
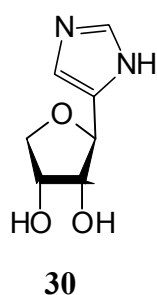
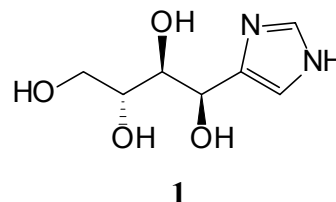
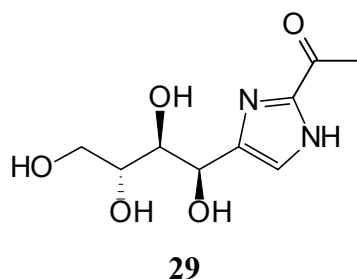
heterocyclischen Einheiten sind insbesondere die Nucleoside zu nennen. Natürlich vorkommende C-Nucleoside^[53] wie Formycin (**26**) und Pyrazofurin (**27**) die starke antibakterielle antivirale und antitumor Eigenschaften zeigen, führten in den letzten Jahren zu intensiver Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet.^[54]



Die Tatsache, daß das Vorliegen einer vollständigen Riboseeinheit nicht essentiell für die Wirkung von Nucleosiden ist, zeigt sich im Acyclovir (**28**), einem stark antiviral wirkenden Medikament, das klinisch zur Bekämpfung von Herpesviren eingesetzt wird.^[55] Diese Erkenntnis führte dazu, daß zahlreiche *acyclo*-Nucleoside^[56] mit offenkettigen Zuckerfragmenten in großer Diversität dargestellt wurden. Zur Erhöhung ihrer biologischen Aktivität, ihrer Selektivität, aber auch zur Verringerung ihrer Toxizität, wurden Variationen des heterocyclischen Aglycons sowie des Glycon-Teils durchgeführt. Dadurch ist der Begriff der *acyclo*-C-Nucleoside heute sehr weit gefaßt, so daß alle Arten von N-Heterocyclen mit aus Zuckern stammenden Resten darunter fallen.^[57]

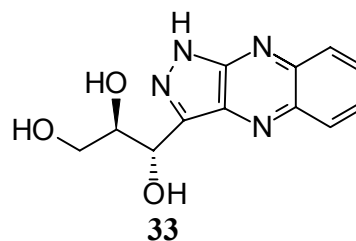
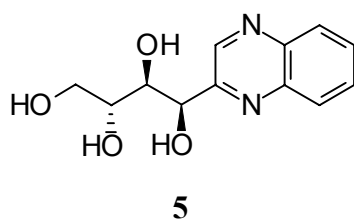
Insbesondere den Imidazol-Nucleosiden kommt besonderes Interesse zu. So besitzt das 2-Acetyl-tetrahydroxybutyl-imidazol **29**, das in geringen Anteilen im Caramelfarbstoff gefunden wird,^[58] die Fähigkeit, die Lymphocytenzahl^[59] zu verringern, wodurch es immunsuppressiv^[60] wirkt. Außerdem ist es in der Lage, eine induzierte Ausbildung von Diabetes bei Versuchstieren zu verhindern.^[61] Synthetisch ist **29** *via* D-Glucoson,^[62] D-Glucosamin^[63] oder aus Nicht-Kohlenhydraten^[64] zugänglich. Tetrahydroxybutylimidazole wie **1** sind auch aus synthetischer Sicht interessant. So erlauben sie die Cyclisierung zu Erythrofuransyl-C-Nucleosiden des Typs **30**.^[65]

Aber auch *Imidazo*-annelierte Azazucker wie z.B. das Tetrahydropyridoimidazol **31**^[66] sind aus dem Imidazol **1** zugänglich.



Tetrahydropyridoimidazole wie **31** und **32** sind sehr starke Glycosidaseinhibitoren und daher aus pharmakologischer Sicht zur Behandlung von Diabetes oder AIDS aussichtsreich.^[68]

Biologische Aktivität von *acyclo*-C-Nucleosiden des Chinoxalin-Typs wurden bisher zwar nicht bekannt, jedoch ermöglichen Chinoxaline des Typs **5** den Zugang zu biologisch wirksamen Pyrazolo[3,4-*b*]chinoxalinen wie **33**.^[69] Diese auch als Flavazole bezeichnete Heterocyclenklasse besitzt potentielle antibakterielle, fungizide sowie cytostatische Eigenschaften.^[70] Intensive Untersuchungen der Bioaktivität von von Monosacchariden abgeleiteten Flavazolen wird allerdings oft limitiert durch ihre extrem schlechte Wasserlöslichkeit.



Außer der beschriebenen intrinsischen Wirkstoffeigenschaften von Zuckersubstituierten Heterocyclen, die die Pharmakodynamik* beeinflussen, können durch Anbindung von hydrophilen Substituenten, wie Zuckerfragmenten an einen Wirkstoff, auch die pharmakokinetischen* Eigenschaften positiv beeinflusst werden.

3.2 Solubilisation von Wirkstoffen

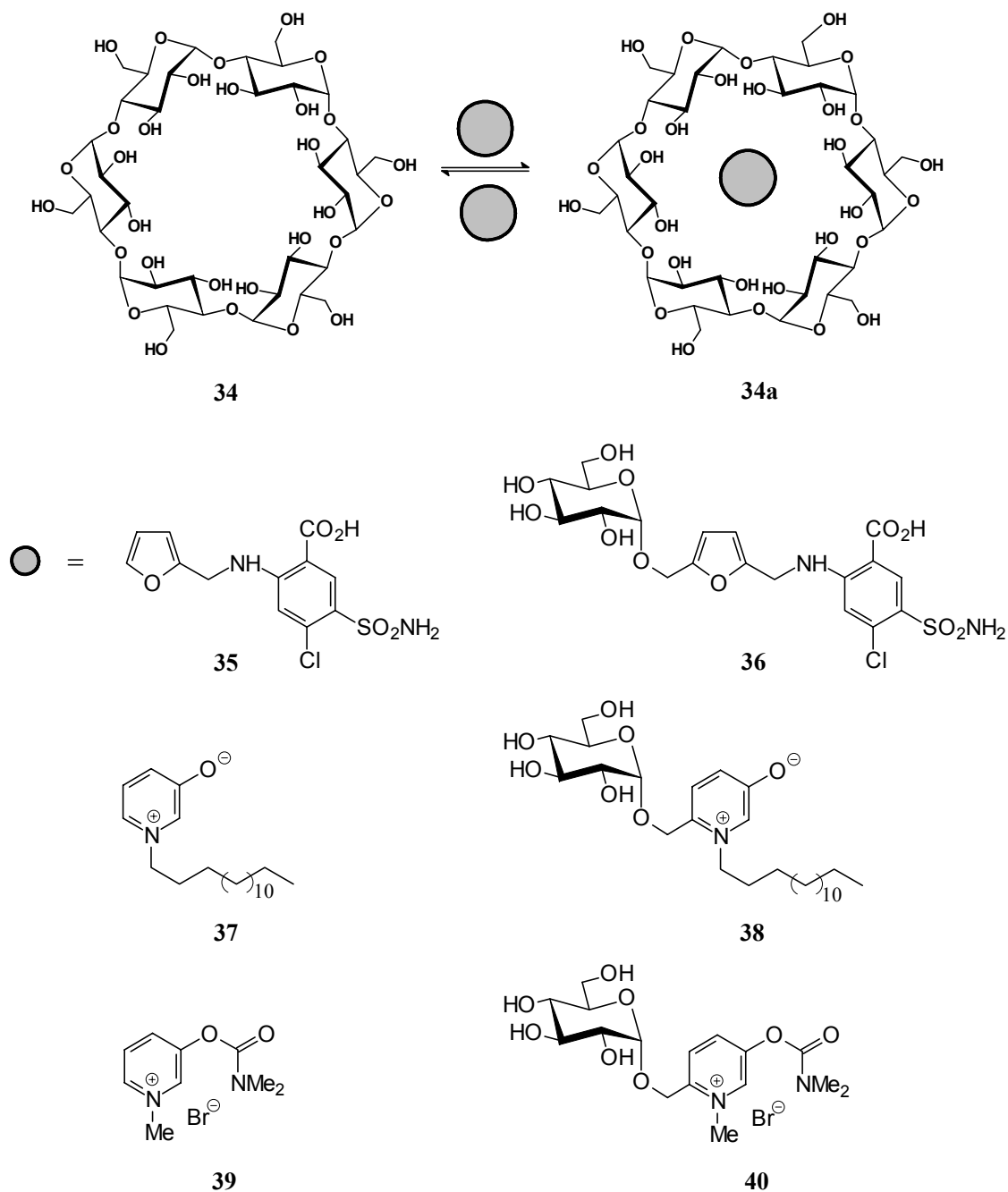
Ein großer Anteil der synthetisch erzeugten Wirkstoffe enthalten heterocyclische Strukturen. Ein nicht zu vernachlässigendes Problem bei der Applikation von Medikamenten ist ihre Solubilisation.^[71] Die Löslichkeit bzw. die Hydrophilie eines Wirkstoffes bestimmt maßgeblich seine Pharmakokinetik und damit seine Bioverfügbarkeit.*^[72]

Zahlreiche Medikamente müssen zur Applikation solubilisiert werden. Neben physikalischen Methoden, bei denen Emulgatoren und Cosolventien^[71] Verwendung finden, werden auch Zucker zur Solubilisation eingesetzt. Häufig werden Cyclodextrin-Einschlußverbindungen^[73] (**34** → **34a**) der Wirkstoffe erzeugt und dadurch die Löslichkeit beträchtlich gesteigert. Beispielsweise kann die Löslichkeit des Schleifendiuretikums Furosemid (**35**)^[72] durch Komplexierung mit einem Cyclodextrinderivat um das 24-fache gesteigert werden.^[74]

Einen stärkeren Solubilisationseffekt erreicht man durch chemische Derivatisierung von Wirkstoffen mit polaren Gruppen. Ähnlich wie bei der Salzbildung können hier Erhöhungen der Löslichkeit bis zu einem Faktor 1000 erreicht werden, während die Komplexierung mit Cyclodextrinen maximal eine 100-fache Erhöhung der Löslichkeit ergibt.^[75]

Auch mit Zuckerresten ausgestattete Wirkstoffe zeigen ein extrem verbessertes Löslichkeitsverhalten. Beispielsweise ist ein Glucosyloxymethyl-Analogon des Furosemids **36**^[76], ausgehend von GMF (**20**) zugänglich, im Vergleich zu Furosemid (**35**) deutlich besser löslich.

* Pharmakodynamik = Art der Wechselwirkung eines Wirkstoffes mit dem spezifischen Zielsystem. Pharmakokinetik = Verteilung des Medikamentes im Organismus. Bioverfügbarkeit = Anteil des Wirkstoffes, der den Wirkort erreicht.



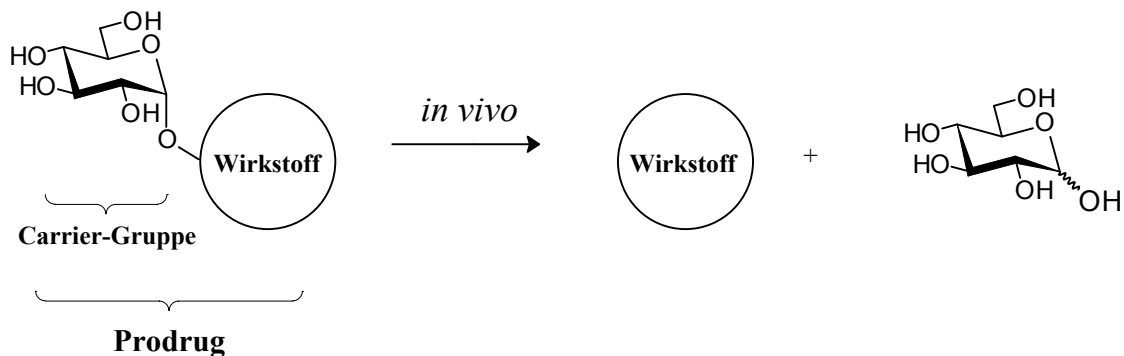
Außer dem Furosemid-Analog **36** wurden noch weitere glycosyloxymethyl-substituierte Wirkstoffe ausgehend von GMF (**20**) erhalten. Dem quaternären Pyridiniumsalz Dobendan[®] (**37**),^[77] das als Bakteriostatikum^[78] eingesetzt wird, wurde das strukturverwandte GMF-derivierte Produkt **38**^[79] zur Seite gestellt. Auch zum Cholinesterase-Inhibitor Pyridostigminbromid^[80] (Mestinon[®], **39**) wurde ausgehend von GMF (**20**) ein Glucosyloxymethyl-substituiertes Analogon **40**^[51] dargestellt.

Mit ihren glycosidisch gebundenen Zuckerresten besitzen Wirkstoff-Analoga wie **36**, **38** und **40** noch weitere potentielle Einsatzmöglichkeiten aufgrund der Enzym labilität der glycosidischen Bindung.

3.3 Gezielte Therapie mit glycosidisch gebundenen Wirkstoffen

Wirkstoffe, die glycosidisch gebundene Zuckersubstituenten tragen, besitzen außer ihrer erhöhten Hydrophilie und damit Löslichkeit, welche die Resorption und Bioverfügbarkeit bestimmt, weitere strukturbedingte Vorteile.

Im Enzymsystem des menschlichen Körpers kann die glycosidisch gebundene Zuckereinheit (Carrier-Gruppe) abgespalten werden, um dann den eigentlich aktiven Wirkstoff frei zu setzen. Dieser Ansatz, bei dem Wirkstoffe chemisch modifiziert appliziert werden, um dann im Körper in ihre eigentlich wirksame Form umgewandelt zu werden, bezeichnet man als Prodrug-Konzept.^[81]



Schema 2. Das Prodrug-Konzept am Beispiel eines Wirkstoffes mit α -glucosidisch gebundener Carrier-Gruppe

Die Verfolgung einer Prodrug-Strategie im Wirkstoffdesign kann mehrere Zielsetzungen erfüllen. Außer der positiven Beeinflussung von Löslichkeit, Resorption und Verteilung, Verringerung von Toxizität und Erhöhung der Patientenakzeptanz ist hier in erster Linie die Wirkortspezifität zu nennen.

Die durch Anbindung einer Zuckereinheit solubilisierten Wirkstoffe können oral verabreicht werden. Hydrophile Substanzen können jedoch die Membranen in der Darmschleimhaut nicht durchdringen. Das bakterielle Glycosidase-System des Kolon (Dickdarm) ist jedoch in der Lage, den Wirkstoff von der hydrophilen Zucker-Carrier-Gruppe zu trennen; der Wirkstoff kann nun resorbiert werden. Mit glycosidisch gebundenen Zuckern als Carriergruppen können Wirkstoffe also gezielt zu gewissen Darm-arealen gebracht werden, um dort ihre Wirkung zu entfalten.^[82] Werden z.B. Corticosteroide oral verabreicht, erreichen nur etwa 1 % das Kolon, während

β -Glycoside der Wirkstoffe zu über 60 % zum Dickdarm gelangen, um dort in ihre wirksame Form umgewandelt zu werden.^[83]

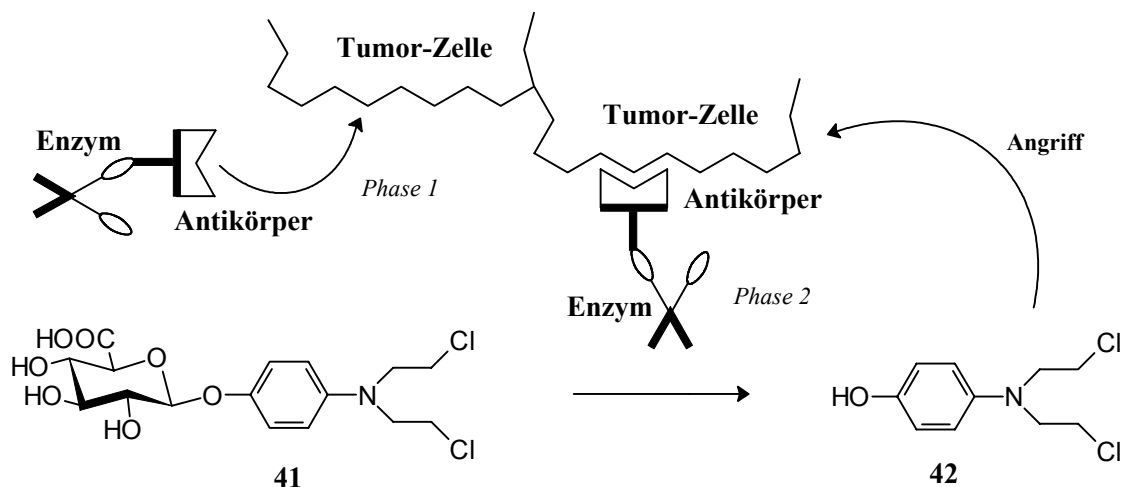
Nun ist nicht nur die Lenkung eines Wirkstoffes zu einem bestimmten Wirkort durch seine Hydrophilie möglich. Wirkort-Spezifität kann auch durch Nutzung der spezifischen Enzym-Systeme einzelner Organe oder Gewebe erreicht werden.

Herrscht in einem bestimmten Organ oder Gewebe eine besonders hohe Konzentration von Enzymen oder kommen dort ganz bestimmte Enzyme vor, die die an das Prodrug gebundene Carrier-Gruppe abspalten, so wird auch eine besonders hohe Wirkstoffkonzentration an diesem Wirkort erreicht.

Diese gewünschte Wirkort-Spezifität ist speziell im Rahmen der Chemotherapie zur Bekämpfung von Krebszellen wichtig, um die Schäden am Gesamtorganismus so gering wie möglich zu halten. Auf diesem Gebiet erscheinen Glycoside von Cytostatika aussichtsreich.

Durch eine gezielte Erhöhung der Enzymkonzentration am Tumor ist es möglich, Carrier-gebundene Cytostatika gezielt an ihrem Wirkort in ihre aktive Form umzuwandeln.

Zu diesem Zweck werden tumorspezifische Antikörper verwendet, an die bestimmte Enzyme, z.B. Glycosidasen, Galactosidasen und andere gebunden werden. Dieses Antikörper-Enzym-Konjugat wird den Patienten verabreicht und akkumuliert an der Tumoroberfläche (Phase 1). Nun kann das glycosidisch gebundene Cytostaticum verabreicht werden, um direkt am Tumor den eigentlich zelltoxischen Wirkstoff freizusetzen (Phase 2).



Schema 3. Prinzip der gezielten Antikörper Prodrug Therapie (ADEPT)

Im Schema 3 ist dieser als Antibody-directed Enzyme Prodrug Therapie (ADEPT)^[84] bezeichnete Therapieansatz verdeutlicht. Außer Antikörper-Enzym-Konjugaten sind auch katalytische Antikörper zur Prodrug-Aktivierung eingesetzt worden.^[85]

Nach Ausbildung des Immunokonjugats (Phase 1) kann das Prodrug-Chemotherapeutikum wie z.B. das β -Glucuronat **41** eines N-Lost Cytostatikums **42** verabreicht werden, das im Vergleich zu **42** eine um 150-fach geringere Toxizität^[86] aufweist; es wird am Tumor von einem Enzym, in diesem Fall eine β -Glucuronidase, gespalten und der Wirkstoff kann den Tumor zerstören, ohne Globalschäden zu verursachen.

Mit der Überführung von Zuckern in Heterocyclen ergeben sich eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten in Industrie und Technik. Speziell als Wirkstoffe erscheinen sie interessant, wobei Verbindungen, die eine glycosidisch gebundene Zuckereinheit tragen, besonders erstrebenswert erscheinen. Diese Zuckereinheiten können zur Solubilisation, zum „Wirkstoff-Targeting“ sowie zur biologischen Erkennung beitragen.

Die angestrebten Produkte eröffnen daher ein weites Feld für weitere anwendungsorientierte Forschung.

4 Disaccharid-phosphate: Biologische Rolle, ihre Zugänglichkeit und ihre Charakterisierung

Phosphorylierte Zucker sind wichtige biologische Zwischenprodukte in der Verstoffwechslung von Sacchariden. Bakterien des Mund-Rachen-Raums vom Streptococcus-Typ wie *S. mutans*^[87] und *S. sobrinus*^[88] sowie viele andere Mikroorganismen wie *Lactococcus lactis*,^[89] *Bacillus subtilis*,^[90] *Fusobacterium mortiferum*,^[91] *Escherichia coli*^[92] und *Klebsiella pneumoniae*^[93] transportieren Saccharose, indem sie die O-6-Position der Glucose-Einheit (Saccharose, **17** → Saccharose-6P, **45**) phosphorylieren. Diese Phosphorylierung erfolgt durch ein Phosphoenolpyruvat-abhängiges Zucker-Phosphotransferase-System (PEP: PTS).^[94] Nach Hydrolyse der glycosidischen Bindung von Saccharose-6P (**45**) zu Glucose-6P und Fructose durch Saccharose-6-phosphat-hydrolase (S6PH)^[95] können diese Produkte *via* Embden-Meyerhoff Weg^[96] zu Milchsäure abgebaut werden, worauf die Kariogenität von Saccharose beruht.

Andere α -Glucosyl-fructosen wie Trehalulose (**43**), Turanose (**47**), Maltulose (**49**), Leucrose (**51**) und Isomaltulose (**18**) werden von im Oral-Raum vorkommenden Enzymen nicht verstoffwechselt.^[97] Hierauf beruht die potentielle Möglichkeit, die durch enzymatische Transglucosidierung technisch zugänglichen α -D-Glucopyranosyl-fructosen Isomaltulose (**18**) und Leucrose (**51**) als nicht kariogene Saccharose-Ersatz-Süßungsmittel zu verwenden.^[98]

Die Zugänglichkeit phosphorylierter Zucker, die wichtige Biochemikalien darstellen, ist schwierig. Einige können aus natürlichen Quellen oft in geringen Mengen und unter großem Aufwand isoliert werden.^[99] Chemische Synthesen selektiv phosphorylierter Disaccharide erfordern eine aufwendige und langwierige Schutzgruppenchemie.^[100] Die Phosphorylierung von Disacchariden durch Eindampfen in Phosphatpufferlösungen liefert komplexe Produktgemische und erfordert aufwendige Trennoperationen.^[101]

Regioselektiv im terminalen α -D-Glucosyl-Rest phosphorylierte Disaccharide wie Saccharose-6P (**45**) und Maltose-6'P (**57**) wurden bereits über das zuvor erwähnte PEP-abhängige Phosphoryltransferase-System in permeabilisierten Zellen von *S. mutans*^[102] und *F. motiferum*^[103] biosynthetisiert.

Die Tatsache, daß *Klebsiella pneumoniae* als bisher einzig bekannter Mikroorganismus in der Lage ist, nicht nur Saccharose (**17**), sondern auch die fünf Verknüpfungsisomeren

α -D-Glucosylfructosen Trehalulose (**43**), Turanose (**47**), Maltulose (**49**), Leucrose (**51**) und Isomaltulose (**18**) sowie die α -D-Glucosyl-glucosen Trehalose (**54**), Maltose (**56**) und Isomaltose (**59**) ebenso wie Maltitol (**61**) *via* Phosphorylierung zu verstoffwechseln, führte zu der Möglichkeit, die Monophosphate dieser Disaccharide erstmals zu erhalten.^[104] Die Realisierung dieser Möglichkeit wurde von der mikrobiologischen Arbeitsgruppe um J. Thompson am National Institute of Health in Bethesda vorgenommen, wodurch diese Disaccharid-monophosphate in Mengen um 100 mg verfügbar wurden.^[104]

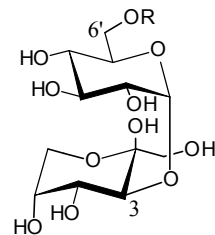
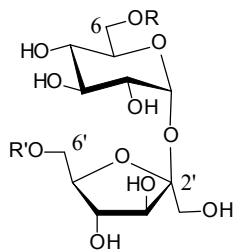
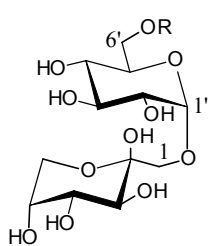
Die Isolation von Glucose-6P nach saurer Hydrolyse der isolierten Phosphate und FAB-Negative-Ionen-Massenspektrometrie deuten darauf hin, daß es sich bei den Verbindungen um die regioselektiv an O-6 der α -Glucosyl-einheit phosphorylierten Monophosphate der entsprechenden Disaccharide handelt. Ein eindeutiger Strukturbeweis stand bislang allerdings noch aus.

Schema 4 stellt die verwendeten und von *Klebsiella pneumoniae* biosynthetisierten phosphorylierten Disaccharid-Phosphate in ihrer vermuteten Struktur bezüglich Ring-Halbacetalform und anomeren Konfiguration^a unter Berücksichtigung ihrer korrekten Nomenklatur^[105] dar.^b

Es lag nahe, den Strukturbeweis NMR-spektroskopisch anzutreten, wobei allerdings nur für die 6-Phosphate von Saccharose (**17**),^[100b] Trehalose (**54**)^[100a] und Lactose^[106] eindeutige NMR-Daten vorliegen und zum Vergleich herangezogen werden können. Dabei wird die Tatsache genutzt, daß die Umwandlung einer OH-Funktion zu einem Phosphatester zu einer signifikanten Tieffeldverschiebung der den Phosphatester-Gruppierungen benachbarten Protonen sowie C-Atome führt. Der Rest der Atome erfährt nahezu keine diesbezügliche Beeinflussung wodurch ein Vergleich der chemischen Verschiebungen bei Disacchariden und den entsprechenden Phosphaten die Position der Phosphorylierung eindeutig festlegen sollte. Dies galt es durch NMR-spektroskopische Untersuchungen in dieser Arbeit zu bestätigen.

^a Die bevorzugte Ring-Halbacetal Form (furanoid oder pyranoid) und die anomere Konfiguration sollte im Disaccharid und entsprechendem Phosphat übereinstimmen, da Phosphorylierung im nicht-reduzierenden Zuckerende sicher keinen wesentlichen Einfluß auf die Tautomerernteilung hat.

^b Die Regeln der IUPAC-Nomenklatur fordern, daß in reduzierenden Zuckern Substituenten im nicht-reduzierenden Zuckerteil mit einem Strich versehen werden. Dagegen hat in nicht-reduzierenden α -Glucosiden wie Saccharose, Trehalose oder Maltitol der Glucose-Rest Vorrang und wird daher nicht mit Strichen versehen.

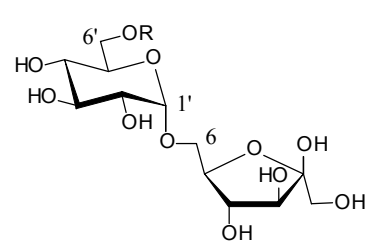
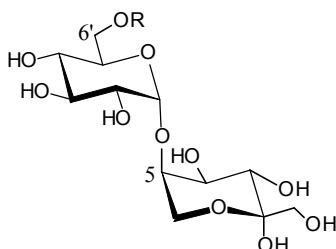
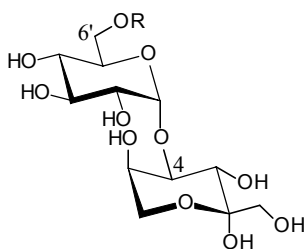
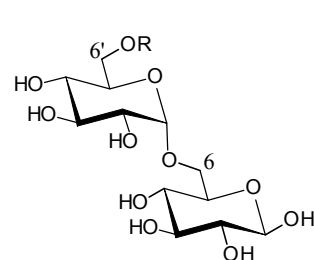
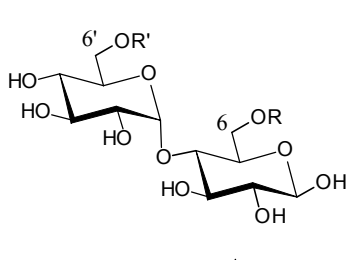
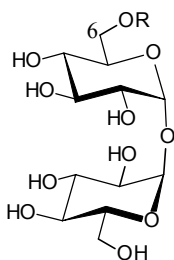
43 β -*p*-Trehalulose (R = H)44 β -*p*-Trehalulose-6'P (R = P)

17 Saccharose

45 Saccharose-6P

46 Saccharose-6'P*

	R	R'
17 Saccharose	H	H
45 Saccharose-6P	P	H
46 Saccharose-6'P*	H	P

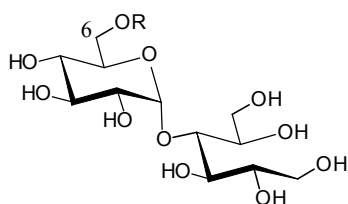
47 β -*p*-Turanose (R = H)48 β -*p*-Turanose-6'P (R = P)49 β -*p*-Maltulose (R = H)50 β -*p*-Maltulose-6'P (R = P)51 β -*p*-Leucrose (R = H)52 β -*p*-Leucrose-6'P (R = P)18 β -*f*-Isomaltulose (R = H)53 β -*f*-Isomaltulose-6'P (R = P)

54 Trehalose (R = H)

55 Trehalose-6P (R = P)

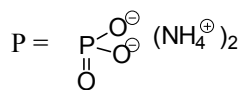
56 β -Maltose57 β -Maltose-6'P58 β -Maltose-6,6'P₂*

	R	R'
56 β -Maltose	H	H
57 β -Maltose-6'P	H	P
58 β -Maltose-6,6'P ₂ *	P	P

59 β -Isomaltose (R = H)60 β -Isomaltose-6'P (R = P)

61 Maltitol (R = H)

62 Maltitol-6P (R = P)



Schema 4: Formeln der Disaccharide und ihre biosynthetisierten (*Klebsiella pneumoniae*) 6- bzw. 6'-Phosphate in ihrer bevorzugten Ring-Halbacetal-Form und anomeren Konfiguration unter der Annahme, daß die Phosphorylierung keinen Einfluß hierauf nimmt. NMR-spektroskopischer Beweis dieser Strukturen galt es zu führen.

* Saccharose-6'P (46) und β -Maltose-6,6'P₂ (58) wurden nicht von *Klebsiella pneumoniae* biosynthetisiert, sondern als Vergleichsverbindungen herangezogen.

5 Problemstellung

In Anbetracht einer versiegenden Quelle fossiler Rohstoffe ist die Erschließung alternativer Ressourcen für die Chemische Industrie von immenser Bedeutung. Besonders die im Überfluß jährlich nachwachsenden Kohlenhydrate gilt es technisch nutzbar zu machen. Dabei besteht hinsichtlich der Umwandlung des Kohlenhydratgerüsts in andere Stoffklassen noch ein großer Bedarf an grundlegender, systematischer Forschung.

So existieren bislang nur wenige, kurze und einfache Reaktionssequenzen, die N-Heterocyclen aus Zuckern zugänglich machen. Dabei sind gerade von Produkten, die ein heterocyclisches Ringsystem mit hydrophilem Zucker-Substituenten vereinigen, zahlreiche positive Eigenschaften, wie Wasser-Löslichkeit, biologische Abbaubarkeit, physiologisches Verhalten und biologische Wirkung, zu erwarten. Vor diesem Hintergrund galt es folgende Ziele zu verfolgen:

- Umwandlung des Hydroxymethylfurfurals (HMF, **12**) und dem α -Glucosyl-Analogen GMF (**20**) in Synthesebausteine, die den Zugang zu einer Vielzahl von Heterocyclen eröffnen.
- Überführung der aus GMF (**20**) generierten Synthesebausteine in Heterocyclen mit intakten Glucosesubstituenten, und damit Aufzeigen von neuartigen Reaktionswegen zu Substanzen, die speziell für den Wirkstoffbereich herausragende Eigenschaften aufweisen sollten, so insbesondere als Agrochemikalien relevante Verbindungen des Pyridazin und Pyridazinone-Typs, sowie pharmakologisch bedeutsame Imidazole, Benzodiazepine und Benzothiazepine.
- Umwandlung von reduzierenden Zuckern in *acyclo*-C-Nucleoside vom Imidazol und Chinoxalin-Typ. Insbesondere durch Einsatz von verschiedenartigen Disacchariden sollten *acyclo*-C-Nucleoside mit variablem Glycosylierungsmuster generiert werden.

Im Rahmen der Aufklärung des Biosynthesemechanismus der Verstoffwechslung verschiedener Disaccharide durch das Bakterium *Klebsiella pneumoniae* war ein weiteres Ziel dieser Arbeit die:

- NMR-spektroskopische Strukturaufklärung von durch enzymatische Phosphorylierung erhaltenen Disaccharid-Phosphaten.

II Ergebnisse

1 Zur Überführung von Zuckern abgeleiteter Furfurale in 1,4-Dicarbonyl-Synthesebausteine

Mit der Überführung von mit OH-Gruppen, hochfunktionalisierten Zuckern wie D-Xylose, D-Fructose und Isomaltulose (**18**) in Furfural (**19**), 5-Hydroxymethylfurfural (HMF, **12**) und α -Glucosyloxymethylfurfural (GMF, **20**) ist es in äußerst effizienter Weise möglich, die Kluft zwischen Kohlenhydratchemie und der Chemie der Heterocyclen zu überwinden. Das Furan-Ringsystem ist ein vielseitig eingesetztes Intermediat in der organischen Chemie,^[48] da vielfältige Synthesestrategien zur Freisetzung der zugrundeliegenden 1,4-Dicarbonylfunktionalität durch oxidative Ringöffnung bestehen.^[47] Dabei existiert eine beträchtliche Variabilität der dabei erzeugten 1,4-Dicarbonylverbindungen, die durch die Art der Furansubstituenten, Oxidationsmethodik, sowie Reaktionsbedingungen, wie Temperatur und Lösungsmittel, beeinflussbar ist.

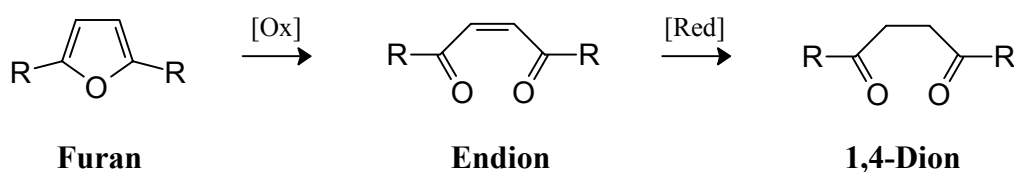
Diese Tatsachen machen es um so verwunderlicher, daß die bisher erarbeitete Folgechemie von HMF (**12**)^[37-39] und GMF (**20**)^[46b] sich hauptsächlich auf Derivatisierungen der Aldehyd-Gruppe beschränkt.

Die wenigen Ausnahmen, in denen Ringkonversionen an HMF (**12**)^[50] bzw. GMF (**20**)^[51] durchgeführt wurden, lassen nur andeutungsweise das synthetische Potential erkennen, das sich aus der Nutzung dieser Furfural-Synthesebausteine als Industrierohstoff ergeben könnte.

Mit dem angestrebten Ziel N-Heterocyclen zu erzeugen, ist es zunächst fundamental wichtig, ein Arsenal von cyclisierungsfähigen Dicarbonylverbindungen zu generieren. Vor diesem Hintergrund war es erforderlich, die oxidative Ringöffnung auf HMF- und GMF-Derivate anzuwenden bzw. die Variabilität der Methodik zu verbreitern.

1.1 Effiziente Darstellung von 1,4-Diketonen aus Hydroxymethylfurfural (HMF)

Der prinzipiell kürzeste Weg vom Furan-System zu 1,4-Diketoverbindungen ist durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz möglich.



Schema 5: Oxidations-Reduktions-Sequenz zur Überführung von Furanen in 1,4-Diketone

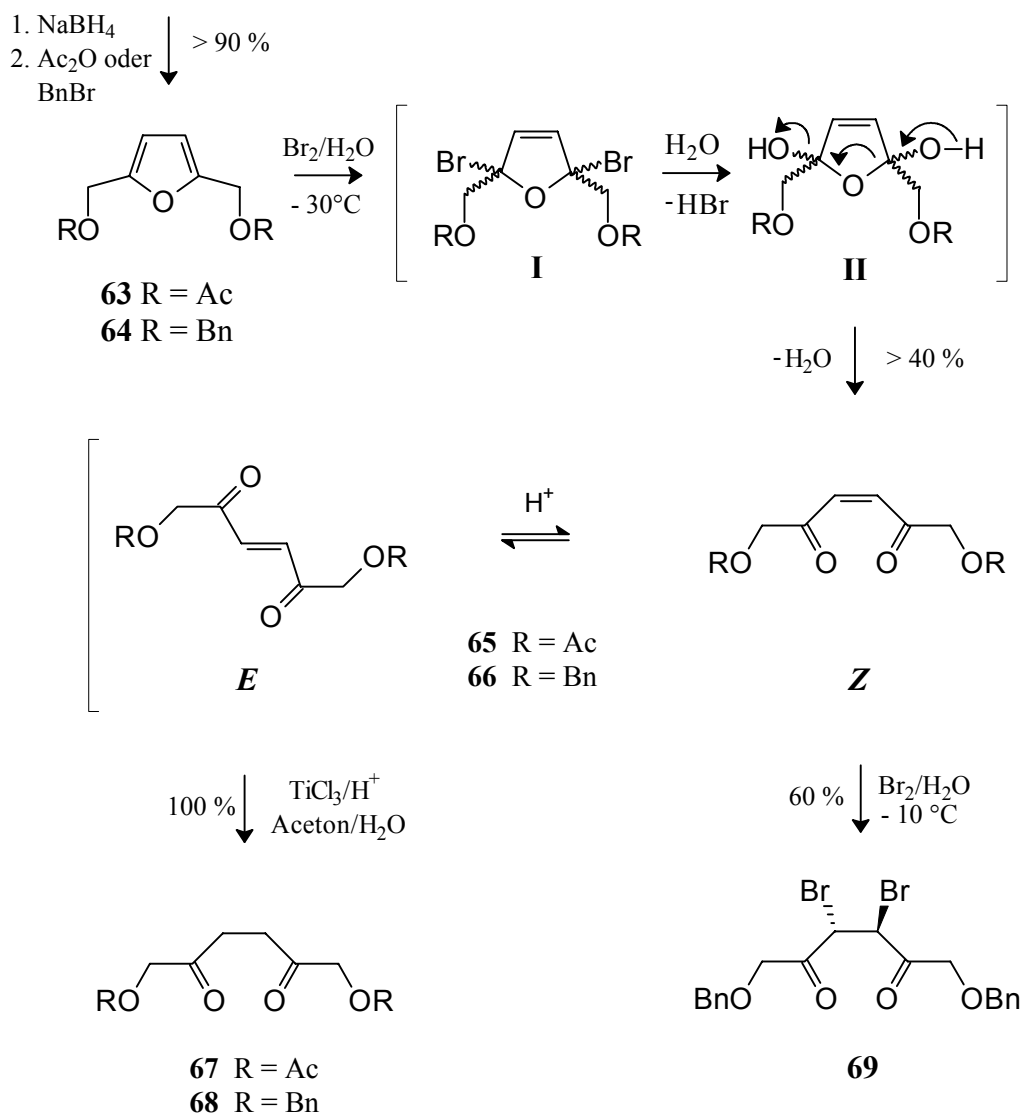
So sollte oxidative Öffnung des Furan-Ringsystem und anschließende Reduktion der generierten Endione in nur 2 Stufen die gesättigten 1,4-Diketone liefern. Diesen prinzipiell vorgezeichneten Weg galt es nun auf HMF (**12**) als Modellsystem anzuwenden.

- (1) Zu diesem Zweck wurde HMF (**12**) durch NaBH₄-Reduktion und anschließende Acetylierung bzw. Benzylierung nach Standardverfahren in die literaturbekannten geschützten 2,5-Dihydroxymethylfurane **63**^[107] und **64**^[108] übergeführt. Somit sind Substrate zur angestrebten oxidativen Ringöffnung (Furan → Endion) in sehr guter Ausbeute zugänglich.

Es sind zahlreiche Oxidationsverfahren zur Ringöffnung von Furanen literaturbekannt. So werden z.B. Halogene,^[109] Persäuren,^[110] Chromat(VI)^[111] oder Dimethyldioxiran^[112] verwendet. Zur Überführung von HMF (**12**), *via* Furane **63** und **64**, in Endione **65** und **66** war bei der Wahl des verwendeten Oxidationsmittels nicht nur die Machbarkeit, sondern insbesondere auch die Möglichkeit einer eventuellen technischen Umsetzung zu berücksichtigen, d.h. das verwendete Oxidationsmittel sollte preiswert und geringen technischen Aufwand erfordern. Auch sollte es so schonend sein, daß bei Übertragung der Synthesesequenz auf GMF (**20**), zum einen die verwendeten Schutzgruppen aber auch die vorhandene säurelabile glycosidische Bindungen, unangetastet bleiben.

- (2,3) Die Wahl fiel dabei auf Brom in Wasser als Oxidationsmittel.^[109a] Durch Umsetzung der Furane **63** sowie **64** in wäßrigem Aceton mit Brom bei -30 °C erfolgt oxidative Ringöffnung, wobei nach primärer 2,5-Bromaddition (**63**, **64** → **I**), Substitution durch Wasser unter HBr-Freisetzung zum Bis-Halbketal **II** erfolgt. Unter Eliminierung von Wasser folgt schließlich Ringöffnung zu den *Z*-Endionen *Z*-**65** bzw. *Z*-**66**. Die Säurekatalysierte Isomerisierung zu den thermodynamisch stabileren *E*-Endionen *E*-**65** und *E*-**66** verläuft innerhalb weniger Stunden nahezu quantitativ und ist dünnschichtchromatographisch zu verfolgen. Nach schonender Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum (T < 30°C) lassen sich die *E*-Endione in kristalliner Form erhalten.

HMF (12)



- (4) Wird die oxidative Ringöffnung **64** → **66** bei höherer Temperatur (-10°C) und mit zwei Äquivalenten Brom durchgeführt, so erfolgt weitere Bromaddition an die Endion-Doppelbindung (**66** → **69**). Die Bromaddition ist dabei schneller als die Isomerisierung **Z-66** → **E-66**, so daß ausschließlich das *threo*-Dibromid **69** in 60proz. Ausbeute nach Umkristallisation erhalten wird.

Erste Versuche zur heterogen katalytischen Hydrierung der Endion-Doppelbindung (**65** → **67**, **66** → **68**) zeigten sehr schnell, daß hierbei sowohl die Carbonylgruppen als auch die Benzylether-Schutzgruppen nicht stabil sind, so daß nach besseren Methoden gesucht werden mußte.

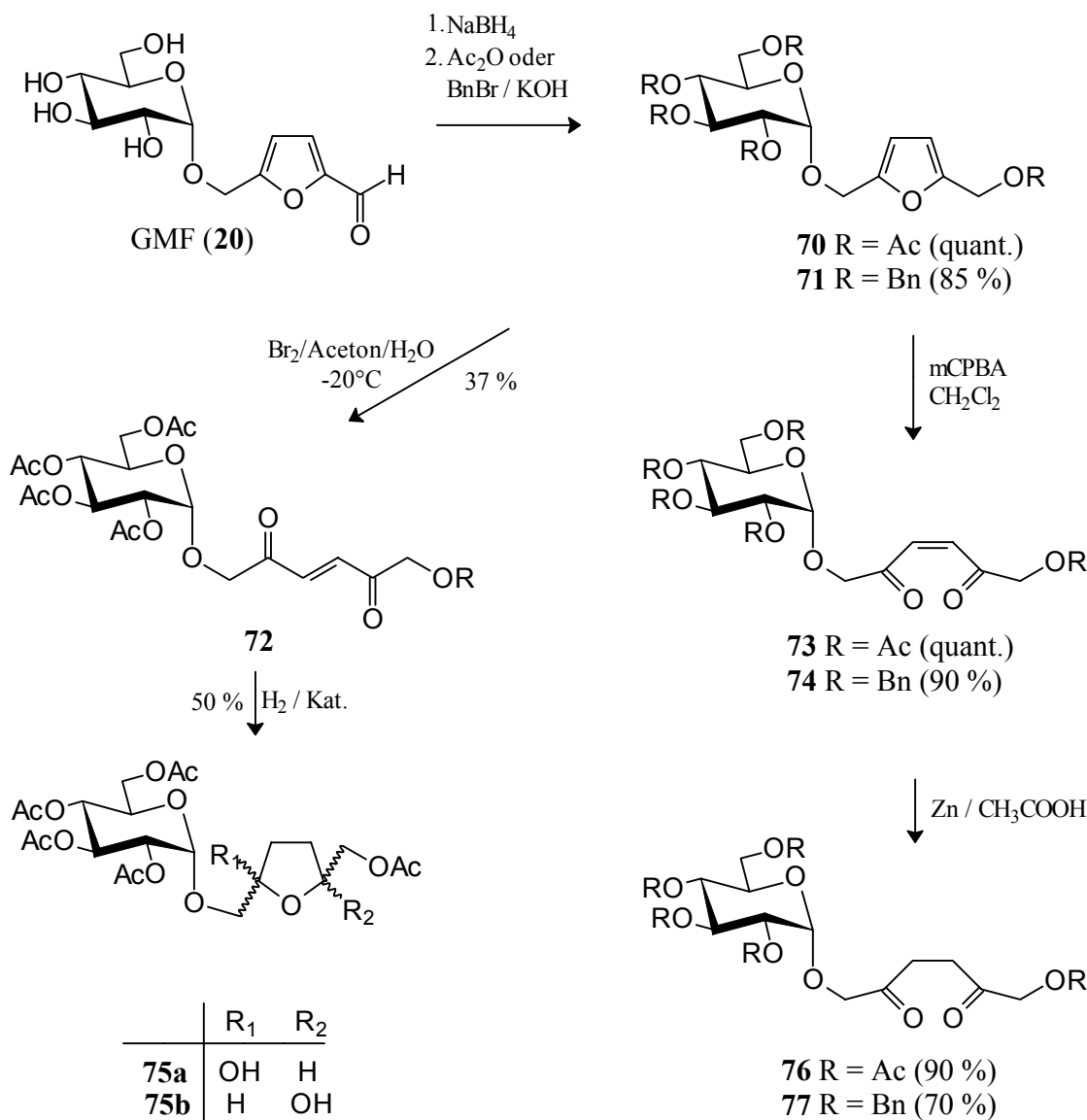
Zur selektiven Reduktion der Doppelbindung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen sind zahlreiche Verfahren literaturbekannt.^[113]

- (5, 6) Mit TiCl_3 in salzsaurer Lösung und Aceton^[113c] als Lösungsmittel wurde ein sehr effizientes Reduktionssystem gefunden, denn die Überführung der Endione **65** und **66** in die gesättigten 1,4-Diketone **67** und **68** ist in nur wenigen Minuten abgeschlossen und erfordert keine weitere Reinigungsstufe. Die Produkte werden nach extraktiver Aufarbeitung in reiner Form sirupös erhalten.

Somit ist es erstmals möglich die Diketone **67** und **68** in nur vier Stufen ausgehend von HMF (**12**) zu erzeugen, womit ein alternativer Reaktionspfad zu den Bausteinen **67** und **68** geschaffen wurde, deren Generierung bislang eine 5- bzw. 6-stufige Reaktionssequenz erforderte.^[79]

1.2 Überführung von α -D-Glucosyloxymethylfurfural (α -GMF) in 1,4-Diketone

Aufgrund des verstärkten Interesse an glycosidisch gebundenen Synthesebausteinen war es nötig, die am HMF (12) erarbeitete Oxidations-Reduktions-Sequenzen auf α -GMF (20) zu übertragen.



- (7) Analog zum HMF (12) wurden durch NaBH_4 -Reduktion und anschließende Peracetylierung bzw. Perbenzylierung zunächst die Furane 70^[79] und 71 dargestellt.
- (8) Die oxidative Ringöffnung 70 \rightarrow 72 mit Brom in wäßrigem Aceton bei -30°C verlief allerdings nur in der bescheidenen Ausbeute von 37 %.
- (9, 10) Durch alternative Verwendung von trockener *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) in abs. Dichlormethan als Oxidationsmittel konnte die oxidative Ringöffnung (70, \rightarrow 73,

71 → **74**) auf nahezu quantitative Ausbeute gesteigert werden. Da eine sauerkatalysierte Isomerisierung in dem verwendeten wasserfreien Medium Dichlormethan nicht möglich ist, werden die Endione **73** und **74** ausschließlich in ihrer *Z*-konfigurierten Form erhalten.

- (11) Die selektive Reduktion der Endion-Doppelbindung ist auch bei den GMF-derivierten Endionen nicht einfach möglich. Versuche zur heterogen katalytischen Hydrierung von **72** mit Katalysatorsystemen verschiedener Reaktivität (Raney-Nickel, Raney-Nickel/Eisessig, Lindlar-Katalysator) führten auch bei niedrigen Temperaturen stets zu einer teilweisen Reduktion der Carbonyl-Gruppen. Dabei erfolgte nach Hydrierung der C=C-Doppelbindung und einer der Carbonylfunktionen sofortige intramolekulare Acetalisierung (→ **75**), so daß die zweite Ketogruppe vor Reduktion geschützt ist. Die Carbonylfunktionen unterscheiden sich dabei bezüglich ihrer Hydriergeschwindigkeiten nicht, wodurch ein nicht trennbares Gemisch der regioisomeren Tetrahydrofurane **75 a** und **75 b** erhalten wurde.

Die Übertragung der an HMF-derivierten Endionen exzellent verlaufenden Reduktion mit TiCl_3 -Lösung (**65** → **67**, **66** → **68**) auf die von GMF abgeleiteten Endione **73** und **74** war nicht uneingeschränkt möglich. Die Ausbeuten blieben hier weit unter 20 %.

- (12, 13) Quantitative Ausbeuten konnten dagegen bei Reduktion mit Zink unter Verwendung von trockenem Eisessig als Reaktionsmedium erhalten werden.^[113a] Unter den wasserfreien Bedingungen in dem wenig nucleophilen Eisessig, der zudem weit geringere Polarität ($\epsilon = 6.15$) als Wasser ($\epsilon = 78.5$) aufweist, ist die α -glucosidische Bindung ausreichend hydrolysestabil, so daß trotz relativ langer Reaktionszeit von etwa 2 h keine Spaltung beobachtet wurde und die Produkte **76** und **77** in hoher Reinheit anfielen.

Mit der auf HMF (**12**) und GMF (**20**) angewandten Oxidations-Reduktions-Sequenz ist es möglich schutzgruppenunabhängig in nur 4 Stufen, *via* Endion **65**, **66** und **73**, **74** mit Gesamtausbeuten von 40 % (bezüglich HMF) und 60 % (bezüglich GMF) zu 1,4-Diketonbausteinen **67**, **68** und **76**, **77** zu gelangen. Damit wurde ein wesentlich effizienterer Zugang zu diesen Diketonen erreicht — verglichen mit dem Verfahren,^[79] das schutzgruppenabhängig in fünf- (Ac-Schutzgruppen) bzw. sechs-Stufen (Bn-Schutzgruppen) zu diesen Diketonen führt.

Es konnte aber auch gezeigt werden, daß die für den HMF-Fall erprobten Transformationen nur schwierig auf die analogen GMF-Derivate übertragen werden können. Da jedoch gerade mit intakten Zuckerresten versehene Synthesebausteine

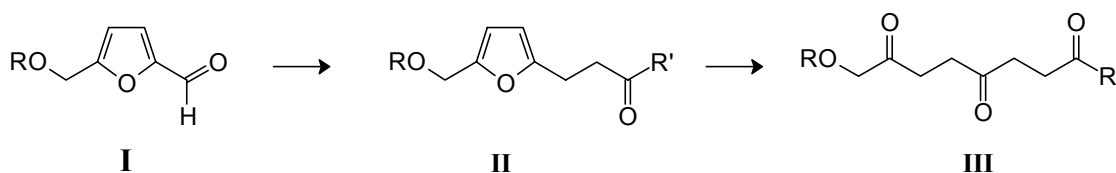
besonders interessant erscheinen, sollte im weiteren ausschließlich die Transformation von GMF (**20**) erarbeitet werden.

1.3 Versuche zur Darstellung glucosylierter Tricarbonyl-Verbindungen aus GMF

Nach der Erarbeitung eines Verfahrens zur Darstellung von 1,4-Diketoverbindungen aus GMF (**20**) durch oxidative Ringöffnung sollte diese Methodik auch zur Darstellung von Triketo-Verbindungen genutzt werden.

Hierzu galt es die folgende Synthesestrategie zu verfolgen. Durch C-C-Verknüpfungsreaktionen an der Furfural-Aldehydfunktion und anschließender Reduktion der erzeugten Doppelbindung sollte eine Alkylseitenkette mit Carbonylfunktion eingeführt werden (**I** → **II**).

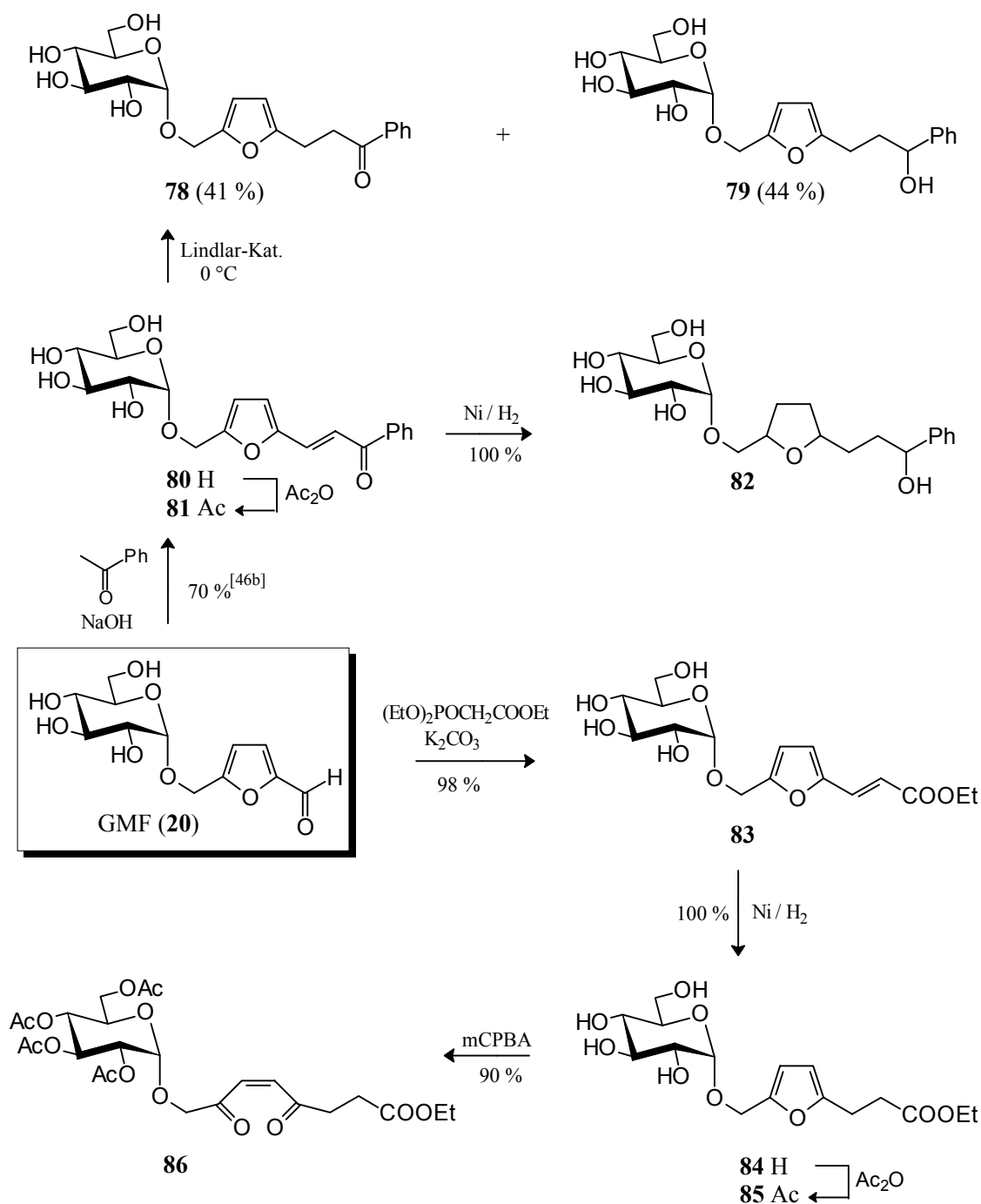
Oxidative Ringöffnung dieser angestrebten GMF-Derivate liefern nach Reduktion der Endion-Doppelbindung die erstrebten Triketo-Verbindungen (**II** → **III**):



Schema 6: Synthesestrategie zur Darstellung von Tricarbonyl-Verbindungen aus Furfuralen.

- (14) Unter dieser Zielsetzung wurde zunächst das literaturbekannte Vinylketon **80**^[46b] durch Aldolreaktion von Acetophenon und GMF (**20**) mit NaOH als Base dargestellt. Die Überführung in das Peracetat **81** mit Acetanhydrid in Pyridin ist ebenfalls zwanglos möglich.
- (15) Des weiteren wurde in quantitativer Ausbeute durch Wittig-Horner Olefinierung von GMF (**20**) mit Triethylphosphonoacetat und K₂CO₃ als Base der Vinyl-Ester **83** generiert.

Bevor die oxidative Ringöffnung auf diese Modellverbindungen angewandt werden sollte, mußte die Vinyl-Doppelbindung selektiv hydriert werden. Hierzu wurden heterogene Hydrierkatalysatoren verschiedener Reaktivität eingesetzt.



- (16) Hydrierung des Benzoylvinyl-furan **80** mit Raney-Nickel unter Normalwasserstoffatmosphäre zeigte bei dünnstichtchromatographischer Verfolgung primär das Auftreten dreier neuer Substanzflecken und führte nach 3 h in nahezu quantitativer Ausbeute zu dem vollständig hydrierten Tetrahydrofuran **82**.
- (17) Um die dabei erfolgende Reduktion der Ketofunktion sowie des Furanrings zu verhindern wurde ein partiell vergifteter Paladium-Katalysator (Lindlar-Typ) geringerer Reaktivität eingesetzt. Zwar wurde dadurch die Hydrierung des Furanringes unterdrückt,

das angestrebte Produkt **78** konnte trotzdem nur in 41proz. Ausbeute erhalten werden, da die Reduktion der reaktiven Ketofunktion (\rightarrow **79**) auch bei tiefen Hydriertemperaturen (0 °C) nicht vollkommen vermieden werden konnte.

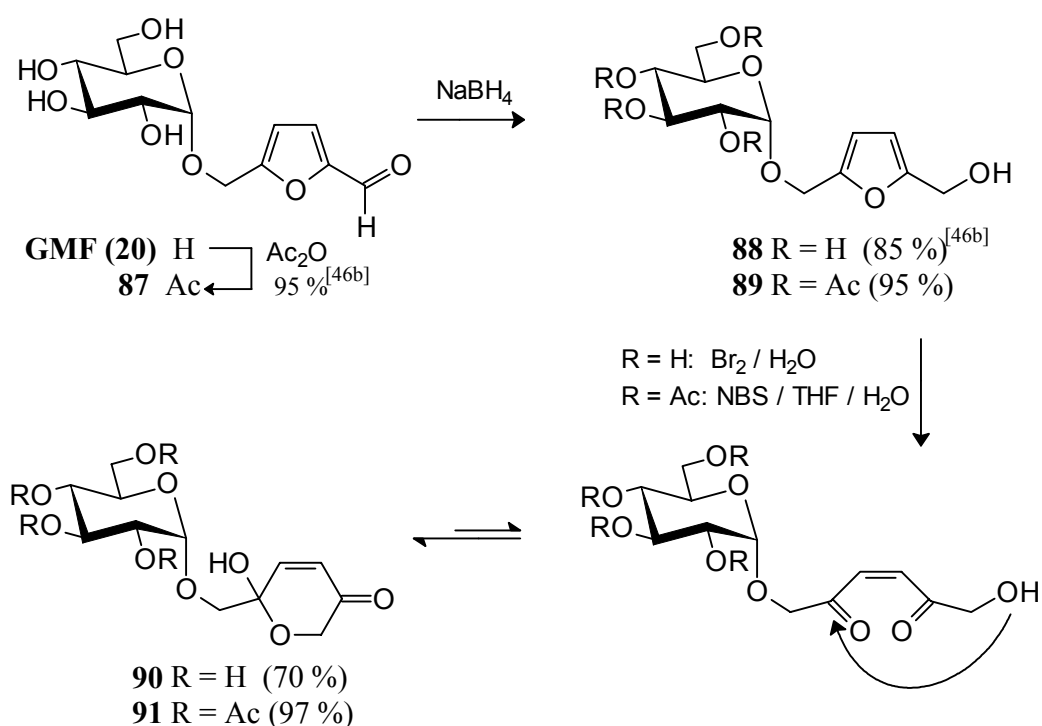
- (18) Einheitlicheres Hydrierverhalten zeigt dagegen der Vinylester **83**, dessen Esterfunktion durch mesomeren Effekt die Elektronendichte am Furansystem nicht so stark herabsetzt wie die Ketogruppe in **78**. Die Hydrierung **83** \rightarrow **84** wurde mit Raney-Nickel / Wasserstoff bei Normalbedingungen, unter DC-Kontrolle und rechtzeitigem Hydrierabbruch nach etwa 15 min, durchgeführt, was **84** in quantitativer Ausbeute liefert.
- (19) Nach Acetylierung des Esters **84** zum Tetraacetat **85** hat man somit in nur 3 Stufen und annähernd quantitativer Gesamtausbeute eine geeignete Modell-Verbindung zur Hand, um das Potential der oxidativen Ringöffnung mit mCPBA auch auf dieses GMF-Derivat mit verlängerter Seitenkette zu überprüfen.
- (20) Tatsächlich führt die oxidative Ringöffnung von **85** mit mCPBA in trockenem Dichlormethan in nahezu quantitativer Ausbeute zu der angestrebten Tricarbonyl-Verbindung **86**.

Bilanzierend konnte an diesem Punkt gezeigt werden, daß die oxidative Ringöffnung von GMF-derivierten, geschützten Hydroxymethylfuranen wie **70** und **71** oder C-Ketten verlängerten GMF-derivaten wie **85**, gut zur Generierung entsprechender Endion-Bausteine wie **73**, **74** oder **86** geeignet ist. Ebenso konnten durch selektive Reduktion der Endion-Doppelbindung die gesättigten 1,4-Diketone **76** und **77** zugänglich gemacht werden — ein signifikant verbesserte Zugang, der zur Synthese von N-Heterocyclen des Pyrrol-Typs auch technisch interessant sein sollte.

1.4 Überführung von GMF in 2-Hydroxy-2H-pyran-5(6H)-one.

Die Art der erzeugten 1,4-Dicarbonylverbindungen, die die oxidative Ringöffnung von Furansystemen liefert ist vom Substitutionsmuster der eingesetzten Furane abhängig. Wie im vorhinein gezeigt wurde, liefert die oxidative Ringöffnung von Furanen, die nicht mit nucleophilen Zentren an der Seitenkette ausgestattet sind, die offenkettigen Endione. Demgegenüber ist durch oxidative Ringöffnung von ungeschützten 2-Hydroxymethylfuranen aufgrund sofortigem nucleophilen Angriffs des Alkohols auf die Ketofunktion unter intramolekularer Acetalisierung die Bildung cyclischer 2-Hydroxy-2H-pyran-5(6H)-one zu erwarten.^[114] Die Verbindungsklasse der 2H-Pyran-5(6H)-one ist von Relevanz aufgrund ihrer antimikrobiellen^[115] Aktivität, ebenso wie ihre Eignung als Intermediate zur Synthese von Zucker-Analoga,^[116] Pheromonen,^[117] und vielen weiteren Produkten.^[118]

Aufgrund der Relevanz dieses Strukturelementes war es erstrebenswert, ausgehend von GMF (**20**) Hydroxy-Pyranone zu generieren, die einen intakten Zuckerrest tragen.



- (21) Mit dieser Zielsetzung wurde zunächst GMF (**20**) sowie sein Peracetat **87**^[46b] durch NaBH_4 -Reduktion in die entsprechenden Furfurylalkohole **88**^[46b] und **89** übergeführt, was in sehr guten Ausbeuten möglich ist. Bei der Umwandlung **87** \rightarrow **89** war es wichtig

die NaBH₄-Reduktion mit genau 0.25 Äquivalenten Reduktionsmittel und unter Eiskühlung durchzuführen, da andernfalls partielle Deblockierung der Acetylschutzgruppen beobachtet wird, die stark ausbeutemindernd ist.

Zur Umwandlung der Furfuryl-Alkohole **88** und **89** in die entsprechenden Hydroxypyranone **90** und **91** durch oxidative Ringöffnung ist die Wahl geeigneter Oxidationsmittel und Lösungsmedien von entscheidender Bedeutung.

Die Konversion **88** → **90** des ungeschützten GMF-Alkoholes **88** erfordert ein Oxidationssystem, das in wäßrigem Medium angewendet werden kann. Benutzt wurde hier Magnesium-monoperphthalat (MMPP),^[119] das sich, wie dünnschichtchromatographisch ersichtlich, zur Konversion **88** → **90** eignet, jedoch bei der Aufarbeitung von **90** nur schwer zu entfernen ist. Dieses Problem wurde umgangen durch Verwendung von Wasserstoffperoxid oder Brom als Oxidationsmittel.

- (22) Die besten Ergebnisse wurden dabei durch Oxidation mit Brom in Wasser bei -20 °C erzielt. Wichtig ist hierbei, um die Zerstörung von **90** nach beendeter Reaktion durch überschüssiges Brom bzw. Bromwasserstoff zu verhindern, die Reaktionslösung zur Neutralisation mit basischem Ionenaustauscher (Amberlite IRA-68, OH⁻-Form) zu versetzen und bis zum Verschwinden der gelben Bromfärbung bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer zu evaporieren.

Schonendes Entfernen des Lösungsmittels (T < 30 °C) liefert das Hydroxypyranon **90** in Form eines farblosen Hartschaums, der nicht lange stabil ist und vor weiteren Reaktionen jeweils frisch dargestellt werden muß.

Die analoge oxidative Ringöffnung des acetylierten GMF-Alkohols **89** erforderte organolösliche Oxidationsmittel. Jedoch wurde mit MMPP in dem Zweiphasen-System H₂O / CHCl₃ unter Phasentransferkatalyse^[119] sowie mit mCPBA in trockenem CH₂Cl₂, nur unbefriedigende Ausbeuten von nur etwa 40 % erzielt.

- (23) Dagegen kann eine quantitative Umwandlung **89** → **91** durch NBS in wäßrigem THF bei 0 °C erreicht werden.^[120] Hier ist es wichtig, das Edukt **89** titrierend mit kleinen Portionen von NBS zu versetzen und mit jeder weiteren Zugabe zu warten, bis die gelbe Bromfarbe verschwunden ist. Auch das Ende der Reaktion wird dabei durch eine bleibende Gelbfärbung angezeigt.

Im Dünnschichtchromatogramm war vollständige Umsetzung ohne Bildung von Nebenprodukten zu beobachten. Das Hydroxyfuranon **91** fiel nach extraktiver Aufarbeitung in 97proz. Ausbeute an und kann ohne weitere chromatographische Reinigung für nachfolgende Reaktionen eingesetzt werden. Die nach der oxidativen Ringöffnung erfolgende Recyclisierung zu den Hydroxypyranon-Systemen **90** und **91**

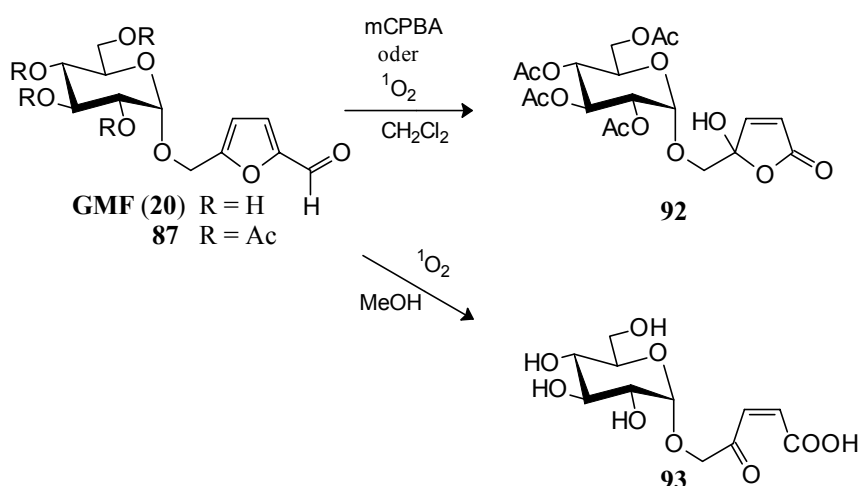
erfolgt durch Angriff der freien Alkoholfunktion auf die Ketogruppe ohne jegliche Diastereoselektivität. Die Produkte **90** und **91** werden daher wie NMR-spektroskopisch ersichtlich ist als 1 : 1 Gemische der beiden Diastereomere erhalten.

1.5 γ -Ketocarbonsäuren aus GMF

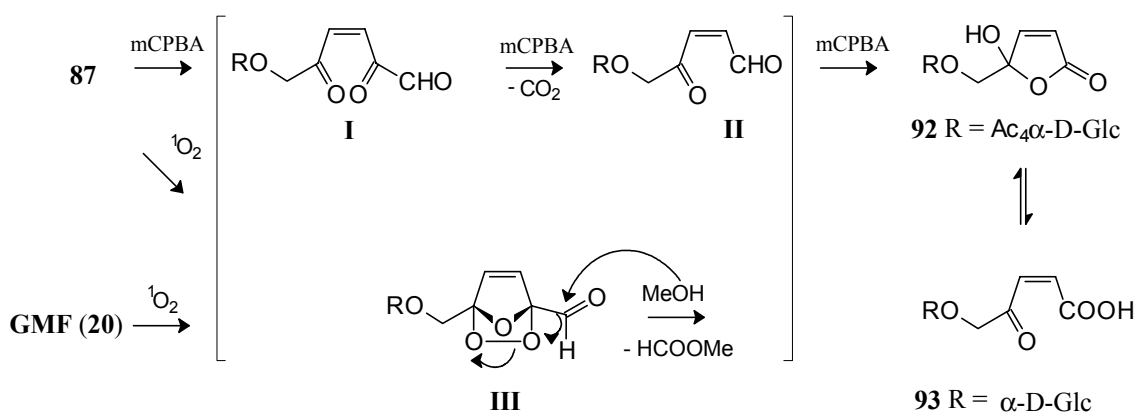
Wie einleitend beschrieben, erfolgt die Lävulinsäurebildung (\rightarrow **13**) aus Hexosen *via* HMF (**12**) unter Verlust eines Kohlenstoff-Atoms. Auch Oxidationsprozesse an Furanderivaten können zu C-Ketten verkürzten Produkten führen, die ähnlich wie Lävulinsäure hervorragende Synthesebausteine darstellen.

1.5.1 α,β -Ungesättigte γ -Ketocarbonsäuren durch oxidative Ringöffnung von GMF

Durch oxidative Ringöffnung von Furanen oder Furancarbaldehyden mit Persäuren oder Singulett-Sauerstoff werden 5-Hydroxyfuran-2(5H)-one generiert.^[121] Dieses α,β -ungesättigte γ -Ketocarbonsäure-Strukturelement, das auch als $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolid-System bezeichnet wird, ist in zahlreichen wichtigen biologisch aktiven Naturstoffen vertreten,^[122] und findet darüber hinaus Verwendung zur Synthese von Fungiziden,^[123] Herbiziden^[124] sowie antimicrobiellen^[125] Substanzen. Aber auch in anderen Bereichen der organischen Synthese, z.B. bei der technischen Produktion von Retinoiden,^[126] ist das Hydroxyfuranonsystem ein nützliches Intermediat.^[121,127] Aus diesen Gründen erschien es erstrebenswert, auch GMF (**20**) in diese wichtige Verbindungsklasse zu überführen, d.h. mit Zuckersubstituenten ausgestattete Hydroxyfuranon-Synthesebausteine zugänglich zu machen.



Mechanismus:



(24a) Durch oxidative Ringöffnung des GMF-Tetraacetats **87** mit mCPBA in trockenem Dichlormethan wurde in der Tat das erstrebte Hydroxyfuranon **92** erhalten.

Mechanistisch verläuft die Oxidation zunächst unter Bildung des α,β -ungesättigten Ketoaldehydes **I**, welcher unter Weiteroxidation zur entsprechenden α -Keto-Säure gefolgt von Decarboxylierung in den α,β -ungesättigten Aldehyd **II** übergeht. Mit weiterer Persäure wird zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert, welche in dem aprotischen Reaktionsmedium in ihrer cyclischen Hydroxyfuranonform **92** anfällt.

Diese Reaktionskaskade erfordert demnach formal einen dreifachen Überschuss an mCPBA, jedoch waren noch größere Überschüsse zweckmäßig, um die Ausbeuten auf ein präparativ brauchbares Niveau zu bringen. Aufgrund der daraus erforderlichen großen Menge an mCPBA und relativ ähnlichem Laufverhalten bei der chromatographischen Trennung von Oxidationsmittelrückständen und Produkt wurde nur eine mittlere Ausbeute von 70 % erhalten, obwohl im DC quantitativer Umsatz zu beobachten war.

- (24b) Um dieses Reinigungsproblem zu umgehen, wurde auf *in situ* erzeugten Singulett-Sauerstoff^[47a,128] zurückgegriffen, der sich dabei als ideales Oxidationsmittel herausstellte.

Bei dieser Reaktion wird bei -40 °C in einer Dichlormethan-Lösung durch Bestrahlung mit einer Halogenlampe (Tungsramp, 500 W) unter Sauerstoffeinleitung mittels eines Photosensibilisators (Methylenblau) die Strahlungsenergie auf den Sauerstoff übertragen.

Der dabei erzeugte angeregte Singulett-Sauerstoff addiert an das Furansystem unter Bildung des bicyclischen Endoperoxides **III**.^[129] Angriff des in geringen Mengen zugegebenen MeOH auf den Seitenketten-Aldehyd-Kohlenstoff generiert dann das cyclische Hydroxybutenolid **92** unter Abspaltung von Ameisensäuremethylester.

Die Konversion Furfural **87** → Butenolid **92** verlief dabei so einheitlich und in exzellenter Ausbeute, daß nach einer Reaktionszeit von nur 1 h der Sensibilisator Methylenblau durch Absorption an Aktivkohle entfernt wurde und zur Aufreinigung nur eine Flashchromatographie über Kieselgel erforderlich war.

Die Photooxidation besitzt also gegenüber der mCPBA-Oxidation nicht nur den Vorteil größerer Ausbeute, sondern überzeugt auch durch ihre kurze Reaktionszeit und einfache Aufreinigung.

Aufgrund der bereits erwähnten großen Relevanz von Hydroxybutenolid-Synthesebausteinen erschien es besonders wichtig, die Möglichkeit einer direkten Konversion von GMF (**20**), ohne Verwendung von Schutzgruppen in ein ungeschütztes Hydroxybutenolid zu untersuchen. Dabei war es nötig die Oxidationsmethodik von dem hydrophoben GMF-Peracetat (**87**) auf das hydrophile, nicht in organischen Lösungsmitteln lösliche GMF (**20**) zu übertragen.

- (25) Tatsächlich ließ sich die Photooxidation mit Sauerstoff unter Verwendung des Photosensibilisators Methylenblau in reinem Methanol durchführen und lieferte in quantitativer Ausbeute die freie Carbonsäure **93** in ihrer offenkettigen Form, ohne chromatographische Aufreinigung.

Der Erhalt der unterschiedlichen Ring-Ketten-Tautomere **92** und **93** bei der Singulett-Sauerstoff-Oxidation in verschiedenen Medien zeigt eindrucksvoll, welchen großen Einfluß das Lösungsmittel auf die Gleichgewichtseinstellung zwischen Hydroxyfuranon-Form und offenkettiger α,β -ungesättigter γ -Ketocarbonsäure hat.

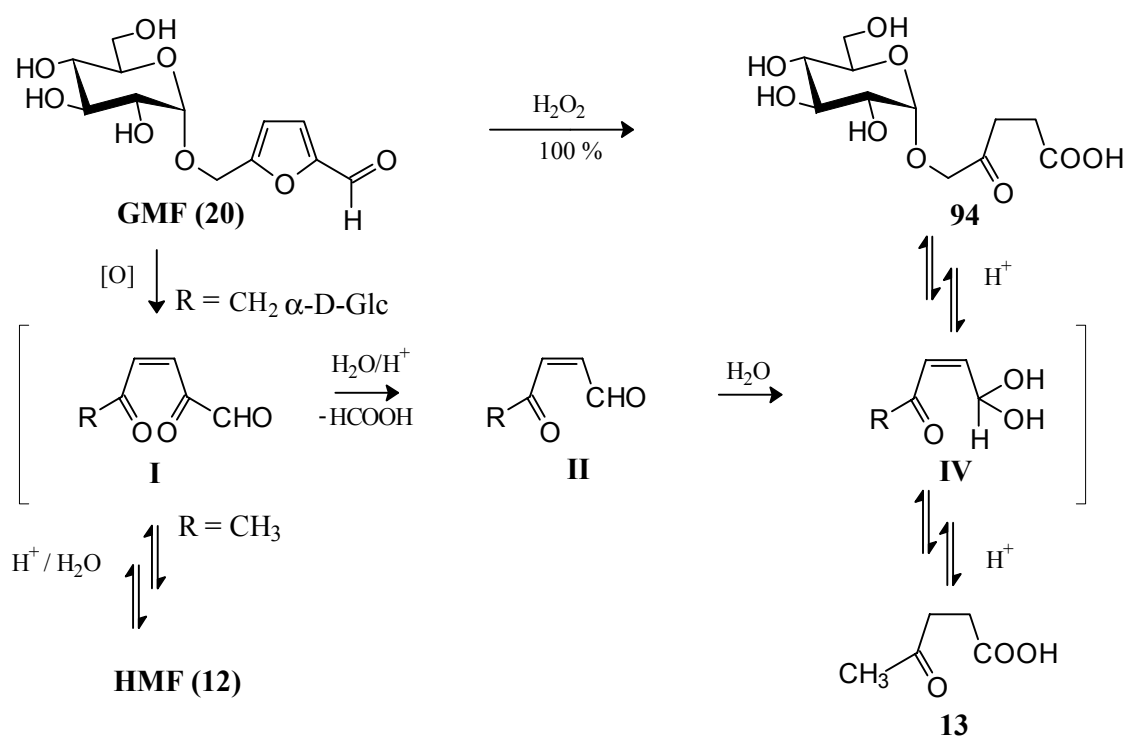
1.5.2 Darstellung einer 5-(α -D-Glucopyranosyloxy)-substituierten Lävulinsäure

Obwohl die Photooxidation von GMF (**20**) in die ungesättigte Ketocarbonsäure **93** hoch befriedigend im 5 g Maßstab durchführbar ist, wurde auch Wasserstoffperoxid als mögliches Oxidationssystem untersucht, da es sich durch geringen Preis, geringen apparativen Aufwand und hohes Oxidationsvermögen in dem billigsten Lösungsmedium Wasser auszeichnet.

- (26) Zu diesem Zweck wurde eine Lösung von GMF (**20**) in käuflicher 30proz. Wasserstoffperoxidlösung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographisch war dabei quantitativer Umsatz zu beobachten. Durch Entfernung des Lösungsmittels wurde hier jedoch nicht das ungesättigte Produkt **93**, sondern das gesättigte Analogon **94** als farbloser Hartschaum in quantitativer Ausbeute erhalten. Das Produkt ist extrem hygroskopisch, was eine Lagerung sowie mehrtägige Trocknung über P_2O_5 nötig macht.

Die Bildung von **94** läßt sich anhand des im folgenden skizzierten Mechanismus erklären, wobei die Analogie zur sauren Umwandlung von HMF (**12**) in Lävulinsäure (**13**) ersichtlich wird.

Zunächst erfolgt oxidative Ringöffnung zu dem ungesättigten α -Ketoaldehyd **I**, eine Zwischenstufe, die auch bei der säurekatalysierten Umwandlung von Fructose *via* HMF zu Lävulinsäure (**13**) isoliert wurde.^[33] Der Ketoaldehyd **I** unterliegt in beiden Fällen unter den sauren wäßrigen Bedingungen der Hydrolyse unter Abspaltung von Ameisensäure und Bildung des Acrylaldehydes **II**, das in dem wäßrigem Medium sofort zum Aldehyd-Hydrat **IV** hydratisiert wird, was die Weiteroxidation verhindert. Über mehrere Tautomerisierungsschritte entsteht aus diesen Aldehyd-Hydraten **IV** schließlich die Lävulinsäure (**13**) bzw. deren α -Glucosyloxy-Analog **94**.



Folgende Abbildung zeigt das ^1H sowie ^{13}C NMR-Spektrum von **94**. Dabei muß betont werden, daß diese Spektren von dem Rohprodukt der H_2O_2 -Oxidation aufgenommen wurden, und keine Reinigungsstufe durchgeführt wurde. Das Fremdsignal bei 50 ppm im ^{13}C NMR Spektrum rührt dabei von Methanol-Resten aus erfolglosen Kristallisationsversuchen. Die H_2O_2 -Oxidation von GMF (**20**) führt also in quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit über den zuvor formuliertem Mechanismus zu der 5- α -glucosylierten Lävulinsäure **94**.

In den ^1H - und ^{13}C -Spektren ist deutlich das Vorliegen der charakteristischen CH_2CH_2 -Gruppierung der Lävulinsäure Einheit zu erkennen. Die Signale bei 32.1 und 32.5 ppm lassen sich anhand des DEPT-Spektrums eindeutig als CH_2 -Gruppen identifizieren. Durch CH-COSY-Spektren sind die zugehörigen CH_2 -Protonensignale bei 2.55 und 2.63 die jeweils zu Triplets aufgespalten sind, eindeutig zuzuordnen.

Die in der 5-Position der Lävulinsäure-Einheit vorhandene CH_2 -Gruppierung zeigt im Protonenspektrum eine deutliche diastereotope Aufspaltung der Protonen ($5\text{-H}_a = 5.38$ ppm, $5\text{-H}_b = 5.43$) mit einer geminalen Kopplungskonstante von $^2J_{5\text{H}_a,5\text{H}_b} = 6.4$ Hz.

Die deutliche Tieffeldverschiebung ist auf die elektronenziehende Nachbargruppe zurückzuführen und auch beim C-5-Signal (87.9 ppm) sehr deutlich zu erkennen.

Weitere charakteristische Signale für die Lävulinsäureeinheit sind die ^{13}C -Resonanzen bei 175.5 und 179.9 ppm die dem Säure C-1 sowie dem Keton C-4 zugeordnet werden können.

Auch das Vorliegen der α -Glucosid-Einheit geht deutlich aus den ^1H und ^{13}C -Spektren hervor, so daß mit der stimmigen Molekülmasse von 293 (M^+ -H) die Struktur **94** eindeutig gesichert ist.

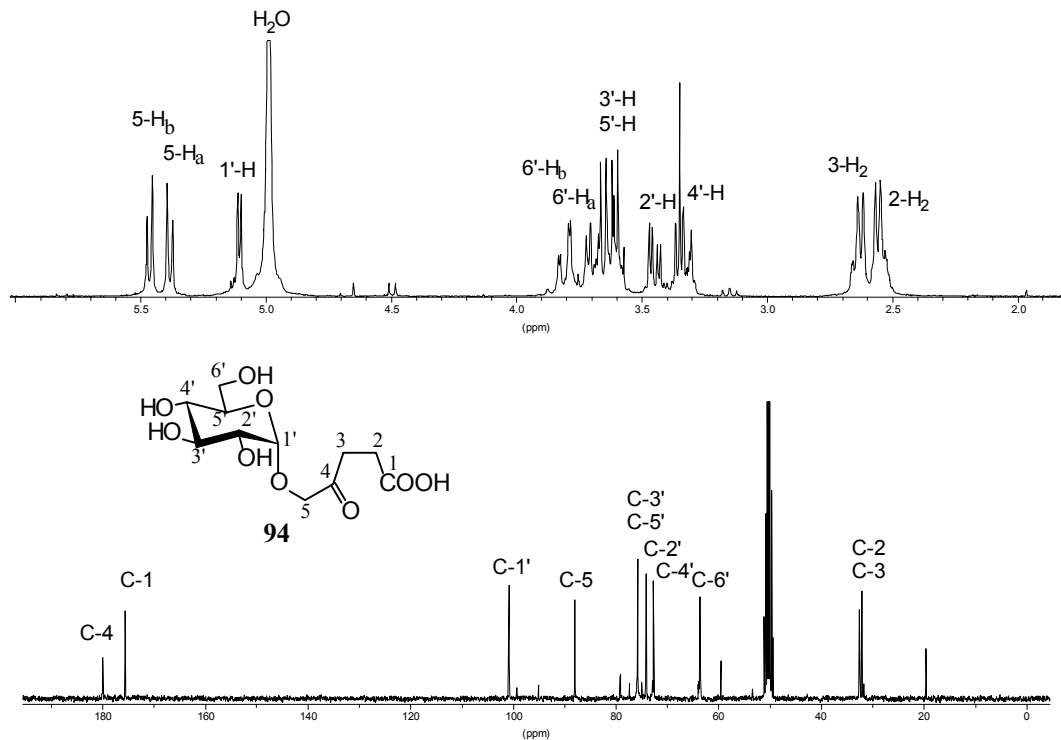


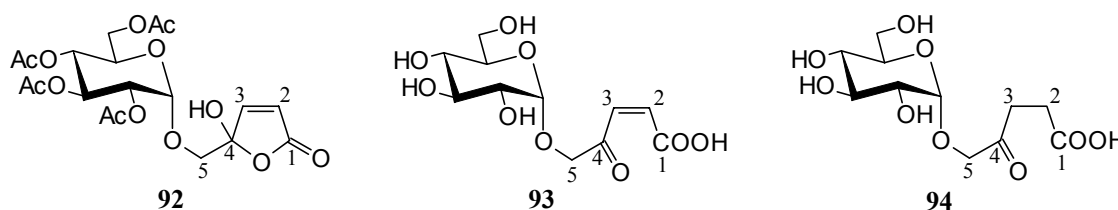
Abbildung 1: ^1H und ^{13}C -NMR-Spektren der 5- α -D-Glucopyranosyl-Lävulinsäure **94**; Rohprodukt nach H_2O_2 -Oxidation von GMF (**20**)

Die Frage ob, oder inwieweit **94** eventuell cyclisiert als 5-Hydroxyfuranon vorliegt, ließ sich durch Vergleiche der chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR-Spektren der γ -Ketosäuren **92** und **93** mit **94** eindeutig klären und soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

1.5.3 Zur Ring-Ketten-Tautomerie glucosylierter γ -Ketocarbonsäuren

Die strukturelle Zuordnung der γ -Keto-Carbonsäure-Derivate **92**, **93** sowie **94**, durch Photooxidation von GMF-Tetraacetat (**87** \rightarrow **92**) in CH_2Cl_2 sowie von GMF (**20**) in MeOH (\rightarrow **93**) oder Wasserstoffperoxid-Oxidation von GMF (**20** \rightarrow **94**) erhalten, war NMR-spektroskopisch leicht möglich.

So zeigte ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der ^{13}C -Signale der C-Atome 4 in dem Aglycon-Teil der Carbonsäuren **92**, **93** und **94** deutlich, daß **92** aufgrund ihrer C-4-Resonanz von 105.7 ppm in Form des cyclischen Hydroxyfuranonringes vorliegt, d.h. C-4 den Charakter eines Acetal C-Atomes aufweist. Demgegenüber sind die Verbindungen **93** und **94** durch die deutlich Tieffeld-verschobene C-4-Signale bei 211.5 und 180.0 ppm eindeutig als offenkettige Keto-Carbonsäuren charakterisiert.



	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	$^3J_{2,3}$
92	171.0	152.2	125.1	105.7	71.0	5.7 Hz
93	172.7	155.2	124.8	211.5	70.6	5.7 Hz
94	175.5	32.1	32.5	180.0	87.9	-

Abbildung 2: Vergleich der chemischen Verschiebung der Aglycon C-Atome in den γ -Ketocarbonsäuren **92**, **93** und **94**; sowie Vergleich der vicinalen Kopplungskonstante.

Die Frage, ob die ungesättigte Keto-carbonsäure **93** *Z*- bzw. *E*-konfiguriert vorliegt, ließ sich an Hand der vicinalen Kopplungskonstanten $^3J_{2,3}$ entscheiden. Während $^3J_{2,3}$ in dem cyclischen und dadurch in *Z*-Konfiguration fixierten Ringsystem **92** 5.7 Hz beträgt, sollte **93**, wenn es in *E*-Form vorliegt eine deutlich größere vicinale Kopplung aufweisen. Dies konnte nicht beobachtet werden. Die vicinale Kopplungskonstante beträgt dagegen bei **93** ebenfalls niedrige 5.7 Hz was die *Z*-Konfiguration beweist.

Dieser für ein offenkettiges Olefin im Vergleich niedrige Wert für die vicinale Kopplung läßt auf eine deutliche Bindungswinkel-Vergrößerung durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen Carboxyl-Proton und Keto-Sauerstoff schließen. Diese Wasserstoffbrücken-Stabilisierung der *Z*-Konfiguration in **93** dürfte auch der

Hauptgrund dafür sein, daß eine *Z,E*-Isomerisierung bei der Photooxidation (**20** → **93**) in Methanol nicht beobachtet wurde.

Das Hydroxyfuranon **92**, bei welchem durch die Bildung der cyclischen Hydroxyfuranon-Form ein weiteres Asymmetriezentrum an C-Atom 4 erzeugt wird liegt als 1:1 Gemisch der entsprechenden *R*- und *S*-konfigurierten Diastereomeren Verbindungen vor. Im ¹H- sowie im ¹³C-Spektrum wird daher für einige Atome ein doppelter Signal-Satz beobachtet.

Bisher konnte gezeigt werden, daß die Konversion des Furanring-Skeletts von HMF (**12**) und insbesondere von GMF (**20**) durch oxidative Ringöffnung eine ausgezeichnete Möglichkeit zur Generierung von völlig neuartigen α -glucosidisch verknüpften 1,4-Dicarbonylbausteinen darstellt.

Dabei ist durch geschickte Wahl von Substrat, Oxidationsmittel sowie Oxidationsbedingung der Zugang zu synthetisch so wichtigen Verbindungsklassen wie 1,4-Diketonen, Endionen, Hydroxypyranonen oder gesättigten sowie α,β -ungesättigten Ketocarbonsäuren gelungen.

Mit dieser effizienten Zugänglichkeit derartig vielseitig einsetzbarer Synthesebausteine, die einen vollständigen glycosidisch gebundenen Glucose-Rest tragen, sollte es leicht möglich sein, einen einfachen Zugang zu zahlreichen hydrophilen Heterocyclen zu eröffnen.

2 Neue Wege zu N-Heterocyclen *via* Furfural-derivierten 1,4-Dicarbonyl-Bausteine

Im vorhergehenden Kapitel konnte gezeigt werden, wie mit Hilfe oxidativer Verfahren, aus Furfuralen, durch Variation von eingesetztem Substrat sowie Oxidationsmethodik eine Vielzahl von 1,4-Dicarbonylverbindungen zugänglich gemacht werden können.

Frühere Arbeiten haben gezeigt,^[79] daß die perbenzoylierten 1,4-Diketone **66** und **74** effizient in Pyrrole und Pyridazine umgewandelt werden können.

Im folgenden sollen die prinzipiellen Wege aufgezeigt werden, wie die vielfältigen generierten 1,4-Dicarbonyl-Synthesebausteine in N-Heterocyclen übergeführt werden können.

Desweiteren wird deutlich werden, daß die Diversität der verschiedenen erzeugten 1,4-Dicarbonylverbindungen sich auch in ihrer chemischen Reaktivität niederschlägt.

Während die 1,4-Diketon-Bausteine **66** und **74** als 1,4-Biselektrophile zur Darstellung von Pyrrolen und Pyridazinen geeignet sind, sollten die neu generierten Bausteine wie Hydroxypyranone oder Hydroxyfuranone mit unterschiedlichen Carbonylgruppen („nicht symmetrische“ 1,4-Dicarbonylverbindungen) chemisch als 1,2- sowie als 1,3-Biselektrophile reagieren können. Durch diese „nicht symmetrische“ Reaktivität sollte eine große Diversität an zugänglichen Heterocyclen-Systemen erreichbar sein.

Weiteres Ziel ist es, bei der Synthese von Heterocyclen von den schwierig hydrogenolytisch zu entfernenden Benzyletherschutzgruppen Abstand zu nehmen, d.h. entweder leicht zu entfernende Acetatschutzgruppen zu verwenden oder ganz auf Schutzgruppen zu verzichten.

2.1 Cyclisierung von Endion-Bausteinen zu Pyridazinen

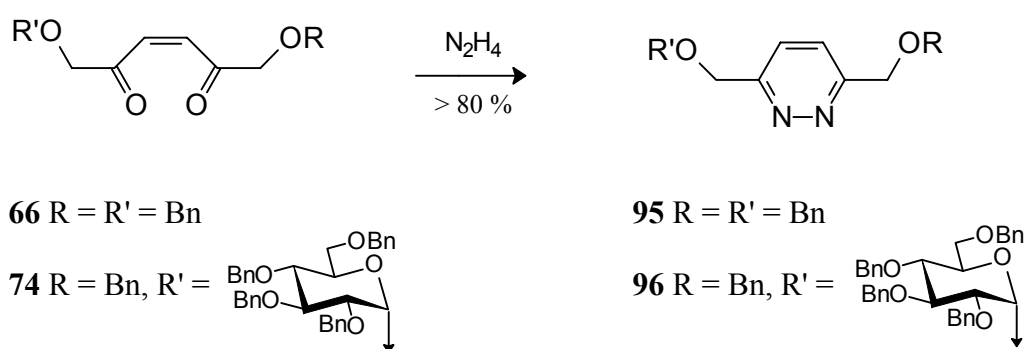
Während gesättigte 1,4-Diketoverbindungen mit Hydrazin zu 4,5-Dihydropyridazinen cyclisieren und einen nachfolgenden Oxidationsschritt zum Pyridazin bedürfen, aromatisieren ungesättigte 1,4-Diketone direkt zu Pyridazinen.^[130]

Auch die aus HMF (**12**) und GMF (**20**) generierten Endione **65** und **66** sowie **73** und **74** wurden mit Hydrazin-Hydrat in THF umgesetzt.

Dabei zeigten bereits erste Vorversuche, daß mit Acetatschutzgruppen versehene Endione wie **65** und **73** zwar UV-aktive Produkte bilden, was auf Pyridazinbildung

hindeutet, jedoch kein einheitlicher Reaktionsverlauf zu beobachten war. Grund hierfür ist die partielle Deblockierung durch das stark basische Hydrazin-Hydrat.

(27, 28) Die perbenzylierten Endione **66** und **74** cyclisieren dagegen bei Zugabe von Hydrazin in abs. THF bereitwillig zu den entsprechenden Pyridazinen **95** und **96**. Dabei ist bereits nach 2 h dünnenschichtchromatographisch quantitativer Umsatz zu beobachten, so daß die Pyridazine **95** und **96** in über 80proz. Ausbeute nach chromatographischer Reinigung isoliert werden.



Im Vergleich zu der bisher eingesetzten Synthesesequenz zur Darstellung von **95**^[79a] und **96**^[79b] ausgehend von HMF (**12**) oder GMF (**20**), die über 8 Stufen verläuft, ist der hier erarbeitete Zugang bedeutend effizienter, denn er erfordert nur insgesamt vier Stufen und erzielt eine Gesamtausbeute von über 60 %.

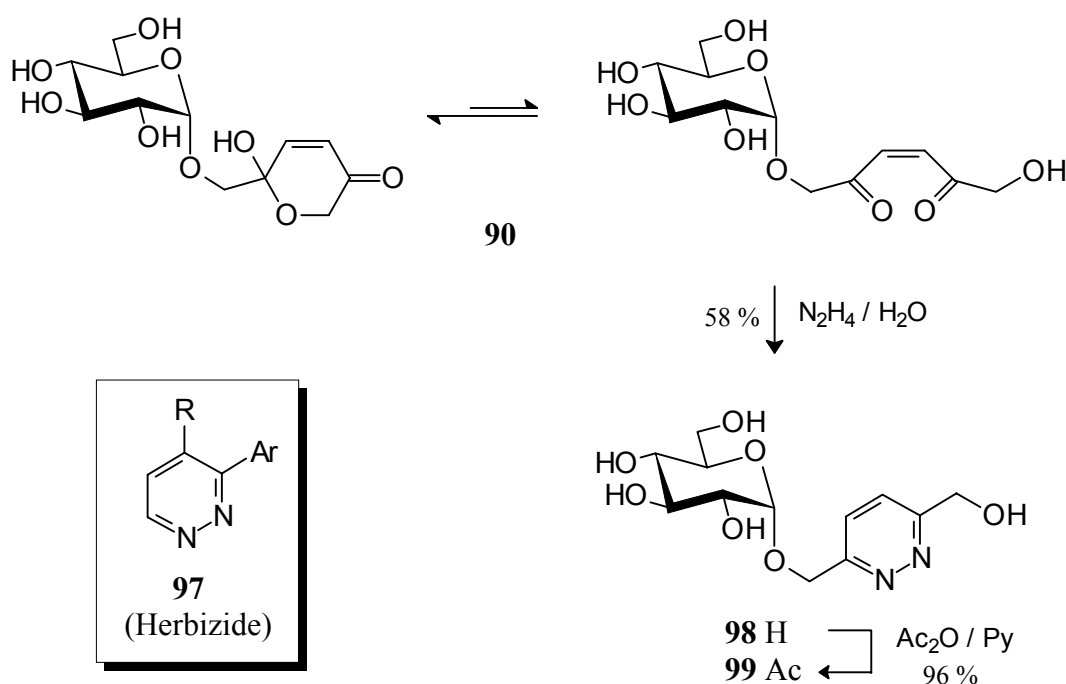
Problematisch bleibt bei den erhaltenen Pyridazinen **95** und **96** jedoch die hydrogenolytische Entfernung der Benzylether-Schutzgruppen, da hierbei stets uneinheitliche Hydrierverläufe unter partieller Hydrierung des Pyridazin-Nucleus beobachtet werden. Aus diesem Grunde war es nötig ein schutzgruppenfreies Verfahren zur Darstellung von Pyridazinen zu entwickeln.

2.2 Hydroxypyranone als Bausteine für Pyridazine und Imidazole

2.2.1 Schutzgruppenfreie Synthese eines α -D-glycosyloxymethyl-substituierten Pyridazins

Die aufgetretenen Probleme zur Synthese von Pyridazinen, wie uneinheitlicher Reaktionsverlauf bei Verwendung basenlabiler Acetylschutzgruppen bzw. die Schwierigkeiten bei der Deblockierung von Benzyletherschutzgruppen sollten sich bei schutzgruppenfreier Arbeitweise umgehen lassen.

- (29) So wurde das ungeschützte Hydroxypyranon **90**, das in seiner offenen Gleichgewichtsform ebenfalls ein Endionsystem darstellt, mit Hydrazin-Hydrat umgesetzt, wobei bereits nach 1 h durch Dünnschichtchromatographie vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte. Das Pyridazin **98** ließ sich durch chromatographische Aufreinigung an Kieselgel in einer Ausbeute von 58 % isolieren



- (30) Zur besseren Charakterisierung wurde das Pyridazin **98** mit Acetanhydrid in Pyridin in sein Pentaacetat **99** übergeführt.

Mit dem Pyridazin **98** ist damit ein wichtiger hydrophiler Synthesebaustein mit breitem Anwendungsprofil präparativ befriedigend zugänglich geworden, der im Hinblick auf Verwendung von Verbindungen des Typs **97** als Herbizide^[131] interessant erscheint.

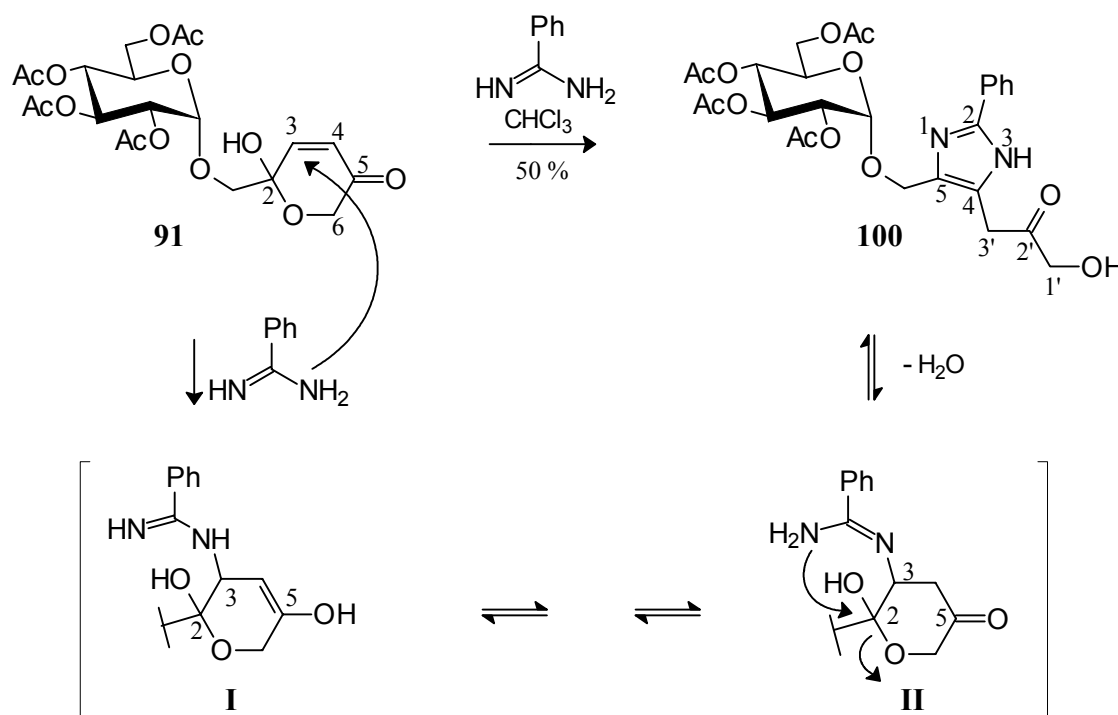
Mit Zuckereinheiten verknüpfte Agrochemikalien sollten in ihrer Anwendbarkeit, durch erhöhte Löslichkeit, sowie verbesserter biologischen Abbaubarkeit Vorteile gegenüber bisher verwendeten Produkten haben.

2.2.2 Ein neuer Weg zu Imidazolen aus GMF *via* Hydroxypyranon-Intermediat

Die bedeutende N-Heterocyclenklasse der Imidazole auch aus GMF (**20**) zu erschließen, erschien ein reizvolles Synthesziel, da zahlreiche Wirkstoffe eine Imidazol-Einheit beinhalten.^[132] Damit sollten hydrophile, mit einer intakten Zucker-Einheit substituierte Imidazol-Synthesebausteine erhältlich werden.

Hydroxypyranone reagieren nicht nur als 1,4-Diketone, die mit doppelt nucleophilen Reagenzien wie z.B. Hydrazin zu Pyridazinen (**90** → **98**) cyclisieren. Auch Imidazole sind aus Hydroxypyranonen^[49f] erhältlich. Dabei ist die Reaktivität der beiden latent vorhandenen Ketofunktionen durch die intramolekulare Acetalisierung deutlich unterschiedlich. Diese im Vergleich zu Endionen wie **65**, **66** und **73**, **74** „nicht symmetrische Reaktivität“ ermöglicht regiochemisch einheitlichen Reaktionsverlauf.

- (31) Wird das Hydroxypyranon **91** bei Raumtemperatur in trockenem CHCl_3 mit einem Überschuß von Benzamidin versetzt, so ist innerhalb 1 h dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung wird das Imidazol **100** in einer Ausbeute von 50 % erhalten.



Die Produktbildung läßt sich durch primäre nucleophile 1,4-Addition des Benzamidins an die Keto-Gruppe des vinylogenen Hydroxypyranons unter Bildung des Enols **I** verstehen.

Tautomere Rückbildung der Ketofunktion in Position 5 sowie Amidin-Tautomerisierung zu **II** ermöglicht nucleophilen Angriff der gebildeten Aminogruppe auf das Acetal-C-Atom unter Cyclisierung zum N-Heterocyclus, aus dem durch Wasserabspaltung und Tautomerisierung dann das Imidazol **100** hervorgeht.

NMR-Spektroskopische Untersuchungen von **100** zeigte, daß in den $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -korrelierten (Abb. 3) und den DEPT-Spektren die Methylen-C-Atome C-1' und C-3' in der 1-Hydroxypropan-2-on-Seitenkette nicht sichtbar sind. Dies deutet auf das Vorliegen weiterer tautomerer Strukturen^[133] hin, wodurch diese Signale im Untergrundrauschen untergehen. Die Enolisierung mit der Seitenketten-Ketogruppe in Position 2' mit den benachbarten CH_2 -Gruppen führt dabei zu den Enolen **C** und **D**. Triebkraft der Enolisierungen sind letztendlich thermodynamische Gründe. Ist das Imidazol **A** durch eine starke N-H---O Wasserstoffbrücke stabilisiert, so führt Tautomerisierung innerhalb des Imidazolnucleus primär zu der Form **B**, in welcher diese Stabilisierung wegfällt. Erst die Seitenketten-Enolisierung zu **C** und **D** gibt dem System die Möglichkeit zu einer stabilisierenden N---HO Wasserstoffbrücke.

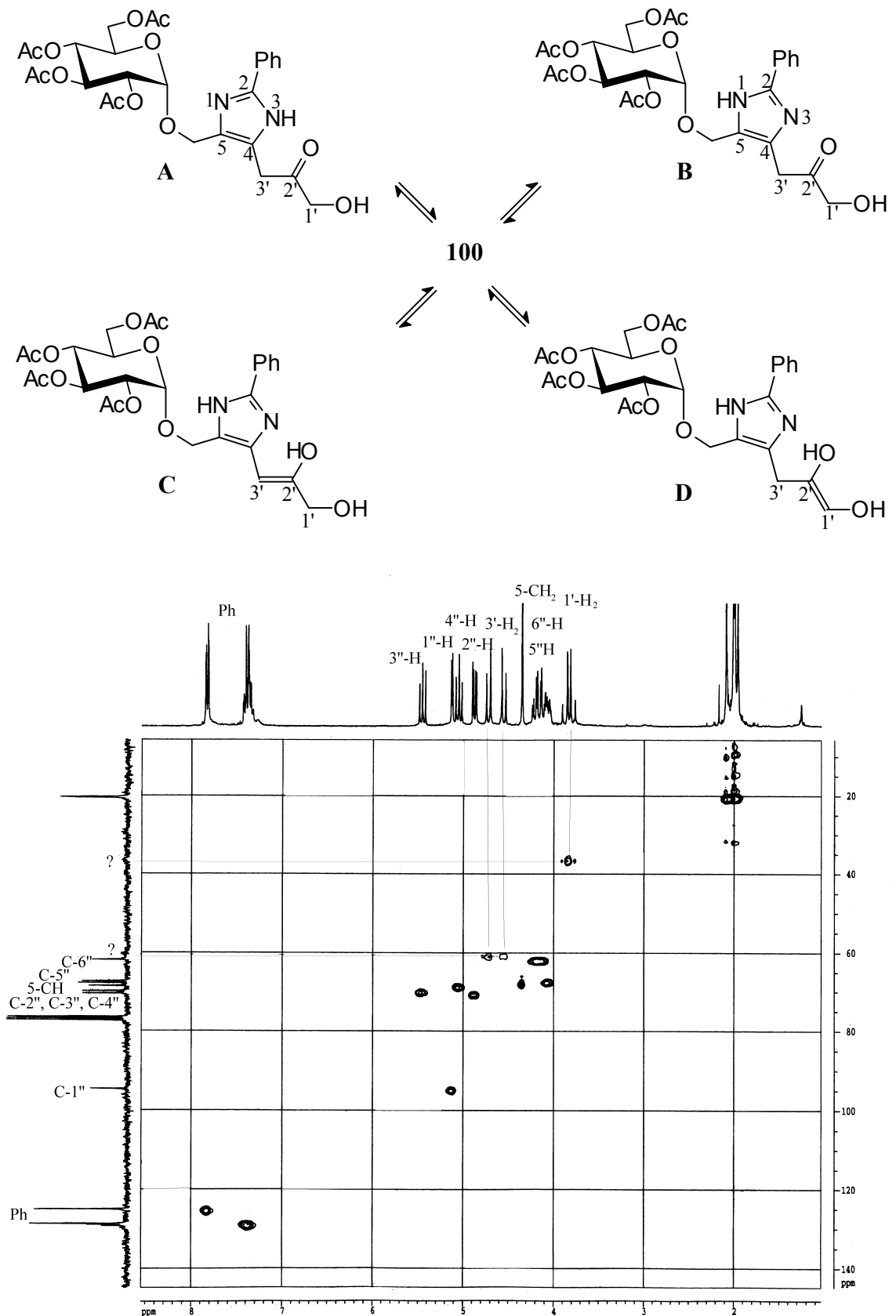


Abb.3: Ausschnitt aus dem $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -korrelierten NMR-Spektrum des Imidazols (**100**). Deutlich ist zu erkennen, daß die Seitenkette CH_2 -Resonanzen bei 3.8 ppm ($1'\text{-H}_2$) und 4.6 ppm ($3'\text{-H}_2$) in dem Protonenspektrum keine Korrelation zu ^{13}C -Signalen zeigen. Dies ist auf das Vorliegen tautomerer Strukturen **A-D** zurückzuführen.

2.3 Zuckersubstituierte N-Heterocyclen aus α,β -ungesättigten γ -Keto-carbonsäuren

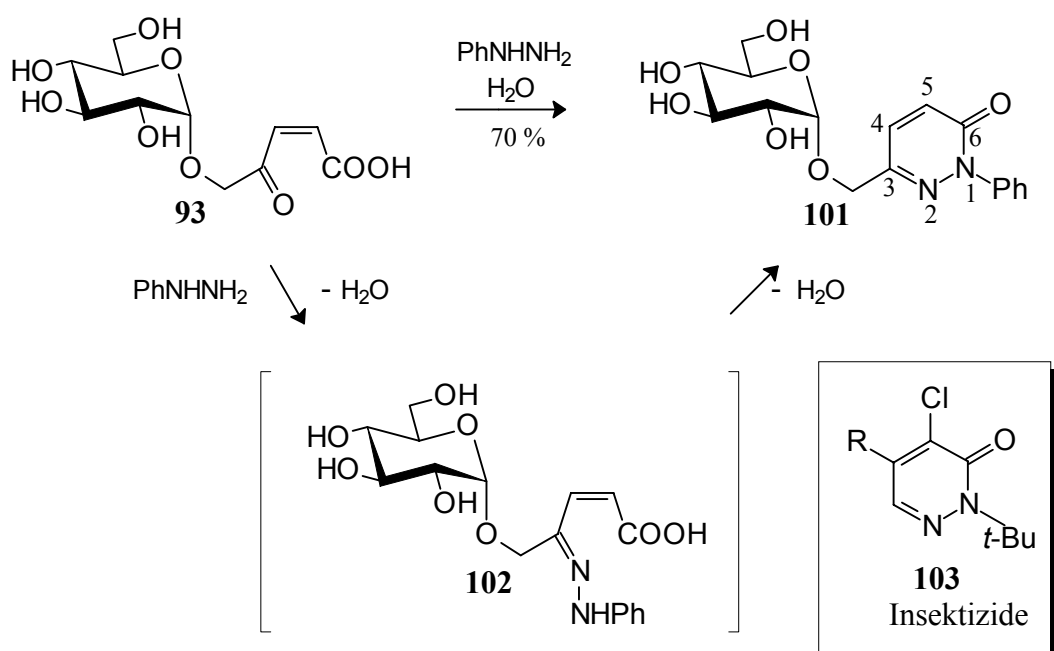
Saccharidtragende Heterocyclen sind, wie einleitend dargelegt, aus technischer aber vor allem pharmakologischer Sicht interessant. Nun sind gerade γ -Ketocarbonsäuren und ihre Analoga besonders vielseitig zur Überführung in N-Heterocyclen geeignet. So sind Pyrrole, Thiazine, Chinoxaline, Isoxazole, Chinoline, Pyrazole sowie die kondensierten Heterocyclen-Systeme Pyrido-pyridine und Pyrazo-pyridine aus Hydroxybutenoliden zugänglich.^[49] Besonders bemerkenswert erscheint ihre Konversionen in Pyridazinone sowie Benzodiazepine, Verbindungsklassen die als Wirkstoffe im Agrarbereich^[134] und in der Medizin^[135] breite Anwendung, finden.

Die Möglichkeit einer Konversion der von GMF (**20**) abgeleiteten γ -Keto-Carbonsäuren in N-Heterocyclen dieser Substanzklassen stellt eine einfache Methode dar, um Wirkstoffe zu generieren, die einen α -glucosidisch gebundenen und damit enzymatisch leicht abspaltbaren Zuckerrest tragen, der zudem die Löslichkeit bzw. die biologische Abbaubarkeit positiv beeinflussen sollte.

2.3.1 Hydrophiler Pyridazinone aus GMF ohne Schutzgruppeneinsatz

Die Cyclisierung gesättigter sowie ungesättigter γ -Ketocarbonsäuren mit Hydrazin und seinen Derivaten, zu Pyridazinonen ist die Standardmethode,^[136] um zu diesen Substanzklassen zu gelangen und findet auch großtechnischen Einsatz.

- (32) Tatsächlich lieferte auch die Umsetzung einer wässrigen Lösung der glucosylierten γ -Ketocarbonsäure **93** mit einem Equivalent Phenylhydrazin glatt das N-Phenyl-Pyridazinon **101**. Die Umsetzung konnte dabei ohne Zugabe von Säure erfolgen, da der pH-Wert der Eduktlösung bereits im Sauren bei etwa pH 4 liegt und so die primäre Hydrazonbildung (**93** \rightarrow **102**) bereitwillig ablief. Durch tropfenweise Zugabe des Phenylhydrazins bei Raumtemperatur tritt vorübergehend ein oranger Niederschlag des gebildeten Phenylhydrazones **102** auf, der sich im Verlauf der weiteren Reaktion unter Pyridazinonbildung (**102** \rightarrow **101**) wieder löst. Nach Entfernen des Wassers im Vakuum wurde chromatographisch aufgearbeitet und das Pyridazinon **101** in 70proz. Ausbeute erhalten.



Das Vorliegen des Pyridazinons **101** und nicht des Hydrazones **102** ließ sich, neben der ermittelten Molekülmasse von $M^+ = 364$, auch NMR-spektroskopisch bestimmen. So ist im ¹H-NMR-Spektrum, das in DMSO gemessen wurde, kein für Phenylhydrazone typisches NH-Signal zu beobachten. Im ¹³C-NMR-Spektrum wird deutlich, daß die Säuregruppierung in **93** mit einer chemischen Verschiebung von 172.7 ppm beim Übergang in die Amid-Gruppierung in Produkt **101** im Vergleich deutlich hochfeldverschoben bei 159.3 ppm vorliegt.

Mit einer Gesamtausbeute von über 65 % konnte so ausgehend von GMF (**20**) in nur zwei Stufen das Pyridazinon **101** dargestellt werden. Da der Pyridazinon-Nucleus in zahlreichen Insektiziden des Typs **103**^[137] realisiert ist, eröffnet sich hier ein einfacher Zugang zu neuartigen biologisch verträglichen und insbesondere bioabbaubaren Insektiziden.

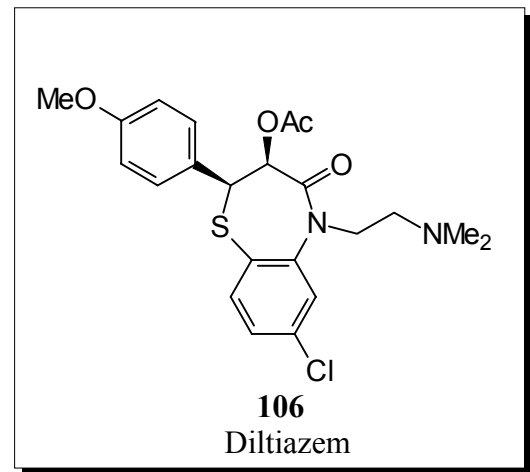
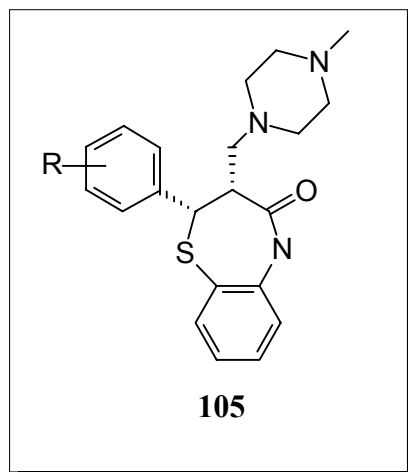
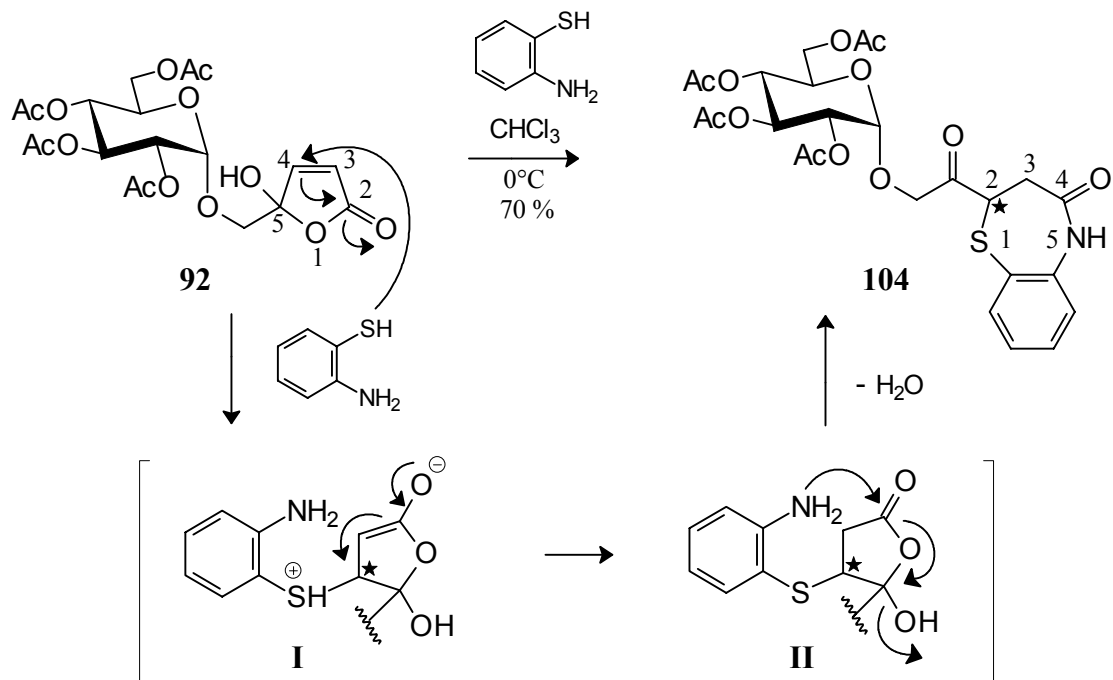
2.3.2 α -Glucosylierte 1,5-Benzothiazepinone

Die Umsetzung von 2-Aminothiophenol mit 1,3-Bis-Kohlenstoff-Elektrophilen wie α,β -ungesättigten Carbonsäuren und deren Derivaten, liefert 1,5-Benzothiazepine,^[138] wozu auch γ -Hydroxy-furanonsysteme fähig sind.^[139] In Anbetracht der großen pharmakologischen Relevanz von 1,5-Benzothiazepinon-Wirkstoffen wie dem Magensekretions Inhibitor **105**^[140] oder dem bekanntesten Vertreter, dem Ca^{2+} -Kanal-Blocker Dilthiazem (Dilzem[®] **106**)^[141], und den auf zu geringer Löslichkeit beruhenden Problemen bei der Applikation derartiger Medikamente erscheint es erstrebenswert, zuckersubstituierte Benzothiazepine zugänglich zu machen.

Dieses Ziel könnte nun in einfacher Weise durch Konversion der aus GMF (**20**) generierten Hydroxyfuranone **92** erreicht werden.

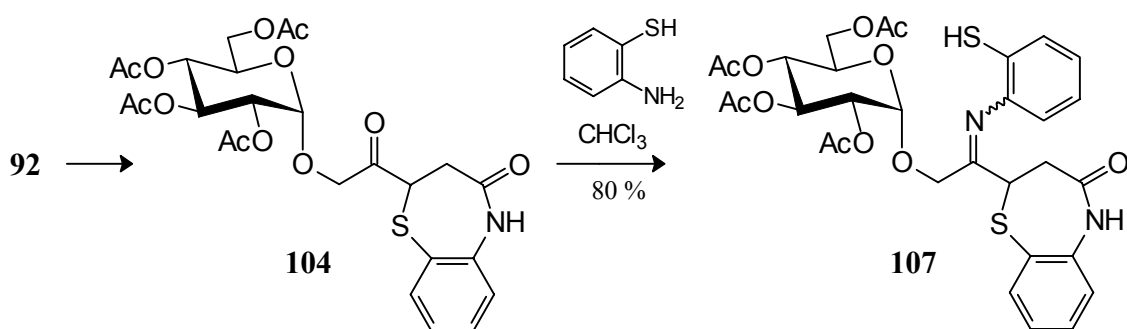
- (33) So ist es in einer Ausbeute von 70 % möglich, das acetylierte Hydroxyfuranon **92** mit 2-Aminothiophenol zu dem 1,5-Benzothiazepinon **104** zu cyclisieren.

Dabei erfolgt primär nucleophiler Angriff der Thiogruppierung auf das C-Atom 4 des α,β -ungesättigten Furanonsystems unter C-S-Verknüpfung (**92** \rightarrow **I**) sowie Tautomerisierung unter Rückbildung der Lacton-Gruppierung (**I** \rightarrow **II**). Ein zweiter nucleophiler Angriff der Aminofunktion auf das Lacton C-1 unter Wasserabspaltung und Amidbildung (**II** \rightarrow **104**) führt schließlich zum Benzothiazepinon **104** mit einem neu generierten Chiralitätszentrum am C-2 Atom des Thiazepinon Ringsystems. Da der einleitende Angriff des Thiols am C-4 Atom des Hydroxyfuranons (**92** \rightarrow **I**) ohne ausgeprägte Diastereoselektivität erfolgt, wird das Benzothiazepinon **104** in Form eines Gemisches seiner Diastereomeren erhalten, was im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz zur Folge hat.



Diese glatte Umsetzung **92** \rightarrow **104** konnte jedoch nur durch geeignete Reaktionsführung erreicht werden, und zwar dadurch daß das Aminothiophenol bei 0°C sehr langsam zugetropft, sowie in equimolarer Menge eingesetzt wird.

- (34) Bei Nichtbeachtung dieser Reaktionsbedingungen reagierte das gebildete 1,5-Benzothiazepinon **104** mit überschüssigem 2-Aminothiophenol zu dem Imin **107**. Mit diesem Wissen konnte die Umwandlung **104** \rightarrow **107** gezielt in über 80proz. Ausbeute durch Umsetzung eines zweifachen Überschuß an Aminothiophenol bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

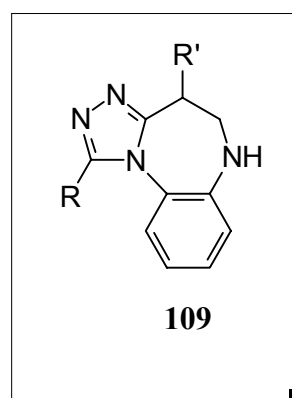
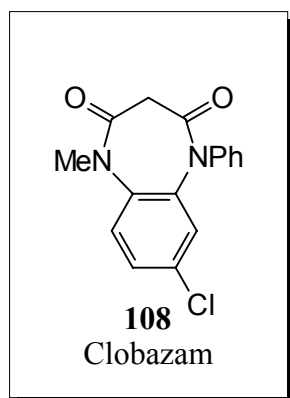


Die Schiff'sche Base **107** wurde dabei als ein Gemisch der beiden möglichen C=N cis/trans Isomeren erhalten. Dazu liegt **107** als 2-R/S Diastereomergemisch vor, was eine Strukturzuordnung zwar erlaubt, aber eine genaue Zuordnung der NMR-Signale nur teilweise zulässt. Dagegen konnte massenspektroskopisch ausschließlich der Massenpeak von **107** detektiert werden.

2.3.3 1,5-Benzodiazepinone aus GMF-generierten Hydroxybutenoliden

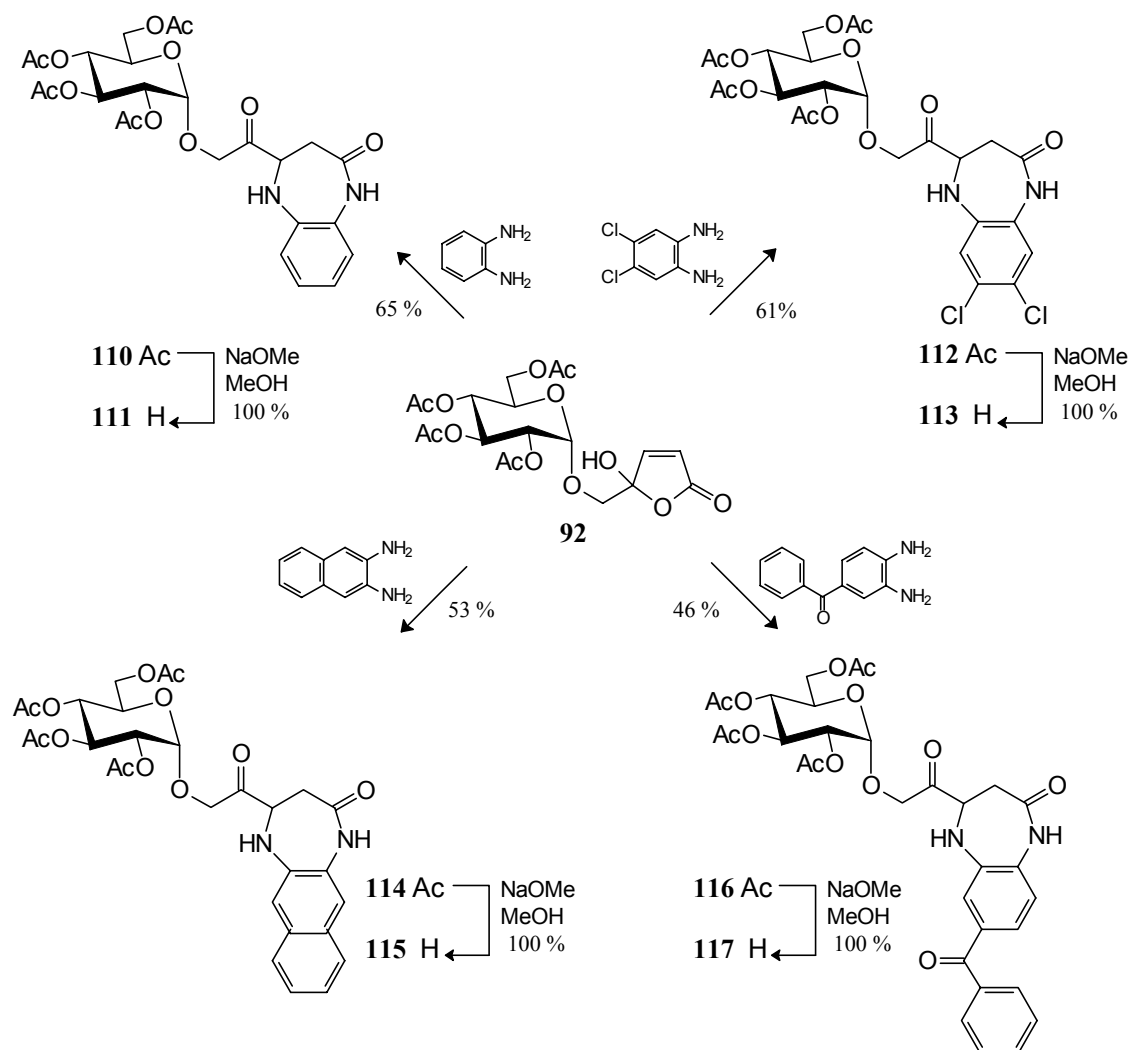
Wie 1,5-Benzothiazepine besitzen auch 1,5-Benzodiazepine beträchtliche pharmakologische Relevanz.^[141] Die prominentesten Wirkstoffvertreter mit 1,5-Benzodiazepin-Gerüst sind das Psychopharmakon Clobazam (Frisium®) **108**, sowie die analgetisch und entzündungshemmend wirkenden Triazolo-benzodiazepine des Typs **109**.^[142]

Die hauptsächlich genutzte Methode zum Aufbau von 1,5-Benzodiazepinonen die Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit β -Ketoestern,^[143] sollte auch auf Hydroxyfuranone^[144] übertragbar sein, wobei die Cyclisierung mit *o*-Phenylendiamin mechanistisch analog der Benzothiazepinonbildung erfolgt.



Zur Darstellung pharmakologisch interessanter zuckersubstituierter 1,5-Benzodiazepinone sollte die Cyclisierung von *o*-Phenylendiamin mit dem aus GMF-generierten Furanon-Baustein **92** zum Ziel führen. Diese Möglichkeit wurde realisiert durch Umsetzung des Furanon **92** mit einer Reihe aromatischer Diamine unter den für das eben beschriebene Thiazepin **104** ausgearbeiteten Bedingungen, d.h. langsame Diaminzugabe bei 0 °C sowie equimolarer Einsatz der Cyclisierungsreagenzien.

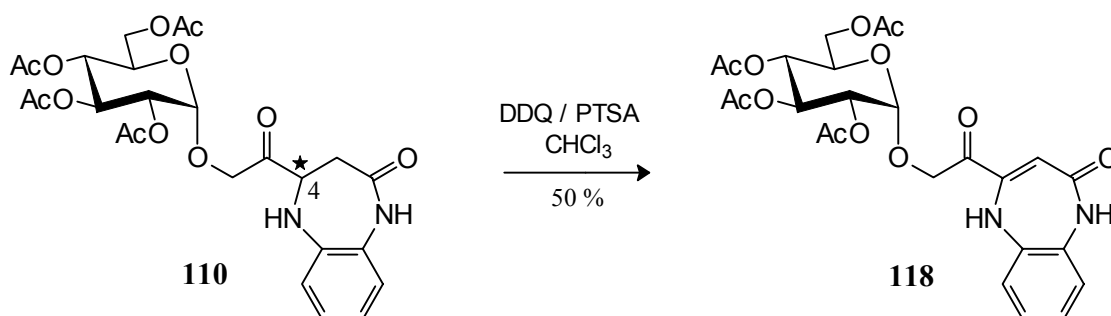
(35-38) In der Tat wurden unter diesen Bedingungen mit *o*-Phenylendiamin, 3,4-Dichlorphenylendiamin, 2,3-Diaminonaphtalen sowie 3,4-Diamino-benzophenon die entsprechenden acetylierten Tetrahydro-1,5-benzodiazepinone **110**, **112**, **114** und **116** in akzeptablen Ausbeuten erzeugt. Analog wie bei der Bildung des Benzothiazepinons **104** werden auch die Benzodiazepinone als Diastereomergemische erhalten, auf deren Trennung verzichtet wurde.



- (39-42) Das Entfernen der Acetat-Schutzgruppen ist unter Zemplén-Bedingungen problemlos möglich und führt in allen Fällen in quantitativer Ausbeute zu den angestrebten, glucosylierten 1,5-Benzodiazepinonen **111**, **113**, **115**, und **117**, die in Methanol und Wasser glatt löslich sind und damit die für Pharmaka erforderlichen Löslichkeitsvoraussetzungen hervorragend erfüllen.

Die Darstellung chiraler Benzodiazepinone als auch Benzothiazepinone ist von größtem pharmakologischem Interesse.^[145] Die chirale Induktion der Glucoseeinheit bei der Konversion des von GMF (**20**) abgeleiteten Hydroxyfuranon **92** in Benzodiazepinone und Benzothiazepinone führte nicht einheitlich zu einem Diastereomer.

- (43) Um ein Stereochemisch einheitliches Benzodiazepinone zu erzeugen wurde das neu entstandene Chiralitätszentrum in Ringposition 4 durch Oxidation mit DDQ, unter Einführung einer Doppelbindung, (**110** → **118**) zerstört.

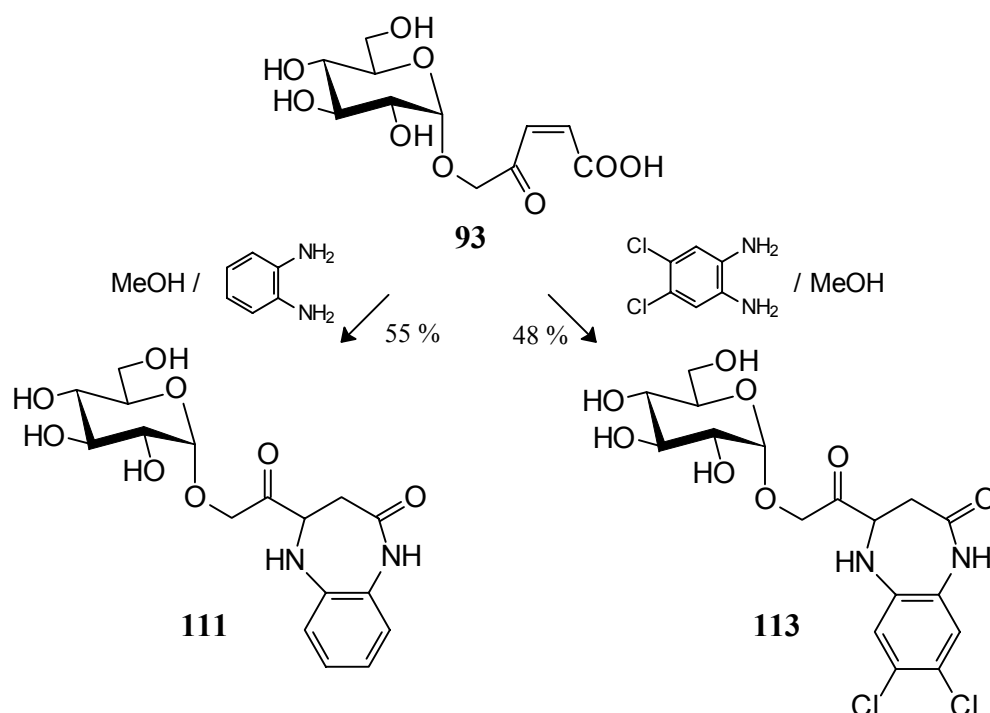


Der somit erhaltene chirale ungesättigte Benzodiazepinon-Baustein **118** ist als Substrat für asymmetrische Reaktionen an der Doppelbindung maßgeschneidert, um mit chiralen Reagenzien diastereomerenreine Benzodiazepinon-Wirkstoffe zu erzeugen.

Desweiteren stellt **118** als α,β -ungesättigtes Keton einen idealen Baustein zur Darstellung Heterocyclen-annelierter Benzodiazepine, die interessante Wirkungseigenschaften besitzen,^[141, 142, 146] dar.

2.3.4 1,5-Benzodiazepinonen aus GMF-derivierten α,β -ungesättigten γ -Keto-carbonsäuren

(39b,40b) In nur zwei Stufen, ohne Verwendung von *O*-Schutzgruppen, gelangt man von GMF (**20**) zu den Benzodiazepinonen **111** und **113**, und zwar dadurch daß die durch Photooxidation von GMF (**20**) erhaltene α,β -ungesättigte γ -Ketocarbonsäure **93** mit *o*-Phenylendiamin und Dichlorphenylendiamin in abs. Methanol umgesetzt wurden. Problematisch erwies sich dabei die unterschiedliche Löslichkeit in Methanol. Während Phenylendiamin und Dichlorphenylendiamin ausreichende Löslichkeit zeigten, und eine Umsetzung (\rightarrow **111**, **113**) möglich war, konnte Diaminobenzophenon aufgrund seiner Unlöslichkeit in Methanol nicht zur Reaktion gebracht werden.



Die Synthesebausteine **92** und **93** ergänzen sich demnach ideal zur Synthese hydrophiler Benzodiazepinone. Muß man bei in Methanol wenig löslichen Diaminen die Cyclisierung von **92** in Chloroform wählen und einen Deblockierungsschritt anschließen, sind hydrophile Diamine direkt mit **93** zu den schutzgruppenfreien und zuckersubstituierten Benzodiazepinonen cyclisierbar.

Je nach Wahl des Syntheseweges gelangt man von GMF in 4 Stufen *via* **92** bzw. in nur 2 Stufen *via* **93** zu hydrophilen Benzodiazepinonen. Die Gesamtausbeuten liegen auf beiden Routen bei sehr guten 50 %.

Bisher konnte eindrucksvoll gezeigt werden, wie aus den Furfuralen HMF (**12**) und GMF (**20**) durch geeignete Reaktionssequenzen Synthesebausteine generiert werden, die den Zugang zu zahlreichen Heterocyclenklassen ermöglichen.

Speziell mittels der von GMF (**20**) abgeleiteten α -glucosidisch verknüpften Synthesebausteine war es möglich hydrophil substituierte Heterocyclen zu erzeugen.

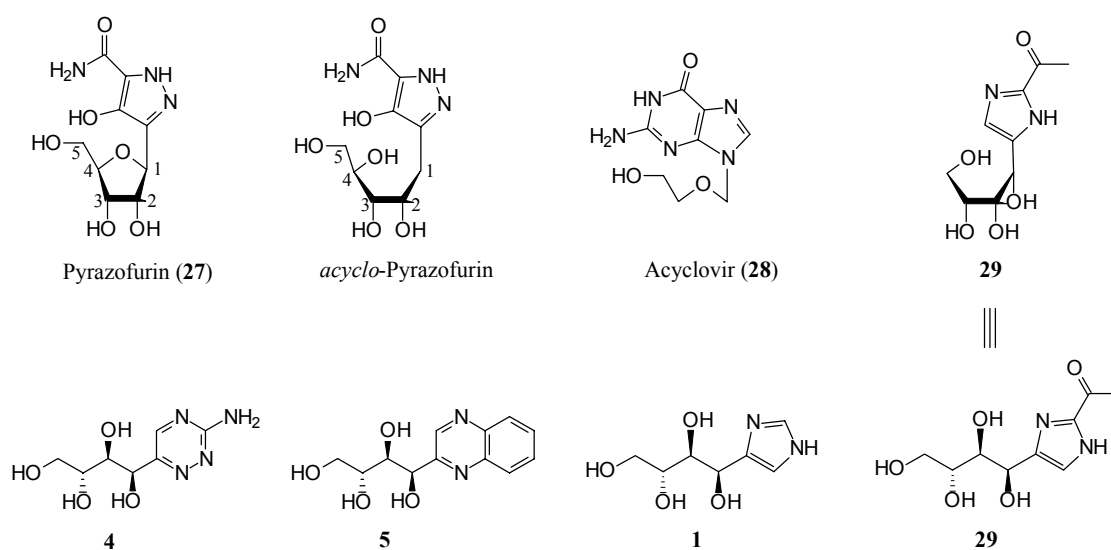
Dabei wurden speziell die für den Wirkstoffbereich wichtigen Heterocyclenklassen wie Pyridazine, Imidazole und Benzodiazepinone bzw. Benzothiazepinone erschlossen.

Derartige Heterocyclen mit hydrophilen α -glucosidisch gebundenen Glucose-Substituenten eröffnen zahlreiche Anwendungsperspektiven durch ihre spezielle Struktur, die in der Einleitung Erwähnung fanden.

3 1,2,4-Triazin-, Chinoxalin-, und Imidazol-*acyclo*-C-Nucleoside aus reduzierenden Zuckern

Durch formale Trennung von Bindungen in der Ribose-Einheit von Nucleosiden gelangt man zu den sogenannten *acyclo*-Nucleosiden.^[56] Das *acyclo*-Pyrazofurin geht durch eine Spaltung der Bindung zwischen Ribose-Ringsauerstoff und C-1 aus Pyrazofurin (**27**) hervor. Wie die *acyclo*-C-Nucleoside z.B. Acyclovir **28**, ein sehr starkes Virustatika^[55] und das 2-Acetyl-tetrahydroxybutyl-imidazol **29** das immunsuppressive^[59,60] Wirkung zeigt, bestätigen ist die biologische Aktivität nicht an das Vorhandensein einer intakten Ribose-Einheit, geschweige denn, an die *ribo*-Konfiguration gebunden.

Frühere Arbeiten haben gezeigt, daß D-Glucose und D-Fructose in *arabino*-konfigurierte, tetrahydroxybutyl-substituierte *acyclo*-C-Nucleoside vom 1,2,4-Triazin-(\rightarrow **4**)^[20], Chinoxalin-(\rightarrow **5**)^[16,17] und Imidazol-Typ (\rightarrow **1**)^[15] überführbar sind.



Die biologische Aktivität zahlreicher *acyclo*-C-Nucleoside^[53,54] gibt Anlaß dazu, kurze Reaktionssequenzen zur Überführung von reduzierenden Zuckern in diese Verbindungstypen zu erarbeiten, insbesondere solche, deren hydroxylierte Seitenkette ein variables Glycosylierungsmuster aufweist.

Von den sich hieraus ergebenden positiven Eigenschaften wie erhöhter Löslichkeit und verbesserter biologischer Abbaubarkeit sei hier besonders die Enzym-Adaptibilität erwähnt, die Transport, Hydrolyse sowie Verteilung im biologischen System beeinflussen kann.

3.1 Chinoxaline und 1,2,4-Triazine aus Isomaltulose *via* Isomaltoson

Wie sich in den vorhergehenden Kapiteln am Beispiel der Furfurale HMF (**12**) und GMF (**20**) zeigen ließ, ist zu ihrer Überführung in Heterocyclen die Zugänglichkeit von Dicarboxyl-Bausteinen fundamental wichtig.

Auch einfache Zucker lassen sich in Dicarboxyl-Verbindungen überführen, wozu allerdings meist aufwendige Schutzgruppenoperationen nötig sind. Einige wenige Dicarboxylzucker sind jedoch durch selektive Oxidationsprozesse zugänglich und daher auch als Bausteine für Heterocyclen interessant.^[23,24]

So sind zum Beispiel die enzymatisch zugänglichen 3-Ketoglucose,^[26] 5-Ketofructose, D-Glucoson^[19] (**3**) sowie das 2,5-Diketo-D-gluconat^[30] zur Synthese von N-Heterocyclen verwendet worden. Auch die Konversion der α,β -Diketo-carbonsäure, Dehydro-L-ascorbinsäure, in Heterocyclen verschiedenen Typs ist ausgiebig untersucht.^[147]

Besonders interessant erschienen speziell Disaccharid-osone, da mit ihrer Hilfe N-Heterocyclen vom Chinoxalin-Typ erzeugt werden können, die neben einer Tetrahydroxybutylseitenkette einen glycosidisch gebundenen Zucker in dieser Seitenketten tragen. Dessen Art und Ort der Verknüpfung ist durch die Natur des entsprechenden Ausgangs-Disaccharides vorgegeben und sollte positive Eigenschaften in die Produkte einbringen.

3.1.1 Isomaltoson aus Isomaltulose

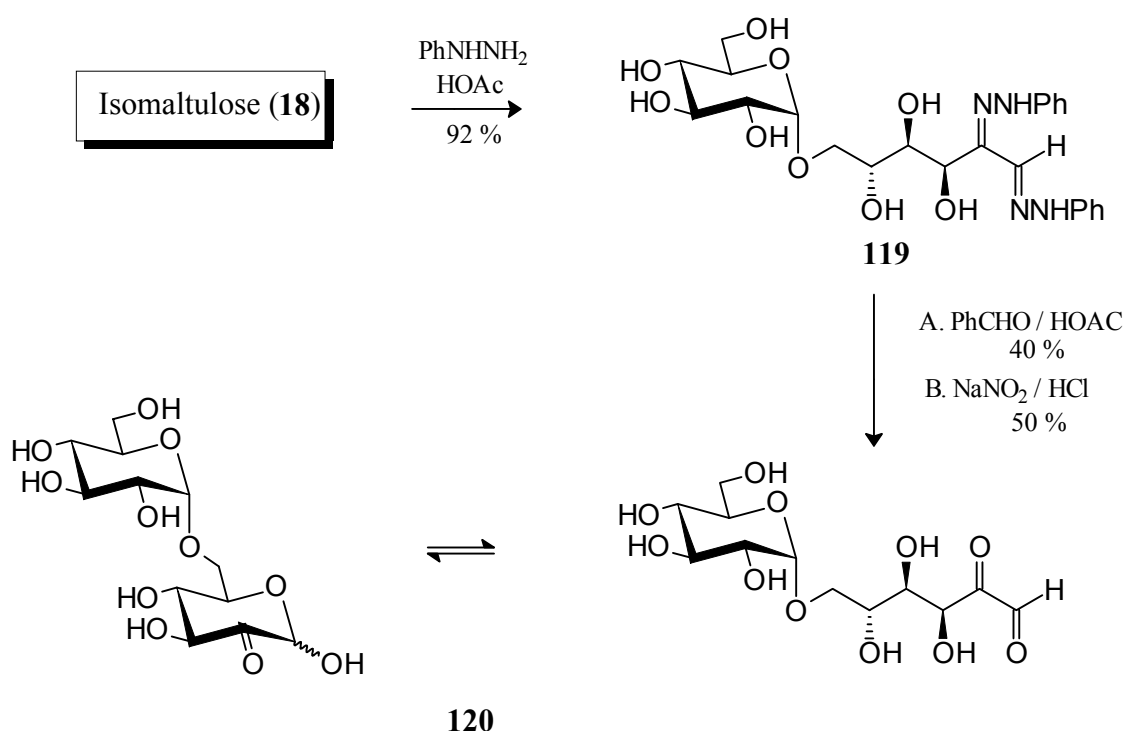
Ist D-Glucoson (**3**) durch eine enzymatische Oxidation von Glucose mit Glucose-2-oxidase^[19] sehr gut zugänglich, so ist eine analoge Überführung von Isomaltulose (**18**) in Isomaltoson (**120**) nicht bekannt, jedoch sicher ebenfalls auf enzymatischem Weg möglich.

Um die Brauchbarkeit des Isomaltoson **120** als Heterocyclenbaustein zu überprüfen, war es primär erforderlich dieses in ausreichender Menge und Reinheit zu generieren. Zu diesem Zweck wurde ein chemischer Weg eingeschlagen.

- (44a) Isomaltulose (**18**) wurde mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung in das entsprechende Phenylsazon **119** in einer Ausbeute von 92 % übergeführt.^[148] Durch sauer-katalysierte Umhydrazonisierung mit Benzaldehyd (Methode A) analog einem Verfahren von Bayn^[18b] konnte die zugrundeliegende Dicarboxylverbindung, das Isomaltoson **120**, freigesetzt werden. Dazu wurde Isomaltulosephenylsazon **119** in wässrigem Ethanol

mit Benzaldehyd und Essigsäure 18 h zum Rückfluß erhitzt, wobei das gebildete Benzaldehyd-phenylhydrazon kristallisiert und abfiltriert werden konnte. Während bei der Darstellung des Glucoson (**3**) eine chromatographische Reinigung nicht erforderlich ist, ist sie beim Isomaltoson (**120**) unumgänglich, da Reste des Osazons **119** extraktiv nicht entfernt werden können. Isomaltoson (**120**) wurde daher nur in 40proz. Ausbeute in Form eines farblosen Hartschaumes gewonnen.

- (44b) Schneller und unter weit weniger drastischen Bedingungen gelangte man zum Isomaltoson (**120**) durch Umsetzung des Isomaltulose-phenylhydrazones **119** mit einer NaNO_2 -Lösung unter salzsauren Bedingungen (Methode B).



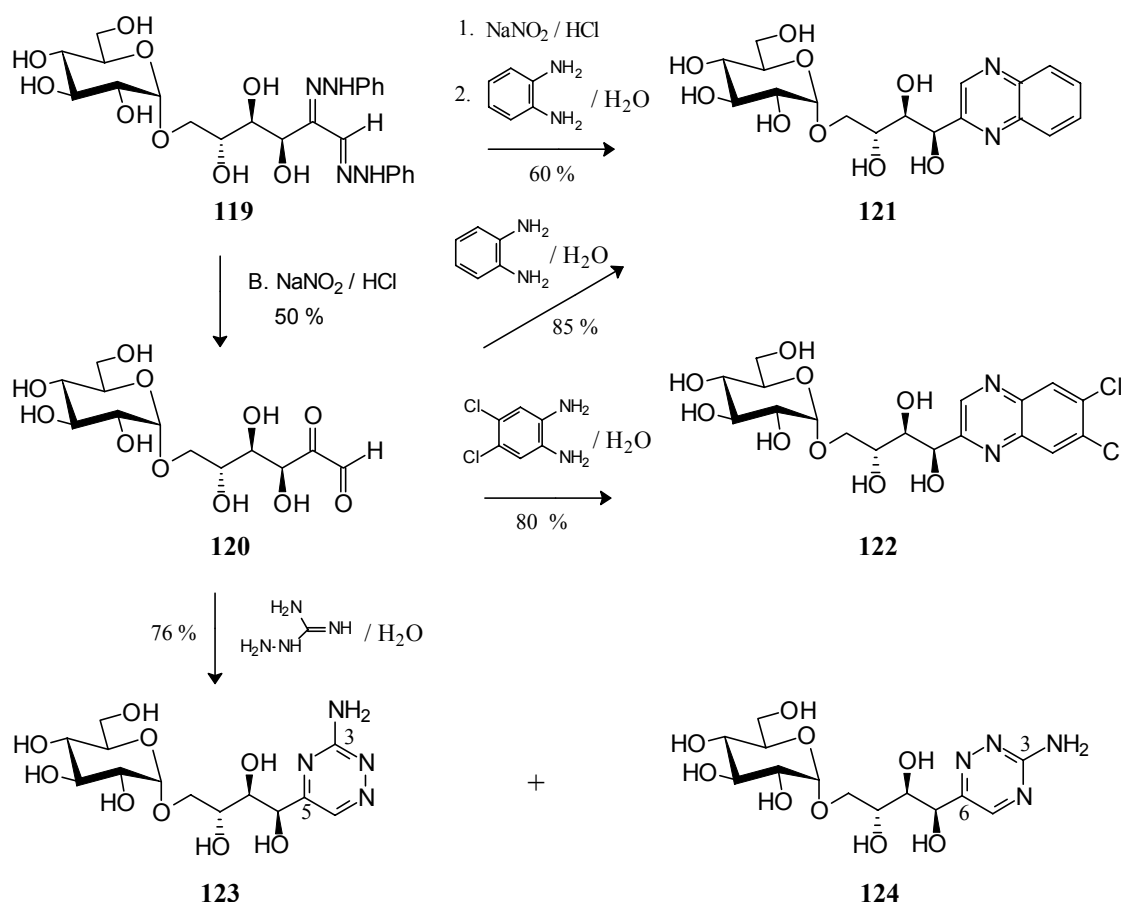
Bei dieser auf Arbeiten von Henseke^[149] zurück gehende Methode wird bei 30 - 35 °C eine salzsaure Osazon-Suspension in wäßrigem Ethanol mit NaNO_2 -Lösung versetzt. Innerhalb von 30 min ist im Dünnschichtchromatogramm kein Osazon **119** mehr nachweisbar. Bei der Reaktion erfolgt N-Nitrosierung der Hydrazongruppierung gefolgt von hydrolytischer Freisetzung der Carbonylfunktionen unter Bildung von Phenylazid, das durch mehrfache Extraktion mit CHCl_3 entfernt wurde.

Zur Reindarstellung des Osos **120** muß jedoch auch hier chromatographisch gereinigt werden, was die im DC quantitative Umsetzung auf eine präparative Ausbeute von 50 % limitiert. Grund hierfür sind massive Absorptionsverluste des stark polaren Isomaltosons (**120**) auf der polaren Kieselgeloberfläche, ein Phänomen, daß bei polaren Substanzen in den meisten Fällen auftritt und zu großen Ausbeuteverlusten führt.

3.1.2 Cyclisierung von Isomaltoson zu Chinoxalinen und 1,2,4-Triazinen

Die wichtigste Methode zur Darstellung von Chinoxalinen ist die Cyclocondensation von 1,2-Dicarbonylverbindungen mit *o*-Phenylendiamin.^[150] Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung des aromatischen Chinoxalinsystems.

(45a,46a) Auch Diketozucker wie Isomaltoson (**120**) setzen sich mit *o*-Phenylendiamin und 4,5-Dichlorphenylendiamin in wäßriger Lösung bei 60 °C in guten Ausbeuten glatt zu den Chinoxalinen **121** und **122** um.



Bezieht man die moderate Ausbeute von 50 % für die Erzeugung des Osons mit ein, so ergibt sich eine Chinoxalin-Gesamtausbeute, bezogen auf Isomaltulose, von immerhin 40 %.

(45b) Um diese Ausbeute zu steigern, wurde versucht das durch NaNO₂ freigesetzte Oson **120** als Rohprodukt mit *o*-Phenylendiamin zum Chinoxalin **121** umzusetzen. Dies führte zwar nur zu einer geringen Ausbeuteverbesserung auf 56 % (bezogen auf Isomaltulose), jedoch ist das Ersparen der aufwendigen chromatographische Reinigung des Isomaltoson (**120**) ein präparativ wesentlicher Vorteil.

Auch andere Heterocyclensysteme sind *via* Diketozuckern zugänglich. Die übliche Synthesemethode für 1,2,4-Triazine ist ebenfalls die Cyclisierung von 1,2-Dicarbonylverbindungen mit geeigneten Cyclisierungsreagenzien wie Amidrazonen.^[151]

So ist zum Beispiel auch Glucoson (**3**) mit Aminoguanidin zum entsprechenden 1,2,4-Triazin **4** umgesetzt worden, eine Reaktion, die auch zum Nachweis von bei der Maillard-Reaktion intermediär gebildeten Dicarbonylverbindungen dient.^[152]

- (47) Auch Isomaltoson (**120**) cyclisiert glatt mit Aminoguanidin zu den Triazinen **123** und **124**. Im Unterschied zur Bildung des 1,2,4-Triazin **4** aus Glucoson (**3**) wird bei der Cyclisierung von Isomaltoson (**120**) mit Amminoguanidin bei Raumtemp. keine Regioselektivität beobachtet. In guter 76proz. Ausbeute werden die 3-Amino-5-, sowie 3-Amino-6-substituierten Triazine **123** bzw. **124** erhalten. Eine chromatographische Trennung der beiden Regioisomere war leider nur unter extremem Ausbeuteverlust möglich, aber hinreichend um ihre Charakterisierung zu erreichen.

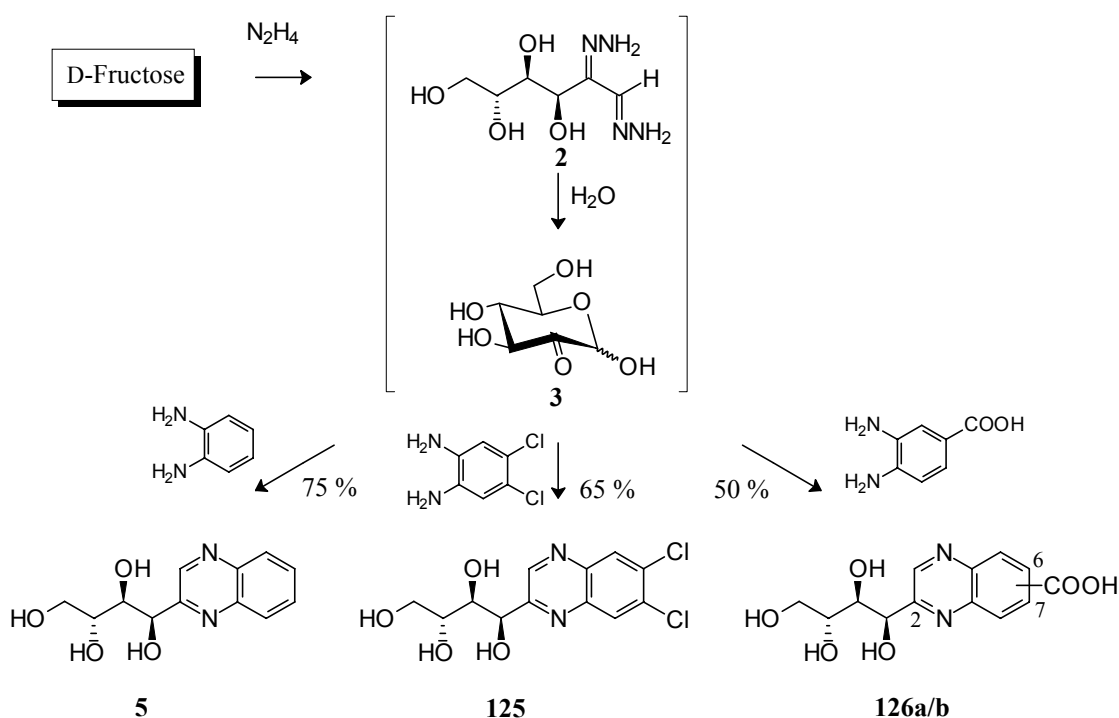
3.2 Chinoxaline mit variabel glycosylierter Tetrahydroxybutyl-Seitenkette

Zwar ist, wie oben gezeigt die Kondensation von Disaccharid-Osonen wie **120** mit *o*-Phenylendiamin zu Chinoxalinen des Typs **121** und **122** in akzeptablen Ausbeuten möglich, jedoch limitiert die dabei nötige zweistufig durchgeführte Oxidation über Phenylosazonbildung (\rightarrow **119**) und aufwendige Freisetzung und Reinigung des zugrundeliegenden Isomaltoson (**120**) dieses Verfahren.

Daher wurde versucht, einen kürzeren Weg, der allgemein auf unterschiedliche Zucker anwendbar ist, zu erarbeiten. Es sind Methoden beschrieben, die es ermöglichen reduzierende Zucker wie D-Fructose, direkt zu Chinoxalinen zu cyclisieren. So wurde von Ohle und Hilscher das Tetrahydroxybutyl-Chinoxalin **5** in 62proz. Ausbeute erhalten,^[16] wobei Hydrazinhydrat als Dehydrierungsmittel Verwendung fand. Hier wurden also nicht die stabilen, gut kristallisierenden Phenylosazone als Zwischenstufe generiert und isoliert, sondern das hydrolyselabile Bis-hydrazon **2**, das *in situ* zu dem entsprechenden Glucoson (**3**) hydrolysiert und dann mit *o*-Phenylendiamin zum Chinoxalin (**5**) abreagiert.

Um diese sehr geradlinige und kurze Methode auch auf andere Zucker anwenden zu können, wurde zuerst versucht, die Umsetzung mit D-Fructose zu **5** nach der Originalvorschrift^[16] zu reproduzieren und die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Hierbei zeigte sich, daß der beschriebene Zusatz von Borsäure nicht nötig ist.

- (48) Einfaches Erhitzen von D-Fructose in wäßriger Lösung unter Zusatz von drei Äquivalenten Hydrazinhydrat und 1.2 Äquivalenten *o*-Phenylendiamin erlaubten nach Optimierung des pH-Wertes auf 6-7 eine verbesserte Ausbeute an Chinoxalin **5** von 75 %.
- (49, 50) Auch die synthetischen Möglichkeiten dieses Verfahrens wurden überprüft, indem unter analogen, optimierten Reaktionsbedingungen auch andere aromatische Diamine auf ihre Cyclisierungsfähigkeit zu Chinoxalinen untersucht wurden. In der Tat konnten 4,5-Dichlorphenylendiamin und 2,3-Diaminobenzoessäure mit D-Fructose zu dem entsprechenden Dichlorchinoxalin **125**, sowie der Chinoxalincarbonsäure **126**, die als untrennbares Gemisch der beiden Regioisomeren, Chinoxalin-6-carbonsäure **126a** und Chinoxalin-7-carbonsäure **126b** anfiel in akzeptablen Ausbeuten kondensiert werden:



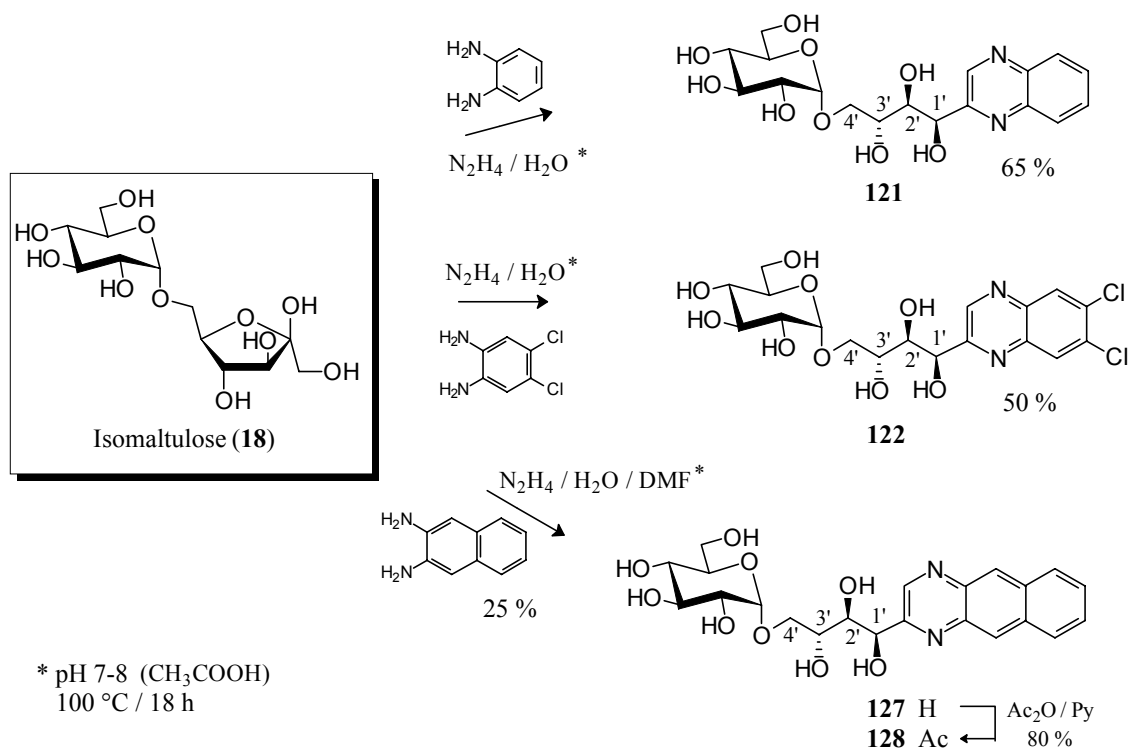
Während die Chinoxalinbildung mit den verwendeten, gut wasserlöslichen Diaminen problemlos erfolgt, ist es bei Verwendung von schlecht wasserlöslichen Diaminen jedoch limitiert. Durch Kosolventien wie Alkohole oder DMF sollte dieser Nachteil

jedoch sicher zu beseitigen sein, wodurch das Verfahren in gewissen Grenzen auch auf hydrophobe Diamine erweiterbar ist.

Die an der D-Fructose erarbeitete Methode zur Darstellung von Chinoxalinen (\rightarrow **5**, **125**, **126**) sollte nun auch auf Disaccharide übertragen werden, um *O*-glycosylierte Tetrahydroxybutyl-chinoxaline zu erzeugen. Im Unterschied zur D-Fructose besitzen Disaccharide eine hydrolyselabile glycosidische Bindung. Um eine Spaltung dieser Bindung in der wäßrigen Reaktionslösung zu verhindern, ist der pH-Bereich bei dem die Konversion Disaccharid \rightarrow Chinoxalin durchgeführt werden kann sicher enger als bei der D-Fructose.

Um die Reaktionsbedingungen diesbezüglich zu optimieren, wurde die großtechnisch im Tonnenmaßstab produzierte billige Isomaltulose (**18**) als Model-Disaccharid herangezogen.

- (45c) Tatsächlich konnte anhand der Konversion von Isomaltulose in das 4'-Glucosyl-substituierte Chinoxalin **121** in einer Ausbeute von 65 % gezeigt werden, daß ein pH-Bereich von 7-8 als optimal anzusehen ist. Wird der pH-Wert allerdings in den sauren Bereich verschoben, so ist in dem wäßrigen Medium stets als Nebenreaktion die Spaltung der glycosidischen Bindung zu beobachten und das Tetrahydroxybutyl-chinoxalin **5** wird in größerem Umfang gebildet.
- (46b, 51) Auch mit 4,5-Dichlorphenylendiamin ist ein entsprechend dichlorsubstituiertes Chinoxalin **122** in 50proz. Ausbeute erhalten worden. Mit Naphtalendiamin wird das Benzo[1,2-*g*]chinoxalin **127** in 25proz. Ausbeute erhalten, wobei in diesem Fall DMF als Kosolvent verwendet werden muß, um das Diamin in Lösung und damit zur Reaktion zu bringen.
- (52) Mit Acetanhydrid in Pyridin lies sich das benzoannelierte Chinoxalin **127** problemlos in das entsprechende Heptaacetat **128** überführen.



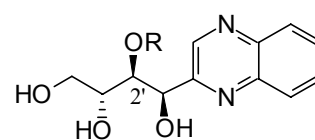
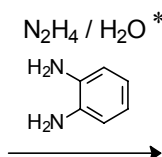
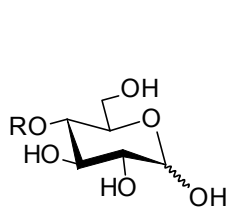
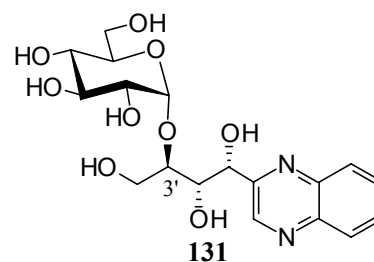
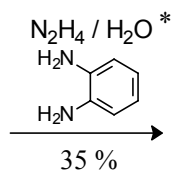
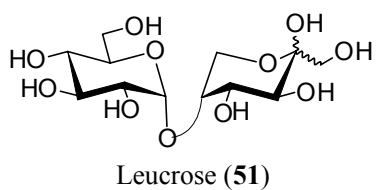
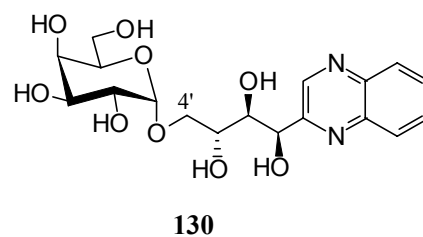
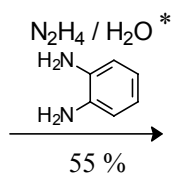
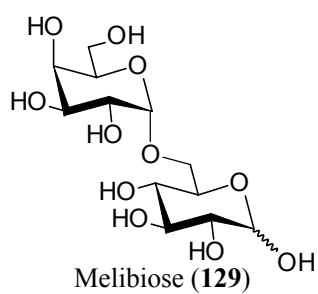
Die Verfügbarkeit dieses allgemein anwendbaren „Eintopf-Verfahrens“ zur Überführung von D-Fructose ebenso wie Isomaltulose (**18**) in *acyclo*-C-Nucleoside des Chinoxalin-Typs legte es nahe, auch andere gut zugängliche, reduzierende Disaccharide^[153] in Chinoxaline umzuwandeln, und dadurch Produkte mit verschiedenstem *O*-Glycosylierungs-Muster zugänglich zu machen.

Isomaltulose (**18**) als $\alpha(1\rightarrow6)$ verknüpftes Disaccharid liefert das in Position 4' der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette α -glucosidisch verknüpfte Chinoxalin **121**.

(53) Um einen α -D-Galactose-Rest als Substituent in gleicher Position zu erhalten, wurde die ebenfalls (1 \rightarrow 6) verknüpfte Melibiose (**129**) eingesetzt und das Chinoxalin **130** erhalten.

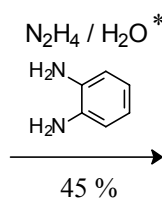
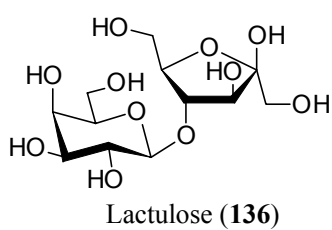
(54) Soll ein in 3'-Position der Tetrahydroxybutylseitenkette substituiertes Chinoxalin erzeugt werden, so muß ein (1 \rightarrow 5) verknüpftes Disaccharid eingesetzt werden.

Verwendung fand hier die enzymatisch aus Saccharose zugängliche Leucrose (**51**),^[154] die in befriedigender Ausbeute in das angestrebte Produkt **131** übergeführt wurde.

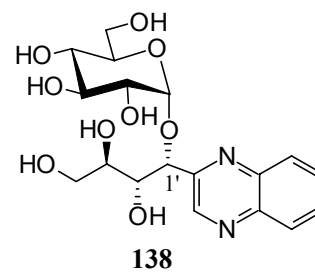
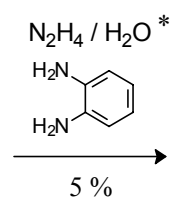
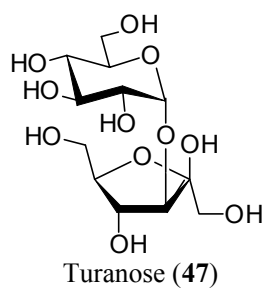


	R
Maltose (56)	α -D-Glc
Cellobiose (133)	β -D-Glc
Lactose (135)	β -D-Gal

	R	
132	α -D-Glc	42 %
134	β -D-Glc	35 %
137	β -D-Gal	38 %



137



* pH 7-8 (AcOH)
18 h / 100°C

(55-57) Die (1→4) verknüpften Disaccharide wie Maltose (**56**), Cellobiose (**133**)^[153] und Lactose (**135**)^[155] sind gut aus natürlichen Quellen zugänglich. Anwendung des „one pot“-Verfahrens auf diese Disaccharide lieferte ebenfalls die entsprechenden Chinoxaline mit einem α -D-Glucosyl- (\rightarrow **132**), β -D-Glucosyl- (\rightarrow **134**) oder β -D-Galactosyl- (\rightarrow **137**) Substituenten in Position 2' der Tetrahydroxybutylseitenkette.

Das Chinoxalin **137** kann auch aus Lactulose (**136**)^[155] die technisch durch basische Isomerisierung von Lactose (**135**) gewonnen wird, generiert werden. Die Ausbeuten der Umwandlung in das Chinoxalin **137** unterscheiden sich bezüglich der Ausgangszucker (Lactose bzw. Lactulose) nicht wesentlich.

(58) Nur die Turanose (**47**), eine $\alpha(1\rightarrow3)$ -verknüpfte Glucosyl-fructose, lieferte eine im Vergleich aller anderen Disaccharide bedeutend geringere Ausbeute des entsprechenden Chinoxalines **138**. Dieser Befund ist auf sterische Hinderung des Cyclisierungsschrittes, als auch auf die direkte Nachbarschaft von glycosidischer Bindung und Chinoxalin Ringsystem zurückzuführen, was eine geringe Stabilität des Produktes **138** zur Folge hat.

Wie gezeigt werden konnte ist das verwendete „one-pot“-Verfahren, uneingeschränkt auf reduzierende Zucker anwendbar. So war es möglich eine Matrix von zuckersubstituierten Tetrahydroxybutyl-Chinoxalinen mit unterschiedlichen Verknüpfungsmustern zu generieren.

Alle Chinoxaline sind dabei in Ausbeuten zwischen 30 % und 65 % erhalten worden, wobei Ausbeuteoptimierungen im Rahmen dieser Arbeit nicht in allen Fällen erfolgen konnte.

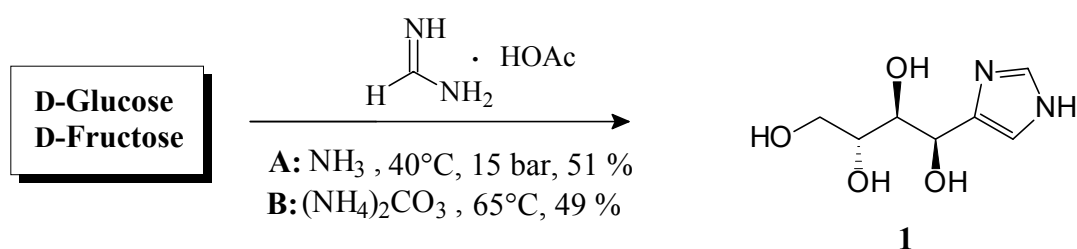
Insgesamt ist die Eintopfvariante zur Erzeugung der Chinoxaline, *in situ* Oxidation zu Diketozuckern mit nachfolgender Cyclisierung unter Aromatisierung beinhaltend, dem dreistufigen Verfahren (\rightarrow Phenylosazon \rightarrow Oson \rightarrow Kondensation mit dem Diamin) deutlich überlegen. So wird z.B. Chinoxalin **121** in dem Eintopfverfahren in einer Ausbeute von 65 % erhalten, hingegen liefert die stufenweise Umwandlung, d.i. Isomaltulose (**18**) \rightarrow Isomaltulosephenylosazon **119** \rightarrow Isomaltoson **120** \rightarrow Chinoxalin **121** über drei zum Teil aufwendige Stufen, nicht nur eine verringerte Gesamtausbeute (39 %) sondern erfordert einen beträchtlichen Mehraufwand an Zeit sowie Kosten.

3.3 Imidazol *acyclo*-C-Nucleoside mit variablem Glycosylierungsmuster aus reduzierenden Sacchariden

Imidazole sind in zahlreichen biologisch aktiven Systemen enthalten. Speziell Imidazole mit einer offenen Zuckerkette als Substituenten, die auch als *acyclo*-C-Nucleoside, aufgefaßt werden können, sind aufgrund ihrer potentiellen biologischen Aktivität sowie hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als Synthese-Intermediate für Verbindungen wie das 2-Acylimidazol **29** oder Tetrahydro-pyridoimidazol **31**, hoch interessant. Die direkte Überführung von Zuckern in derartige Systeme stellt also ein vielversprechendes Ziel dar.

Mit Amidinen cyclisieren α -Hydroxycarbonyl-Verbindungen — Zucker sind solche — in flüssigem Ammoniak zu Imidazolen.^[156] Der Ammoniak fungiert dabei sowohl als Lösungsmittel als auch als Base, die die Amidine aus ihren Salzen freisetzt. Analog lassen sich auch Iminoester mit Ammoniak in Amidine umwandeln, so daß auch diese gut zur Synthese von Imidazolen^[157] geeignet sind.

Mit Formamidin in flüssigem Ammoniak bei hohem Druck (Methode A) wandelte Steith et al.^[15] D-Fructose in 38proz. Ausbeute in das entsprechende Tetrahydroxybutyl-Imidazol **1** um.



Durch Anwendung dieser Methodik auf verschiedene Disaccharide sollte sich die wichtige Klasse von Imidazol-*acyclo*-C-Nucleosiden erschließen lassen. Die dabei erhaltenen Produkte mit intakten Zuckern als Substituenten in der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette, sollten sich durch ein von der Natur des Disaccharides vorgegebenes Glycosylierungsmuster auszeichnen.

Die Überführung von D-Glucose in das Imidazol **1** im Autoklaven unter hohem Druck analog der Methode von Streith et al.^[15] weist einige präparativ nachteilige Eigenschaften auf. Zwar sind Druckreaktionen aus technischer Sicht problemlos zu handhaben, für den Labormaßstab erschien es jedoch erforderlich einfacher

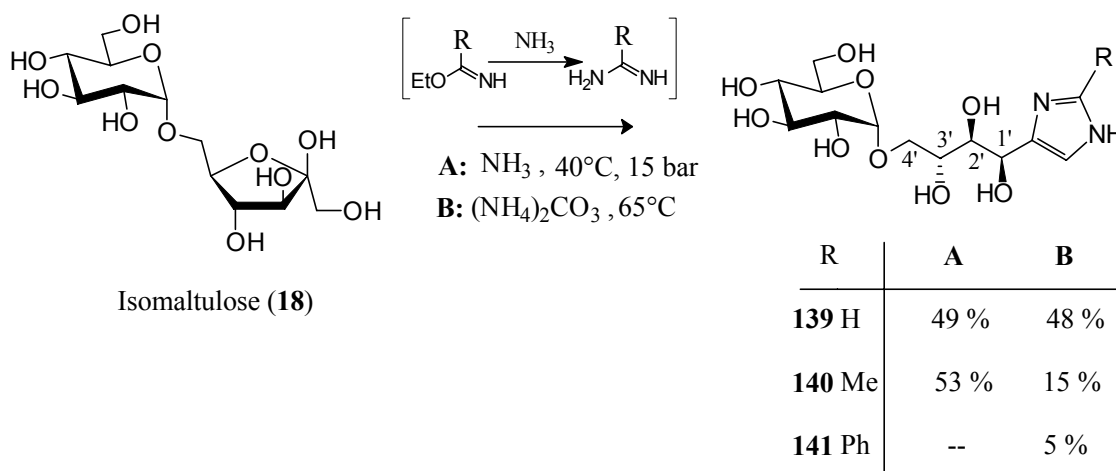
durchführbare Methoden zu entwickeln. So war ein direktes Einkondensieren des Ammoniak in den Druckbehälter nicht möglich, da dessen Materialeigenschaften eine Tiefkühlung nicht zuließen. Die Edukte, D-Glucose, Formamidin-Acetat und der in einem separaten Gefäß kondensierte Ammoniak mußten also möglichst schnell in den Druckbehälter übergeführt und verschlossen werden. Außerdem erwies sich die danach bei 40 °C und 15 bar durchgeführte Reaktion (\rightarrow **1**) als relativ langsam. Erst nach etwa 16 h Reaktionszeit wurde die maximale Umsetzung beobachtet und das Imidazol **1** konnte durch Elution an Kieselgel mit Ethanol / Ammoniak in einer um 10 % höheren Ausbeute als der von Streith et al. beschriebenen erhalten werden.

- (59) Eine alternative Durchführung der Reaktion (Methode B) in einer Schmelze von $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ bei etwa 70-80 °C konnte die Konversion D-Glucose \rightarrow **1** erheblich vereinfachen. Das sich beim Schmelzen zu NH_3 , CO_2 und Wasser zersetzende Ammonium-carbonat bildet mit dem Zucker eine braune, viskose jedoch rührbare Mischung. Der freiwerdende Ammoniak setzt als Base das Amidin aus seinem Acetat frei, so daß die Cyclisierung erfolgen kann und das Imidazol **1** in 49proz. Ausbeute isoliert werden kann. Bei dieser drucklosen Reaktionsführung (Methode B) wurde desweiteren das Ende der Reaktion, das sich durch beendete Gasentwicklung anzeigt, relativ schnell d.h. nach bereits 2h erreicht. Aufarbeitung und Reindarstellung erfolgt auch bei dieser Variante durch Elution an Kieselgel.
- (60a) Beide Verfahren, d.i. Methode A und B, ließen sich auf Disaccharide übertragen. So lieferte Isomaltulose (**18**) durch Umsetzung mit Formamidinacetat in flüssigem Ammoniak bei 15 bar und 40 °C in 49proz. Ausbeute das Imidazol **139**.
- (61a) Durch analoge Umsetzung im Autoklaven bei 55 °C und 15 bar mit dem Iminoester Ethylacetimidat und Ammoniak lies sich in 53proz. Ausbeute das 2-Methyl-imidazol **140** darstellen.

Wie sich auch hier zeigte, erwies sich eine drucklose Durchführung der Cyclisierung (\rightarrow **139**, **140**) in einer $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Schmelze aus Praktikabilitätsgründen als vorteilhaft (Methode B). Bei beiden Verfahren wurden die Rohprodukte chromatographisch an Kieselgel gereinigt, wobei ein Ethanol Ammoniak-Gemisch als Laufmittel verwendet wurde um die stark basischen Imidazole zur Elution zu bringen. Allerdings sind auch hier starke Absorptionsverluste der polaren Produkte an Kieselgel zu berücksichtigen und daher die erhaltenen Ausbeuten mit Vorbehalt, da sicher noch zu steigern, zu betrachten.

- (60b) Die Darstellung des Imidazols **139** erfordert in der $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Schmelze eine Reaktionszeit von nur 2 h bei fast gleicher Ausbeute von 48 % wie in der Autoklavenreaktion (Methode A, 49 %), die eine 16 stündige Reaktionszeit erforderte.
- (61b) Auch in der $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Schmelze (Methode B) reagiert Ethylacetimidat mit Isomaltulose (**18**) zu dem 2-Methylimidazol **140**, jedoch ist hier eine deutliche Ausbeuteverschlechterung gegenüber der im Autoklaven (Methode A) durchgeführten Reaktion von 53 % auf nur 15 % zu beobachten.
- (62) Noch schlechter wird die Ausbeute (5 %), versucht man Benzamidin-Hydrochlorid mit Isomaltulose (**18**) in der Amoniumcarbonatschmelze zum 2-Phenylimidazol **141** zu cyclisieren.

Die Verminderung der Ausbeuten beim Übergang von Formamidinacetat über Ethylacetimidat zu Benzamidinhydrochlorid ist auf eine zunehmende Hydrolyseempfindlichkeit dieser Cyclisierungsreagenzien zurückzuführen. Im Falle der Cyclisierung mit Benzamidinhydrochlorid wurde das Hydrolyseprodukt Benzoesäureamid in großer Menge isoliert, was diese Vermutung stützt.

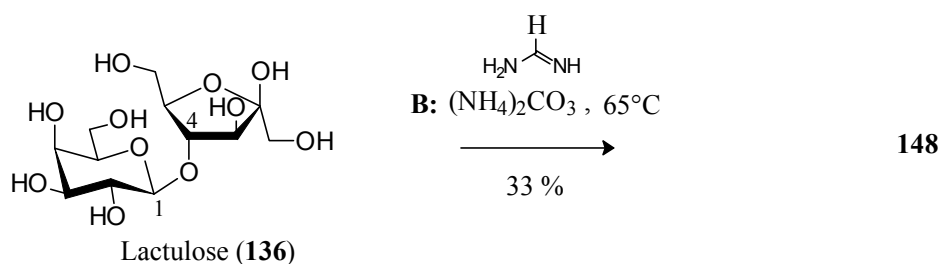
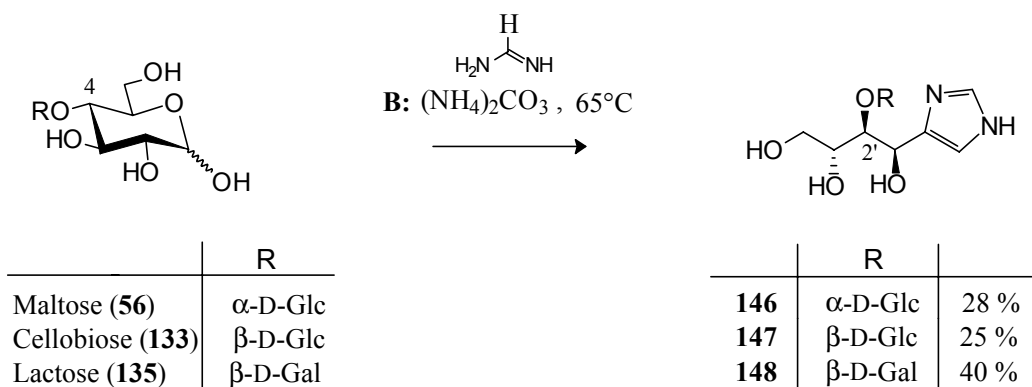
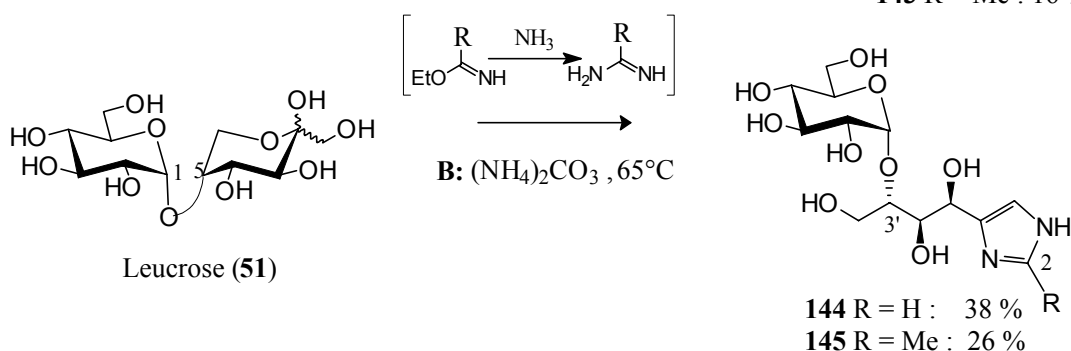
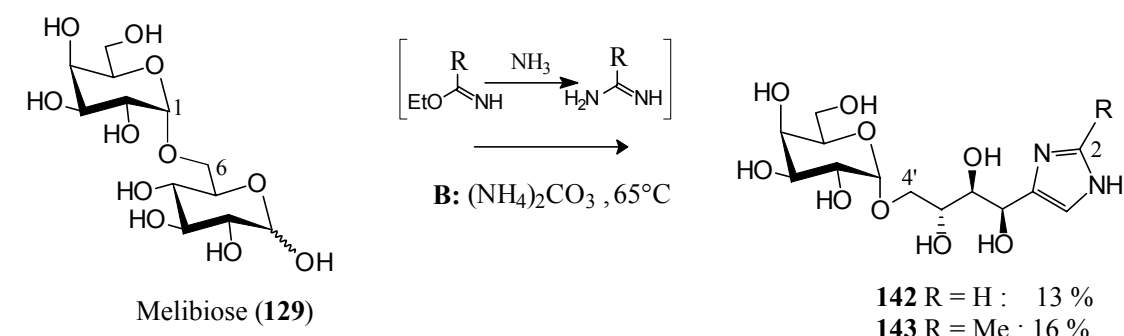


Um Tetrahydroxybutyl-Imidazole mit unterschiedlichem Glycosylierungs-Muster zu erhalten sollte das erarbeitete Verfahren auch auf andere reduzierende Disaccharide angewendet werden.

- (63, 64) So wurden ausgehend von der (1→6) verknüpften Melibiose (**129**) durch Umsetzung mit Formamidin-Acetat sowie Ethylacetimidat die 4'- α -galactosidisch verknüpfte tetrahydroxybutyl-substituierten Imidazole **142** und **143** erhalten. Das in 2-Position

unsubstituierte Imidazol **142** sowie das 2-Methyl-substituierte Imidazol **143** konnte dabei in etwa 15proz. Ausbeute erhalten werden.

(65, 66) Imidazole mit Zuckersubstituent in 3'-Position der Tetrahydroxybutylseitenkette erhält man aus (1→5) verknüpften Disacchariden. So läßt sich die enzymatisch aus Saccharose zugängliche Leucrose ebenfalls mit Formamidin-Acetat oder Ethylacetimidat in das α -glycosidisch verknüpfte Imidazol **144** und sein 2-Methyl-Derivat **145** überführen.



(67-69) Maltose (**56**), Cellobiose (**133**) und Lactose (**135**) als (1→4) verknüpfte natürlich zugängliche Disaccharide sowie Lactulose (**136**), die durch Lactose-Isomerisierung erhältlich ist, lassen sich ebenfalls mit Formamidin-Acetat in $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ in passablen Ausbeuten bis 40 % in die entsprechenden 2'-Zucker-substituierten Terahydroxybutyl-Imidazole **146**, **147** und **148** überführen. Die dabei von der Natur vorgegebene α -glucosidische, β -glucosidische oder β -galactosidische Verknüpfung der Disaccharide bleibt dabei in den Imidazolen erhalten.

Wie gezeigt werden konnte ist, *in summa* die Darstellung von *acyclo*-C-Nucleoside des Chinoxalin- und Imidazol-Typs mit variablem Glycosylierungsmuster aus Disacchariden in einfachen Eintopfverfahren möglich und eröffnet somit die Möglichkeit einer breitgefächerten anwendungsorientierten Nutzung.

4 Disaccharid-phosphate: Strukturbeweis mittels ^1H und ^{13}C NMR-Spektroskopie

Das Bakterium *Klebsiella pneumoniae* ist in der Lage nicht nur Saccharose sondern auch andere α -D-Glucosyl-verknüpfte Disaccharide zu verstoffwechseln (Siehe Schema 4). Wie aus chemischen und enzymatischen Analysen zu folgern ist, werden dabei regioselektiv die im α -Glucosyl Teil an O-6 phosphorylierten Disaccharide als Stoffwechselzwischenprodukte gebildet.^[104]

- (70) Der Beweis dieser Strukturen auf NMR-Basis und der Erhalt weiterer Informationen bezüglich tautomeren- sowie konformerer-Gleichgewichte, die für das Verständnis ihres biologischen Verhaltens wichtig sind, waren Ziel dieser Untersuchung.

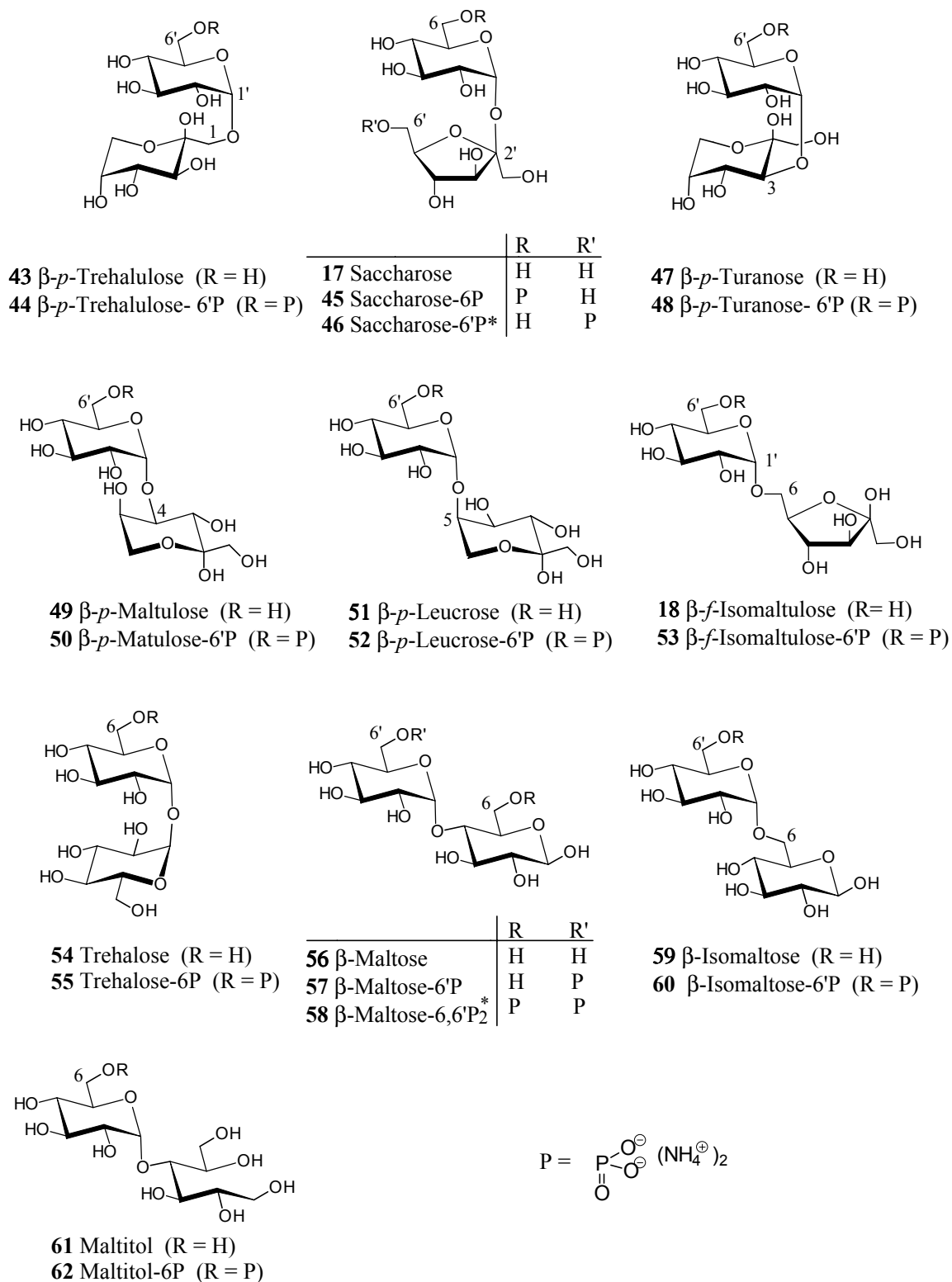
4.1 Tautomerenverteilung von Disaccharid-phosphaten in Wasser

Aufgrund der biologischen Bedeutung von phosphorylierten Zuckern ist die Kenntnis ihrer Tautomerenzusammensetzung in Wasser wichtig. So läßt erst ein fundiertes Wissen über die physikochemischen Eigenschaften eines Stoffes Rückschlüsse auf die Art der Rezeptorwechselwirkung zu. Die physikochemischen Eigenschaften werden jedoch maßgeblich von den strukturellen Gegebenheiten in dem entsprechenden Lösungsmittel, in biologischen Systemen Wasser, beeinflusst.

Phosphorylierung an der primären 6-O-Position der nicht reduzierenden, und damit an der Tautomerisierung nicht teilnehmenden, α -Glucosyleinheit von α -D-Glucopyranosyl-glucosen und -fructosen sollte keinen Einfluß auf die Tautomerenverteilung in Wasser haben. Die untersuchten Disaccharidphosphate sollten demnach weitgehend in einem dem Ursprungs-Disaccharid entsprechenden Tautomerengleichgewicht vorliegen.

Aufgrund dieser plausiblen Annahme sind in Schema 4 die Strukturen der Disaccharid-phosphate analog den Tautomeren Hauptformen der Disaccharide, die aus zahlreichen Untersuchungen bekannt sind, aufgezeichnet.

Um diese Vermutung zu stützen wurden die Disaccharid-phosphate auch auf ihre Tautomerengleichgewichte untersucht. Da die Temperatur sowie die Zeitspanne die nach dem Lösen vergangen ist einen großen Einfluß auf die Tautomerenverteilung hat, wurden, um die Equilibrierung zu ermöglichen, sämtlichen Saccharide und entsprechende Phosphate nach dem Auflösen in D_2O für 24 h bei der Messtemperatur von 25 °C temperiert, bevor sie vermessen wurden.



Schema 4: Formeln der Disaccharide und ihre biosynthetisierten (*Klebsiella pneumoniae*) 6- bzw. 6'-Phosphate in ihrer bevorzugten Ring Halbacetal-Form und anomeren Konfiguration unter der Annahme das die Phosphorylierung keinen Einfluß hierauf nimmt. NMR-Spektroskopischer Beweis dieser Strukturen galt es zu führen.

* Saccharose-6'P (46) und β -Maltose-6,6'P₂ (58) wurden nicht von *Klebsiella pneumoniae* biosynthetisiert, sondern als Vergleichsverbindungen herangezogen.

Zur Bestimmung der Tautomerendistribution von Zuckern werden hauptsächlich $^1\text{H-NMR}$ -Techniken eingesetzt.^[158] Hierzu ist es nötig gut separierte und eindeutig zugeordnete Protonenresonanzen der verschiedenen Tautomere zu detektieren und integrativ ihre prozentuale Verteilung zu bestimmen. Dieses Verfahren ist gut anwendbar bei Aldosen, da die anomeren Protonen (H-1) in der α - bzw. β -pyranoiden Form deutlich unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen, wobei die Kopplungskonstanten ($J_{1,2}$) eine verlässliche Zuordnung der Signale zur α - oder β -Form erlauben.

Mit dieser Methode wurden auch die Tautomerendistributionen der untersuchten Glucose-6P, Maltose-6'P (**57**) und Maltose-6,6'P₂ (**58**) sowie Isomaltose-6'P (**60**) bestimmt. Zur Überprüfung der Verlässlichkeit der Methode wurden auch die entsprechenden Disaccharide auf ihre Tautomerendistribution untersucht.

In Tabelle 2 sind dabei die Werte der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Tautomerendistributionen von Disacchariden und Disaccharidphosphaten mit den für Disaccharide zugänglichen Literaturdaten gegenübergestellt.

Es zeigte sich, daß die für die Disaccharide ermittelten Tautomerendistributionen gut mit den Literaturdaten übereinstimmen, so daß mit dieser Methode auch die Phosphate untersucht wurden.

Im Falle von Glucose-6P, Maltose-6'P (**57**) sowie Isomaltose-6'P (**60**) erkennt man, daß die Phosphorylierung an der primären 6-OH-Gruppe der Glucose bzw. des nichtreduzierenden Glucose-Teils, wie erwartet, praktisch keinen Einfluß auf die Tautomerendistribution hat. Anders ist dies im Falle des Maltose-6,6'P₂ (**58**) bei dem ein deutlicher Verlust der Präferenz für die β -p-Form zu erkennen ist.

Schwieriger als bei Glucosen ist die Bestimmung der Tautomerendistribution von Fructose sowie ihren α -D-glucopyranosylsubstituierten Isomeren respektive den entsprechenden Phosphaten. Fructosen besitzen kein anomeres Proton am reduzierenden Fructoseil, das zur Bestimmung der Tautomerendistribution herangezogen werden könnte.

Jedoch zeigte sich in den aufgenommenen 500 MHz-Spektren, daß die Signale der anomeren Protonen (1'-H) des nichtreduzierenden α -D-Glucopyranosyl-Fragments genügend voneinander separiert sind, um integrativ auf die Tautomerendistribution zu schließen. Mit der Kenntnis der Tautomerendistribution der α -D-Glucopyranosyl-Fructosen aus Literaturdaten^[161] konnten die erhaltenen Anomeren-Signale

entsprechend ihrer Intensität bestimmten Tautomeren zugeordnet werden. Aus der nahezu identischen Signallage der Anomeren-Signale ($1'$ -H) bei den entsprechenden Phosphaten konnten analoge Zuordnungen getroffen werden, so daß durch Integration die prozentuale Verteilung der Tautomern ermittelt werden konnte. In folgender Abbildung 1 sind beispielhaft Ausschnitte des anomeren Bereiches des ^1H -NMR-Spektrums von Turanose (**47**) und Maltulose (**49**) sowie ihren Phosphaten **48** und **50** dargestellt. Die Integration der deutlich aufgespaltenen anomeren Signale ($1'$ -H) liefert somit die Tautomerenverteilung.

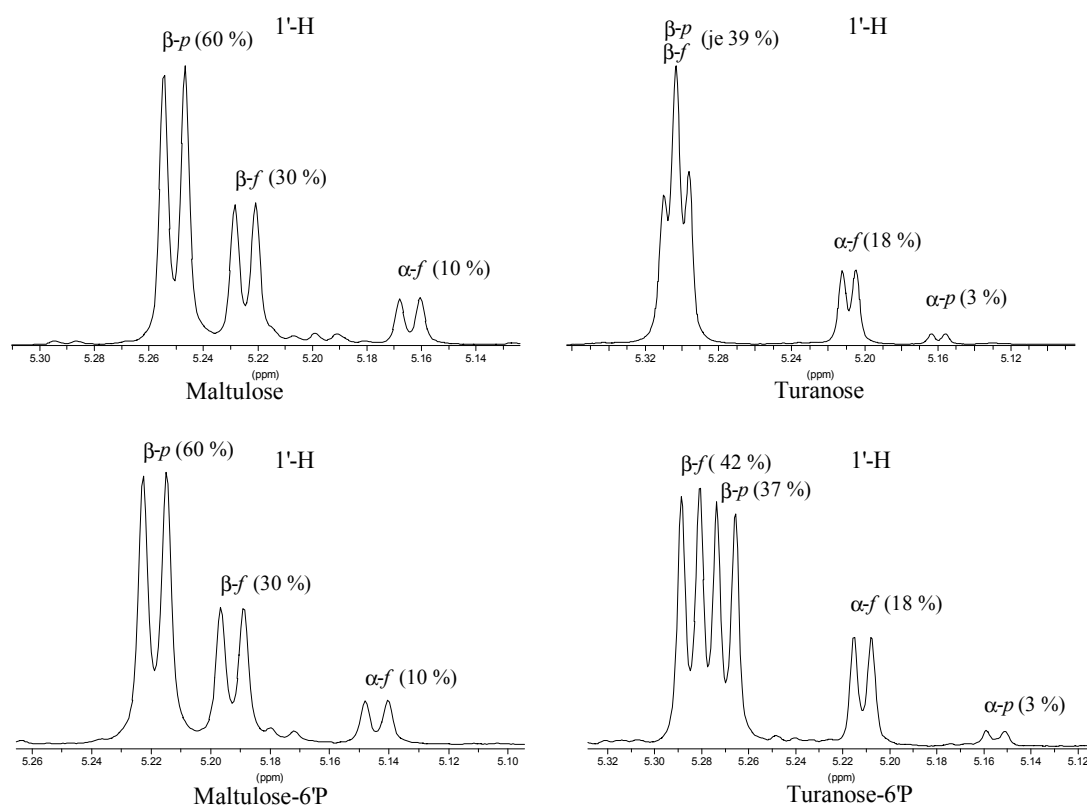


Abb. 4: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektren (500 MHz, D_2O , 25°C) von Maltulose (**49**) und Turanose (**47**) sowie der entsprechenden 6'-Phosphate **48** und **50**. Tieffeldbereich mit Resonanzen der anomeren $1'$ -H-Signale. Ermittlung der Tautomerenverteilung erfolgt durch Integration der Intensitäten der anomeren $1'$ -H Signale.

Sicher ist diese Methodik, besonders bei Signalen geringer Intensitäten, mit einem beträchtlichen Fehler behaftet und nicht in allen Fällen konnte eine vollständige Separation sämtlicher Anomeren-Signale der entsprechenden Tautomere erhalten werden.

Darum war zu überprüfen in wie weit die Methode verlässliche Werte der Tautomerenverteilung liefert. Hierzu wurden die so erhaltenen Meßwerte der Disaccharide mit Literaturdaten^[158-161] verglichen (Siehe Tabelle 2).

Der Vergleich zeigt eine überraschend gute Übereinstimmung der ermittelten Tautomerendistributionen mit den Literaturwerten. Einzig im Falle der Trehalulose ist die Separation der anomeren Glucose-Signale ($1'$ -H) nicht ausreichend, so daß nur die Intensität des β - p -Signals und eines summierten Signals ($\Sigma\alpha$ - p , α - f , β - f) integrativ bestimmt werden konnten.

Die insgesamt jedoch gute Übereinstimmung der somit für die Disaccharide ermittelten Tautomerendistributionen mit den Literaturdaten erlaubt es also durchaus diese Methode auch zur Bestimmung der Tautomerendistributionen der neuen, bisher diesbezüglich nicht untersuchten Disaccharid-Phosphate anzuwenden.

Sämtliche ermittelten Tautomerengleichgewichtsdaten sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und mit den für die Disaccharide zugänglichen Literaturdaten verglichen.

Tabelle 2: Vergleich der NMR-spektroskopisch (grau unterlegt) ermittelten Tautomerendistributionen [%] von Sacchariden und ihren 6 bzw. 6'-Phosphaten mit Daten der Tautomerendistribution aus der Literatur.^[158-161]

<i>Saccharid</i>	α - p	α - f	β - f	β - p	<i>Lit.</i>	<i>Saccharid-6P</i>	α - p	α - f	β - f	β - p
D-Glucose	36	-	-	64	[158]	Glucose-6P	30	-	-	70
	38			62			29	-	-	71
Maltose (56)	30	-	-	70	[159]	Maltose-6'P (57)	29	-	-	71
	29			71			Maltose-6,6'P (58)	47		
Isomaltose (59)	34	-	-	66	[160]	Isomaltose-6'P (59)	37	-	-	63
	33			67						
Fructose	2	5	20	73	[161]					
Trehalulose (43)	3	6	21	71	[161]	Trehalulose-6'P (44)	---	30	---	70
	---	23	---	77						
Turanose (47)	3	17	40	40	[161]	Turanose-6'P (48)	3	18	42	37
	3	18	39	39						
Maltulose (49)	-	10	30	60	[161]	Maltulose-6'P (50)	-	10	30	60
		10	30	60						
Leucrose (51)	2	-	-	98	[161]	Leucrose-6'P (52)	< 2	-	-	> 98
	< 2			> 98						
Isomaltulose (18)	-	16	84	-	[161]	Isomaltulose-6'P (60)	-	14	86	-
	-	20	80	-						

Wie in Tabelle 2 zu ersehen, waren auch bei den Phosphaten der α -D-Glucopyranosyl-substituierten Fructosen (44, 48, 50, 52, 60) keine signifikanten Unterschiede in der

Tautomerenverteilung von Disacchariden und den entsprechenden Phosphaten zu beobachten.

Alle Disaccharide und ihre Phosphate liegen in wäßriger Lösung in einer thermodynamisch favorisierten tautomeren Hauptform vor, wodurch eine Signalzuordnung der erhaltenen ^1H - und ^{13}C - Spektren überaus erleichtert wird. Einzige Ausnahme bildet die $\alpha(1\rightarrow3)$ verknüpfte Glucosyl-fructose Turanose (**47**) und ihr entsprechendes Phosphat **48**.

Liegen alle Fructosen bevorzugt in der β -pyranoiden Form vor, so liegt Turanose als 2 : 2 : 1 Gemisch von β -*p*, β -*f* und α -*f*-Form vor. Dies macht eine eindeutige Signalzuordnung des reduzierenden Fructoseteils unmöglich.

Dieser Verlust der Präferenz der β -*p*-Form ist auf den Wegfall stabilisierender Wasserstoffbrücken zurückzuführen.^[161] Liegt in Fructose eine die β -*p*-Form stabilisierende H-Brücke zwischen 1-H und 3-OH vor, so bedeutet der Übergang zu der 3-*O*-glucosylierten Fructose, der Turanose (**47**), ein Wegfall dieses stabilisierenden Effektes, wodurch ein komplexes Tautomerengemisch resultiert.

Die im weiteren Verlauf dieser Arbeit ermittelten Signalzuordnungen beziehen sich auf die Haupttautomeren der Disaccharid-phosphate, die wie zuvor bewiesen, denen der Disaccharid-Haupttautomeren entsprechen.

4.2 Methodik der NMR-Signalzuordnung am Beispiel des Isomaltulose-6'-phosphat

Glücklicherweise liegen, wie im vorherigem Abschnitt gezeigt, fast alle untersuchten Disaccharid-phosphate in einer thermodynamisch bevorzugten tautomeren Hauptform vor, welches die Zuordnung etwas erleichtert.

Im Folgenden soll kurz der Gang der Strukturzuordnung der untersuchten Disaccharide und ihrer Phosphate umrissen werden, und zwar beispielhaft am Phosphat der Isomaltulose (**53**), das wie Isomaltulose (**18**) selbst zu etwa 80 % in seiner β -furanoiden Form vorliegt.

Die Signalzuordnung der Disaccharide sowie ihrer entsprechenden Phosphate erfolgte durch COSY sowie ^1H - ^{13}C -Korrelation. Ein wichtiges Hilfsmittel zur Unterscheidung von Signalen in den verschiedenen verknüpften Zuckereinheiten sind 2D-TOCSY-Experimente, die es ermöglichen die Protonen zu einem bestimmten Spinnsystem, und damit einer Zuckereinheit, zuzuordnen.

In folgender Abbildung sind die ^1H NMR-Spektren von Isomaltulose (**18**) und dem, biosynthetisch von *Klebsiella pneumoniae* produzierten, vermeintlichen 6'-Phosphat der Isomaltulose (**53**) gegenübergestellt. Deutlich erkennt man, beim Vergleich der Spektren, ein stark verschobenes breites Signals bei 4.03 ppm mit einer Intensität von zwei Protonen. Bei diesem Signal handelt es sich also um die, der Phosphatesterfunktion benachbarten, Protonen ($6'-\text{H}_2$). Desweiteren ist das $4'-\text{H}$ -Signal stark zu tiefem Feld verschoben, ein Effekt auf den später intensiver eingegangen werden soll.

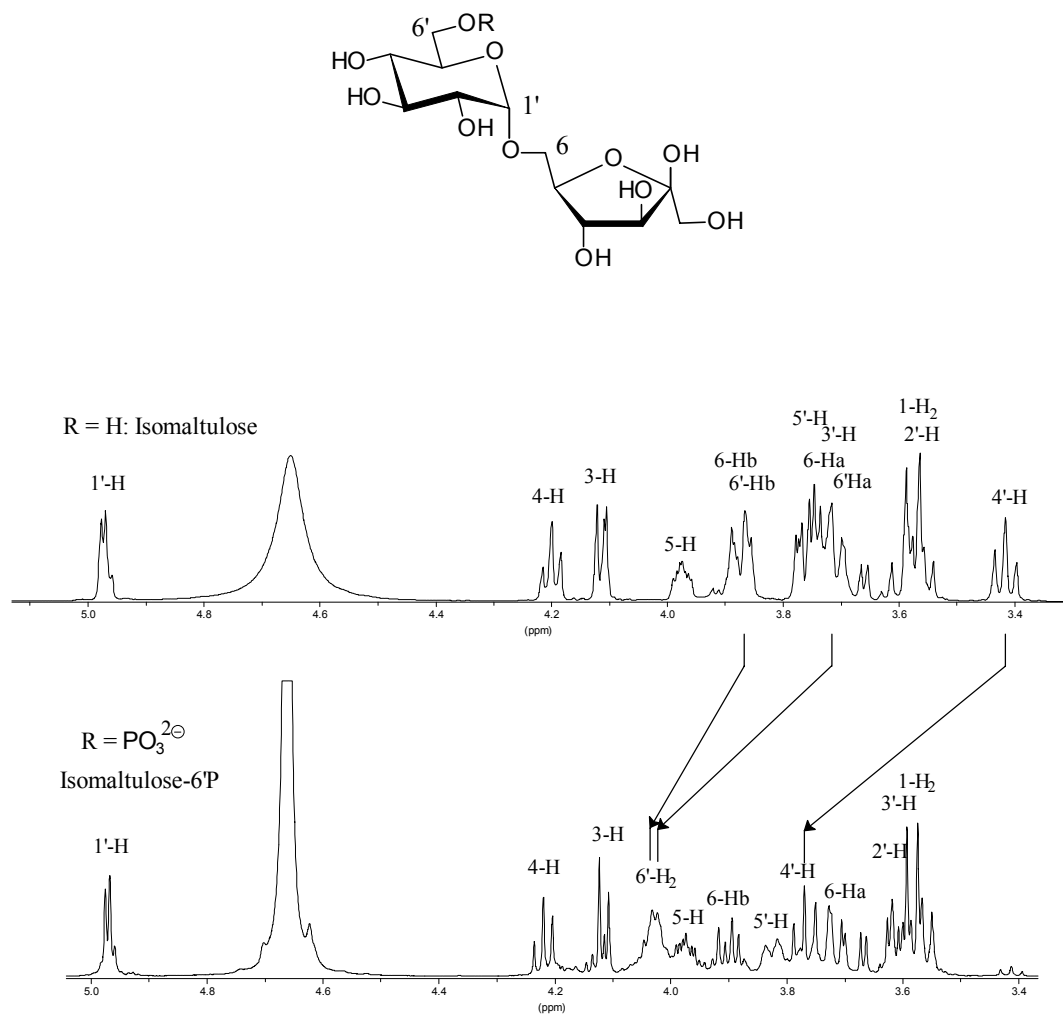


Abb. 5: Darstellung der ^1H -NMR Spektren (500 MHz) von Isomaltulose (**18**, Abb. oben) und Isomaltulose-6'P (**53**, Abb. unten); Verdeutlichung der am stärksten tieffeldverschobenenen Signale durch Pfeile.

Aufgrund des komplexen Spektrums und sich zum Teil massiv überlagernder Signale konnte mit Hilfe der COSY, 2D-TOCSY, sowie ^1H , ^{13}C -korrelierten-Spektren das stark geschiftete Signal bei 4.03 ppm zwar mit großer Wahrscheinlichkeit als $6'-\text{H}_2$ zugeordnet werden, eine geringe Unsicherheit blieb jedoch bestehen.

Zum eindeutigen Beweis, daß es sich bei dem Signal tatsächlich um das $6'-\text{H}_2$ des Glucoseteiles handelt wurde ein 1D-TOCSY-Spektrum aufgenommen.

Beim 1D-TOCSY Experiment wird mittels eines selektiven Impulses ein Proton eines Spinnsystems angeregt. Die dadurch erzeugte Magnetisierung wird dann selektiv nur auf die Protonen übertragen, die zum gleichen Spinnsystem gehören. Als Folge hiervon wird also nur das Teilspektrum einer komplexen Verbindung beobachtet, daß zu dem Spinnsystem des Anfangs angeregten Protons gehört.

Das beim Isomaltulose-Phosphat zu klärende Problem ist also, ob die stark tieffeldverschobene CH₂-Gruppierung bei 4.03 ppm zum Glucose-Spinnsystem gehört oder vielleicht doch an einer der primären CH₂-Gruppen des Fructose-Teils phosphoryliert ist.

Diese Frage konnte durch Einstrahlung eines selektiven Impulses zur Anregung des anomeren 1'-H des α -Glucosyl-Restes geklärt werden.

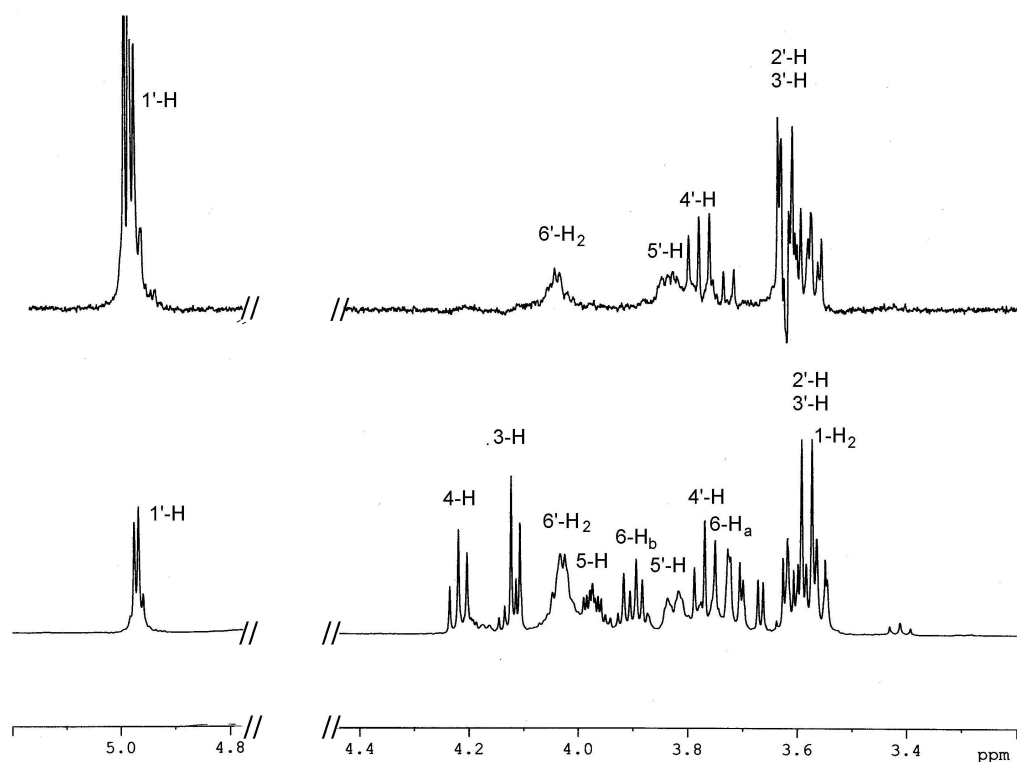


Abb. 6: Isomaltulose-6'P (**53**); 1D-TOCSY Spektrum (oben) und ¹H-Spektrum (unten). Durch selektive Anregung bei 4.98 ppm (1'-H-Signal) ist im 1D-TOCSY nur das Teilspektrum des α -Glucosyl-Teiles des Isomaltulose-6'P (**53**) zu erkennen. Auch das im Vergleich zu Isomaltulose stark verschobene breite Signal bei 4.03 ppm ist erhalten geblieben, wodurch seine Zugehörigkeit zum Glucoseteil sowie seine Identität als 6'-H₂ Signal bewiesen ist.

Im resultierenden 1D-TOCSY-Spektrum (Abb. 3, oben) erkennt man folglich nur das Sub-Spektrum des Glucoseteils des Isomaltulose-Phosphates. Auch das fragliche Signal

der *O*-phosphorylierten, und dadurch stark tieffeldverschobenen *O*-CH₂-Gruppe wird noch im 1D-TOCSY-Spektrum beobachtet.

Hiermit ist also eindeutig bewiesen, daß es sich bei dem untersuchten Isomaltulose-Phosphat um das Isomaltulose-6'P (**53**) handelt.

4.3 Einfluß der Phosphatester-Gruppe auf die ¹H und ¹³C chemischen Verschiebung in Disaccharid-phosphaten

Bezüglich der ¹H NMR-Signale resultiert aus der Phosphorylierung einer Hydroxylgruppe in einem Mono- oder Disaccharid eine deutliche Tieffeldverschiebung von 0.2-0.5 ppm der Protonen, die an Phosphatestergruppierungen tragenden C-Atomen gebunden sind.^[100a,b,106] Im Falle der biosynthetisch von *Klebsiella pneumoniae* produzierten untersuchten Phosphate sollte dies die 6-CH₂-Gruppe des α -D-Glucosyl-Restes sein.

Außer dieser deutlichen Tieffeldverschiebung der α -Protonen sind für die vicinalen Protonen (5-H) und den β -Protonen (4-H) bisher nur geringe Entschirmungen beobachtet worden.

Da alle anderen Protonensignale für gewöhnlich bei gleichem Feld Resonanzen zeigen wie die unphosphorylierten Zucker, kann die Analyse der Differenzen der chemischen Verschiebungen im ¹H NMR zur Bestimmung der Position der Phosphorylierung herangezogen werden.

Im Falle der α -D-Glucosyl-glucosen Maltose und Isomaltose, sowie den fünf α -D-Glucosyl-fructosen und ihren 6'-Phosphaten, ist diese Methode zur Bestimmung des Phosphorylierungsortes durch das Vorliegen mehrerer tautomerer Formen erschwert. Jedes dieser Tautomeren liefert einen Satz von verschiedenen Signalen bei unterschiedlichen Kopplungsmustern, wodurch die Signalzuordnung erschwert ist. Wie gezeigt werden konnte liegen jedoch alle Disaccharid-phosphate in einer thermodynamisch bevorzugten Hauptform vor (Tabelle 2), so daß mit Hilfe von COSY, HMQC sowie 2D- und 1D-TOCSY Techniken eine eindeutige Signalzuordnung erreicht werden konnte.

Um eine verlässliche Vergleichbarkeit der Shiftdifferenzen zu erhalten wurden außer den untersuchten Phosphaten auch die entsprechenden Disaccharide bei 500 MHz (¹H NMR) respektive 125 MHz (¹³C NMR) vermessen. Die in den Tabellen 3 bis 6 aufgelisteten chemischen Verschiebungen beziehen sich dabei auf die in D₂O vorliegenden Haupttautomere.

Die ^1H NMR-Daten von Saccharose (**17**) und den fünf Verknüpfungsisomeren α -Glucosyl-Fructosen (**18**, **43**, **47**, **49**, **51**) und ihrer entsprechenden Phosphate (**44**, **45**, **46**, **48**, **50**, **52**, **53**) sind in Tabelle 3 aufgelistet. Als Vergleichsverbindungen wurden desweiteren die kommerziell erhältlichen Glucose-6P, Saccharose-6'P (**46**) sowie Fructose und seine Mono- und Diphosphate vermessen und die chemischen Verschiebungen in die Liste aufgenommen.

Detaillierter Vergleich (Tab. 3) der chemischen Verschiebungen des Fructose-Teiles der untersuchten Glucosylfructosen mit ihren entsprechenden Ausgangszuckern zeigt nahezu keine Veränderung der chemischen Verschiebung im Fructose-Teil.

Wie an den Vergleichsverbindungen Saccharose-6'P (**46**) und den Fructose-phosphaten zu sehen ist, sind in diesen Verbindungen jeweils Shiftdifferenzen von etwa 0.2 ppm zu beobachten. Eine Phosphorylierung in der Fructoseeinheit hat also starke Veränderungen der chemischen Verschiebungen zur Folge. Mit diesen Beobachtungen kann demnach sicher gefolgert werden, daß bei den α -glucosyl-Fructosephosphaten keine Phosphatester Gruppierung im Fructoseteil vorliegt.

Wendet man sich andererseits dem Vergleich der chemischen Verschiebungen des α -Glucosylrestes zu, so erkennt man bei den 6-H₂-Protonen eine deutliche Shiftdifferenz von etwa 0.2 ppm zwischen Phosphaten und den entsprechenden Zuckern.

Diese deutlichen Shiftdifferenzen, die auch in der zum Vergleich dienenden Glucose-6P auftreten, sind ein deutlicher Beweis für das Vorliegen der am primären O-6 des α -glucosyl-Teils phosphorylierter α -D-Glucosyl-fructosen (\rightarrow **44**, **45**, **48**, **50**, **52**, **53**).

Die durch enzymatische Phosphorylierung mittels *Klebsiella pneumoniae* von Trehalose (**54**), Maltose (**56**), Isomaltose (**59**) und Maltitol (**61**) erhaltenen Produkte zeigen eine analoge Tieffeldverschiebung der 6-H₂-Protonen ihres nicht reduzierenden Glucosylrestes (Tabelle 4), während in den anderen Glucose- bzw. Glucitol-Hälften die chemischen Verschiebungen praktisch unverändert gegenüber den Ursprungssacchariden sind. Auch bei diesen Verbindungen ist also eindeutig die Phosphorylierung des primären O-6 des nicht reduzierenden Glucose-Teils, anhand der ^1H NMR Spektren, zu erkennen (\rightarrow **55**, **57**, **60**, **63**).

Neben dieser in allen Spektren der untersuchten Phosphate beobachteten Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der 6-H₂-Protonen des terminalen Glucoseteils von etwa 0.2 ppm im Vergleich zu den entsprechenden Zuckern, zeigen die 5-H-Signale nur sehr geringe Tieffeldverschiebung als Folge der Phosphorylierung der Glucose-6-O Position. (Tabelle 3 und 4).

Tabelle 3:

¹H Chemische Verschiebungen (ppm bei 500 MHz in D₂O, 25°C, TSP^a als innerer Standart) von D-Fructose, D-Glucose, Saccharose, und den fünf isomeren α-D-glucosyl-Fructosen im Vergleich mit ihren 6- bzw. 6'-Phosphaten^b

Verbindung	α-D-Glucopyranosyl Rest						D-Fructose Einheit				
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H ₂	1-H ₂	3-H	4-H	5-H	6-H ₂
β- <i>p</i> -D-Fructose							3.57, 3.71	3.80	3.89	3.99	3.71, 4.03
β- <i>f</i> -D-Fructose							3.52, 3.56	4.10	4.10	3.83	3.68, 3.81
β- <i>p</i> -D-Fructose-1P							-3.82-	3.81	3.85	4.00	3.70, 4.05
β- <i>f</i> -D-Fructose-6P							-3.58-	4.12	4.24	3.88	- 3.94 -
β- <i>f</i> -D-Fructose-1,6P ₂							-3.83-	4.18	4.18	4.02	- 3.95 -
β- <i>f</i> -D-Fructose-2,6P ₂							3.85, 3.94	3.98	4.18	3.94	3.94, 4.03
α-D-Glucose	5.20	3.52	3.72	3.42	3.85	3.75, 3.83					
α-D-Glucose-6P	5.20	3.55	3.73	3.52	3.91	3.99, 4.02					
β- <i>p</i> -Trehalulose (43)	4.97	3.58	3.78	3.43	3.72	3.79, 3.86	3.47, 3.94	3.85	3.91	4.02	3.71, 4.08
β- <i>p</i> -Trehalulose-6'P (44)	4.96	3.59	3.79	3.56	3.79	- 4.02 -	3.45, 3.95	3.87	3.90	4.02	3.71, 4.07
Saccharose (17) ^c	5.42	3.56	3.77	3.47	3.90	3.80, 3.86	-3.69-	4.22	4.05	3.86	3.80, 3.86
Saccharose-6P (45) ^c	5.41	3.61	3.77	3.58	3.95	3.95, 4.05	-3.68-	4.20	4.11	3.89	3.83, 3.87
Saccharose-6'P (46) ^c	5.42	3.55	3.78	3.37	3.94	3.80, 3.88	-3.75-	4.21	4.21	3.95	3.94, 3.97
Turanose (47)	5.30	3.58	3.78	3.45	3.73	3.80, 3.85				d	
Turanose-6P (48)	5.28	3.63	3.82	3.55	3.73	- 4.03 -				d	
β- <i>p</i> -Maltulose (49)	5.25	3.58	3.87	3.43	4.00	3.79, 3.85	3.60, 3.78	3.85	3.98	4.17	3.73, 3.85
β- <i>p</i> -Maltulose-6'P (50)	5.22	3.60	3.80	3.52	4.00	- 4.03 -	3.55, 3.73	3.82	3.95	4.23	3.60, 3.72
β- <i>p</i> -Leucrose (51)	5.11	3.55	3.77	3.45	3.95	3.75, 3.85	3.56, 3.70	3.90	3.97	4.03	- 3.97 -
β- <i>p</i> -Leucrose-6'P (52)	5.11	3.58	3.78	3.60	3.95	3.95, 4.03	3.59, 3.70	3.91	3.95	4.06	- 4.00 -
β- <i>f</i> -Isomaltulose (18)	4.97	3.57	3.75	3.41	3.75	3.75, 3.88	-3.57-	4.12	4.20	3.96	3.75, 3.88
β- <i>f</i> -Isomaltulose-6'P (53)	4.97	3.62	3.60	3.76	3.82	- 4.03 -	-3.55-	4.12	4.22	3.97	3.70, 3.90

^a TSP = Natrium-2,2,3,3-tetradeutero-3-trimethyl-propionat

^b 500 MHz ¹H NMR-Daten sind erhältlich für D-Fructose,^[162] und Trehalulose,^[163] Saccharose und ihre 6-bzw. 6'-Phosphate^[100b]. Die hier gelisteten Daten sind neue Messungen, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Disacchariden und ihren Phosphaten zu erreichen.

^c Die erhaltenen Daten sind identisch mit den von Tarelli and Wheeler^[100b] erhaltenen; Auf Basis von 1D-, 2D-TOCSY und NOESY Experimenten konnte eine exaktere Zuordnung der 6-H₂ Protonen erreicht werden.

^d Exakte Zuordnung nicht möglich aufgrund hoher Komplexität der Spektren verursacht durch die Tautomerenzusammensetzung.

Tabelle 4:

¹H NMR Daten (500 MHz in D₂O, 25°C, ppm mit TSP als innerer Standard)^a von α-D-Glucosyl-glucosen und Maltitol im Vergleich mit ihren 6- respektive 6'-Phosphaten

Verbindung	α-D-Glucopyranoside Rest						reduzierende Glucose Einheit					
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H ₂	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H ₂
β- <i>p</i> -Maltose (56)	5.39	3.59	3.68	3.42	3.72	- 3.85 -	4.65	3.20	3.76	3.62	3.60	3.74, 3.91
β- <i>p</i> -Maltose-6'P (57)	5.35	3.63	3.69	3.59	3.78	3.95, 4.03	4.65	3.29	3.63	3.59	3.78	3.75, 3.93
β- <i>p</i> -Maltose-6,6'P (58)	5.46	3.60	3.75	3.54	3.86	- 4.07 -	4.70	3.30	3.78	3.68	3.98	3.96, 4.15
β- <i>p</i> -Isomaltose (59)	4.96	3.55	3.77	3.42	3.75	3.76, 3.85	4.66	3.26	3.65	3.51	3.73	3.78, 3.96
β- <i>p</i> -Isomaltose-6'P (60)	4.96	3.57	3.76	3.74	3.80	4.02, 4.07	4.68	3.27	3.48	3.53	3.62	3.80, 3.98
							zweiter α-D-glucose Rest					
Trehalose (54)	5.20	3.65	3.85	3.45	3.85	3.76, 3.88	5.20	3.65	3.85	3.45	3.85	3.76, 3.88
Trehalose-6P (55)	5.18	3.68	3.88	3.62	3.91	3.96, 4.03	5.22	3.65	3.85	3.46	3.89	3.76, 3.85
							D-Glucitol Rest					
Maltitol (61)	5.12	3.58	3.74	3.44	3.88	3.79, 3.88	3.65, 3.70	3.87	3.86	3.87	3.99	3.68, 3.79
Maltitol-6P (62)	5.12	3.63	3.75	3.57	3.98	4.02, 4.04	3.65, 3.70	3.89	3.92	3.87	4.04	3.68, 3.79

^a500 MHz ¹H NMR Data sind erhältlich für Trehalose,^[164] ihr 6-Phosphat,^[100a] und Isomaltose.^[164] Die hier aufgelisteten Daten sind neue Messungen um eine genauere Vergleichbarkeit der chemischen Verschiebungen von Zuckern und ihren 6- bzw. 6'-Phosphaten zu erreichen.

Im Vergleich zu der geringen Differenz der chemischen Verschiebungen der 5-H Protonen ist bei den 4-H Protonen infolge der Phosphatester-Gruppe an C-6 eine beträchtliche Veränderung zu beobachten (Tabelle 3 und 4). Im Falle von Isomaltose-6'P (**60**) und Isomaltulose-6'P (**53**, Vergleich Abb. 2) beträgt diese Shiftdifferenz 0.31 bzw. 0.34 ppm und übersteigt damit sogar den Betrag der Shiftdifferenz der α-Protonen an C-6. Alle anderen 6-Phosphate zeigen eine Veränderung der chemischen Verschiebung von H-4 von etwa 0.1 bis 0.15 ppm.

Diese beträchtliche Beeinflussung der chemischen Verschiebung von H-4 ist nur durch eine durch den Raum wirkende Wechselwirkung des H-4 mit der Phosphatester-Gruppierung an C-6 zu verstehen.

Um diese Wechselwirkung zu verursachen, muß eine räumliche Annäherung von Phosphatgruppierung und H-4 vorliegen. Damit dies verständlich wird, müssen die thermodynamisch günstigsten konformativen Möglichkeiten der primären CH₂OH-Gruppierung betrachtet werden.^[165]

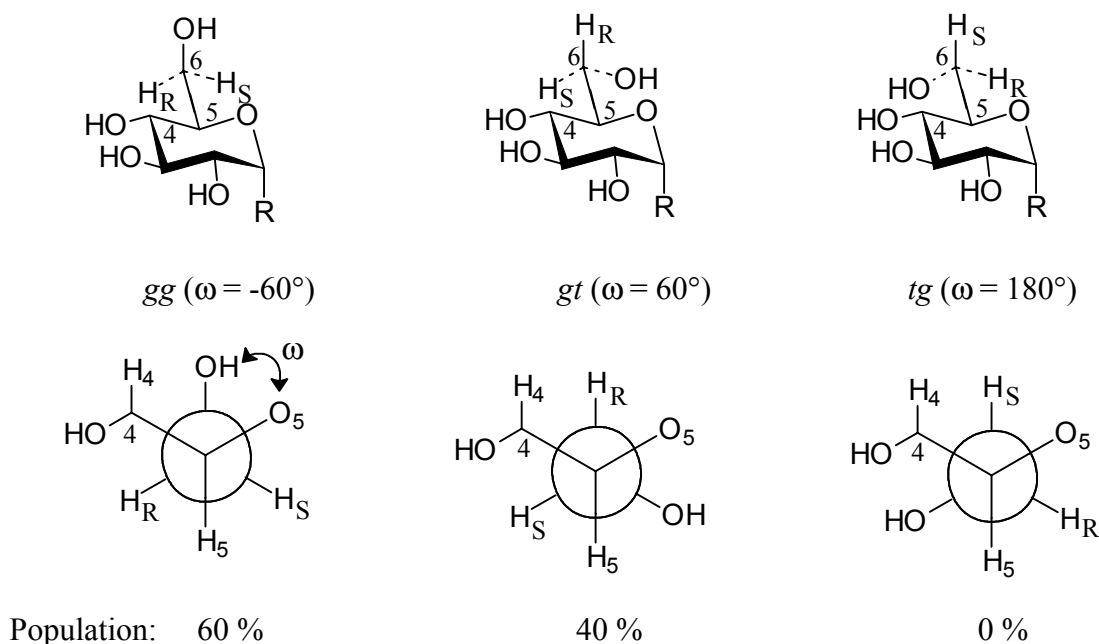


Abb. 7: Gestaffelte Vorzugskonformationen der primären 6-CH₂ Gruppen in *gluco* konfigurierten Zuckern. In der Newman Projektion entlang der C-5-C-6-Bindung wird die räumliche Nähe von 4-H und 6-OH in der am stärksten populierten *gg* Konformation deutlich*

Aus zahlreichen Röntgen und NMR-Untersuchungen weiß man, daß die thermodynamisch günstigsten gestaffelten Konformeren der *D-Gluco* Zucker (*gg*, *gt*, *tg*)* in einem Verhältnis von 6 : 4 : 0 populiert sind.^[166]

In den Newmann Projektion erkennt man, daß eine räumliche Nähe der 6-OH-Gruppierung mit 4-H in der am meisten populierten *gg*-Konformation gegeben ist. Elektronegative Substituenten an C-6 wie Sauerstoff oder Halogene können daher eine Tieffeldverschiebung von 4-H verursachen.

An zahlreichen 6-substituierten Glucosen hat man eine lineare Abhängigkeit der Differenz der chemischen Verschiebung von 4-H mit der Population des *gg*-Konformers gefunden. Demnach kann aus der Shiftdifferenz indirekt auf die Konformationsverhältnisse geschlossen werden.

*Die Konformationen der Hydroxymethylgruppe sind definiert durch den Torsionswinkel ω (O5-C5-C6-O6) der prinzipiell jeden Winkel zwischen 0° und 360° annehmen kann. Generell werden die Konformationen hauptsächlich durch die drei energieärmsten gestaffelten Anordnungen *gauche-gauche* (*gg*, $\omega = -60^\circ$), *gauche-trans* (*gt*, $\omega = 60^\circ$) und *trans-gauche* (*tg*, $\omega = 180^\circ$) gegeben.

Aus dieser linearen Abhängigkeit von 4-H Shiftdifferenz und Population der *gg*-Konformation folgt für die Phosphatester, die eine Differenz der chemischen Verschiebung von etwa 0.1-0.15 ppm aufweisen, daß diese, wie für *gluco* konfiguriert Zucker üblich, ebenfalls zu etwa 60 % in der *gg*-Konformation vorliegen.

Aus dieser qualitativen Erklärung der Shiftdifferenzen von 4-H in *gluco*-konfigurierten Zuckern aufgrund von durch den Raum wirkenden Wechselwirkungen mit der Phosphatgruppe wird auch plausibel, warum im Lactose-6'P keine Shiftdifferenz von H-4 beobachtet wurde.^[106] In *galacto*-Zuckern ist die *gt*-Konformation die thermodynamisch favorisierte Form. In dieser Vorzugskonformation kann das equatoriale H-4' nicht in den Einflußbereich der 6'-Phosphatgruppierung gelangen, so daß dieses keine Beeinflussung der chemischen Verschiebung erfährt.

Auch der Vergleich der ¹³C-chemischen Verschiebungen von Phosphaten und ihren entsprechenden Zuckern (Tabelle 5 und 6) fundiert die Ergebnisse aus den ¹H NMR Untersuchungen, die das Vorliegen ausschließlich der 6-O-Phosphate des α -Glucosyl Restes beweisen.

Bei allen Verbindungen wird eine signifikante Tieffeldverschiebung des C-6-Atoms des α -Glucosyl-Restes beobachtet. Dabei wird eine mittlere Differenz der chemischen Verschiebung von etwa 3 ppm gemessen, die im Extremfall bei der Saccharose 4.6 ppm beträgt und bei den anderen Zucker Phosphaten um 2.5 bis 3.5 ppm schwankt. (s. Tabelle 5 und 6)

Die chemischen Verschiebungen der übrigen Kohlenstoff-Signale sind praktisch unverändert. Nur die α - und β -C-Atome, C-5 und C-6 zeigen geringe Abweichungen der chemischen Verschiebungen die uneinheitlich auftreten und keine weitere Strukturinformation liefern können.

Tabelle 5:

^{13}C chemische Verschiebungen (125 MHz in D_2O , 25°C, ppm mit innerem Standard TSP) von D-Fructose, D-Glucose, Saccharose, und den fünf Verknüpfungsisomeren α -D-Glucosyl-fructoses im Vergleich mit ihren 6- bzw. 6'-Phosphaten

Verbindung	α -D-Glucopyranosyl Einheit						Fructose Teil					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
β - <i>p</i> -D-Fructose							64.7	99.1	68.4	70.5	70.0	64.1
β - <i>f</i> -D-Fructose							63.6	102.6	76.4	75.4	81.6	63.2
β - <i>p</i> -D-Fructose-1P							69.2	100.8	70.8	72.2	71.9	66.2
β - <i>f</i> -D-Fructose-6P							65.7	104.3	78.3	77.4	82.7	67.3
β - <i>f</i> -D-Fructose-1,6P ₂							68.8	103.6	78.8	77.1	82.2	68.0
β - <i>f</i> -D-Fructose-2,6P ₂							65.9	106.9	80.6	78.6	83.0	68.5
α -D-Glucose	94.8	77.0	74.4	72.2	73.5	63.4						
α -D-Glucose-6P	95.0	77.9	74.3	72.0	73.3	66.2						
β - <i>p</i> -Trehalulose (43)	101.3	74.2	77.2	72.5	75.8	63.3	72.4	100.7	70.7	72.4	72.4	66.4
β - <i>p</i> -Trehalulose-6'P (44)	101.3	74.4	75.5	74.4	74.3	66.4	71.9	100.6	72.5	70.7	72.0	65.7
Saccharose (17)	92.9	72.0	73.6	70.2	73.3	61.1	63.3	104.4	77.4	75.0	82.2	63.4
Saccharose-6P (45)	94.9	74.1	75.0	72.0	74.9	65.7	64.3	106.5	79.3	77.0	84.1	65.4
Saccharose-6'P (46)	95.2	74.2	75.4	72.7	75.3	63.4	64.1	106.6	79.2	76.9	83.3	67.0
Turanose (47)	103.7	74.2	75.5	72.2	75.5	63.2				b		
Turanose-6P (48)	100.6	75.2	75.1	73.1	75.1	66.2				b		
β - <i>p</i> -Maltulose (49)	103.3	74.0	75.2	72.5	72.0	63.3	66.7	104.7	74.7	80.8	72.3	66.3
β - <i>p</i> -Maltulose-6'P (50)	103.6	74.8	74.9	72.2	69.7	66.6	66.8	104.6	74.8	81.6	71.8	65.5
β - <i>p</i> -Leucrose (51)	103.0	74.7	75.7	72.4	70.8	63.5	66.7	100.8	74.8	72.5	81.7	64.9
β - <i>p</i> -Leucrose-6'P (52)	103.3	71.9	75.4	74.9	74.5	65.8	66.8	100.9	70.8	74.3	81.9	65.0
β - <i>f</i> -Isomaltulose (18)	100.9	74.1	74.6	73.3	75.8	63.3	65.6	104.4	77.7	77.3	81.6	70.5
β - <i>f</i> -Isomaltulose-6'P (53)	101.2	72.0	72.2	75.6	74.3	65.9	65.7	104.5	77.4	78.3	81.8	70.7

^a ^{13}C NMR Daten bei 125 MHz für Trehalulose^[165] sind publiziert. Um eine bessere Vergleichbarkeit der chemischen Verschiebungen, und ihren Differenzen, von Disacchariden und ihren Monophosphaten zu erreichen, wurden sämtliche hier aufgelisteten Daten neu vermessen. Die Abweichung von Literaturdaten liegt in einem Bereich von < 0.1 ppm.

^b Exakte Zuordnung nicht möglich aufgrund hoher Komplexität der Spektren verursacht durch die Tautomerenzusammensetzung..

Tabelle 6:

¹³C chemische Verschiebungen (125 MHz in D₂O, 25°C, ppm mit TSP als Innerem Standard) von Disacchariden im Vergleich mit ihren 6- resp. 6'-Phosphaten

Verbindung	α -D-Glucopyranoside Einheit						reduzierender Glucose Teil					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
β - <i>p</i> -Maltose (56)	101.1	73.1	74.3	70.8	74.0	62.0	97.2	75.4	77.5	78.6	76.0	62.2
β - <i>p</i> -Maltose-6'P (57)	102.7	75.2	76.0	71.8	77.5	65.5	98.6	76.4	75.1	80.3	75.1	63.5
β - <i>p</i> -Maltose-6,6'P (58)	101.5	75.3	76.4	71.9	75.9	66.0	98.6	77.0	78.9	79.0	76.5	66.9
β - <i>p</i> -Isomaltose (59)	100.8	72.3	75.9	72.4	74.3	63.4	98.9	78.8	76.9	75.9	74.3	68.6
β - <i>p</i> -Isomaltose-6'P (60)	101.0	72.0	75.9	75.6	74.1	64.9	98.9	77.2	78.9	72.2	74.2	68.7
							zweite α -D-Glucose Einheit					
Trehalose (54)	96.0	73.6	75.1	72.3	74.5	63.4	96.0	73.6	75.1	72.3	74.5	63.4
Trehalose-6P (55)	96.3	74.1	75.0	72.0	75.3	65.5	96.2	73.8	75.1	72.6	74.7	63.4
							D-Glucitol Rest					
Maltitol (61)	103.3	74.4	75.7	72.2	73.3	63.3	65.1	74.3	75.3	84.6	75.5	65.6
Maltitol-6P (62)	103.5	77.5	75.4	72.0	74.2	65.8	65.7	74.6	73.2	84.7	75.6	65.2

^aDie NMR Daten der Disaccharide sind neue Messungen um brauchbare Vergleichbarkeit der chemischen Verschiebungen zu erreichen. Abweichungen von der Literaturdaten bei 125 MHz (Trehalose und sein 6-phosphate^[100a]) sind < 0.1 ppm oder weniger.

Durch Vergleich von ¹H und ¹³C NMR-Daten der biosynthetisch produzierten Disaccharid-Phosphate bei erreichter Signalzuordnung durch COSY, HMQC, 2D- und 1D-TOCSY Techniken kann eindeutig das Vorliegen von im α -Glucosyl Rest in Position 6 phosphorylierten Zuckern bewiesen werden. Ein wichtiger Beitrag mit dessen Hilfe auf den Biosyntheseweg zur Verstoffwechslung der entsprechenden Zucker durch *Klebsiella pneumoniae* zurückgeschlossen werden konnte.^[104]

Des weiteren konnte aus den erhaltenen Daten die Tautomerendistributionen der Phosphate ermittelt werden und die erwartete Übereinstimmung mit den Tautomerendistributionen der Ursprungszucker bewiesen werden.

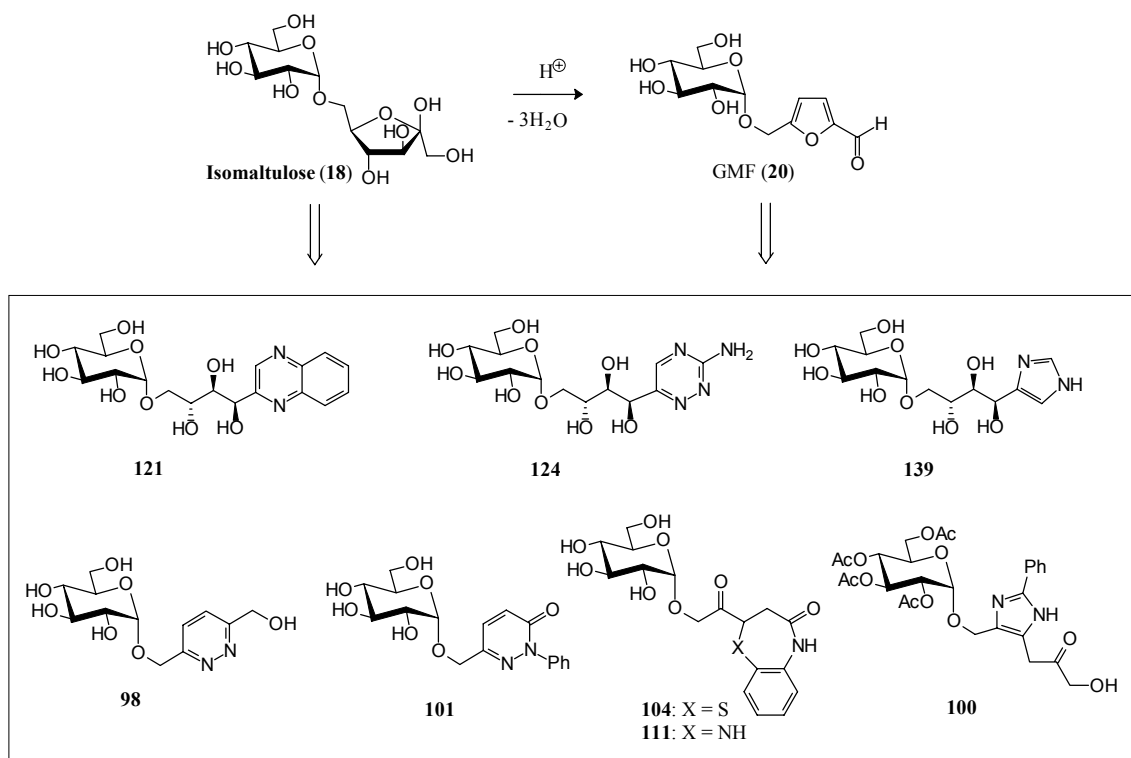
Aus den Shiftunterschieden von 4-H im phosphorylierten Glucoseres, und den freien Disacchariden kann grob auf die Konformerendistribution geschlossen werden.

5 Zusammenfassung

Die Überführung von Zuckern in N-Heterocyclen mit hydrophilen Seitenketten führt zu Produkten mit breitem Anwendungspotential im technischen als auch insbesondere im Wirkstoffbereich.

Da bislang industriell relevante Verfahren nicht existieren, war Intention der vorliegenden Arbeit die zielgerichtete Überführung von Zuckern *via* einfacher Reaktionssequenzen in N-Heterocyclen mit hydroxylierten Alkylketten bzw. intakten Zuckern als hydrophile, solubilisierende und biologisch abbaubare Substituenten. Wichtigste Ergebnisse dieser Arbeit sind:

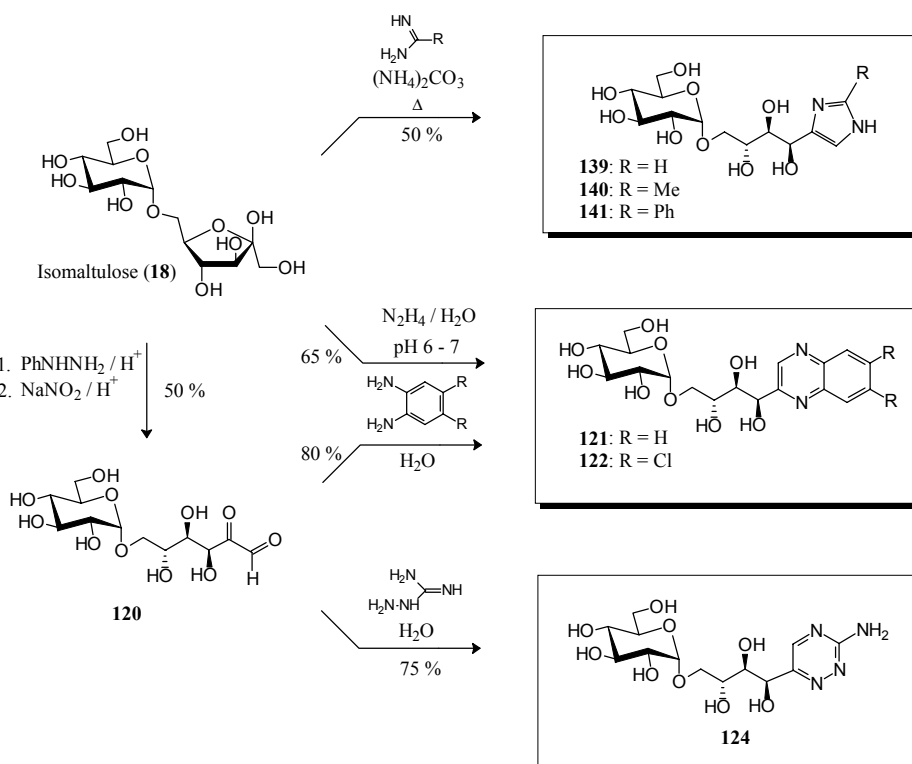
- Aus Saccharose technisch zugängliche Isomaltulose (**18**) bzw. ihr Dehydratationsprodukt, das α -GMF (**20**), wurden mittels neuartiger Reaktionskanäle in N-Heterocyclen des Chinoxalin- (**121**), 1,2,4-Triazin- (**124**), Imidazol- (**139** und **100**), Pyridazin- (**98**), Pyridazinon- (**101**), 1,5-Benzodiazepinon- (**111**), sowie 1,5-Benzothiazepinon-Typs (**104**) übergeführt.



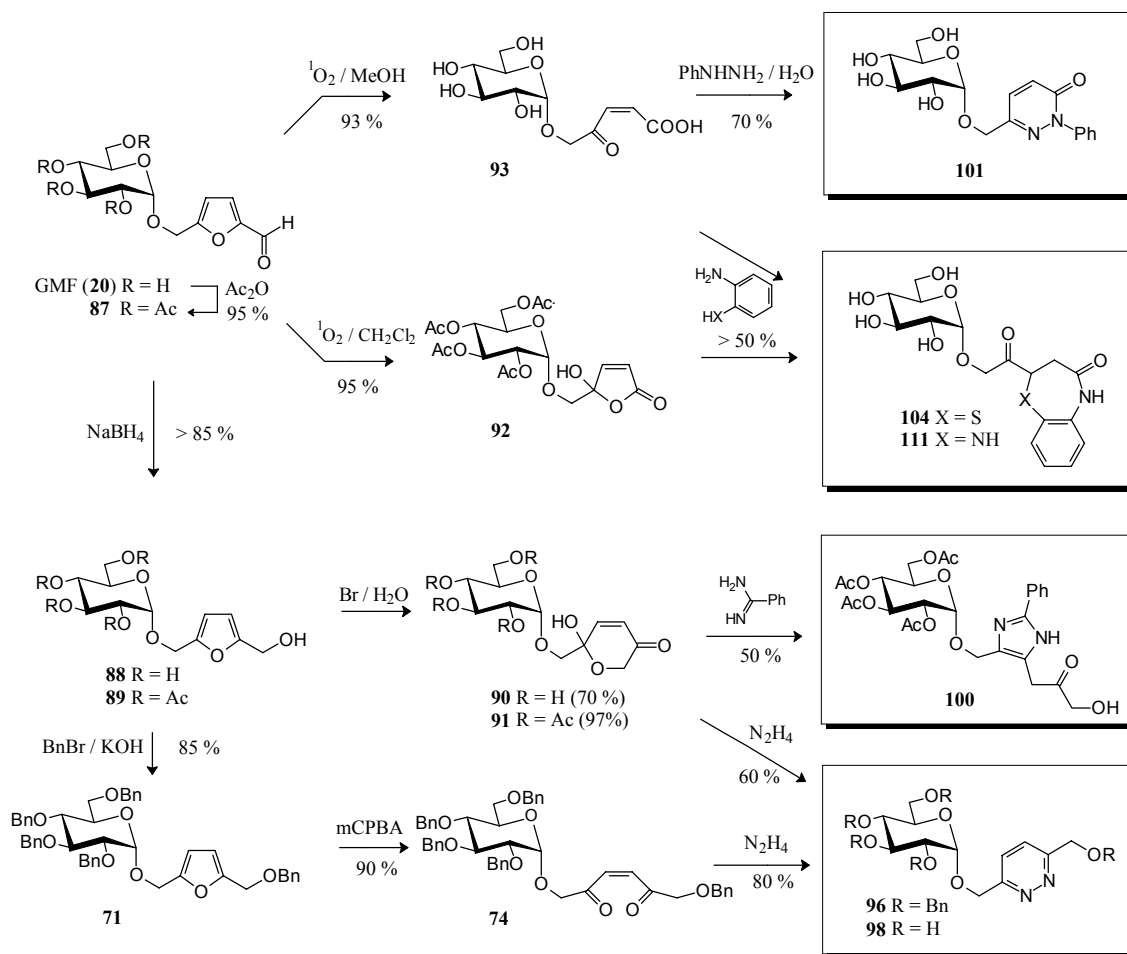
Die Darstellung der N-Heterocyclen gelang in kurzen, präparativ brauchbaren Reaktionsfolgen wie:

- Die Überführung der Isomaltulose (**18**) in Tetrahydroxybutyl-substituierte Heterocyclen des Imidazol-, Chinoxalin-, und 1,2,4-Triazin-Typs, die als Disaccharid-*acyclo*-C-Nucleoside aufgefaßt werden können, gelang problemlos. Isomaltoson (**120**), das zweistufig aus Isomaltulose (**18**) zugänglich gemacht wurde, konnte durch Umsetzung mit verschiedenen aromatischen Diaminen oder Aminoguanidin in Chinoxaline **121** und **122**, sowie 1,2,4-Triazine des Typs **124** übergeführt werden.

Als Alternative zu dieser dreistufigen Sequenz wurden „Eintopf-Verfahren“ erarbeitet, die es erlaubten Isomaltulose (**18**) direkt in Chinoxaline bzw. Imidazole umzuwandeln. Zur Darstellung ersterer, d.i. **121** und **122** wurde Isomaltoson (**120**) *in situ* aus Isomaltulose (**18**) mit Hydrazin erzeugt und mit entsprechenden aromatischen Diaminen abgefangen. Imidazole (**139-141**) konnten in einem Verfahren durch Umsetzung von verschiedenen Amidinen, ihren Salzen, oder Iminoestern in geschmolzenem Ammoniumcarbonat, mit Isomaltulose (**18**) erhalten werden.



- Weitere reduzierende Disaccharide wie Melibiose, Leucrose, Maltose, Cellobiose und Lactose wurden mit den neu entwickelten „Eintopf-Verfahren“ ebenfalls in Imidazole und Chinoxaline übergeführt. Somit wurden N-Heterocyclen erschlossen, die sich durch ein hochvariables Glycosylierungsmuster in der Tetrahydroxybutyl-Seitenkette differenzieren.
- Ausgehend von GMF (**20**) wurden folgende kurze, präparativ überzeugende Reaktionssequenzen zu hydrophil substituierten N-Heterocyclen erarbeitet:
Singulett-Sauerstoff-Oxidation lieferte die γ -Ketocarbonsäure **93**, die mit Phenylhydrazin, aromatischen Diaminen und Amino-thiophenol glatt zu Pyridazinon **101** oder zu 1,5-Benzodiazepinonen bzw. 1,5-Benzothiazepinonen wie **104** und **111** cyclisiert wurde. Eine alternative vierstufige Reaktionsführung lieferte ausgehend von GMF-Tetraacetat **87**, *via* dessen Photooxidationsprodukt **92**, mit verschiedenen aromatischen Diaminen, nach Deblockierung, in moderaten Gesamtausbeuten 1,5-Benzodiazepinone wie u.a. **111**.



Durch Brom-Oxidation von GMF-derivierten Furfurylalkoholen **88** und **89** zu Hydroxypyranonen **90** und **91**, gefolgt von Cyclisierung mit Benzamidin bzw. Hydrazin-Hydrat konnte Imidazol **100** sowie das Pyridazin **98** erschlossen werden. Die Sequenz (**20** → **88** → **71**) gefolgt von oxidativer Ringöffnung mit m-Chlorperbenzoesäure lieferte das Endion **74**, welches ebenfalls mit Hydrazin zum perbenzylierten Pyridazin **98** umgesetzt wurde.

In weiteren, nicht mit vorhergehender Thematik zusammenhängenden Untersuchungen, die Metabolisierung von Disacchariden durch das Bakterium *Klebsiella pneumoniae* betreffend, wurden die aus Saccharose, Trehalulose, Turanose, Maltulose, Leucrose, Isomaltulose, Trehalose, Maltose, Isomaltose und Maltitol erhaltenen Phosphorylierungsprodukte ^1H und ^{13}C NMR-spektroskopisch untersucht.

- Zur Strukturbestimmung wurden COSY, HMQC, NOESY sowie 1D- und 2D-TOCSY-Techniken zur Signalzuordnung eingesetzt und die erhaltenen chemischen Verschiebungen mit neuen Daten der Ausgangsdisaccharide verglichen. Somit wurde bewiesen, daß die Phosphorylierung regioselektiv an der 6-*O*-Position des α -Glucosylrestes der Disaccharide erfolgt. Des weiteren wurden die Tautomerendistributionen der Disaccharidphosphate bestimmt, wobei keine Abweichung von der, der zugrundeliegenden Disaccharide beobachtet wurde.

III Experimente

Allgemeine Vorbemerkungen

Die **Schmelzpunkte** wurden mit einer elektrisch beheizbaren Schmelzpunktapparatur Bock-Monoskop VS oder einem Büchi SMP-20 Tauchgerät bestimmt und sind unkorrigiert.

Die **spezifischen Drehwerte** wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) bestimmt.

Die Aufnahme der ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Spektren erfolgte am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt mit den Spektrometern WM-300 und AC-300 bei 300 MHz bzw. 75.5 MHz der Fa. Bruker. Die 500 MHz bzw. 125 MHz Spektren wurden auf dem Bruker Avance-500 Instrument gemessen. Die Messungen wurden, wenn nicht besonders ausgewiesen, bei 295 K durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (δ -Skala) mit Tetramethylsilan (TMS), bei Messungen in CDCl_3 bzw. Natrium-2,2,3,3-tetradeutero-3-trimethylsilylpropionat (TSP), bei Verwendung von D_2O als Lösungsmittel, als internem Standard angegeben.

Die Signalmultiplizitäten (s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multipllett; Präfix: b = verbreitertes Signal bzw. als Kombination derselben), die Intensitäten und die strukturellen Zuordnungen sind in Klammern angegeben. Die Angabe der Kopplungskonstanten erfolgt in der Dimension Hertz (Hz). Die Auswertung der ^1H NMR-Spektren erfolgte nach erster Ordnung; sofern erforderlich wurden zweidimensional korrelierte COSY, NOESY und TOCSY-Spektren hinzugezogen. Die Signalzuordnung der ^1H -breitbandentkoppelten ^{13}C NMR-Spektren gelang unter Einbezug von DEPT- sowie $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -korrelierten Messungen.

Für die Aufnahme der **Massenspektren** dienten die Spektrometer Modell MAT 311 A (Datensystem SS-100 MS) und MAT 212 der Fa. Varian an der TU Darmstadt. Die Ionisation erfolgte durch Felddesorption (FD) und die Angaben sind in atomaren Masseneinheiten aufgeführt.

Die **Elementaranalysen** wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der TU Darmstadt mit einem Perkin-Elmer 240 Elementar Analyser

durchgeführt, bestimmt wurden Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff. Alle Angaben sind Massenprozent, die Molmassen besitzen die Dimension [g/mol].

Die **dünnschichtchromatographischen Untersuchungen** zur Prüfung der Reinheit der Produkte sowie zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs wurden an Kieselgel 60 F₂₅₄-Fertigplatten der Fa. Merck, Darmstadt, durchgeführt. Zur Detektion der Substanzflecken auf den Dünnschichtchromatogrammen wurden folgende Methoden verwendet:

- Fluoreszenz der Substanzen im UV-Licht (254 nm).
- Gelbfärbung der Imidazole in einer Joddampf-Atmosphäre.
- Besprühen mit:
 - 50proz. Schwefelsäure,
 - einer 0.1proz. Lösung von Fluorescein in Ethanol, gefolgt von einer Mischung aus 30proz. Wasserstoffperoxid/Essigsäure (1:1) zur Detektion bromierter Verbindungen,
 - Ninhydrin in Isopropanol, zur Detektion von Aminen,und Erhitzen auf 100-180 °C.

Die Bestimmung der R_f -Werte erfolgte in den zur chromatographischen Trennung benutzten Laufmitteln. Bei Benutzung anderer Laufmittel sind diese in Klammern mit den R_f -Werten vermerkt.

Die **säulenchromatographischen Trennungen** erfolgten an Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm) der Fa. Macherey & Nagel, Düren. Angaben über die jeweiligen Säulenabmessungen und Elutionsmittel sind im Text vermerkt. Die Lösungsmittel wurden, falls nicht anders bemerkt, unter reduziertem Druck bei Badtemperaturen von 40 °C entfernt.

Die **Photooxidationen** erfolgten unter Bestrahlung mit einem handelsüblichen Halogenstrahler mit einer Halogenlampe (500 W) der Fa. Tungsram.

Autoklav

Die Durchführung der Reaktionen in kondensiertem Ammoniak erfolgte in einem 125 mL Autoklaven aus rostfreiem Stahl der Fa. A. Hofer, Mühlheim-Ruhr.

Reagenzien

Die verwendeten **Ionenaustauscherharze** wurden mit dem jeweiligen, für die Reaktion benötigten Lösungsmittel vorgewaschen.

Der Hydrierkatalysator **Raney-Nickel** (gebrauchsfertige wäßrige Suspension des Nickelschwamms) der Fa. Fluka wurde mit dem jeweiligen, für die Reaktion benötigten Lösungsmittel vorgewaschen.

Das kommerziell erwerbliche Oxidationsmittel **mCPBA** (m-Chlorperbenzoesäure) der Fa. Merck, Darmstadt mit einem Wassergehalt von 40 % wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels ($T < 30\text{ }^\circ\text{C}$) für Oxidationsreaktionen eingesetzt.

Mein **Dank** gilt Frau K. Jungk, Frau C. Rudolph und Frau K. Lewerenz sowie den Herren Prof. Dr. H. J. Veith, Dr. S. Braun und K. O. Runzheimer für die Durchführung der analytischen und spektroskopischen Messungen am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt.

Besonderer Dank gebührt Prof. John Thompson (Microbial Biochemistry and Genetics Unit, National Institutes of Health, Bethesda, USA) für das entgegengebrachte Vertrauen und die Bereitstellung der untersuchten Disaccharidphosphate. Weiterhin gilt mein Dank der Südzucker AG, Mannheim/Ochsenfurt, für die Bereitstellung von 5-Hydroxymethylfurfural, 5-Glucosyloxymethylfurfural und Isomaltulose sowie Trehalulose.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Peter Unruh, dem im Rahmen eines Vertiefungspraktikums Teile der Imidazolsynthesen übertragen wurden, für die gewissenhafte Durchführung der Experimente.

(1) 2,5-Bis(benzyloxymethyl)-furan (64)

Zu einer Suspension von 1.1 g (30.8 mmol) Natriumborhydrid in 75 mL *i*-Propanol wird bei Raumtemp. eine Lösung von 12.0 g (100.0 mmol) HMF (**12**) in 50 mL *i*-Propanol zugetropft und 2 h gerührt. Anschließend wird mit wenigen Tropfen Eisessig neutralisiert und der Alkohol i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 50 g gemörsertem Kaliumhydroxid und 50 mL (0.4 mol) Benzylbromid in 150 mL Abs. Dioxan 4 h am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 200 mL Eis gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Es wird mehrmals mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (10 x 25 cm) mit Toluol-EtOAc (20 : 1) als Elutionsmittel: 25 g (82 %) **64** als gelbliche Kristallnadeln; Schmp. 43 °C; (Lit.^[108]: Schmp. 44 °C, Ausb. 74 % durch lösungsmittelfreie Phasentransfer-Katalyse unter Mikrowelleneinstrahlung):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.55 (s, 4 H, 2 CH₂Ph), 4.62 (s, 4 H, 2-CH₂, 5-CH₂), 6.35 (s, 2 H, 3-H, 4-H), 7.34-7.44 (m, 10 H, 2 C₆H₅).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 64.2 (2 CH₂Ph), 72.1 (2-CH₂, 5-CH₂), 111.0 (C-3, C-4), 127.6-128.8 und 138.1 (C₆H₅), 152.2 (C-2, C-5).

MS (FD): *m/z* = 308 (M⁺)

(2) (E)-1,6-Bis(acetoxy)-hex-3-en-2,5-dion (65)

Zwischen -30 °C bis -20 °C werden zu einer Lösung von 2.0 g (9.4 mmol) **63** in 60 mL Aceton/Wasser (5 : 1), 0.50 mL (10.0 mmol) Brom in 10 mL Dichlormethan im Verlauf von 2 h zugetropft. Nach weiteren 2 h bei dieser Temp. wird mit 100 mL Dichlormethan verdünnt und mehrfach mit ges. NaHCO₃-Lös. (3 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird das Lösungsmittel i. Vak. ohne Wärmezufuhr entfernt, um eine Zersetzung zu verhindern. Nach Kristallisation aus Dichlormethan/Ether erhält man 0.85 g (40 %) **65** als weißes mikrokristallines Pulver, das sich bei 53 °C zersetzt.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.08, 2.13 (2 s, je 3 H, 2 AcCH₃), 5.09 (s, 4 H, 1-H₂, 6-H₂), 7.06 (s, 2 H, 3-H, 4-H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO): δ 20.1 (AcCH₃), 65.3, 67.7 (C-1, C-6), 132.7 (C-3, C-4), 199.3, 169.7 (C-2, C-5), 195.1 (AcCO).

MS (FI): $m/z = 228$ (M⁺)

(3) (E)-1,6-Bis(benzyloxy)-hex-3-en-2,5-dion (66)

Bei -30 °C werden zu einer Lösung von 2.6 g (8.5 mmol) **64** in 60 mL Aceton/Wasser (5 : 1), 0.45 mL (9.0 mmol) Brom in 10 mL Dichlormethan innerhalb 3 h langsam zugetropft. Nach weiteren 90 min bei dieser Temp. wird mit 100 mL Dichlormethan verdünnt und mehrfach mit ges. NaHCO₃ (3 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird das Lösungsmittel i. Vak. ohne Wärmezufuhr entfernt, um eine Zersetzung zu verhindern. Das erhaltene Rohprodukt liefert durch Kristallisation aus Ether 0.93 g (35 %) **66** als gelbliche Kristallnadeln mit einer Zersetzungstemp. von 35 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.26 (s, 4 H, 1-H₂, 6-H₂), 4.61 (s, 4 H, OCH₂Ph), 7.15 (s, 2 H, 3-H, 4-H), 7.27-7.39 (m, 10 H, 2 C₆H₅).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 73.7 (C-1, C-6), 74.8 (OCH₂Ph), 128.2 - 128.7, 136.7 (2 C₆H₅), 133.2 (C-3, C-4), 197.3 (C-2, C-5).

(4) threo-1,6-Bis(benzyloxy)-3,4-di-brom-hexan-2,5-dion (69)

Zu 2.3 g (7.5 mmol) **64** in 60 mL Aceton/Wasser (5 : 1) werden bei -10 °C bis zum vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) ca. 0.8 mL (16.0 mmol) Brom in 20 mL Dichlormethan zugetropft. Nach dem Verdünnen mit 200 mL Dichlormethan wird extrahiert (4 x 50 mL ges. NaHCO₃-Lös., 2 x 50 mL Wasser), getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel ohne Wärmezufuhr i. Vak. entfernt. Die erhaltenen 3.0 g des gelblichen, wachsartigen Rohprodukts werden aus Diethylether (500 mL)

umkristallisiert: 2.1 g (58 %) **69** als farblose Kristallnadeln. — $[\alpha]_D^{20} + 55.0$ (*c* 1.0, Aceton).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (s, 4 H, 1-H₂, 6-H₂), 4.56 (s, 4 H, OCH_2Ph), 5.08 (s, 2 H, 3-H, 4-H), 7.23-7.35 (m, 10 H, 2 C_6H_5).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 40.6 (C-3, C-4), 72.6 (C-1, C-6), 73.7 (OCH_2Ph), 128.2 - 128.8, 136.6 (2 C_6H_5), 198.5 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 484$ (M^+)

(5) 1,6-Bis(acetoxy)-hexan-2,5-dion (**67**)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.47 mmol) **65** in 20 mL Aceton werden unter Schutzgas (N_2), 0.8 mL (1.0 mmol) einer eiskalten 15proz. Titan-(III)-chlorid Lösung zugegeben und für 10 min bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nochmals mit ges. NaHCO_3 -Lös. (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 30 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt aus Diethylether kristallisiert: 90 mg (90 %) **67** als farblose Nadeln vom Schmp. 93 °C

—Lit^[79b]: Schmp. 93 °C, Darstellung auf alternativem 5-Stufen Prozeß ausgehend von HMF (**12**).^[79b]

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 2.16 (s, 6 H, 2 AcCH_3), 2.76 (s, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 4.71 (s, 4 H, 1-H₂, 6-H₂).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 20.9 (AcCH_3), 32.0 (C-3, C-4), 68.0 (C-1, C-6), 170.0 (AcCO), 202.7 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 230$ (M^+)

(6) 1,6-Bis(benzyloxy)-hexan-2,5-dion (68)

Zu einer Lösung von 190 mg (0.59 mmol) **66** in 20 mL Aceton werden unter Schutzgas (N₂), 1.2 mL (1.50 mmol) einer eiskalten 15proz. Titan-(III)-chlorid Lösung zugegeben und für 10 min bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nochmals mit ges. NaHCO₃-Lös. (2 x 30 mL) und Wasser (2 x 30 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 180 mg (95 %) reines **68** als farbloses Pulver. — Schmp. 73 °C — Lit^[79a]: Schmp. 72-73 °C, Darstellung ausgehend von HMF (**12**)^[79b] in einem 6-Stufen Prozeß.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.65 (s, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 4.00 (s, 4 H, 1-H₂, 6-H₂), 4.47 (s, 4 H, 2 CH₂Ph), 7.17-7.25 (m, 10 H, 2 C₆H₅).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.3 (C-3, C-4), 72.2 (C-1, C-6), 75.0 (CH₂Ph), 127.8 - 128.1, 138.8 (2 C₆H₅), 207.5 (C-2, C-5).

MS (FD): *m/z* = 326 (M⁺)

(7) 5-Benzyloxymethyl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-furan (71)

Zu einer Suspension von Natriumborhydrid (0.66 g, 17.3 mmol) in 500 mL Isopropanol wird eine Lösung von GMF (**20**, 10.0 g, 35.0 mmol) in 100 mL Methanol im Verlauf von 45 min zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemp. wird mit Eisessig bis zur beendeten Gasentwicklung hydrolysiert und i. Vak. eingedampft. Der sirupartige Rückstand wird in 500 mL Dioxan aufgenommen und Benzylbromid (29.0 g, 0.17 mol) sowie pulverisiertes Kaliumhydroxid (18.0 g, 0.32 mol) zugegeben. Nach Erhitzen am Rückfluß für 6 h wird mit 500 mL Eiswasser verdünnt und die Lösung mit Dichlormethan (3 x 200 mL) extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser (3 x 100 mL) und dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rohsirup wird chromatographisch an Kieselgel (8 x 20 cm) mit Toluol/Essigester 20 : 1 aufgereinigt. Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen

mit R_f 0.29 erhält man 22.8 g (88 %) an **71** als farblosen Sirup. — $[\alpha]_D^{20} + 118$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.60 (dd, 1 H, 2'-H), 3.60-3.81 (m, 4 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H₂), 4.00 (t, 1 H, 3'-H), 4.43-4.62 (m, 12 H, 5-CH₂, 5 CH₂Ph), 4.80 (2 d, je 1 H, 2-CH₂), 4.91 (d, 1 H, 1'-H), 6.28, 6.31 (2 d je 1 H, 3-H, 4-H), 7.23 - 7.36 (m, 25 H, 5 C₆H₅). — $J_{3,4} = 3.4$, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.2$, $J_{\text{gem}, 2\text{-CH}_2} = 9.1$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 61.0, 64.1, 72.1, 72.8, 73.5 (5 CH₂Ph), 68.4 (C-6'), 70.4 (C-5'), 75.1, 75.8 (2-CH₂, 5-CH₂), 76.7 (C-4'), 79.6 (C-2'), 82.1 (C-3'), 95.1 (C-1'), 110.2, 111.1 (C-3, C-4), 127.6-128.4 und 137.8-138.9 (5 C₆H₅), 151.1, 152.4 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 741$ (M^+)

(8) (E)-1-Acetoxy-6-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-3-hexen-2,5-dion (72)

Zu einer Lösung von Furan **70** (1.3 g, 2.6 mmol) in 60 mL Aceton/Wasser (5 : 1) wird bei -30°C eine Lösung von Brom (0.16 ml, 2.6 mmol) in 10 mL Dichlormethan innerhalb von 10 min. zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde ist vollständiger Umsatz (DC) zu beobachten. Es wird mit 100 mL Dichlormethan verdünnt. Nach Extraktion mit 10proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lös. (2 x 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lös. (3 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) wird getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wird i. Vak. ohne Wärmezufuhr entfernt. Der erhaltene Sirup wird an Kieselgel (3 x 25 cm) mit Toluol-EtOAc (1 : 1) als Eluens chromatographisch gereinigt. Durch Evaporation der Eluate mit R_f 0.23 bei Raumtemp. erhält man 0.5 g (37 %) des Endion **72** als farblosen Sirup.

— $[\alpha]_D^{20} + 105$ (c 0.99, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.04 - 2.19 (5 s, 15 H, 5 AcCH₃), 4.07 - 4.14 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H_a), 4.25 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.45 (s, 2 H, 6-H₂), 4.88 (s, 2 H, 1-H₂), 4.90 (dd, 1 H, 2'-H), 5.06 (dd, 1 H, 4'-H), 5.13 (d, 1 H, 1'-H), 5.54 (dd, 1 H, 3'-H), 7.15, 7.17 (2 d je

1 H, 3-H, 4-H). — $J_{3,4} = 15.0$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{2',3'} = 10.2$, $J_{3',4'} = 9.8$, $J_{4',5'} = 9.8$, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{5',6'b} = 4.00$, $J_{\text{gem}, 6'-\text{H}_2} = 12.4$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.4 - 20.5 (5 AcCH₃), 61.7 (C-6'), 67.9 (C-1), 68.0 (C-5'), 68.2 (C-4'), 69.0 (C-3'), 70.4 (C-2'), 72.0 (C-6), 96.2 (C-1'), 131.9, 132.9 (C-3, C-4), 169.5 - 170.6 (5 AcCO), 192.5, 194.9 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 516$ (M^+)

(9) **(Z)-1-Acetoxy-6-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucoopyranosyloxy)-3-hexen-2,5-dion**
(73)

Zu einer Lösung von Furan **70** (6.7 g, 0.13 mol) in 100 mL Dichlormethan gibt man trockene *m*-Chlorperbenzoesäure (2.2 g, 0.13 mol) und erhitzt 5 Stunden am Rückfluß. Zur Vervollständigung der Reaktion erfolgt eine weitere Zugabe von Persäure (2.2 g, 0.13 mol) unter Fortsetzen des Erhitzen für weitere 6 h. Nach Extraktion mit ges. NaHCO_3 -Lös. (3 x 100 mL) und Wasser (2 x 100 mL) wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des erhaltenen Rohsirup durch Chromatographie an Kieselgel (5 x 50 cm) mit Toluol-EtOAc (1 : 1) als Eluens liefert nach Eindampfen der Fraktionen mit R_f 0.33 das *Z*-Endion **73** in Form eines farblosen Sirup: 6.9 g (100 %). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +84.3$ (c 1.16, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.86 - 2.15 (s, 15 H, 5 AcCH₃), 4.05 - 4.10 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H_a), 4.25 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.83 (s, 2 H, 6-H₂), 4.90 (dd, 1 H, 2'-H), 5.09 (t, 1 H, 4'-H), 5.36 (d, 1 H, 1'-H), 5.47 (m, 3 H, 3'-H, 1-H₂), 6.15, 6.53 (2 d je 1 H, 3-H, 4-H). — $J_{3,4} = 12.2$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.2$, $J_{3',4'} = 9.8$, $J_{4',5'} = 9.8$, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{5',6'b} = 4.00$, $J_{\text{gem}, 6'-\text{H}_2} = 12.4$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.3 - 18.6 (5 AcCH₃), 59.6 (C-6'), 65.1 (C-5'), 66.2 (C-6), 66.5 (C-4'), 67.7 (C-2'), 84.1 (C-3'), 88.0 (C-1), 93.0 (C-1') 123.9 (C-4), 137.7 (C-3), 167.4-168.5 (5 AcCO), 194.7 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 516$ (M^+), 473 ($\text{M}^+ - \text{Ac}$)

(10) (Z)-6-Benzoyloxy-1-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyloxy)-3-hexen-2,5-dion (74)

Oxidation des Furan **71** (3.70 g, 5 mmol) mit trockener *m*-Chlorperbenzoesäure (0.86 g, 5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) wie beschrieben für die oxidative Ringöffnung **70** → **73** entsprechend Vorschrift (9) liefert nach chromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel (4 x 20 cm) mit 10 : 1 Toluol-EtOAc das perbenzoylierte Endion **74** (3.4 g, 90 %) als einen farblosen Sirup. — R_f 0.50 (10 : 1 Toluol-EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (dd, 1 H, 2'-H), 3.63 (b d, 1 H, 6'-H_a), 3.64 (t, 1 H, 4'-H), 3.65 (dd, 1 H, 6'-H_b), 3.75 (ddd, 1 H, 5'-H), 3.96 (t, 1 H, 3'-H), 4.42-4.91 (6 d, 2 s, 10 H, 5 CH₂Ph), 5.13 (d, 1 H, 1'-H), 5.41 (s, 2 H, 1-H₂); 5.41, 5.56 (2 d, je 1 H, 6-H₂), 6.17 (d je 1 H, 3-H, 4-H), 7.13-7.32 (m, 25 H, 5 C₆H₅). — $J_{1',2'} = 3.5$, $J_{2',3'} = 9.3$, $J_{3',4'} = 9.3$, $J_{4',5'} = 9.0$, $J_{\text{gem}, 5',6'\text{H}_a} = 3.6$, $J_{\text{gem}, 5',6'\text{H}_b} = 2.0$, $J_{\text{gem}, 6'\text{H}_2} = 10.5$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 67.3 (C-6'), 70.2 (C-5'), 70.9, 71.9, 72.3, 73.8, 74.5 (5 CH₂Ph), 76.2 (C-4'), 78.2 (C-2'), 80.4 (C-3'), 85.6 (C-6), 88.1 (C-1), 95.7 (C-1'), 126.3-127.2 und 135.6-137.5 (5 C₆H₅), 128.2, 129.2 (C-3, C-4), 162.8, 163.3 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 757$ (M+1⁺)

**(11) 2-Acetoxymethyl-5-hydroxy-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-tetrahydro-furan (75a) und
2-Acetoxymethyl-2-hydroxy-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy-methyl)-tetrahydro-furan (75b)**

Eine Lösung des Endion **72** (320 mg, 0.6 mmol) in EtOAc (50 mL) wird mit einer Spartelspitze Raney-Nickel versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. für 24 h intensiv gerührt. Zur Aufarbeitung der Hydrierung wird zur Entfernung des Katalysators über Kieselgur filtriert und mit EtOAc (100 mL) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rohsirup an Kieselgel (2 x 15 cm) mit Toluol-EtOAc 1 : 1 als Eluens chromatographisch gereinigt. Eindampfen der Fraktionen mit R_f 0.18 liefert das Tetrahydrofuran **75** in Form eines farblosen Sirup (160 mg, 50 %). NMR-spektroskopisch ist das Vorliegen eines

Gemisches der Regioisomeren Produkten **75a** und **75b** zu beobachten die in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 vorliegen.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.02 - 2.13 (5 s, 1 m, 15 H, 5 AcCH_3 und 4- H_2 von **75a** sowie 3- H_2 von **75b**), 2.56 - 2.60 (m, 2 H, 3- H_2 von **75b** und 4- H_2 von **75a**), 4.12 - 4.30 (m, 7 H, 2- CH_2 , 5- CH_2 , 6'- H_2 , 5'-H), 4.69 - 4.73 (m, 1 H, 2-H von **75a** und 5-H von **75b**), 4.88 (t, 1 H, 2'-H), 5.05 (dd, 1 H, 4'-H), 5.45 (d, 1 H, 1'-H), 5.53 (t, 1 H, 3'-H). — $J_{1',2'} = 3.9$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 10.0$, $J_{4',5'} = 10.0$ Hz

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.5 - 18.7 (5 AcCH_3), 22.0 und 26.3 (C-3, C-4), 60.1 (2- CH_2 , C-6'), 63.4 (5- CH_2), 65.2 (C-5'), 66.5 (C-4'), 66.7 (C-3'), 68.0 (C-2'), 75.6 (C-2 von **75a**), 93.6 (C-5 von **75b**), 88.2 (C-1'), 167.1 - 169.7 (5 AcCO).

(12) 1-Acetoxy-6-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucofuranosyloxy)-hexan-2,5-dion (76)

Zu einer Lösung des Endion **73** (5.2 g, 10 mmol) in 250 mL Eisessig gibt man Zinkpulver (3.3 g, 50 mmol) und läßt für ca. 1 h bei Raumtemp. rühren. Nach Filtration wird die erhaltene klare Lösung mit 500 mL Dichlormethan verdünnt und zur Neutrallisation der Essigsäure, mit Wasser (3 x 200 mL) und ges. NaHCO_3 -Lös. (3 x 100 mL) extrahiert. Nach erneutem Waschen mit Wasser (3 x 100 mL) wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die chromatographische Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel (4 x 20 cm) mit 10 : 1 CH_2Cl_2 -EtOAc als Laufmittel liefert nach Isolation der Fraktionen mit R_f 0.16 das Diketon **76** (4.6 g, 89 %) als farblosen Sirup. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +109.6$ (c 1.14, CHCl_3). — Lit.^[79b]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +111$, Darstellung ausgehend von GMF (**20**)^[79b] in einem 5-Stufen Prozeß.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.94 - 2.09 (5 s, 15 H, 5 AcCH_3), 2.59 (m, 2 H, 3- H_2), 2.71 (m, 2 H, 4- H_2), 4.03 (m, 2 H, 5'-H, 6'- H_a), 4.20 (dd, 1 H, 6'- H_b), 4.63 (s, 2 H, 6- H_2), 4.79 (dd, 1 H, 2'-H), 5.01 (dd, 1 H, 4'-H), 5.28 - 5.32 (m, 3 H, 1'-H, 1- H_2), 5.42 (dd, 1 H, 3'-H). — $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.2$, $J_{3',4'} = 9.8$, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{\text{gem}, 6'-\text{H}_2} = 12.2$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 21.7 - 22.0 (5 AcCH_3), 28.7 (C-3), 34.4 (C-4), 63.0 (C-6'), 71.2 (C-6), 71.3 (C-5'), 71.7 (C-4'), 72.5 (C-3'), 72.7 (C-2'), 87.0 (C-1), 96.2 (C-1'), 170.9 - 172.8 (5 AcCO), 203.5 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 475$ ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$).

(13) 6-Benzyloxy-1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyloxy)-hexan-2,5-dion (77)

Reduktion des Endions **74** (7.56 g, 10 mmol) mit Zinkpulver (3.30 g, 50 mmol) in 150 mL Eisessig erfolgt analog wie beschrieben für die Reduktion **73** \rightarrow **76** nach Vorschrift (12). Chromatographische Reinigung an Kieselgel (5 x 25 cm) mit Toluol-EtOAc 20 : 1 als Laufmittel liefert nach Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.32 das Diketon **77** als einen farblosen Sirup (5.30 g, 70 %). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 47.3$ (c 1.75, CHCl_3). — Lit.^[79b]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 50$ (c 1.0, CHCl_3) für ein aus GMF (**20**)^[79b] in einem sechs-Stufen Prozeß dargestelltes Produkt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.54 - 2.61 (m, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 3.58 (dd, 1 H, 2'-H), 3.63 (bd, 1 H, 6'-H_a), 3.64 (t, 1 H, 4'-H), 3.66 (dd, 1 H, 6'-H_b), 3.76 (ddd, 1 H, 5'-H), 3.97 (t, 1 H, 3'-H), 4.44 - 4.97 (6 d, 2 s, 10 H, 5 CH_2Ph), 5.10 (d, 1 H, 1'-H), 5.33 (s, 2 H, 1-H₂); 5.33, 5.48 (2 d, je 1 H, 6-H₂), 7.11-7.32 (m, 25 H, 5 C_6H_5). — $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 9.3$, $J_{3',4'} = 9.3$, $J_{4',5'} = 9.3$, $J_{5',6'a} = 3.6$, $J_{5',6'a} = 2.0$, $J_{\text{gem}, 6'-\text{H}_2} = 10.5$, $J_{\text{gem}, 6-\text{H}_2} = 6.3$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 28.8 (C-3, C-4), 68.4 (C-6'), 71.3 (C-5'), 71.9, 73.1, 73.5, 75.1, 75.8 (5 CH_2Ph), 77.5 (C-4'), 79.3 (C-2'), 81.7 (C-3'), 86.3 (C-6), 88.6 (C-1), 96.7 (C-1'), 127.7 - 128.5 und 136.9 - 138.5 (5 C_6H_5), 171.4, 171.7 (C-2, C-5).

MS (FD): $m/z = 758$ (M^+)

$\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_9$ (758.9):	Ber.	C	74.38	H	6.64
	Gef.	C	74.30	H	6.59

(14) 5-(2-Benzoyl-vinyl)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-furan (81)

Zu einer Lösung des entsprechend Literaturvorschrift^[46b] hergestellten Vinylketon **80** (250 mg, 0.64 mmol) in 30 mL Pyridin gibt man bei 0 °C langsam Acetanhydrid (3 mL, 30.0 mmol) zu. Man läßt für weitere 14 h bei Raumtemp. rühren. Nach Hydrolyse mit Eis (100 mL) wird i. Vak. von Pyridin befreit und der Rückstand in 300 mL Dichlormethan aufgenommen. Extraktion mit 2 N HCl-Lös. (2 x 50 mL), ges. NaHCO₃-Lös. (3 x 50 mL), Wasser (2 x 100 mL) und Trocknen (Na₂SO₄) liefern nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. das Peracetat **81** als hellbraunen Hartschaum (350 mg, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.97 - 2.07 (4 s, 12 H, 4 AcCH₃), 4.10 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H_a), 4.27 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.63 (dd, 2 H, 2-CH₂), 4.87 (dd, 1 H, 2'-H), 5.09 (dd, 1 H, 4'-H), 5.27 (d, 1 H, 1'-H), 5.52 (dd, 1 H, 3'-H), 6.46 (d, 1 H, 3-H), 6.67 (d, 1 H, 4-H), 7.50-7.56 (m, 5 H, C₆H₅), 8.04 - 8.07 (m, 2 H, 5-CH=CH). — $J_{3,4} = 3.3$, $J_{\text{gem}, 2\text{-CH}_2} = 13.3$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 10.0$, $J_{4',5'} = 9.6$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.7 - 19.8 (4 AcCH₃), 60.9 (2-CH₂), 61.1 (C-6'), 66.9 (C-5'), 67.6 (C-4'), 69.1 (C-3'), 69.9 (C-2'), 94.3 (C-1'), 111.9 (C-4), 115.9 (C-3), 119.0, 129.4, 132.0, 137.2 (C₆H₅), 127.6 und 127.8 (5-CH=CH), 151.3 (C-5), 152.1 (C-2), 168.7, 169.1, 169.2, 169.7 (4 AcCO), 188.8 (PhCO).

(15) 3-[5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-2-furanyl]-acrylsäureethylester (83)

Zu einer Lösung von GMF (**20**, 1.53 g, 5.31 mmol) in 150 mL Abs. Ethanol gibt man Phosphonoessigsäure-triethylester (1.2 mL, 5.30 mmol) und K₂CO₃ (1.91 g, 14.0 mmol) zu und läßt die Suspension für 2 h bei 70 °C rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wird mehrfach mit CH₂Cl₂ nachgedampft. Die Reinigung des erhaltenen gelben Hartschaumes erfolgt an Kieselgel (4 x 20 cm) mit CHCl₃-MeOH 10 : 1 als Laufmittel und liefert nach Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.12 den Acrylsäureester **83** in Form eines gelben Sirup (1.9 g, 98 %). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 14.2$ (*c* 1.01, MeOH).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ 1.24 (t, 3 H, EtCH₃), 3.06 - 3.51 (m, 5 H, 4'-H, 2'-H, 6'-H_a, 5'-H, 3'-H), 3.58 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.17 (q, 2 H, EtCH₂), 4.48 - 4.52 (m, 2 H,

5-CH_a, OH), 4.59 (d, 1 H, 5-CH_b), 4.77 - 4.80 (m, 3 H, 1'-H, 2 OH), 4.91 (d, 1 H, OH), 6.21 (d, 1 H, 2-CH=CHCOOEt), 6.61, 6.94 (2 d, je 1 H, 3-H, 4-H), 7.44 (d, 1 H, 2-CH=CHCOOEt). — $J_{3,4} = 3.3$, $J_{\text{vinyl}} = 15.8$, $J_{\text{gem}, 5\text{-CH}_2} = 13.3$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 14.3 (EtCH₃), 60.2 (C-6'), 60.4 (5-CH₂), 61.0 (EtCH₂), 70.3 (C-4'), 71.9 (C-2'), 73.1 (C-3', C-5'), 98.2 (C-1'), 112.3 (C-4), 114.9 (2-CH=CHCOOEt), 116.9 (C-3), 131.2 (2-CH=CHCOOEt), 150.2 (C-5), 154.7 (C-2), 168.8 (COOEt).

MS (FD): m/z = 358 (M⁺).

(16) 2-(α-D-Glucopyranosyloxymethyl)-5-[3-(1-phenyl-1-hydroxy-propyl)]-tetrahydrofuran (82)

Eine Lösung des Benzoylvinyl-furan **80** (120 mg, 0.3 mmol) in Methanol (10 mL) wird mit einer Spartelspitze Raney-Nickel versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemp. für 48 h intensiv gerührt. Zur Aufarbeitung der Hydrierung wird zur Entfernung des Katalysators über Kieselgur filtriert und mit Methanol (100 mL) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rohsirup an Kieselgel (2 x 15 cm) mit CHCl₃-MeOH 10 : 1 als Eluens chromatographisch gereinigt. Eindampfen der Fraktionen mit R_f 0.12 liefert das Tetrahydrofuran **82** in Form eines farblosen Sirup (100 mg, 82 %).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ 1.41 - 1.67 (m, 6 H, 3-H₂, 4-H₂, CH₂C(OH)Ph), 1.87 (m, 2 H, 5-CH₂), 2.57 (t, 2 H, 2-CH₂), 3.02 - 3.10 (m, 1 H, 4'-H), 3.15-3.20 (m, 1 H, 2'-H), 3.20 - 3.70 (m, 6 H, 6'-H₂, CHOHPH, 5'-H, 3'-H, OH), 3.72 - 3.80 (m, 1 H, 2-H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H, 5-H), 4.42 (m, 1 H, CHOHPH), 4.60 (d, 1 H, 2'-OH), 4.67 (d, 1 H, 1'-H), 4.74 (d, 1 H, OH), 4.87 (d, 1 H, 4'-OH), 7.17-7.29 (m, 5 H, C₆H₅).

— $J_{\text{gem}, 2\text{-CH}_2} = 9.8$, $J_{2\text{-H}, 2\text{-CH}_2} = 9.8$, $J_{1'2'} = 3.8$, $J_{2'\text{-H}, \text{OH}} = 6.3$, $J_{4'\text{-H}, \text{OH}} = 2.8$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 30.8 (5-CH₂), 31.6 (CH₂CH(OH)Ph), 35.4 (C-3), 35.5 (C-4), 61.2 (C-6'), 70.2 (2-CH₂), 70.4 (C-4'), 72.3 (C-2'), 73.0 (C-3'), 73.6 (C-5'), 77.3 (C-2), 79.4 (C-5), 99.1 (C-1'), 125.9, 128.5, 128.6, 142.5 (C₆H₅).

(17) **2-[2-(1-Benzoyl-ethyl)]-5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-furan (78) und 2-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-5-[3-(1-phenyl-1-hydroxy-propyl)]-furan (79)**

Zu einer gekühlten Lösung (0 °C) des Vinyl-furan **80** (150 mg, 0.39 mmol) in 30 mL Methanol gibt man eine Spartelspitze Lindlar-Katalysator (Pd auf CaCO₃ mit Blei vergiftet) und läßt in einer Wasserstoffatmosphäre für 2 h bei Raumtemperatur rühren. Nach Filtration über Kieselgur und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erfolgt chromatographische Trennung der beiden entstandenen Reaktionsprodukte an Kieselgel (2 x 25 cm) mit CHCl₃-MeOH 10 : 1 als Eluens.

Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.22 liefert **78** in Form eines farblosen Sirup (62 mg, 41 %).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ 2.96 (m, 2 H, CH₂COPh), 3.25 (m, 1 H, 4'-H), 3.38 (m, 1 H, 2'-H), 3.40 - 3.46 (m, 5 H, 2-CH₂, 3'-H, 5'-H, 6'-H_a), 3.63 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.34 (d, 1 H, 5-CH_{2a}) 4.52 - 4.59 (m, 2 H, 5-CH_{2b}, 6'-OH), 4.75 - 4.79 (m, 3 H, 1'-H, 2 OH), 4.93 (d, 1 H, OH), 6.10 (d, 1 H, 3-H), 6.31 (d, 1 H, 4-H), 7.51 - 7.67 und 8.01 - 8.03 (m, 5 H, C₆H₅). — $J_{3,4} = 3.3$, $J_{\text{gem}, 5\text{-CH}_2} = 12.8$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 21.6 (CH₂COPh), 35.6 (2-CH₂), 60.5 (5-CH₂), 61.2 (C-6'), 69.8 (C-4'), 71.4 (C-2'), 72.4 (C-3'), 72.8 (C-5'), 97.9 (C-1'), 106.3 (C-4), 110.8 (C-3), 118.5, 127.9, 132.8, 135.9 (C₆H₅), 149.3 (C-5), 154.5 (C-2), 198.1 (COPh).

Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.08 liefert **79** in Form eines farblosen Sirup (67 mg, 44 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.86 (q, 2 H, 5-CH₂), 2.61 (m, 2 H, CH₂CH(OH)Ph), 3.12 (m, 1 H, 4'-H), 3.25 (m, 1 H, 2'-H), 3.45 - 3.49 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H_a), 3.62 - 3.64 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.32 (d, 1 H, 2-CH_{2a}), 4.53 - 4.58 (m, 3 H, 5-CH_{2b}, CH(OH)Ph, 6'-OH), 4.73 - 4.77 (m, 3 H, 1'-H, 2 OH), 4.90 (d, 1 H, OH), 5.32 (d, 1 H, CH(OH)Ph), 6.03 (d, 1 H, 3-H), 6.30 (d, 1 H, 4-H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H, C₆H₅). — $J_{\text{gem}, 2\text{-CH}_2} = 12.8$, $J_{\text{gem}, 5\text{-CH}_2} = J_{5\text{-CH}_2 \text{ CH}_2} = 7.1$, $J_{3,4} = 3.3$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO): δ 22.1 (CH₂CH(OH)Ph), 35.5 (5-CH₂), 58.1 (2-CH₂), 58.8 (C-6'), 68.2 (C-4'), 69.4 (CH(OH)Ph), 69.8 (C-2'), 71.2 (C-3'), 72.5 (C-5'), 95.5

(C-1'), 103.6 (C-3), 108.4 (C-4), 123.5, 127.9, 132.8, 143.9 (C₆H₅), 147.3, 153.7 (C-2, C-5).

(18) 3-[5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-2-furanyl]-propansäureethylester (84)

Eine Lösung des Vinylester **83** (1.9 g, 5.3 mmol) in Methanol (100 mL) wird mit Raney-Nickel in einer H₂-Atmosphäre intensiv gerührt. Der Fortschritt der Reaktion zeigt sich im Dünnschichtchromatogramm nicht durch unterschiedliches Laufverhalten von **83** (R_f 0.12, CHCl₃-MeOH 10 : 1) und dem Produkt **84** (R_f 0.12, CHCl₃-MeOH 10 : 1) Vielmehr ist ein Verlust der UV-Aktivität bei vermehrter Produktbildung und eine unterschiedliche Färbung (**83** rot; **84** braun) beim Entwickeln der DC's mit 50proz. Schwefelsäure zu beobachten. Nach 15 min wird die Reaktion abgebrochen und über Kieselgur filtriert, gewaschen mit Methanol (100 mL) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Ester **84** wird analysenrein als farbloser Hartschaum erhalten (1.90 g, 100 %). — $[\alpha]_D^{20} + 76.6$ (c 1.31, MeOH).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ 1.21 (t, 3 H, EtCH₃), 2.64 (t, 2 H, 2-CH₂), 2.88 (t, 2 H, CH₂COOEt), 3.12 - 3.62 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H₂), 4.03 (q, 2 H, EtCH₂), 4.34 (d, 1 H, 5-CH_{2a}), 4.50 (d, 1 H, 5-CH_{2b}), 4.67 (b s, 1 H, OH), 4.73 (d, 1 H, 1'-H), 4.96 (b s, 1 H, OH), 5.18 (b s, 2 H, 2 OH), 6.06 (d, 1 H, 3-H), 6.31 (d, 1 H, 4-H), — $J_{3,4} = 2.5$, $J_{\text{gem}, 2\text{-CH}_2} = 7.2$, $J_{\text{gem}, 5\text{-CH}_2} = 12.8$, $J_{1',2'} = 3.2$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 14.4 (EtCH₃), 23.2 (2-CH₂), 32.1 (CH₂COOEt), 60.1 (C-6'), 60.3 (5-CH₂), 61.0 (EtCH₂), 70.0 (C-4'), 72.0 (C-2'), 73.1, 73.4 (C-3', C-5'), 97.9 (C-1'), 106.3 (C-4), 110.7 (C-3), 150.2 (C-5), 154.7 (C-2), 172.2 (COOEt).

MS (FD): m/z = 348 (M⁺)

C ₁₅ H ₂₄ O ₉ (348,35):	Ber.	C	51.72	H	6.93
	Gef.	C	51.69	H	6.88

(19) 3-[5-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-2-furanyl]-propansäureethylester (85)

Zu einer Lösung des Ester **84** (1.5 g, 4.2 mmol) in Pyridin (50 mL) gibt man unter Eiskühlung und rühren Acetanhydrid (16.0 mL, 160 mmol) tropfenweise, innerhalb einer Stunde, zu und rührt für weitere 48 h bei Raumtemperatur. Nach dem Entfernen des Pyridin i. Vak. wird in 300 mL CH₂Cl₂ aufgenommen, extrahiert mit 2N HCl (2 x 50 mL), ges. NaHCO₃-Lös (2 x 50 mL), Wasser (2 x 50 mL), getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Tetraacetat **85** wird dabei analysenrein als farbloser Sirup erhalten (1.78 g, 81%). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +108.2$ (*c* 1.73, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3 H, EtCH₃), 1.99 - 2.09 (4 s, 12 H, 4 AcCH₃), 2.64 (t, 2 H, 2-CH₂), 2.95 (t, 2 H, CH₂COOEt), 4.02 - 4.28 (m, 5 H, 6'-H₂, 5'-H, 5-CH₂), 4.53 (q, 2 H, EtCH₂), 4.85 (dd, 1 H, 2'-H), 5.07 (dd, 1 H, 4'-H), 5.18 (d, 1 H, 1'-H), 5.48 (t, 1 H, 3'-H), 5.98 (d, 1 H, 3-H), 6.23 (d, 1 H, 4-H). — $J_{3,4} = 3.0$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 10.0$, $J_{4',5'} = 9.6$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (EtCH₃), 20.5 - 20.7 (4 AcCH₃), 23.5 (2-CH₂), 32.5 (CH₂COOEt), 60.3 (C-6'), 60.6 (5-CH₂), 61.7 (EtCH₂), 67.3 (C-5'), 68.4 (C-4'), 70.1 (C-3'), 70.6 (C-2'), 95.1 (C-1'), 106.2 (C-4), 111.1 (C-3), 148.8 (C-5), 155.1 (C-2), 169.5 - 170.7 (4 AcCO), 172.3 (COOEt).

MS (FD): $m/z = 528$ (M⁺)

C ₁₅ H ₂₄ O ₉ (528.51):	Ber.	C	54.54	H	6.10
	Gef.	C	53.85	H	6.23

(20) (Z)-8-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-5-en-4,7-diketo-oktansäureethylester (86)

Eine Lösung des Furan **85** (150 mg, 0.28 mmol) in 30 mL CH₂Cl₂ wird mit *m*-Chlorperbenzoesäure (0.06 g, 0.34 mmol) versetzt und bei Raumtemp. für 4 h gerührt. Nach Verdünnen mit 50 mL CH₂Cl₂ folgt Extraktion der Lösung mit ges. NaHCO₃-Lös. (2 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) und es wird über MgSO₄

getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man durch chromatographische Reinigung an Kieselgel (2 x 10 cm) mit 5 : 1 CH₂Cl₂-EtOAc als Laufmittel nach Evaporieren der Fraktionen mit R_f 0.21 das Endion **86** (140 mg, 90 %) als farblosen Sirup.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.26 (t, 3 H, EtCH₃), 1.99 - 2.05 (4 s, 12 H, 4 AcCH₃), 2.62 (t, 2 H, 2-H₂), 2.93 (t, 2 H, 3-H₂), 4.09 - 4.16 (m, 4 H, EtCH₂, 5'-H, 6'-H_a), 4.25 (m, 1 H, 6'-H_b); 4.85 (dd, 1 H, 2'-H), 5.07 (dd, 1 H, 4'-H), 5.36 (d, 1 H, 1'-H), 5.41 (dd, 1 H, 3'-H), 5.44 (s, 2 H, 8-H₂), 6.14 (d, 1 H, 6-H), 6.77 (d, 1 H, 5-H).

— $J_{3,4} = 12.0$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.0$, $J_{3',4'} = 10.0$, $J_{4',5'} = 9.6$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 14.5 (EtCH₃), 20.6 - 20.7 (4 AcCH₃), 28.7 (C-2), 37.9 (C-3), 61.8 (C-6'), 62.9 (EtCH₂), 69.5 (C-5'), 69.6 (C-3'), 71.1 (C-4'), 71.5 (C-2'), 87.3 (C-8), 96.5 (C-1'), 125.1 (C-6), 144.2 (C-5), 168.2 (COOEt), 171.2 - 172.3 (4 AcCO), 203.5 (C-4, C-7).

(21) 5-Hydroxymethyl-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyloxymethyl)-furan (89)

Zu einer Lösung von GMF-Tetraacetat **87**^[46b] (3.80 g, 8.3 mmol) in trockenem Isopropanol (500 mL) gibt man bei 0 °C NaBH₄ (0.09 g, 2.4 mmol) zu. Nach 15 min ist die Reduktion abgeschlossen (DC; **87**: R_f 0.35, CH₂Cl₂-EtOAc 2 : 1) und überschüssiges NaBH₄ wird mit wenigen Tropfen Eisessig hydrolysiert, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird in 500 ml Dichlormethan aufgenommen, extrahiert mit ges. NaHCO₃-Lös. (2 x 100 mL) und Wasser (2 x 100 mL), getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Es werden 3.3 g (95 %) analysenreiner Furfurylalkohol **89** in Form eines farblosen Hartschaumes erhalten. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +140.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.98 - 2.07 (4 s, 12 H, 4 AcCH₃), 2.50 (bs, 1 H, OH), 4.04 - 4.11 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H_a), 4.22 (dd, 1 H, 6'-H_b), 4.51 - 4.58 (m, 4 H, 2-CH₂, 5-CH₂), 4.79 (dd, 1 H, 2'-H), 5.05 (t, 1 H, 4'-H), 5.24 (d, 1 H, 1'-H), 5.48 (t, 1 H, 3'-H), 6.24, 6.29 (2 d je 1 H, 3-H, 4-H). — $J_{3,4} = 3.1$, $J_{1',2'} = 4.0$, $J_{2',3'} = 10.2$, $J_{3',4'} = 10.2$, $J_{4',5'} = 10.2$, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{5',6'b} = 4.4$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.6 - 20.8 (4 AcCH_3), 57.4 (2- CH_2), 61.9 (5- CH_2 , C-6'), 67.4 (C-5'), 68.6 (C-4'), 70.1 (C-3'), 71.0 (C-2'), 94.5 (C-1'), 108.5, 111.1 (C-3, C-4), 150.3, 155.2 (C-2, C-5), 169.6 - 170.7 (4 AcCO).

MS (FD): $m/z = 458$ (M^+)

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_{12}$ (458.42):	Ber.	C	52.40	H	5.72
	Gef.	C	52.85	H	5.78

(22) 2R- und 2S-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-2-hydroxy-2H-pyran-5(6H)-on (90a und 90b)

Zu einer gekühlten (0°C) und gut gerührten Suspension von NaBH_4 (200 mg, 5 mmol) in *i*-PrOH (200 mL) wird langsam eine Lösung von 3.5 g (12 mmol) α -GMF (**20**) in MeOH (80 mL) zugetropft. Nach 2 h wird überschüssiges NaBH_4 mit einigen Tropfen Eisessig hydrolysiert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Sirup von **88** wird in Wasser (100 mL) gelöst, gefolgt von einer tropfenweise Zugabe an Brom (0.6 mL, 12 mmol) in 5 mL MeOH bei 0°C. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemp. wird mit einem schwach basischen Ionenaustauscher (Amberlite IRA-68, OH^- -Form) neutralisiert und das flüchtige Brom i. Vak. am Rotationsverdampfer entfernt ($T < 30^\circ\text{C}$). Die erhaltene klare Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und liefert 3.5 g (95 %) von **90** als einen amorphen Feststoff, der sich NMR-spektroskopisch als 1 : 1 Gemisch der zwei diastereomeren Pyranone **90a** und **90b** erweist.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 3.29 - 3.35 (m, 1 H, 5'-H), 3.50 - 3.85 (m, 9 H, 2- CH_2 , 6- H_2 , 2'-H, 3'-H, 4'-H, 6'- H_2), 5.00 (m, 1 H, 1'-H), 6.28 (2 d, je 0.5 H, 4-H von Diastereomer **90a** und **90b**), 7.25 (2 d, je 0.5 H, 3-H von Diastereomer **90a** und **90b**).

$-J_{3,4} = 10.5$ Hz.

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ 63.2 (2- CH_2), 68.8 (C-6'), 72.3 (C-6), 74.0 (C-5'), 74.2 (C-2'), 74.9 (C-3'), 75.7 (C-4'), 101.6 (C-1'), 130.4, 130.6 (C-4 von **90a** und **90b**), 150.6, 150.9 (C-3 von **90a** und **90b**), 183.9, 200.5 (C-2, C-5).

(23) 2R- und 2S-Hydroxy-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-2H-pyran-5(6H)-on (91a und 91b)

Zu einer Lösung des Furfurylalkohol **89** (4.5 g, 9.8 mmol) in THF (240 ml) und Wasser (60 ml) gibt man bei 0 °C in kleinen Portionen insgesamt 1.8 g (10 mmol) NBS zu. Die Zugaben erfolgen dabei erst dann, wenn die braunrote Bromfarbe der vorherigen NBS-Portion verschwunden ist. Nach einer Zugabezeit von etwa 6 h wird noch etwa 1 h weiter bei 0°C gerührt. Nun erfolgt nacheinander die Zugabe von ges. KI-Lös. (10 mL), 10proz. Na₂S₂O₃-Lös. (50 mL) und ges. NaHCO₃-Lös. (100 mL). Nach Extraktion mit Dichlormethan (3 x 100 mL) wird die organische Phase mit Wasser (3 x 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 4.5 g (97 %) Hydroxypyranon **91** in Form eines farblosen analysenreinen Hartschaumes, der sich ¹H-NMR-spektroskopisch als 1 : 1 Gemisch der zwei diastereomeren Pyranone **91a** und **91b** erweist. — R_f 0.26 [CH₂Cl₂-EtOAc (2 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.01 - 2.14 (4 s, 12 H, 4 AcCH₃), 3.63, 3.75 (2 d, je 0.5 H, 6-H₂ des Diastereomer **91a**) und 3.79, 3.86 (2 d, je 0.5 H, 6-H₂ des Diastereomer **91b**), 4.10 - 4.22 (m, 5 H, 2-CH₂, 5'-H, 6'-H₂), 4.91 (dd, 1 H, 2'-H), 5.08 (dd, 1 H, 4' H), 5.20 (d, 0.5 H, 1'-H des Diastereomers **91a**), 5.35 (d, 0.5 H, 1'-H des Diastereomer **91b**), 5.40 (dd, 1 H, 3'-H), 6.16 und 6.20 (2 d, je 0.5 H, 4-H der Diastereomere **91a** und **91b**), 6.85 und 6.92 (2 d, je 0.5 H, 3-H). — $J_{3,4} = 10.2$, $J_{\text{gem}, 2\text{-CH}_2} = 10.4$, $J_{\text{gem}, 2\text{-H}_2} = 10.5$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{3',4'} = 9.6$, $J_{4',5'} = 9.8$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.5 - 20.7 (4 AcCH₃), 61.8 (2-CH₂), 66.2 (C-6'), 67.4 (C-5'), 67.8 (C-4'), 68.0 (C-2'), 69.7 (C-3'), 72.3 (C-6), 92.5 und 92.8 (C-2 der Diastereomere **91a** und **91b**), 96.3 und 96.1 (C-1' von **91a** und **91b**), 128.3 und 128.6 (C-4 von **91a** und **91b**), 144.9 und 145.5 (C-3 von **91a** und **91b**), 169.5, 169.7, 169.9, 170.4 (4 AcCO), 194.2 und 194.3 (C-5 von **91a** und **91b**).

MS (FD): m/z = 497 (M + Na⁺), 474 (M⁺), 458 (M-16⁺)

C ₂₀ H ₂₆ O ₁₃ (474.41):	Ber.	C	50.63	H	5.52
	Gef.	C	50.71	H	5.60

(24) **5R- und 5S-Hydroxy-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucofuranosyloxymethyl)-furan-2(5H)-on (92a und 92b)**

(a) *Oxidation von 87 mit m-Chlorperbenzoesäure:*

Zu einer gerührten Lösung von **87**^[46b] (2.5 g, 5.5 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (200 mL) wird portionsweise trockene *m*-Chlorperbenzoesäure (2.5 g, 14.0 mmol) zugegeben und für weitere 18 h gerührt, bis im DC das Edukt **87** zugunsten des Produktes **92** (R_f 0.14, 10 : 1 CH₂Cl₂-EtOAc) verschwunden ist. Zum Entfernen der entstandenen *m*-Chlorbenzoesäure wird die Lösung auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und das Kristallisat abfiltriert. Das Filtrat wird mit ges. NaHCO₃ Lös. (3 x 100 mL) und Wasser (2 x 100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Sirup wird durch Elution von einer Kieselgelsäule (4 x 25 cm) mit 10 : 1 CH₂Cl₂-EtOAc → EtOAc gereinigt. Konzentration der Fraktionen mit R_f 0.14 (10 : 1 CH₂Cl₂-EtOAc) ergibt 1.7 g (70 %) von **92** als ein farbloser Hartschaum, der sich NMR-spektroskopisch als ein 1 : 1 Gemisch der Diastereomeren **92a** und **92b** erweist.

(b) *Oxidation von 87 mit Singulett-Sauerstoff:*

Eine gerührte und gekühlte (-40°C) Lösung von **87**^[46b] (2.5 g, 5.5 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) unter Zusatz von wenig MeOH (1 mL) wird nach Zugabe von wenigen Kristallen Methylenblau mit einer Halogenlampe (Tungsram, 500 W) unter Einleiten von Sauerstoff bestrahlt. Nach 6 h ist vollständiger Umsatz zu beobachten (R_f 0.14, 10 : 1 CH₂Cl₂-EtOAc) und die Reaktionslösung wird durch einleiten von Stickstoff entgast. Nach Zugabe von Me₂S (0.37 g, 6.0 mmol) läßt man auf Raumtemp. erwärmen und entfärbt mit Aktivkohle. Evaporation des resultierenden farblosen Filtrat liefert 1.95 g (95 %) chromatographisch einheitliches **92** als farblosen Hartschaum der analog wie unter a) beschrieben ein 1 : 1 Gemisch der Diastereomere **92a** und **92b** darstellt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.01 - 2.14 (4 s, 12 H, 4 AcCH₃), 3.68 und 3.87 (2 d, je 0.5 H, 5-CH_{2a} der Diastereomere **92a** und **92b**), 3.82 (d, 1 H, 5-CH_{2b}), 4.05 (m, 1 H, 5'-H, 6'-H_a), 4.18 (m, 1 H, 6'-H_b), 4.83 und 4.86 (2 t, je 0.5 H, 2'-H von **92a** und **92b**), 4.96 und 4.99 (dd, je 0.5 H, 4'-H von **92a** und **92b**), 5.02 und 5.18 (2 d, je 0.5 H, 1'-H von **92a** und **92b**), 5.31 und 5.38 (2 t, je 0.5 H, 3'-H von **92a** und **92b**), 6.15 und 6.17 (2 d, je 0.5 H, 3-H von **92a** und **92b**), 7.20 und 7.22 (2 d, je 0.5 H, 4-H von **92a** und **92b**). — $J_{3,4} = 6.0$, $J_{\text{gem}, 5\text{-H}_2} = 11.1$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 10.1$ Hz.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 20.5 - 20.7 (4 AcCH_3), 61.8 (C-6'), 67.8 (C-5'), 68.3 (C-4'), 69.9 und 71.0 (5- CH_2 von **92a** und **92b**), 70.1 (C-3'), 70.4 (C-2'), 96.9 (C-1'), 105.5 (C-5), 125.0 (C-3), 152.1 (C-4), 169.5, 169.7, 169.9, 170.4, 170.9 (4 COCH_3 , C-2).

MS (FD): $m/z = 461$ ($\text{M}^+ + 1$).

(25) 5-(α -D-Glucopyranosyloxy)-4-oxo-pent-2-en-säure (**93**)

Eine gerührte und gekühlte (- 40°C) Lösung von GMF (**20**, 4.0 g, 13.9 mmol) in trockenem MeOH (50 mL) wird nach Zugabe von wenigen Kristallen Methyleneblau mit einer Halogenlampe (Tungsram, 500 W) unter Einleiten von Sauerstoff bestrahlt. Nach 3 h ist vollständiger Umsatz zu beobachten (**93**: R_f 0.45, 1 : 1 CHCl_3 -MeOH) und die Reaktionslösung wird durch Einleiten von Stickstoff entgast. Nach Zugabe von Me_2S (0.86 g, 14 mmol) läßt man auf Raumtemp. erwärmen und entfärbt mit Aktivkohle. Evaporation des resultierenden farblosen Filtrates liefert 3.77 g (93 %) chromatographisch einheitliches **93** als farbloser Hartschaum.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.25 - 3.42 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 3.55 - 3.70 (m, 2 H, 5- H_a , 6'- H_a), 3.75 - 3.85 (m, 2 H, 5- H_b , 6'- H_b), 4.76 (d, 1 H, 1'-H), 6.20 (d, 1 H, 2-H), 7.48 (d, 1 H, 3-H). — $J_{2,3} = 5.7$ Hz

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 62.6 (C-6'), 70.6 (C-5), 71.6 (C-4'), 73.5 (C-5'), 74.1 (C-3'), 74.8 (C-2'), 100.5 (C-1'), 124.8 (C-2), 155.2 (C-3), 172.7 (COOH), 211.5 (C-4).

(26) 5-(α -D-Glucopyranosyloxy)-4-oxo-pentansäure (**94**)

Eine Lösung von GMF (**20**, 1 g, 3.5 mmol) in 40 mL 30proz. Wasserstoffperoxyd-Lös. wird für 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird mehrfach mit Toluol nachgedampft. Trocknen i. Vak. liefert schließlich das Lävulinsäurederivat **94** als farblosen Schaum (1 g, 98 %), der aufgrund starker Hygroskopie an der Luft zerläuft und daher im Exsikkator über P_2O_5 aufbewahrt werden muß. — R_f 0.22 (CHCl_3 -MeOH 1 : 1). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 94.5$ (c 0.85, MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.52 - 2.54 (m, 2 H, 3- H_2), 2.61 - 2.64 (m, 2 H, 2- H_2), 3.34 (dd, 1 H, 4'-H), 3.47 (dd, 1 H, 2'-H), 3.62 (m, 1 H, 5'-H), 3.63 (dd, 1 H, 3'-H), 3.78 (dd, 1 H, 6'- H_a), 3.81 (dd, 1 H, 6'- H_b), 5.11 (d, 1 H, 1'-H), 5.37, 5.39 (2 d je 1 H, 5- CH_2). — $J_{\text{gem}, 5-\text{H}_2} = 6.4$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 9.8$, $J_{3',4'} = 9.2$, $J_{4',5'} = 9.2$, $J_{5',6'a} = 2.3$, $J_{\text{gem}, 6'-\text{H}_2} = 12.0$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 32.1, 32.5 (C-2, C-3), 63.6 (C-6'), 72.6 (C-4'), 72.9 (C-2'), 74.8 (C-3', C-5'), 87.9 (C-5), 100.8 (C-1'), 175.5 (COOH), 179.9 (C-4).

MS (FD): $m/z = 493$ ($\text{M}^+ - 1$).

(27) 3,6-Bis(benzyloxymethyl)-pyridazin (95)

Eine Lösung von 740 mg (1.4 mmol) Endion **66** in 20 mL THF und 0.07 mL (1.4 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat läßt man 2 h rühren. Dünnschichtchromatographisch ist dabei die Bildung des Pyridazin **95** (R_f 0.22, Toluol-EtOAc 2:1) zu beobachten. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 50 mL CH_2Cl_2 , wäscht die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2×50 mL) sowie Wasser (50 mL) und trocknet über MgSO_4 . Den nach Evaporieren i. Vak. erhaltenen Rückstand reinigt man an Kieselgel (4×15 cm, Toluol-EtOAc 2:1) auf: 380 mg (85 %) an **95** als gelblicher amorpher Feststoff.

— Lit.^[79a]: Darstellung ausgehend von HMF (**12**) in einem 8-Stufen Prozeß.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.64 (s, 4 H, 3- CH_2 , 5- CH_2), 4.90 (s, 4 H, 2 CH_2Ph), 7.2 - 7.4 (m, 10 H, 2 C_6H_5), 7.69 (s, 2 H, 4-H, 5-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 71.1$ (2 CH_2Ph), 73.1 (3- CH_2 , 5- CH_2), 125.8 (C-4, C-5), 127.9, 128.0, 128.6, 137.5 (2 C_6H_5), 160.1 (C-3, C-6).

MS (FD): $m/z = 320$ (M^+).

(28) 3-Benzyloxymethyl-6-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-pyridazin (96)

Zu einer Lösung von 0.44 g (0.6 mmol) Endion **74** in 15 mL abs. THF werden 0.06 mL (1.2 mmol) Hydrazinhydrat (100proz.) bei Raumtemperatur zugegeben. Bereits nach wenigen Minuten zeigt die DC-Kontrolle ein vollständiges Verschwinden des Eduktes zugunsten des Pyridazins **96** (R_f 0.16, Toluol/EtOAc 5 : 1) an. Es wird mit 50 mL Dichlormethan verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2×50 mL) sowie Wasser (50 mL) gewaschen. Das getrocknete (MgSO_4) und i. Vak. eingedampfte Reaktionsprodukt wird an Kieselgel (3×30 cm, Toluol/EtOAc 5 : 1) gereinigt und die Fraktionen mit R_f 0.16 isoliert: 0.36 g (80 %) Pyridazin **96** als gelbes, dickflüssiges Öl. — $[\alpha]_D^{20} + 53.9$ (c 0.9, CHCl_3). — Lit.^[79b]: $[\alpha]_D^{20} 53$, Darstellung ausgehend von GMF (**20**)^[79b] in einem 8-Stufen Prozeß.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.63 (dd, 1 H, 2'-H), 3.64 - 3.76 (m, 4 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H₂), 3.81 (ddd, 1 H, 5'-H), 4.03 (t, 1 H, 3'-H), 4.65 (s, 2 H, 3-CH₂), 4.45 - 5.04 (m, 12 H, 5 CH₂Ph, 5-CH₂), 4.92 (d, 1 H, 1'-H), 7.11 - 7.45 (m, 25 H, 5 C₆H₅), 7.61, 7.73 (2 d, je 1 H, 4-H, 5-H). — $J_{3,4} = 9.6$, $J_{4,5} = 8.6$, $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{3',4'} = 9.2$, $J_{4',5'} = 9.2$, $J_{5',6'a} = 2.3$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 68.4 (6-CH₂), 68.6 (C-6'), 70.9 (C-5'), 73.7 (3-CH₂), 71.2, 73.1, 73.7, 75.3, 75.8 (5 CH₂Ph) 77.7 (C-4'), 80.2 (C-2'), 82.1 (C-3'), 97.5 (C-1'), 125.8, 126.0 (C-4, C-5), 127.8-128.6, 137.9-138.8 (5 C₆H₅, 159.5, 160.1 (C-3, C-6).

(29) 3-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-6-hydroxymethyl-pyridazin (98)

Hydrazinhydrat (100proz., 0.1 mL, 1 mmol) wird zu einer wäßrigen Lösung (10 mL) von frisch bereitetem **90** (350 mg, 1.1 mmol) zugegeben und für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der durch Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. zurückbleibende gelbe Sirup wird durch Elution an Kieselgel (3 x 15 cm) mit 2 : 1 CHCl_3 -MeOH aufgereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.13 liefert **98** (0.21 g, 58 %) als ein farbloser Hartschaum. — $[\alpha]_D^{20} + 110.6$ (c 1.0, MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.29 - 3.35 (m, 1 H, 5'-H), 3.45 (dd, 1 H, 2'-H), 3.64 - 3.80 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 6'- CH_2), 4.79 (s, 2 H, 6- CH_2), 4.80 (d, 1 H, 3- CH_{2a}), 4.89 (d, 1 H 1'-H), 5.03 (d, 1 H, 3- CH_{2b}), 7.86, 7.97 (2 d, je 1 H, 4-H, 5-H).

— $J_{4,5} = 8.7$, $J_{\text{gem}, 3-\text{CH}_2} = 19.9$, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{2',3'} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 61.5 (C-6'), 62.8 (3- CH_2), 67.9 (6- CH_2), 70.6 (C-5'), 72.4 (C-2'), 73.2 (C-4'), 73.9 (C-3'), 99.3 (C-1'), 126.5, 127.7 (C-4, C-5), 159.7, 163.2 (C-3, C-6).

MS (FD): $m/z = 302$ (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ (302.31):	Ber.	C	47.68	H	6.00	N	9.27
	Gef.	C	47.59	H	6.07	N	9.22

(30) 3-Acetoxymethyl-6-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-pyridazin (99)

Bei 0°C gibt man zu einer Lösung von 50 mg (0.16 mmol) Pyridazin **98** in 2 mL Pyridin Acetanhydrid (1 mL, 8.0 mmol) langsam zu und läßt über Nacht bei Raumtemp. rühren. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird in 50 mL CHCl_3 aufgenommen, mit 2N HCl (2 x 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lös. (2 x 50 mL), Wasser (2 x 50 mL) extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Evaporation des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 80 mg (96 %) des peracetylierten Pyridazins **99** analysenrein als farblosen Sirup.

— $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 97.6$ (c 1.2, CHCl_3).— Lit.^[79b]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 95$ (c 1.3, CHCl_3) für ein aus GMF (**20**)^[79b] in einem 7-Stufen Prozeß dargestelltes Produkt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.01 - 2.24 (5 s, 15 H, 5 AcCH_3), 4.06 - 4.12 (m, 2 H, 5'-H, 6'- H_b), 4.27 (dd, 1 H, 6'- H_a), 4.89, 5.10 (2 d, je 1 H, 6- H_2), 4.97 (dd, 1 H, 2'-H), 5.10 (dd, 1 H, 4'-H), 5.26 (d, 1 H, 1'-H), 5.46 (s, 2 H, 3- H_2), 5.53 (dd, 1 H, 3'-H), 7.62, 7.68 (2 d, je 1 H, 4-H, 5-H). — $J_{4,5} = 3.2$, $J_{\text{gem}, 6-\text{CH}_2} = 13.2$, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{2',3'} = 9.6$, $J_{3',4'} = 9.7$, $J_{4',5'} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.6 - 20.8 (5 AcCH_3), 61.8 (C-6'), 65.0, 68.9 (3- CH_2 , 6- CH_2), 67.9 (C-5'), 68.5 (C-4'), 70.0 (C-3'), 70.6 (C-2'), 96.3 (C-1'), 125.9, 126.5 (C-4, C-5), 158.2, 159.2 (C-3, C-6), 169.7, 170.6, 170.7, 170.9, 171.0 (5 AcCO).

MS (FD): $m/z = 512$ (M^+)

(31) 2-Phenyl-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxymethyl)-4-[3-(1-hydroxy-2-keto-propyl)]-imidazol (100)

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von **91** (300 mg, 0.63 mmol) in trockenem CHCl_3 (20 mL, 4 Å Molsieb) wird eine Lösung von Benzamidin (300 mg, 2.5 mmol) in CHCl_3 (5 mL) langsam zugetropft. Unter Gelbfärbung der Reaktionslösung wird für zwei weitere Stunden gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Es wird mit 50 mL CHCl_3 verdünnt und mit Wasser (2 x 50 mL), 2N HCl-Lös. (1 x 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lös. (2 x 50 mL) und erneut mit Wasser (2 x 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO_4) wird vom Solvent befreit und der erhaltene gelbe Sirup chromatographisch an Kieselgel (25 x 4 cm) mit CHCl_3 -MeOH, 30 : 1 als Eluens gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.24 liefert das Imidazol **100** (180 mg, 50 %) in Form eines gelblichen Hartschaumes.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.94 - 2.04 (4 s, 12 H, 4 AcCH_3), 3.81 (2 d, je 1 H, COCH_2OH), 4.09 - 4.22 (m, 3 H, 5'-H, 6'- H_2), 4.35 (s, 2 H, 5- CH_2), 4.53 und 4.70 (2 d, je 1 H, 4- CH_2), 4.85 (dd, 1 H, 2'-H), 5.03 (t, 1 H, 4'-H), 5.12 (d, 1 H, 1'-H), 5.45 (t, 1 H, 3'-H), 7.36 - 7.43 und 7.81 - 7.84 (m, 5 H, C_6H_5). — $J_{\text{gem, COCH}_2\text{OH}} = 12.0$, $J_{\text{gem, 4-CH}_2} = 12.8$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 9.6$, $J_{3',4'} = 9.6$, $J_{4',5'} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.2 - 20.6 (4 AcCH_3), 61.8 (C-6'), 67.3 (C-5'), 67.8 (5- CH_2), 68.5 (C-4'), 69.8 (C-3'), 70.4 (C-2'), 94.5 (C-1'), 125.0, 125.1, 128.7, 128.9, 129.1, 129.2 (C_6H_5 , C-4, C-5), 146.4 (C-2), 169.3, 169.7, 170.1, 170.7 (4 AcCO), 207.6 (CO). C-Atome der CH_2 -Gruppen der Seitenketten sind in den ^{13}C , CH-COSY sowie DEPT-Spektren unsichtbar.

MS (FD): $m/z = 577$ ($\text{M}^+\text{+H}$)

(32) 3-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-1-phenyl-6(1H)-pyridazinon (101)

Eine Lösung der Ketocarbonsäure **93** (0.42 g, 1.44 mmol) in 10 mL Wasser (pH-Wert der Lösung betrug 4) wird bei Raumtemp. mit Phenylhydrazin (0.15 mL, 1.44 mmol) versetzt und 2 h gerührt. Im Verlauf der Reaktion bildet sich ein oranger Niederschlag von **102**, der wieder in Lösung geht. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird durch Chromatographie an Kieselgel (3 x 20 cm) mit CHCl_3 -MeOH 5 : 1 als Eluens gereinigt. Die vereinigten Eluate mit R_f 0.22 ergeben nach Evaporation des Lösungsmittels 0.35 g (70 %) oranger Hartschaum des Pyridazinon **101**.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3.05-3.15 (m, 1 H, 5'-H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H, 2'-H), 3.40 - 3.50 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 6'-H_{2a}), 3.65 - 3.68 (m, 1 H, 6'-H_{2b}), 4.45 (d, 1 H, 3-CH_{2a}), 4.48 (t, 1 H, 6'-OH), 4.56 (d, 1 H, 3-CH_{2b}), 4.77 - 4.81 (m, 3 H, 3 OH), 7.11 (d, 1 H, 4-H), 7.39-7.56 (m, 5 H, C₆H₅), 7.64 (d, 1 H, 5-H). — $J_{4,5} = 9.5$, $J_{\text{gem}, 3\text{-CH}_2} = 12.5$, $J_{1',2'} = 5.7$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO): δ 61.2 (C-6'), 67.5 (3-CH₂), 70.6 (C-5'), 72.2 (C-2'), 73.6 (C-4', C-3'), 99.1 (C-1'), 126.5, 128.3, 129.0, 141.7 (C₆H₅), 131.2, 133.0 (C-4, C-5), 145.6 (C-3), 159.3 (C-6).

MS (FD): $m/z = 364$ (M^+), 202 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$).

(33) 2R- und 2S-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5H)-on (104a und 104b)

Zu einer Lösung des Hydroxyfuranon **92** (0.2 g, 0.43 mmol) in 10 mL Chloroform mit Molsieb (4Å) gibt man 2-Amino-thiophenol (0.05 mL, 0.50 mmol) langsam zu und läßt bis zum Verschwinden des Eduktes im DC (etwa 1 h) bei Raumtemp. rühren. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird an Kieselgel (3 x 25 cm) mit CH_2Cl_2 -EtOAc 10 : 1 als Eluens gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.47 (CH_2Cl_2 -EtOAc, 2 : 1) liefert das Benzothiazepinon **104** (0.17 g, 70%) als farblosen Hartschaum. NMR-spektroskopisch erweist sich **104** als ein 1 : 1 Gemisch der Diastereomeren **104a** und **104b**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.00 - 2.10 (4 s, 12 H, 4 AcCH_3), 2.55, 2.61 (2 d, je 0.5 H, 3- H_a der Diastereomere **104a** und **104b**), 3.11, 3.21 (2 dd, je 0.5 H, 3- H_b von **104a** und **104b**), 4.07 - 4.15 (m, 4 H, 2-H 5'-H, OCH_2CO), 4.17 - 4.37 (m, 2 H, 6'- H_2), 4.93 (dd, 1 H, 2'-H), 5.12 (dd, 1 H, 4'-H), 5.18 (d, 1 H, 1'-H), 5.52 (t, 1 H, 3'-H), 6.90-7.31 (m, 4 H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 9.33 (bs, 1 H, NH). — $J_{\text{gem}, 3\text{-H}_2} = 16.8$, $J_{2,3\text{H}_a} = 5.8$, $J_{2,3\text{H}_b} = 8.2$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{3',4'} = 9.7$, $J_{4',5'} = 9.8$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.5 - 20.7 (4 AcCH_3), 37.0 (C-2), 37.3, 37.7 (C-3 von **104a** und **104b**), 61.9 (C-6'), 68.0 (C-5'), 68.5 (C-4'), 70.0 (C-3'), 70.5 (C-2'), 72.3 (OCH_2CO), 96.2, 96.4 (C-1' von **104a** und **104b**), 117.6, 124.2, 127.8, 128.1 (C-6, C-7, C-8, C-9), 119.7, 136.2 (C-5a, C-9a), 169.8, 170.2, 170.8, 171.4 (4 AcCO), 202.8, 203.2 (2-CO, C-4).

MS (FD): $m/z = 567(\text{M}^+)$

(34) 2R- und 2S-[(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-(2-mercapto-phenyl)-imino-acetyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5H)-on (107)

Zu einer Lösung des Hydroxyfuranon **92** (0.2 g, 0.43 mmol) in 10 mL Chloroform mit Molsieb (4Å) gibt man 2-Amino-thiophenol (0.1 mL, 1.0 mmol) langsam zu und läßt 2 h bei Raumtemp. rühren. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird an Kieselgel (3 x 25 cm) mit CH_2Cl_2 -EtOAc 10 : 1 als Eluens gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.63 (CH_2Cl_2 -EtOAc 2 : 1) liefert das Imino-Benzothiazepinon **107** (0.23 g, 80 %) als farbloser Sirup. NMR-spektroskopisch erweist sich **107** als ein 1 : 1 Diastereomeregemisch in dem zusätzlich noch die cis/trans-Isomere der Iminogruppe auftreten. Eine eindeutige Signalzuordnung war daher nur begrenzt möglich.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.00-2.10 (m, 12 H, 4 AcCH_3), 2.80 - 3.0 (m, 1 H, 3- H_a), 3.70 - 3.90 (m, 1 H, 3- H_b), 4.00 - 4.3 (m, 6 H, 2-H, 5'-H, 6'- H_2 , OCH_2CN), 4.93 (m, 1 H, 2'-H), 5.06 (m, 1 H, 4'-H), 5.10 und 5.15 (2 d, je 0.5 H, 1'-H der Isomeren), 5.47 (m, 1 H, 3'-H), 6.50 - 7.15 (m, 8 H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H und Imino- C_6H_4), 8.73 und 8.89 (2 bd, je 0.5 H, NH der Isomere).

MS (FD): $m/z = 674(\text{M}^+)$

(35) 4R- und 4S-[(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-gluco-pyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-on (110a und 110b)

Zu einer auf 0°C gekühlten und gerührten Lösung von **92** (0.60 g, 1.3 mmol) in CHCl₃ (10 mL) wird portionsweise *o*-Phenylendiamin (0.14 g, 1.3 mmol) zugegeben. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemp. gerührt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Elution an Kieselgel (3 x 25 cm) mit 2 : 1 CH₂Cl₂-EtOAc gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.24 ergibt Benzodiazepinon **110** (0.46 g, 65 %) in form eines gelblichen Sirup. NMR-spektroskopisch erweist sich **110** als ein 1 : 1 Gemisch der Diastereomeren **110a** und **110b**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.00 - 2.10 (4 s, 12 H 4 AcCH₃), 2.55 und 3.11 (2 dd, je 0.5 H, 3-H₂ von Diastereomer **110a**), 2.61 und 3.21 (2 dd, je 0.5 H, 3-H₂ von Diastereomer **110b**), 4.07 - 4.15 (m, 4 H, 2-H, 5'-H, OCH₂CO), 4.17 - 4.37 (m, 2 H, 6'-H_a, 6'-H_b), 4.93 (dd, 1 H, 2'-H), 5.12 (dd, 1 H, 4'-H), 5.18 (d, 1 H, 1'-H), 5.52 (t, 1 H, 3'-H), 6.90 - 7.31 (m, 4 H, C₆H₄), 9.29, 9.33 (2 b s, je 1 H, 2 NH).

— $J_{3,4} = 5.8$, $J_{\text{gem}, 3-H_2} = 17.8$, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{3',4'} = 9.7$, $J_{4',5'} = 9.9$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.5 - 20.7 (4 AcCH₃), 40.8 (C-3), 52.1 (C-4), 61.9 (C-6'), 68.0 (C-5'), 68.5 (C-4'), 70.0 (C-3'), 70.5 (C-2'), 72.3 (OCH₂CO), 96.2, 96.4 (C-1' der Diastereomere **110a** und **110b**), 117.6, 124.2, 127.8, 128.1 (C-6, C-7, C-8, C-9), 133.7, 136.2 (C-5a, C-9a), 167.7 (C-2), 169.8, 170.2, 170.8, 171.4 (4 AcCO), 202.8, 203.2 (4-CO von **110a** und **110b**).

MS (FD): m/z 550 (M⁺).

(36) 4R- und 4S-7,8-Dichloro-4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-gluco-pyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one (112a und 112b).

Reaktion des Hydroxyfuranon **92** (0.22 g, 0.44 mmol) mit 4,5-Dichloro-phenylendiamin (0.08 g, 0.44 mmol) in CHCl₃ (10 mL), wie beschrieben bei Vorschrift (35) für die Umwandlung **92** → **110**, liefert nach Reinigung durch Elution an Kieselgel (3 x 25 cm) mit 2 : 1 *n*-Hexan-EtOAc 0.16 g (61 %) eines 1 : 1 Diastereomergemisch von **112a** und **112b** als gelben Sirup.

— R_f 0.15 (2 : 1 *n*-Hexan-EtOAc).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.02 - 2.05 (4 s, 12 H, 4 AcCH_3), 3.31 (m, 1 H, 3- H_a), 3.41 (m, 1 H, 3- H_b), 4.08 - 4.12 (m, 2 H, 5'-H, 6'- H_b), 4.22 - 4.29 (m, 3 H, 6'- H_a , OCH_2CO), 4.33 - 4.40 (m, 1 H, 4-H), 4.89 - 4.93 (m, 1 H, 2'-H), 5.08 - 5.11 (m, 2 H, 1'-H, 4'-H), 5.42 (t, 1 H, 3'-H), 6.77 (s, 1 H, 6-H), 6.82 (s, 1 H, 9-H), 7.26 (s, 1 H, 5-NH), 8.72 (br s, 1 H, 1-NH). — $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{3',4'} = 10.3$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.3 - 20.7 (4 AcCH_3), 41.1 und 41.3 (C-3 der Diastereomeren **112a** und **112b**), 51.7 und 51.9 (C-4 von **112a** und **112b**), 61.9 (C-6'), 68.2 (C-5'), 68.6 (C-4'), 69.9 (C-3'), 70.7 (C-2'), 72.3 (OCH_2CO), 96.5 (C-1'), 115.6, 116.7 (C-6, C-9), 122.3, 124.7, 127.1, 132.6 (C-7, C-8, C-5a, C-9a), 167.0 (C-2), 169.7, 170.6, 170.3, 171.0 (4 AcCH_3), 205.4, 205.7 (4-CO von **112a** und **112b**).

MS (FD): $m/z = 618$ (M^+).

(37) 4R- und 4S-[(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-naphtodiazepin-2-on (114a und 114b).

Reaktion des Hydroxyfuranon **92** (0.22 g, 0.44 mmol) mit 2,3-Diaminonaphthalin (0.07 g, 0.44 mmol) in CHCl_3 (10 mL), wie beschrieben für die Cyclisierung **92** \rightarrow **110** in Vorschrift (35), liefert nach Reinigung durch Elution an Kieselgel (3 x 25 cm) mit 1 : 1 *n*-Hexan-EtOAc 0.16 g (61 %) eines 1 : 1 Diastereomeregemisch von **114a** und **114b** als gelben Sirup.

— R_f 0.30 (1 : 1 *n*-Hexan-EtOAc).

^1H NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 2.01 - 2.07 (4 s, 12 H, 4 AcCH_3), 2.85 (m, 1 H, 3- H_{2a}), 3.36 (m, 1 H, 3- H_{2b}), 4.09 - 4.13 (m, 2 H, 5'-H, 6'- H_b), 4.25 - 4.29 (m, 3 H, 6'- H_a , OCH_2CO), 4.45 (m, 1 H, 4-H), 4.89 - 4.90 (m, 1 H, 2'-H), 5.08 - 5.16 (m, 2 H, 4'-H, 1'-H), 5.53 (m, 1 H, 3'-H), 7.00 (d, 1 H, 6-H), 7.12 (s, 1 H, 11-H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 8.92 (bs, 2 H, 2 NH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.3 - 20.7 (4 AcCH_3), 41.2 (C-3), 52.2 (C-4), 61.9 (C-6'), 68.0 (C-5'), 68.4 (C-4'), 69.3 (C-3'), 70.5 (C-2'), 72.2 (OCH_2CO), 96.3 (C-1'),

109.2, 111.5 (C-6, C-11), 123.7, 125.3, 125.5, 126.7 (C-7, C-8, C-9, C-10), 128.5, 131.4, 132.8, 132.9 (C-5a, C-6a, C-10a, C-11a), 168.0 (C-2), 169.6, 170.0, 170.4, 170.6 (4 AcCO), 205.4, 205.6 (4-CO der Diastereomere **114a** und **114b**).

MS (FD): $m/z = 600$ (M^+).

(38) 4R- und 4S-7-Benzoyl-4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-on (116a und 116b).

Reaktion des Hydroxyfuranon **92** (0.22 g, 0.44 mmol) mit 3,4-Diamino-benzophenon (0.11 g, 0.50 mmol) in CHCl_3 (10 mL), wie beschrieben in Vorschrift (35) für die Transformation **92** \rightarrow **110**, liefert nach Reinigung durch Elution von Kieselgel (3 x 25 cm) mit 1 : 1 *n*-Hexan-EtOAc 0.13 g (46 %) eines 1 : 1 Diastereomeregemisch von **116a** und **116b** als gelben Sirup.

— R_f 0.58 (1 : 2 *n*-Hexan-EtOAc).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.00 - 2.07 (4 s, 12 H, 4 AcCH_3), 2.80 (m, 1 H, 3- H_{2a}), 3.38 (m, 1 H, 3- H_{2b}), 4.08-4.12 (m, 2 H, 5'-H, 6'- H_b), 4.22 - 4.30 (m, 3 H, 6'- H_a , OCH_2CO), 4.52 (m, 1 H, 4-H), 4.89 (m, 1 H, 2'-H), 4.93 - 5.11 (m, 2 H, 1'-H, 4'-H), 5.52 (m, 1 H, 3'-H), 6.82 (d, 1 H, 6-H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 7.43 - 7.76 (m, 5 H, C_6H_5), 8.92, 9.91 (2 bs, 2 H, 2 NH).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.1 - 20.6 (4 AcCH_3), 41.1 (C-3), 51.5 und 52.0 (C-4 der Diastereomere **116a** und **116b**), 61.8 (C-6'), 67.9 (C-5'), 68.4 (C-4'), 69.2 (C-3'), 70.7 (C-2'), 72.2 (OCH_2CO), 96.2 (C-1'), 114.8, 115.9 (C-8, C-9), 122.9 (C-6), 128.2, 128.8, 128.9, 129.8, 132.9, 133.4, 137.9 (C-7, C-5a, C-9a, C_6H_5), 167.5 (C-2), 169.6, 170.0, 170.4, 170.6 (4 AcCO), 195.6 (COPh), 205.2, 205.5 (4-CO der Diastereomere **116a** und **116b**).

MS (FD): $m/z = 654$ (M^+).

(39) 4R- und 4S-[(α -D-Glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one (111a und 111b)

- (a) *Deacetylierung unter Zemplén-Bedingungen:* Zu einer Lösung von 0.31 g (0.5 mmol) des Benzodiazepinon **110** in trockenem MeOH (5 mL) gibt man NaOMe (10 mg, 0.2 mmol). Die Mischung wird 4 h bei Raumtemp. gerührt, mit einem stark sauren Kationenaustauscher (Amberlite IR-120, H⁺-Form) neutralisiert, filtriert und zur Trockene eingedampft. Man erhält analysenreines **111** (190 mg, 100 %) als gelben Sirup.
- (b) *Darstellung aus α,β -ungesättigter Ketocarbonsäure 93:* Eine gekühlte (0°C) Lösung von Ketocarbonsäure **93** (0.24 g, 0.8 mmol) in abs. MeOH (10 ml, Molsieb 3 Å) wird portionsweise mit *o*-Phenylendiamin (80 mg, 0.8 mmol) versetzt und bis zum Verschwinden des Eduktes (DC) für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der resultierende Rückstand an Kieselgel (3 x 20 cm) mit CHCl₃-MeOH (5 : 1) eluiert. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.5 [CHCl₃-MeOH (1 : 1)] liefert **111** (167 mg, 55 %) in Form eines farblosen Hartschaumes als 1 : 1 Gemisch der beiden Diastereomere **111a** und **111b**.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.85 (m, 1 H, 3-H_a), 3.05 (m, 1 H, 3-H_b), 3.12 - 3.50 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H₂), 4.20 - 4.52 (m, 3 H, 4-H, OCH₂CO), 4.85 (d, 1 H, 1'-H), 6.68 - 7.36 (m, 4 H, C₆H₄). — $J_{1',2'} = 3.8$ Hz

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 40.3 (C-3), 50.7, 50.8 (C-4 der Diastereomere **111a** und **111b**), 60.9 (C-6'), 70.0 (C-2', C-5'), 71.7 (OCH₂CO), 73.0 (C-4'), 73.1 (C-3'), 98.7 (C-1'), 117.6, 124.1, 127.7, 128.0 (C-6, C-7, C-8, C-9), 133.5, 136.2 (C-5a, C-9a), 168.3 (C-2), 205.8, 205.9 (4-CO der Diastereomere **111a** und **111b**).

(40) 4R- und 4S-7,8-Dichloro-4-[(α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one (112a und 112b).

- (a) *Deacetylierung unter Zemplén-Bedingungen:* Entsprechend der Deblockierung in Vorschrift (39a) wird Benzodiazepinon **112** (100 mg, 0.16 mmol) mit NaOMe (10 mg, 0.2 mmol) umgesetzt und das schutzgruppenfreie Produkt **113** (72 mg, 100 %) erhalten.

- (b) *Darstellung aus α,β -ungesättigter Ketocarbonsäure 93*: Eine gekühlte (0°C) Lösung von Ketocarbonsäure **93** (0.24 g, 0.8 mmol) in abs. MeOH (10 ml, Molsieb 3 Å) wird portionsweise mit 3,4-Dichlor-Phenylendiamin (140 mg, 0.8 mmol) versetzt und bis zum Verschwinden des Eduktes (DC) für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der resultierende Rückstand von Kieselgel (3 x 20 cm) mit CHCl₃-MeOH (10 : 1) eluiert. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.85 [CHCl₃-MeOH (2 : 1)] liefert **113** (172 mg, 48 %) in Form eines farblosen Hartschaumes als 1 : 1 Gemisch der beiden Diastereomere **113a** und **113b**.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.85 (m, 1 H, 3-H_a), 3.05 - 3.19 (m, 2 H, 3-H_b, 5'-H), 3.25 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 6'-H_b), 4.10 (d, 1 H, OCH_{2a}CO), 4.20 (d, 1 H, OCH_{2b}CO), 4.23 (m, 1 H, 4-H), 4.74 (d, 1 H, 1'-H), 6.87 (s, 2 H, 6-H, 9-H). — $J_{1,2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 9.6$
 $J_{\text{gem, OCH}_2\text{CO}} = 17.1$ Hz

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 40.3 (C-3), 50.7, 50.8 (C-4 der Diastereomere **113a** und **113b**), 60.8 (C-6'), 70.0 (C-2', C-5'), 71.7 (OCH₂CO), 73.0 (C-4'), 73.1 (C-3'), 98.7 (C-1'), 113.8, 115.4 (C-6, C-9), 118.2 (C-7), 123.9 (C-8), 125.9, 134.1 (C-5a, C-9a), 166.3 (C-2), 205.8 (4-CO).

- (41) **4R- und 4S-[(α -D-Glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-naphtodiazepin-2-on (115a und 115b).**

Entsprechend der Deblockierung **110** → **111** nach Vorschrift (39a) unter Zemplén-Bedingungen wird Benzodiazepinon **114** (100 mg, 0.17 mmol) mit NaOMe (10 mg, 0.2 mmol) umgesetzt und das schutzgruppenfreie Produkt **113** (73 mg, 100 %) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.85 (m, 1 H, 3-H_a), 3.02 - 3.09 (m, 1 H, 3-H_b), 3.12 - 3.50 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 6'-H₂), 4.20 - 4.52 (m, 3 H, 4-H, OCH₂CO), 4.85 (d, 1 H, 1'-H), 7.02 (s, 1 H, 6-H), 7.18 (s, 1 H, 11-H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H, 7-H, 10-H). — $J_{1,2'} = 3.8$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 42.3 (C-3), 52.0 (C-4), 62.6 (C-6'), 70.1, 70.5 (C-2', C-5'), 73.0 (OCH₂CO), 73.5 (C-4', C-3'), 100.5 (C-1'), 109.5 (C-6), 112.4

(C-11), 124.0 (C-8), 125.8 (C-9), 127.7 (C-10), 128.5, 129.7, 132.9, 135.1 (C-5a, C-6a, C-10a, C-11a), 170.3 (C-2), 207.7 (4-CO).

(42) 4R- und 4S-7-Benzoyl-4-[(α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one (117a und 117b).

Entsprechend der Vorschrift (39a) zur Deblockierung unter Zemplén-Bedingungen wird Benzodiazepinon **116** (100 mg, 0.15 mmol) mit NaOMe (10 mg, 0.20 mmol) umgesetzt und das schutzgruppenfreie Produkt **117** (74 mg, 100 %) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.85 - 2.95 (m, 1 H, 3- H_a), 3.10 - 3.15 (m, 1 H, 3- H_b), 3.25 - 3.35 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 3.62 - 3.79 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 6'- H_2), 4.28 - 4.33 (m, 3 H, 4-H, OCH_2CO), 4.95 (d, 1 H, 1'-H), 6.85 (d, 1 H, 9-H), 7.10 (s, 1 H, 6-H), 7.18 (d, 1 H, 8-H), 7.46 - 7.55 (m, 5 H, C_6H_5). — $J_{8,9} = 7.0$, $J_{1',2'} = 3.8$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 42.2 (C-3), 52.0 (C-4), 62.7 (C-6'), 71.7, 72.5 (C-2', C-5'), 73.6 (OCH_2CO), 72.2 (C-4'), 75.0 (C-3'), 100.6 (C-1'), 115.7, 116.5 (C-8, C-9), 129.4, 130.7, 130.9, 131.4, 133.3, 133.7, 133.9 (C-1a, C-5a, C-7, C_6H_5), 169.7 (C-2), 197.9 (COPh) 207.7 (4-CO).

(43) 1,5-Dihydro-4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-acetyl]-2H-1,5-benzodiazepin-2-on (118)

Zu einer Lösung von Benzodiazepinon **110** (0.30 g, 0.55 mmol) in CHCl_3 (10 mL) wird DDQ (290 mg, 1.3 mmol) und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Verdünnen mit 50 mL CHCl_3 wird mit Wasser (2 x 50 mL), ges. NaHCO_3 -Lös. (1 x 50 mL) und nochmals mit Wasser (2 x 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Elution an Kieselgel (2 x 15 cm) mit 2 : 1 CH_2Cl_2 -EtOAc gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.25 ergibt das ungesättigte Derivat **118** (0.17 g, 50 %) als ein schwach gelber Sirup.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.97 - 2.20 (4 s, 12 H, 4 AcCH_3), 4.11 - 4.27 (m, 3 H, 6'- H_a , OCH_2CO), 4.32 (m, 2 H, 6'- H_b , 5'-H), 5.08 (dd, 1 H, 2'-H), 5.12 (dd, 1 H, 4'-H), 5.15 (d, 1 H, 1'-H), 5.63 (t, 1 H, 3'-H), 6.45 (s, 1 H, 3-H), 6.98 - 7.70 (m, 4 H, C_6H_4), 11.20, 13.33 (br s, je 1 H, 2 NH). — $J_{1,2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 10.3$, $J_{3',4'} = 10.3$, $J_{4',5'} = 9.8$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.1 - 20.7 (4 AcCH_3), 61.9 (C-6'), 67.8 (C-5'), 68.6 (C-4'), 69.9 (C-3'), 70.2 (C-2'), 70.7 (OCH_2CO), 89.9 (C-3), 96.0 (C-1'), 116.1, 116.4, 124.5, 124.8 (C-6, C-7, C-8, C-9), 125.9 (C-4), 144.7, 144.9 (C-5a, C-9a), 157.3 (C-2), 169.6, 169.8, 170.3, 170.6 (4 AcCO), 195.8 (4-CO).

MS (FD): $m/z = 548$ (M^+).

(44) D-Glucopyranosyl- α (1 \rightarrow 6)-D-arabino-hexos-2-ulose, [Isomaltoson (120)]

(a) Durch Umhydrazonisierung von Isomaltulosephenylosazon 119:

Zu einer Suspension von 12.0 g (23.1 mmol) Isomaltulose-Phenylosazon **119** in 240 mL EtOH werden 400 mL Wasser, 6 mL Eisessig und 16 mL frisch destillierter Benzaldehyd zugegeben. Nach 6 h Kochen am Rückfluß wird erneut 4 mL Eisessig zugesetzt und weitere 1.5 h erhitzt. Nach Entfernen des EtOH i. Vak. wird über Nacht im Kühlschrank Benzaldehydphenylhydrazon kristallisiert und anschließend abgesaugt. Die hellbraune Lösung wird mit 0.5 g Aktivkohle 30 min bei 60°C gerührt und über Kieselgur abgesaugt. Einengen i. Vak. bei 40°C ergibt 7.44 g braunen Schaum, der über eine Kieselgelsäule (12 x 25 cm) durch Elution mit $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (4 : 1) gereinigt wird. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.24 ergibt 3.05 g (40 %) **120** als gelben Hartschaum.

(b) Osonfreisetzung aus Isomaltulosephenylosazon 119 mit NaNO_2 :

Eine Suspension von Isomaltulosephenylosazon **119** (2.6 g, 5 mmol) in Ethanol/Wasser (2 : 1, 30 mL) wird mit 1.2 mL konz. HCl versetzt wodurch sich ein pH-Wert von 3 einstellt. Unter starkem Rühren wird nun bei 30°C eine Lösung von NaNO_2 (0.7 g, 10 mmol) in Wasser (5 mL) innerhalb von 15 min. zugetropft. Zu der nun von Phenylazid rot gefärbten Lösung werden zum Puffern 0.75g NaOAc zugegeben und i. Vak. der Ethanol entfernt. Die verbleibende wäßrige Lösung wird mit CHCl_3 (5 x 50 mL) extrahiert und die wäßrige Phase i. Vak. bei 40°C zur Trockene eingedampft.

Der erhaltene, leicht gelbe Schaum, wird über eine Kieselgelsäule (4 x 20 cm) durch Elution mit MeCN-H₂O (4 : 1) gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.24 ergibt 0.85 g (50 %) **120** als gelben Hartschaum. — $[\alpha]_D^{20} + 90^\circ$ (c 0.99, DMSO).

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ 3.08 (dd, 1 H, 4'-H), 3.20 (dd, 1 H, 2'-H), 3.37 - 3.50 (m, 4 H, 4-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H_a), 3.55 - 3.65 (m, 2 H, 6-H_a, 6'-H_b), 3.78 (dd, 1 H, 6-H_b), 4.13 (m, 1 H, 5-H), 4.32 (m, 1 H, 3-H), 4.68 (d, 1 H, 1'-H), 4.60 - 4.70 (m, 3 H, 2'-OH, 3'-OH, 4'-OH), 4.90 (s, 1 H, 1-H). — $J_{5,6b} = 5.5$, $J_{6,6} = 10.8$, $J_{1',2'} = 3.4$, $J_{2',3'} = 9.6$, $J_{3',4'} = 8.9$, $J_{4',5'} = 8.9$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 61.1 (C-6'), 66.5 (C-6), 70.4 (C-4'), 71.2 (C-5), 72.2 (C-2'), 72.8 (C-3'), 73.4 (C-5'), 74.5 (C-4), 76.5 (C-3), 93.9 (C-1), 98.9 (C-1'), 201.9 (C-2).

MS (FD): $m/z = 363$ [M+Na⁺].

(45) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (121)

(a) *durch Cyclisierung von reinem Isomaltoson 120 mit o-Phenylendiamin:*

Zu einer Lösung von 340 mg (1.0 mmol) Isomaltoson **120** in 10 mL Wasser werden 120 mg (1.1 mmol) *o*-Phenylendiamin zugegeben und 1.5 h bei 60°C gerührt. Es wird i. Vak eingengt und der dunkelbraune amorphe Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (3 x 18 cm) durch Elution mit CHCl₃-MeOH (3 : 1) gereinigt. Es werden 350 mg (85%) Chinoxalin **121** in Form eines hellbraunen amorphen Feststoffes erhalten; R_f 0.35 [CHCl₃-MeOH (1 : 1)].

(b) *durch Kondensation von aus Isomaltulosephenylosazon 119 in situ generiertes Isomaltoson 120:*

Eine Suspension von Isomaltulose-phenylosazon **119** (2.6 g, 5 mmol) in Ethanol/Wasser (2 : 1, 30 mL) wird mit 1.2 mL konz. HCl versetzt, wodurch sich ein pH-Wert von 3 einstellt. Unter starkem Rühren wird nun bei 30°C eine Lösung von NaNO₂ (0.7 g, 10 mmol) in Wasser (5 mL) innerhalb von 15 min. zugetropft. Zu der nun von Phenylazid rot gefärbten Lösung wird zum Puffern 0.75 g NaOAc zugegeben und i. Vak

wird das Ethanol entfernt. Die verbleibende wäßrige Lösung von **120** wird mit CHCl_3 (5 x 50 mL) extrahiert und dann mit *o*-Phenylendiamin (0.54 g, 5 mmol) für 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Entfärben der Rohlösung mit Aktivkohle (1.0 g) wird vom Lösungsmittel befreit und zur Reinigung von Kieselgel (5 x 20 cm) mit CHCl_3 -MeOH (3 : 1) eluiert. Man erhält Chinoxalin **121** (1.2 g, 60 %) in Form eines gelblichen Hartschaumes.

(c) *Aus Isomaltulose 18 durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat und o-Phenylendiamin:*

Zu einer Lösung von Isomaltulose-Monohydrat **18** (3.6 g, 10 mmol) in Wasser (50 mL) gibt man Hydrazinhydrat (1.5 mL, 30 mmol) und *o*-Phenylendiamin (1.1 g, 10 mmol). Mittels Essigsäure wird auf pH = 7 - 8 eingestellt und 18 h bei 100 °C am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Aktivkohle (1.0 g) entfärbt und i. Vak. eingengt. Der braune amorphe Rückstand wird durch Elution an Kieselgel (5 x 25 cm) mit CHCl_3 -MeOH 3 : 1 als Laufmittel gereinigt. Man erhält Chinoxalin **121** (2.65 g, 65 %) in Form eines braungelben Hartschaumes.

— $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 13.7$ (*c* 0.98, DMSO).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 3.07 (dd, 1 H, 4''-H), 3.18 (dd, 1 H, 2''-H), 3.41 - 3.47 (m, 3 H, 3''-H, 5''-H, 6''-H_a), 3.54 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_b), 3.72 (m, 1 H, 2'-H), 3.76 - 3.82 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H_b), 4.40 (bs, 1 H, 6''-OH), 4.69 (d, 1 H, 1''-H), 4.81 (m, 5 H, 2'-OH, 3'-OH, 2''-OH, 3''-OH, 4''-OH), 5.19 (s, 1 H, 1'-H), 7.79 - 7.84 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04 - 8.10 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.12 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1'',2''} = 3.3$, $J_{2'',3''} = 9.4$, $J_{3'',4''} = 9.1$, $J_{4'',5''} = 9.1$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 61.1 (C-6''), 69.3 (C-3'), 69.8 (C-4'), 70.4 (C-4''), 72.6-72.8 (C-1', C-2'', C-3''), 73.9 (C-5''), 74.7 (C-2'), 99.2 (C-1''), 128.9, 129.2 (C-5, C-8), 129.6, 130.3 (C-6, C-7), 140.7, 140.9 (C-4a, C-8a), 145.7 (C-3), 159.4 (C-2).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.34 (dd, 1 H, 4''-H), 3.43 (dd, 1 H, 2''-H), 3.60 - 3.73 (m, 5 H, 3''-H, 5''-H, 6''-H_a, 6''-H_b, 3'-H), 4.03 - 4.07 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H₂), 4.85 (d, 1 H, 1''-H), 5.35 (s, 1 H, 1'-H), 7.76 - 7.82 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04-8.09 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.14 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1'',2''} = 3.5$, $J_{2'',3''} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 62.5 (C-6''), 70.1 (C-4'), 71.1 (C-3'), 71.6 (C-4''), 73.6 (C-1'), 73.7 (C-2''), 75.0 (C-5''), 75.2 (C-2'), 100.2 (C-1''), 129.5, 129.8 (C-5, C-8), 130.8, 131.3 (C-6, C-7), 142.5, 142.7 (C-4a, C-8a), 145.9 (C-3), 159.7 (C-2).

MS (FD): $m/z = 435$ [$\text{M} + \text{Na}^+$].

(46) 6,7-Dichlor-2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (122)

(a) *Durch Cyclisierung von reinem Isomaltoson 120 mit 3,4-Dichlor-Phenylendiamin:*

Analog **120** \rightarrow **121** [Vorschrift (45a)] wird Isomaltoson **120** (340 mg, 1.0 mmol) in Wasser (50 mL) mit 3,4-Dichlor-Phenylendiamin (180 mg, 1.1 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3 x 18 cm) mit CHCl_3 -MeOH (3 : 1) als Laufmittel liefert 380 mg (80 %) Chinoxalin **122** in Form eines hellbraunen amorphen Feststoffes. — R_f 0.62 [CHCl_3 -MeOH (1 : 1)].

(b) *Umsetzung von Isomaltulose 18 mit Hydrazinhydrat / 3,4-Dichlor-Phenylendiamin.*

Entsprechend **18** \rightarrow **121** [Vorschrift (45c)] Wird Isomaltulose-Monohydrat **18** (3.6 g, 10 mmol) mit 3,4-Dichlor-Phenylendiamin (1.8 g, 10 mmol) und Hydrazinhydrat (1.5 mL, 30 mmol) bei $\text{pH} = 7 - 8$ umgesetzt und liefert nach entsprechender chromatographischer Aufarbeitung 2.4 g (50 %) an **122** als braunen Hartschaum.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.32 (dd, 1 H, 4''-H), 3.45 (dd, 1 H, 2''-H), 3.59 - 3.64 (m, 5 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H_a, 3'-H), 3.67 - 3.70 (m, 1 H, 6''-H_b), 4.06 - 4.07 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H₂), 4.85 (s, 1 H, 1''-H), 5.32 (s, 1 H, 1'-H), 8.20, 8.21 (2 s, je 1 H, 5-H, 8-H), 9.14 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1'',2''} = 3.5$, $J_{2'',3''} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 63.0 (C-6''), 70.6 (C-4'), 71.5 (C-3'), 72.0 (C-4''), 74.0 (C-2''), 74.2 (C-1', C-5''), 75.5 (C-3''), 75.7 (C-2'), 100.7 (C-1''), 131.0, 131.1 (C-5, C-8), 135.1, 135.6 (C-6, C-7), 141.9 (C-4a, C-8a), 147.8 (C-3), 161.8 (C-2).

- (47) **3-Amino-5-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-1,2,4-triazin (123)** und
3-Amino-6-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-1,2,4-triazin (124)

Zu einer Lösung von 200 mg (0.59 mmol) Isomaltoson **120** in 10 mL Wasser werden 100 mg (0.73 mmol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat zugegeben und 3 h bei 30°C gerührt. Es wird i. Vak. eingeengt und der hellbraune amorphe Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (3 x 15 cm) durch Elution mit Ethanol-25proz. NH₃-Lös. (3 : 1) gereinigt. Es werden 170 mg (76 %) eines 2 : 3 Gemisches der Triazine **123** und **124** in Form eines hellbraunen amorphen Feststoffes erhalten. Durch eine zweite chromatographische Trennung an Kieselgel (2 x 30 cm) mit obigen Laufmittel war es möglich eine Trennung der Regioisomeren zu erreichen und diese NMR-spektroskopisch zu charakterisieren.

123: R_f 0.20 [Ethanol-25proz. NH₃-Lös. (3 : 1)]:

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.35 - 3.48 (m, 1 H, 4''-H), 3.58 - 3.61 (m, 1 H, 2''-H), 3.71 - 3.81 (m, 6 H, 3''-H, 5''-H, 6''-H_a, 6''-H_b, 3'-H, 4''-H), 3.96 - 4.03 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H₂), 4.96 (m, 1 H, 1''-H), 5.01 (d, 1 H, 1'-H), 8.78 (s, 1 H, 5-H). — $J_{1',2'} = 2.5$ Hz

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 62.9 (C-6''), 70.9 (C-4'), 71.5 (C-3'), 71.7 (C-4''), 72.1 (C-1'), 73.4 (C-2''), 74.2 (C-5''), 75.5 (C-2'), 100.6 (C-1''), 141.5 (C-6), 165.0 (C-5), 168.3 (C-3).

MS (FD): $m/z = 362$ [$M^+ - NH_2$].

124: R_f 0.14 [Ethanol-25proz. NH₃-Lös. (3 : 1)]:

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.35 - 3.48 (m, 1 H, 4''-H), 3.58 - 3.61 (m, 1 H, 2''-H), 3.71 - 3.81 (m, 6 H, 3''-H, 5''-H, 6''-H_a, 6''-H_b, 3'-H, 4''-H), 3.96 - 4.03 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H₂), 4.96 (m, 1 H, 1''-H), 5.20 (d, 1 H, 1'-H), 8.54 (s, 1 H, 6-H). — $J_{1',2'} = 2.5$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): δ 62.9 (C-6''), 70.9 (C-4'), 71.5 (C-3'), 71.7 (C-4''), 72.1, 72.6 (C-1'), 73.4 (C-2''), 74.2 (C-5''), 75.5 (C-2'), 100.6 (C-1''), 141.5 (C-6), 154.1, (C-5), 168.3 (C-3).

MS (FD): $m/z = 362$ [$\text{M}^+ - \text{NH}_2$].

(48) 2-[(1'R,2'S,3'R)-1',2',3',4'-Tetrahydroxybutyl]-chinoxalin (5)

Zu einer Lösung von D-Fructose (3.6 g, 20 mmol) in Wasser (50 mL) gibt man Hydrazinhydrat (3.0 mL, 60 mmol) und *o*-Phenylendiamin (2.7 g, 20 mmol) zu. Mittels Essigsäure wird auf $\text{pH} = 6$ eingestellt und 18 h bei 100 °C am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Aktivkohle (1.0 g) entfärbt und i. Vak. eingengt. Durch mehrstündiges Stehen im Kühlschrank kristallisiert das Chinoxalin **5** in Form hellbrauner Kristallnadeln (3.7 g, 75 %). — Schmp. 190 - 192 °C. — R_f 0.45 (CHCl_3 -MeOH 1 : 1).

— Lit.^[16]: Schmp. 192 °C, 62 % Analoge Darstellung unter Zusatz von Borsäure.

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 3.52 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.68 - 3.73 (m, 3 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H_b), 4.20 - 4.50 (m, 4 H, 1'-OH, 2'-OH, 3'-OH, 4'-OH), 5.19 (s, 1 H, 1'-H), 7.82 - 7.86 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04 - 8.11 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.13 (s, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 63.4 (C-4'), 71.2 (C-3'), 72.4 (C-1'), 72.3 (C-2'), 128.5, 128.2 (C-5, C-8), 129.2, 129.9 (C-6, C-7), 140.8, 140.9 (C-4a, C-8a), 145.1 (C-3), 159.4 (C-2).

MS (FD): $m/z = 250$ [M^+], 251 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 252 [$\text{M}^+ + \text{H}_2$], 273 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

(49) 6,7-Dichlor-2-[(1'R,2'S,3'R)-1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl]-chinoxalin (125)

Zu einer Lösung von D-Fructose (3.6 g, 20 mmol) in Wasser (50 mL) gibt man Hydrazinhydrat (3.0 mL, 60 mmol) und 3,4-Dichlor-Phenylendiamin (3.6 g, 20 mmol) zu. Mittels Essigsäure wird auf $\text{pH} = 6$ eingestellt und 18 h bei 100 °C am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Aktivkohle (1.0 g) entfärbt und i. Vak. eingengt und

der Rückstand durch Elution von einer Kieselgelsäule (6 x 25 cm) mit CHCl₃-MeOH 3 : 1 gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.64 (CHCl₃-MeOH 1 : 1) liefert Chinoxalin **125** (4.7 g, 65 %) in Form eines braunen Hartschaumes.

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ 3.59 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.86 - 4.07 (m, 7 H, 4 OH, 2'-H, 3'-H, 4'-H_b), 5.25 (s, 1 H, 1'-H), 8.19, 8.21 (2 s, je 1 H, 5-H, 8-H), 9.16 (s, 1 H, 3-H).

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 64.6 (C-4'), 71.5 (C-3'), 73.2 (C-1'), 73.7 (C-2'), 131.3, 131.5 (C-5, C-8), 135.5, 135.9 (C-6, C-7), 141.9 (C-4a, C-8a), 147.8 (C-3), 162.8 (C-2).

(50) **2-[(1'R,2'S,3'R)- 1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl]-chinoxalin-6-carbonsäure (126a)**
und

2-[(1'R,2'S,3'R)- 1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl]-chinoxalin-7-carbonsäure (126b)

Zu einer Lösung von D-Fructose (1.8 g, 10 mmol) in Wasser (20 mL) gibt man Hydrazinhydrat (1.5 mL, 30 mmol) und 2,3-Diamino-Benzoesäure (1.5 g, 10 mmol). Mittels Essigsäure wird auf pH = 6 eingestellt und 18 h bei 100 °C am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Aktivkohle (1.0 g) entfärbt und i. Vak. eingeeengt und der Rückstand durch Elution von einer Kieselgelsäule (4 x 30 cm) mit CHCl₃-MeOH 1 : 1 gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.15 liefert Chinoxalincarbonsäure **126** (1.5 g, 50 %) in Form eines hellbraunen Hartschaumes. NMR-spektroskopisch zeigt sich das Vorliegen eines 2 : 1 Gemisches der Isomeren Verbindungen **126a** und **126b**, wobei eine eindeutige Signalzuordnung nicht möglich ist.

¹H NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): 3.35 (m, 1 H, OH), 3.70 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.85 - 4.00 (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H_b, 3 OH), 5.33 und 5.35 (2 s, zusammen 1 H, 1'-H der Isomeren **126a** und **126b**), 7.98 und 8.01 (2 s, 1 H, 5-H in Isomer **126b**, 8-H in Isomer **126a**), 8.30 und 8.33 (2 d, 1 H, 6-H in Isomer **126b**, 7 H in Isomer **126a**), 8.61 (s, 1 H, 5-H in **126a**, 8-H in **126b**), 9.10 und 9.13 (2 s, 1 H, 3-H der Isomere **126a** und **126b**).

¹³C NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ 64.9 (C-4'), 72.9 (C-3'), 73.8 (C-2'), 75.5 (C-1'), 129.2, 129.4 (C-5 in **126b**, C-8 in **126a**), 131.1 (C-5 in **126a**, C-8 in **126b**), 131.8, 132.3

(C-6 in **126b**, C-7 in **126a**), 139.8, 142.0, 142.2, 143.6 (C-4a, C-8a), 146.6 (C-3), 160.3 (C-2), 173.3 (COOH).

MS (FD): $m/z = 317 [M^+ + Na]$.

(51) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-benzo[1,2-g]chinoxalin (127)

Zu einer Lösung von Isomaltulose-Monohydrat **18** (1.7 g, 5.0 mmol) in Wasser / DMF (1 : 2, 30 mL) gibt man Hydrazinhydrat (0.75 mL, 15.0 mmol) und 2,3-Diaminonaphthalin (0.85 g, 5.4 mmol). Mittels Essigsäure wird auf pH = 7 - 8 eingestellt und 18 h bei 100 °C am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser (50 mL) verdünnt, mit Aktivkohle (1.0 g) entfärbt, mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert und i. Vak. eingeengt. Der braunrote sirupartige Rückstand wird durch Elution an Kieselgel (5 x 25 cm) mit CHCl₃-MeOH 2 : 1 als Laufmittel gereinigt. Entfernen des Eluens i. Vak. der Fraktionen mit R_f 0.32 (CHCl₃-MeOH 1 : 1) liefert das Benzo[1,2-g]chinoxalin **127** (577 mg, 25 %) in Form eines orangeroten Sirup.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.33 (m, 1 H, 4''-H), 3.44 (m, 1 H, 2''-H), 3.57 - 3.72 (m, 6 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂, 3'-H), 4.02 - 4.09 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H₂), 4.82 (d, 1 H, 1''-H), 5.37 (m, 1 H, 1'-H), 7.60 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 8,15 (m, 2 H, 6-H, 9-H), 8.61 (2 s, je 1 H, 5-H, 10-H), 9.15 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1'',2''} = 3.8$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 62.5 (C-6''), 70.1 (C-4'), 71.3 (C-3'), 72.1 (C-4''), 74.0 (C-2''), 73.8 (C-1'), 74.0 (C-5''), 75.0 (C-3''), 75.2 (C-2'), 100.3 (C-1''), 124.7-129.3 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 135.0, 135.3 (C-5a, C-9a), 139.0, 139.2 (C-4a, C-10a), 147. (C-3), 161.0 (C-2).

MS (FD): $m/z = 485 [M^+ + Na]$.

(52) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(2'',3'',4'',6''-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1',2',3'-triacetoxybutyl]-benzo[1,2-g]chinoxalin (128)

Zu einer Lösung von Chinoxalin **127** (200 mg, 0.44 mmol) in 15 mL absolutem Pyridin wird bei 0°C Acetanhydrid (7.6 mL, 79 mmol) im Verlauf von 15 min. zugetropft. Nach

weiteren 30 min. wird die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemp. weiter gerührt. Danach wird mit ca. 20 g Eis hydrolysiert und bei 40 °C i. Vak. einrotiert. Der verbleibende rotbraune Sirup wird mit Toluol (4 x 20 mL) nachgedampft. Anschließend wird in 50 mL CHCl₃ aufgenommen, mit 2N Schwefelsäure (2 x 20 mL) und mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 25 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Der orangefarbene Sirup wird über eine Kieselgelsäule (4 x 18 cm) durch Elution mit Toluol-EtOAc 1 : 1 gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.2 liefert das Peracetat **128** (250 mg, 77 %) als orangefarbenen amorphem Feststoff.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.96, 2.00, 2.06, 2.08, 2.10, 2.25, 2.35 (7 s, je 3 H, 7 AcCH₃), 3.79 (m, 2 H, 4'-H₂), 3.95 (m, 1 H, 5''-H), 4.09 (dd, 1 H, 6''-H_a), 4.21 (dd, 1 H, 6''-H_b), 4.88 (dd, 1 H, 2''-H), 5.04 (dd, 1 H, 4''-H), 5.12 (d, 1 H, 1''-H), 5.35 (m, 1 H, 3'-H), 5.42 (dd, 1 H, 3''-H), 5.88 (dd, 1 H, 2'-H), 6.37 (d, 1 H, 1'-H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 8.08 - 8.12 (m, 2 H, 6-H, 9-H), 8.67 (d, 2 H, 5-H, 10-H), 8.91 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1',2'} = 3.6$, $J_{2',3'} = 8.1$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 10.3$, $J_{3'',4''} = 12.0$, $J_{4'',5''} = 14.0$, $J_{5'',6''a} = 4.5$, $J_{5'',6''b} = 2.3$, $J_{6'',6''} = 11.6$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.5-20.8 (7 AcCH₃), 61.8 (C-6''), 65.4 (C-4'), 66.1 (C-5''), 67.7 (C-4''), 68.4 (C-3'), 68.8 (C-3''), 69.9 (C-2''), 70.6 (C-2'), 72.9 (C-1'), 95.6 (C-1''), 125.9, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 129.0 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 134.1, 134.2 (C-5a, C-9a), 137.8, 138.5 (C-4a, C-10a), 144.0 (C-3), 151.3 (C-2), 169.0 - 170.7 (7 AcCO).

(53) 2-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α-D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (130)

Die Umwandlung von Melibiose-Monohydrat **129** (3.6 g, 10 mmol) in das Chinoxalin **130** erfolgt entsprechend Vorschrift (45c) (**18** → **121**) in wässriger Lösung unter Zusatz von Hydrazinhydrat (1.5 mL, 30 mmol) und *o*-Phenylendiamin (1.1 g, 10 mmol) und liefert nach analoger chromatographischer Aufarbeitung das Chinoxalin **130** (2.3 g, 55 %) in Form eines gelbbraunen Hartschaumes. — R_f 0.39 (CHCl₃-MeOH 1 : 1).

— $[\alpha]_D^{20} + 15.3^\circ$ (*c* 1.05, MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.31 - 3.86 (m, 7 H, 3'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H₂), 4.01 - 4.06 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H₂), 4.88 (d, 1 H, 1''-H), 5.35 (s, 1 H, 1'-H), 7.76 - 7.83 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04 - 8.08 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.14 (s, 1 H, 3-H).

— $J_{1'',2''} = 3.5$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 62.7 (C-6''), 70.2 (C-4'), 70.5 (C-3'), 71.0 (C-4''), 71.6 (C-1'), 72.2 (C-3''), 73.7 (C-5''), 75.2 (C-2'), 100.5 (C-1''), 129.6, 129.8 (C-5, C-8), 130.8, 131.4 (C-6, C-7), 142.5, 142.7 (C-4a, C-8a), 145.9 (C-3), 159.7 (C-2).

MS (FD): $m/z = 435$ [$\text{M}+\text{Na}^+$].

(54) 2-[(1'R,2'S,3'R)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',4'-trihydroxy-butyl]-chinoxalin (131)

Entsprechend Vorschrift (45c) für die Umwandlung **18** \rightarrow **121** erfolgt die Konversion von Leucrose **51** (3.4 g, 10 mmol) in das Chinoxalin **131** durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat (1.5 mL, 30 mmol) und *o*-Phenylendiamin (1.1 g, 10 mmol) bei pH = 7 - 8. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 x 30 cm) mit CHCl_3 -MeOH 2 : 1 als Laufmittel wird das Chinoxalin **131** (1.4 g, 35 %) in Form eines braunen Hartschaumes erhalten. — R_f 0.42 (CHCl_3 -MeOH 1 : 1).

— $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35.7$ (c 1.00, MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.32 (t, 1 H, 4''-H), 3.51 (dd, 1 H, 2''-H), 3.70 - 3.90 (m, 7 H, 3'-H, 4'-H₂, 3''-H, 5''-H, 6''-H₂), 4.20 (dd, 1 H, 2'-H), 5.18 (d, 1 H, 1''-H), 5.45 (d, 1 H, 1'-H), 7.76 - 7.82 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.03 - 8.08 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.14 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1',2'} = 1.9$, $J_{2',3'} = 7.9$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 9.8$, $J_{3'',4''} = J_{4'',5''} = 9.8$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 62.0 (C-6''), 62.5 (C-4'), 71.2 (C-4''), 72.7 (C-1'), 73.1 (C-2'), 73.6 (C-2''), 74.1 (C-3''), 74.4 (C-5''), 82.1 (C-3'), 101.0 (C-1''), 128.9 (C-5, C-8), 130.1, 131.7 (C-6, C-7), 141.8 (C-4a, C-8a), 145.2 (C-3), 158.7 (C-2).

MS (FD): $m/z = 435$ [$\text{M}+\text{Na}^+$].

(55) 2-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (132)

Anwendung der Vorschrift (45c) auf Maltose-Monohydrat **56** (3.6 g, 10 mmol) liefert nach chromatographischer Trennung an Kieselgel (5 x 30 cm) mit CHCl₃-MeOH 2 : 1 als Eluens das Chinoxalin **132** (1.73 g, 42 %) als farblosen Hartschaum. — R_f 0.39 (CHCl₃-MeOH 1 : 1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.27 - 3.35 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 3.61 - 3.79 (m, 7 H, 3'-H, 3''-H, 4'-H₂, 5''-H, 6''-H₂), 4.39 (t, 1 H, 2'-H), 4.93 (d, 1 H, 1''-H), 5.29 (d, 1 H, 1'-H), 7.78 - 7.84 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.17 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1',2'} = 4.8$, $J_{2',3'} = 5.0$, $J_{1'',2''} = 3.5$, $J_{2'',3''} = 9.6$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 62.6 (C-6''), 64.0 (C-4'), 71.5 (C-4''), 73.4 (C-2''), 73.8 (C-5''), 74.6 (C-1'), 74.8 (C-3''), 83.5 (C-2'), 101.9 (C-1''), 129.3, 129.7 (C-6, C-7), 131.4, 131.6 (C-5, C-8), 142.4, 142.7 (C-4a, C-8a), 146.0 (C-3), 157.9 (C-2).

MS (FD): m/z = 435 [M+Na⁺].

(56) 2-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (134)

Anwendung der Vorschrift (45c) auf Cellobiose **133** (3.4 g, 10 mmol) liefert nach chromatographischer Trennung an Kieselgel (5 x 30 cm) mit CHCl₃-MeOH 2 : 1 als Eluens das Chinoxalin **134** (1.44 g, 35 %) als farblosen Hartschaum. — R_f 0.30 (CHCl₃-MeOH 1 : 1). — $[\alpha]_D^{20} - 65.4$ (c 1.20, MeOH).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.70 - 2.75 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H_a), 2.93 - 2.96 (m, 2 H, 4''-H, 6''-H_b), 3.07 (dd, 1 H, 2''-H), 3.19 (dd, 1 H, 3''-H), 3.85 (d, 2 H, 4'-H₂), 4.23 (d, 1 H, 1''-H), 4.28 (dd, 1 H, 2'-H), 5.35 (d, 1 H, 1'-H), 7.78 - 7.85 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.05 - 8.09 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.11 (s, 1 H, 3-H). — $J_{1',2'} = 2.6$, $J_{2',3'} = 7.7$, $J_{3',4'} = 4.2$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{2'',3''} = 9.3$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 62.2 (C-6''), 63.9 (C-4'), 71.4 (C-4''), 72.5 (C-3'), 74.2 (C-1'), 77.1 (C-5''), 77.6 (C-3''), 82.5 (C-2'), 104.2 (C-1''), 129.5, 129.8 (C-6, C-7), 130.9, 131.3 (C-5, C-8), 142.4 (C-4a, C-8a), 146.7 (C-3), 159.0 (C-2).

MS (FD): $m/z = 435$ [$\text{M} + \text{Na}^+$].

(57) 2-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Galactopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (137)

Darstellung des Chinoxalin **136** aus den Disacchariden Lactose-Monohydrat **135** bzw. Lactulose **136** ist problemlos durch Anwendung der Vorschrift (45c) auf die entsprechenden Disaccharide möglich. Durch Umsetzung der Saccharide **135** (3.6 g, 10 mmol) bzw. **136** (3.4 g, 10 mmol) mit Hydrazinhydrat (1.5 mL, 20 mmol) und *o*-Phenylendiamin (1.1 g, 10 mmol) bei $\text{pH} = 8$ liefert nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (6 x 30 cm) mit CHCl_3 -MeOH 2 : 1 das Chinoxalin **137** in Form eines orangefarbenen Hartschaumes.

Die erreichten Ausbeuten an **137** differieren dabei disaccharidabhängig nur unwesentlich:

Lactose **135** liefert (1.56 g, 38 %)

Lactulose **136** liefert (1.85 g, 45 %)

— R_f 0.29 (CHCl_3 -MeOH 1 : 1). — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 70.5^\circ$ (c 1.10, MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.44 (dd, 1 H, 6''-H_a), 2.84 (dd, 1 H, 6''-H_b), 3.00 (t, 1 H, 5''-H), 3.32 (dd, 1 H, 3''-H), 3.43 (dd, 1 H, 2''-H), 3.61 (d, 1 H, 4''-H), 3.86 (d, 2 H, 4'-H₂), 3.97 (m, 1 H, 3'-H), 4.19 (d, 1 H, 1''-H), 4.23 (dd, 1 H, 2'-H), 5.34 (d, 1 H, 1'-H), 7.77 - 7.84 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04 - 8.09 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.09 (s, 1 H, 3-H).
— $J_{1',2'} = 2.6$, $J_{2',3'} = 7.7$, $J_{3',4'} = 4.0$, $J_{1'',2''} = 7.7$, $J_{2'',3''} = 9.6$, $J_{3'',4''} = 3.0$, $J_{5'',6''\text{Hb}} = 7.5$, $J_{5'',6''\text{Ha}} = 5.7$, $J_{\text{gem},6''\text{-H}_2} = 10.8$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 58.7 (C-6''), 61.9 (C-4'), 67.3 (C-4''), 70.7 (C-3'), 70.8 (C-2''), 70.9 (C-1'), 72.8 (C-3''), 73.7 (C-5''), 81.2 (C-2'), 103.1 (C-1''), 127.6, 127.8 (C-6, C-7), 128.9, 129.4 (C-5, C-8), 140.5, 140.6 (C-4a, C-8a), 144.6 (C-3), 157.1 (C-2).

MS (FD): $m/z = 413 [M+H^+]$; $435 [M+Na^+]$.

(58) 2-[(1'R,2'S,3'R)-1'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-2',3',4'-trihydroxybutyl]-chinoxalin (138)

Umsetzung von Turanose **47** (1.7 g, 5 mmol) mit Hydrazinhydrat (0.75 mL, 15 mmol) und *o*-Phenylendiamin (0.55 g, 5 mmol) bei pH = 8 entsprechend der Vorschrift (45c) (**18** \rightarrow **121**) liefert nach chromatographischer Trennung an Kieselgel (3 x 20 cm) mit CHCl₃-MeOH 2 : 1 als Eluens das Chinoxalin **138** (0.1 g, 5 %) als hellbraunen, stark hygroskopischen Hartschaum. — R_f 0.53 (CHCl₃-MeOH 1 : 1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.20 (d, 1 H, 6''-H_a), 3.29 - 3.32 (m, 2H, 5''-H, 4''-H), 3.40 (dd, 1 H, 6''-H_b), 3.50 (dd, 1 H, 2''-H), 3.66 - 3.70 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H_a), 3.82 - 3.87 (m, 3 H, 3''-H, 2'-H, 4'-H_b), 5.23 (d, 1 H, 1''-H), 5.35 (d, 1 H, 1'-H), 7.80 - 7.83 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 8.04 - 8.09 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 9.12 (s, 1 H, 3-H).

— $J_{1',2'} = 2.4$, $J_{1'',2''} = 3.9$, $J_{2'',3''} = 9.8$, $J_{5'',6''-H_b} = 3.0$, $J_{gem,6''-H_2} = 12.6$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 61.7 (C-6''), 64.7 (C-4'), 71.1 (C-4''), 72.6 (C-3''), 73.9 (C-2''), 74.7 (C-5''), 75.0 (C-2'), 75.7 (C-3'), 82.3 (C-1'), 102.5 (C-1''), 129.7, 129.9 (C-6, C-7), 131.1, 131.5 (C-5, C-8), 142.6 (C-4a, C-8a), 146.6 (C-3), 157.5 (C-2).

MS (FD): $m/z = 435 [M^++Na]$.

(59) 4-[(1'R,2'S,3'R)-1',2',3',4'-Tetrahydroxybutyl]-imidazol (1)

(a) *Umsetzung im Autoklav*

In einem mit einer Eis/Kochsalzmischung unter Argon-Schutzgasatmosphäre abgekühlten 125 mL- Autoklaven werden 1.50 g (8.8 mmol) D-Fructose und 1.46 g (14 mmol, 1.6 Molequiv.) Formamidinacetat vorgelegt und unter Schutzgasatmosphäre rasch ca. 10 mL kondensierter Ammoniak zugegeben und dicht verschlossen. Es wird 16 h bei 40°C gerührt, wobei sich ein Druck von 15 bar einstellt. Die orange trübe Reaktionsmischung wird nach dem Entspannen mit Wasser herausgelöst und über Kieselgur abgesaugt. Die klare Lösung wird i. Vak. eingedunstet. Der gelbe Sirup wird

über eine Kieselgelsäule (4 x 29 cm) durch Elution mit EtOH-Konz. NH₃-Lös. (3 : 1) gereinigt. Evaporation der Fraktionen mit R_f 0.37 liefert 0.80 g (48 %) des Imidazol **1** als gelblichen Sirup. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 13.5 (*c* 1.10, H₂O).

— Lit.^[15]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 12.0° (*c* 1.0, H₂O), 38 % bei Chromatographie an Ionenaustauscherharzen.

(b) *Reaktion in Ammoniumcarbonat Schmelze*

Eine Mischung aus 18.0 g (0.10 mol) D-Fructose, 16.7 g (0.16 mol) Formamidinacetat und 48.0 g (0.50 mol) (NH₄)₂CO₃ werden bis zur Beendigung der Gasentwicklung bei 65-90°C gerührt. Die erhaltene braunrote Schmelze wird in MeOH gelöst und mit Aktivkohle entfärbt. Die erhaltene schwach gelbe Lösung wird eingedampft und die Hälfte des Rückstandes wird an Kieselgel (8 x 45 cm) mit EtOH / konz-NH₃-Lös. 3 : 1 als Eluens gereinigt. Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen mit R_f 0.37 liefert Imidazol **1** (4.6 g, 49 %) als leicht braunen Hartschaum. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 12.2 (*c* 1.0, H₂O).

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.60 - 3.89 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H₂), 5.15 (d, 1 H, 1'-H), 7.38 (s, 1 H, 5-H), 8.44 (s, 1 H, 2-H). — *J*_{1',2'}} = 1.1 Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 65.3 (C-4'), 67.4 (C-1'), 73.2 (C-3'), 75.5 (C-2'), 118.5 (C-5), 136.6 (C-2), 137.4 (C-4).

(60) **4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α-D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxy-butyl]-imidazol (139)**

(a) *Umsetzung im Autoklav*

Entsprechend der Umwandlung von D-Fructose in das Imidazol **1** [Vorschrift (59a)] kann auch mit Isomaltulose **18** (3.6g, 10 mmol) verfahren werden. Die Reaktion mit Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) in Ammoniak bei 40 °C und 17 bar entsprechend Vorschrift (59a) liefert nach Chromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 x 30 cm) durch Elution mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) das Imidazol **139** (1.7 g, 49 %) als farblosen Hartschaum.

(b) *Reaktion in Ammoniumcarbonat Schmelze*

Entsprechend Vorschrift (59b) → **1** kann auch Isomaltulose **18** (3.6g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert Imidazol **139** (1.6 g, 48 %) als farblosen Hartschaum.

— R_f 0.19 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)]. — $[\alpha]_D^{20} + 77.2$ (c 1.0, DMSO).

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.42 (dd, 1 H, 4''-H), 3.57 (dd, 1 H, 2''-H), 3.67 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.72 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.78 (m, 1 H, 6''-H_a), 3.83 (m, 1 H, 6''-H_b), 3.90 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.95 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H), 4.93 (d, 1 H, 1''-H), 5.03 (d, 1 H, 1'-H), 7.18 (s, 1 H, 5-H), 7.82 (s, 1 H, 2-H). — $J_{1',2'} = 2.6$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 9.8$, $J_{3'',4''} = 9.3$, $J_{4'',5''} = 9.3$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 63.3 (C-6''), 69.7 (C-1'), 71.1 (C-4'), 72.3 (C-3'), 72.4 (C-4''), 74.4 (C-2''), 74.6 (C-3''), 75.9 (C-2', C-5''), 100.9 (C-1''), 119.1 (C-5), 138.6 (C-2), 140.9 (C-4).

MS (FD): $m/z = 351$ [M⁺+H], 373 [M⁺+Na].

(61) 4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylimidazol (140)

(a) *Umsetzung im Autoklav*

Umsetzung von Isomaltulose **18** (3.6g, 10 mmol) mit Ethylacetimidat-Hydrochlorid (1.2 g, 10 mmol) in Ammoniak bei 60°C und einem sich einstellenden Druck von 18 bar liefert das 2-Methylimidazol **140**. Die Durchführung der Reaktion sowie die Aufarbeitung erfolgt dabei wie unter Vorschrift (59b) beschrieben. Chromatographie an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) als Eluens ergibt nach Evaporation der produktthaltigen Fraktionen das 2-Methylimidazol **140** (1.9 g, 53 %) als hellbraunen Schaum.

(b) *Reaktion in Ammoniumcarbonat Schmelze*

Zur Erzeugung von 2-Methylimidazol **140** kann, entsprechend Vorschrift (59b) Isomaltulose **18** (3.6g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Ethylacetimidat-hydrochlorid (1.9 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert 2-Methylimidazol **140** (525 mg, 15 %) als braungelber amorpher Feststoff.

— R_f 0.25 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)]. — $[\alpha]_D^{20} + 75.3$ (c 1.0, DMSO).

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 2.37 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.42 (dd, 1 H, 4''-H), 3.57 (dd, 1 H, 2''-H), 3.65 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.72 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.77 (m, 1 H, 6''-H_a), 3.82 (m, 1 H, 6''-H_b), 3.88 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.92 (bs, 2 H, 2'-H, 3'-H), 4.92 (d, 1 H, 1''-H), 4.95 (d, 1 H, 1'-H), 7.02 (s, 1 H, 5-H). — $J_{1',2'} = 1.8$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 9.8$, $J_{3'',4''} = 9.3$, $J_{4'',5''} = 9.3$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 14.6 (2-CH₃), 62.8 (C-6''), 69.0 (C-1'), 70.6 (C-4'), 71.7 (C-3'), 71.8 (C-4''), 73.8 (C-2''), 74.0 (C-3''), 75.4 (C-2', C-5''), 100.4 (C-1''), 118.1 (C-5), 139.5 (C-2), 148.0 (C-4).

MS (FD): $m/z = 365$ [M⁺], 366 [M+1⁺].

(62) **4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-phenylimidazol (141)**

Zur Erzeugung von 2-Phenylimidazol **141** kann, entsprechend Vorschrift (59b) Isomaltulose **18** (3.6g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Benzamidin-Hydrochlorid-Hydrat (2.8 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution van Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert 2-Phenylimidazol **141** (213 mg, 5 %) als braunen amorphen Feststoff. — R_f 0.42 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.47 (dd, 1 H, 4''-H), 3.60 (dd, 1 H, 2''-H), 3.70 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.75 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.78 (m, 1 H, 6''-H_a), 3.84 (m, 1 H, 6''-H_b), 3.96 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.98 (m, 1 H, 2'-H), 4.01 (m, 1 H, 3'-H), 4.98 (d, 1 H, 1''-H), 5.17 (d,

1 H, 1'-H), 7.36 (s, 1 H, 5-H); 7.52 - 7.85 (m, 5 H, C₆H₅). — $J_{1',2'} = 2.2$, $J_{1'',2''} = 3.7$, $J_{2'',3''} = 9.7$, $J_{3'',4''} = 9.3$, $J_{4'',5''} = 9.3$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 63.4 (C-6''), 68.7 (C-1'), 71.3 (C-4'), 72.2 (C-3'), 72.4 (C-4''), 74.4 (C-2''), 74.7 (C-3''), 75.6 (C-2'), 76.0 (C-5''), 101.0 (C-1''), 120.3 (C-5), 128.8-137.0 (C₆H₅), 140.0 (C-4), 148.6 (C-2).

(63) 4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α-D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-imidazol (142)

Entsprechend Vorschrift (59b) kann Melibiose-Monohydrat **129** (3.6g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert Imidazol **142** (455 mg, 13 %) als gelbbraunen Hartschaum. — R_f 0.16 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.60 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.74 (m, 1 H, 6''-H), 3.84 (dd, 1 H, 2''-H), 3.86 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.88 (m, 1 H, 4''-H), 3.91 (m, 1 H, 2'-H), 3.94 (m, 1 H, 5''-H), 3.96 (m, 1 H, 3''-H), 3.98 (m, 1 H, 3'-H), 4.98 (d, 1 H, 1''-H), 5.15 (d, 1 H, 1'-H), 7.32 (s, 1 H, 5-H), 8.25 (d, 1 H, 2-H). — $J_{1',2'} = 2.3$, $J_{1'',2''} = 3.3$, $J_{2'',3''} = 7.5$, $J_{3'',4''} = 3.4$, $J_{4'',5''} = 3.4$, $J_{gem,6''-H_2} = 14.5$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 64.0 (C-6''), 68.4 (C-1'), 71.4 (C-4', C-2''), 72.1 (C-3'), 72.2 (C-3''), 72.3 (C-4''), 73.8 (C-5''), 75.7 (C-2'), 101.2 (C-1''), 119.0 (C-5), 137.6 (C-2), 138.9 (C-4).

MS (FD): $m/z = 351$ [M⁺+H], 373 [M⁺+Na].

(64) 4-[(1'R,2'S,3'R)-4'-(α -D-Galactopyranosyloxy)-1',2',3'-trihydroxybutyl]-2-methylimidazol (143)

Zur Erzeugung von 2-Methylimidazol **143** kann, entsprechend Vorschrift (59b, \rightarrow **1**) Melibiose **129** (3.6g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Ethylacetimidat-Hydrochlorid (1.9 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert das 2-Methylimidazol **143** (580 mg, 16 %) als hellbrauner Hartschaum.

— R_f 0.20 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 2.62 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.75 (m, 1 H, 4''-H), 3.76 (m, 2 H, 6''-H), 3.82 (m, 1 H, 2'-H), 3.82 - 3.89 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 3.95 - 3.99 (m, 3 H, 3'-H, 3''-H, 5''-H), 5.00 (d, 1 H, 1''-H), 5.17 (d, 1 H, 1'-H), 7.26 (s, 1 H, 5-H).

— $J_{1',2'} = 1.5$, $J_{1'',2''} = 3.5$, $J_{2'',3''} = 8.1$, $J_{3'',4''} = 3.5$, $J_{4'',5''} = 3.5$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 13.5 (2-CH₃), 64.0 (C-6''), 67.1 (C-1'), 71.4 (C-4', C-2''), 71.9, 72.1 (C-3', C-3''), 72.4 (C-4''), 73.8 (C-5''), 75.4 (C-2'), 101.2 (C-1''), 118.0 (C-5), 135.9 (C-2), 148.2 (C-4).

MS (FD): m/z = 365 [M⁺], 366 [M+1⁺].

(65) 4-[(1'R,2'S,3'R)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',4'-trihydroxybutyl]-imidazol (144)

Darstellung des Imidazoles **144** erfolgt entsprechend der Standardprozedur (59b, \rightarrow **1**) ausgehend von Leucrose **51** (3.6g, 10 mmol) und Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol). Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert das Imidazol **144** (1.7 g, 38 %) als hellbraunen Hartschaum.

— R_f 0.21 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.44 (dd, 1 H, 4''-H), 3.61 (dd, 1 H, 2''-H), 3.75-3.79 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 3.80-3.86 (m, 4 H, 3'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H), 3.90-3.93 (m, 2 H, 4'-H_b, 6''-H_b), 4.00 (dd, 1 H, 2'-H), 5.13 (d, 1 H, 1''-H), 5.23 (d, 1 H, 1'-H), 7.42 (s,

1 H, 5-H), 8.52 (s, 1 H, 2-H). — $J_{2,5} = 1.0$, $J_{1',2'} = 2.3$, $J_{2',3'} = 7.9$, $J_{1'',2''} = 3.9$, $J_{3'',4''} = 9.6$, $J_{4'',5''} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): δ 63.3 (C-6''), 63.9 (C-4'), 67.4 (C-1'), 72.4 (C-4''), 74.2 (C-2'), 74.4 (C-2''), 75.0 (C-3''), 75.6 (C-5''), 82.0 (C-3') 102.5 (C-1''), 119.0 (C-5), 136.9 (C-2), 137.5 (C-4).

MS (FD): $m/z = 351$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 373 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

**(66) 4-[(1'R,2'S,3'R)-3'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',2',4'-trihydroxybutyl]-
2-methyl-imidazol (145)**

Zur Erzeugung von 2-Methylimidazol **145** kann, entsprechend Vorschrift (59b, \rightarrow **1**) Leucrose **51** (3.6 g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Ethylacetimidat-Hydrochlorid (1.9 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH_3 -Lös. (3 : 1) liefert das 2-Methylimidazol **145** (940 mg, 26 %) als hellbraunen Hartschaum.

— R_f 0.27 [EtOH / konz. NH_3 -Lös. (3 : 1)].

^1H NMR (300 MHz, D_2O): $\delta = 2.62$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.44 (t, 1 H, 4''-H), 3.62 (dd, 1 H, 2''-H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H, 4'- H_a , 6''- H_a), 3.80 - 3.86 (m, 4 H, 3'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H), 3.90 - 3.93 (m, 2 H, 4'- H_b , 6''- H_b), 4.00 (dd, 1 H, 2'-H), 5.13 (d, 1 H, 1''-H), 5.24 (d, 1 H, 1'-H), 7.28 (s, 1 H, 5-H). — $J_{1',2'} = 2.2$, $J_{2',3'} = 7.9$, $J_{1'',2''} = 3.8$, $J_{2'',3''} = 10.0$, $J_{3'',4''} = J_{4'',5''} = 9.6$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): δ 13.0 (2- CH_3), 62.7 (C-6''), 63.3 (C-4'), 66.3 (C-1'), 71.9 (C-4''), 73.4 (C-2'), 73.8 (C-2''), 74.5 (C-3''), 75.0 (C-5''), 81.6 (C-3'), 102.1 (C-1''), 117.6 (C-5), 135.3 (C-2), 147.0 (C-4).

MS (FD): $m/z = 365$ [M^+], 366 [$\text{M} + 1^+$].

(67) **4-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-imidazol (146)**

Darstellung des Imidazoles **146** erfolgt entsprechend der Standardprozedur (59b, \rightarrow **1**) ausgehend von Maltose-Monohydrat **56** (3.6g, 10 mmol) und Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol). Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert das Imidazol **146** (1.3 g, 28 %) als hellbraunen Hartschaum.

— R_f 0.24 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.43 (dd, 1 H, 4''-H), 3.61 (dd, 1 H, 2''-H), 3.55 - 3.61 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.67 - 3.79 (m, 2 H; 4'-H_b, 6''-H_a), 3.80 - 3.84 (m, 3 H, 3'-H, 3''-H, 5''-H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H, 6''-H_b), 4.19 (dd, 1 H, 2'-H), 5.10 (d, 1 H, 1''-H), 5.21 (d, 1 H, 1'-H), 7.24 (s, 1 H, 5-H), 8.00 (s, 1 H, 2-H). — $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{1'',2''} = 3.9$, $J_{2'',3''} = 10.0$, $J_{3'',4''} = 9.6$, $J_{4'',5''} = 9.3$ Hz.

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 63.2 (C-6''), 63.7 (C-4'), 69.1 (C-1'), 72.4 (C-4''), 74.3 (C-3'), 74.6 (C-2''), 74.9 (C-3''), 75.5 (C-5''), 85.1 (C-2') 101.8 (C-1''), 119.0 (C-5), 136.7 (C-2), 137.3 (C-4).

MS (FD): m/z = 351 [M⁺+H], 373 [M⁺+Na].

(68) **4-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Glucopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-imidazol (147)**

Analog Prozedur (59b, \rightarrow **1**) kann Cellobiose **133** (3.6g, 10 mmol) in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) umgesetzt werden. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1) liefert Imidazol **147** (875 mg, 25 %) als gelbbraunen Hartschaum.

— R_f 0.20 [EtOH / konz. NH₃-Lös. (3 : 1)].

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.30 - 3.35 (m, 3 H, 2''-H, 5''-H, 4''-H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H, 3''-H), 3.68 - 3.77 (m, 4 H, 6''-H₂, 4'-H₂), 3.78 - 3.86 (m, 1 H, 3'-H), 4.11 (dd,

1 H, 2'-H), 4.51 (d, 1 H, 1''-H), 5.10 (d, 1 H, 1'-H), 7.33 (s, 1 H, 5-H), 8.27 (s, 1 H, 2-H). — $J_{2,5} = 1.3$, $J_{1',2'} = 4.1$, $J_{2',3'} = 6.4$, $J_{1'',2''} = 8.2$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): δ 63.4 (C-4'), 64.7 (C-6''), 68.4 (C-1'), 71.8 (C-4''), 74.0 (C-3'), 76.1 (C-5''), 78.3 (C-2'', C-3''), 84.0 (C-2') 105.2 (C-1''), 119.3 (C-5), 137.3 (C-2), 137.9 (C-4).

MS (FD): $m/z = 351$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 373 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

(69) 4-[(1'R,2'S,3'R)-2'-(β -D-Galactopyranosyloxy)-1',3',4'-trihydroxybutyl]-imidazol (148)

Darstellung des Imidazol **148** aus den Disacchariden Lactose **135** bzw. Lactulose **136** ist problemlos durch Anwendung der Vorschrift (59b, \rightarrow **1**) auf die entsprechenden Disaccharide möglich. **135** bzw. **136** (3.6 g, 10 mmol) werden dabei in einer Schmelze von Ammoniumcarbonat (48.0 g, 0.5 mol) mit Formamidinacetat (1.7 g, 16 mmol) umgesetzt. Elution an Kieselgel (5 x 30 cm) mit EtOH / konz. NH_3 -Lös. (3 : 1) liefert Imidazol **148** als braunen Hartschaum.

Die erreichten Ausbeuten an **148** differieren dabei Disaccharidabhängig nur gering:

Lactose **135** liefert (1.40 g, 40 %)

Lactulose **136** liefert (1.15 g, 33 %)

— R_f 0.13 EtOH / konz. NH_3 -Lös. (3 : 1).

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 3.55 - 3.61 (m, 2 H, 4'-H_a, 6''-H_a), 3.63 - 3.65 (m, 2 H, 2''-H, 3''-H), 3.65 - 3.67 (m, 1 H, 5''-H), 3.67 - 3.70 (m, 2 H; 4'-H_b, 6''-H_b), 3.77 - 3.86 (m, 1 H, 3'-H), 3.91 (dd, 1 H, 4''-H), 4.17 (dd, 1 H, 2'-H), 4.51 (d, 1 H, 1''-H), 5.07 (d, 1 H, 1'-H), 7.27 (s, 1 H, 5-H), 8.05 (s, 1 H, 2-H). — $J_{2,5} = 0.8$, $J_{1',2'} = 5.4$, $J_{2',3'} = 5.4$, $J_{1'',2''} = 7.6$, $J_{3'',4''} = J_{4'',5''} = 3.4$ Hz.

^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O): δ 63.6 (C-4'), 64.6 (C-6''), 69.0 (C-1'), 71.3 (C-4''), 73.9 (C-4'), 74.4 (C-3'), 75.4 (C-5''), 77.7 (C-2''), 85.0 (C-2') 105.9 (C-1''), 119.6 (C-5), 138.1 (C-2), 138.5 (C-4).

MS (FD): $m/z = 351$ [$\text{M} + 1^+$], 373 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

(70) NMR-Spektroskopisch Untersuchung von Disaccharidphosphaten.

Sämtliche untersuchten Phosphate sowie die entsprechenden Saccharide wurden bei 500 MHz bzw. 125 MHz auf dem Bruker Avance-500 Spektrometer vermessen. Die chemischen Verschiebungen wurden relativ zu dem internen Standard Natrium-2,2,3,3-tetradeutero-3-trimethylsilylpropionat in luftdicht verschlossenen Proberohren mit einem Außendurchmesser von 5 mm bestimmt. Die Proben wurden in D₂O bei einer Konzentration von 40 mg/ml vermessen. Um die Einstellung des Tautomerengleichgewichtes zu erlauben wurden die Lösungen 24 h vor der Messung bereitet und bei der Messtemperatur von 25 °C temperiert.

Die Signalzuordnung gelang durch HMQC, COSY, NOESY, 2D-TOCSY sowie 1D-TOCSY-Experimente. Um sicher den Ort der Phosphorylierung zu bestimmen, wurden die erhaltenen ¹H und ¹³C chemischen Verschiebungen der untersuchten Phosphate mit jeweils neu Vermessenen chemischen Verschiebungen von den entsprechenden Disacchariden und Vergleichsverbindungen verglichen. Die Auflistung der Tautomerendistribution der untersuchten Verbindungen sowie der chemischen Verschiebungen sind in den Tabellen 2-6 im Ergebnisteil dargestellt.

IV Literatur

- [1] a) M. Campbell, J.H. Laherrere, *Sci. Am.* **1998**, 3, 60-65.
b) J. Evans, *Chem. Brit.* **1999**, 35, 8, 38-41.
- [2] Daten entnommen aus der umfangreichen Statistik „Öl in der Welt“ der Deutschen Shell AG: <http://www.deutsche-shell.de/weltoe/oelwel.htm>.
- [3] UNO Schätzung: <http://www.popin.org/pop1998.htm>.
- [4] G. A. Reinhardt, in *Energie und CO₂-Bilanzierung nachwachsender Rohstoffe*, F. Vieweg Verlagsges., Braunschweig, **1993**.
- [5] C. Okkerse, H. van Bekkum, *Green Chemistry* **1999**, 4, 107-114.
- [6] W. Umbach, in *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie* (Ed. H. Eierdanz), VCH, Weinheim/New York, **1996**, S. XXIX-XLI.
- [7] Für eine aktuelle Übersicht über die Verfügbarkeit und die Weltmarktpreise niedermolekularer Kohlenhydrate im Vergleich zu gängigen Syntheschemikalien und organischen Lösungsmitteln siehe z.B.: F.W. Lichtenthaler, *Carbohydr. Res.* **1998**, 312, 3-24.
- [8] G. Röbbelen, in *Nachwachsende Rohstoffe: Perspektiven für die Chemie* (Eds. M. Eggersdorf, S. Warwel, G. Wulff), VCH, Weinheim/New York, **1993**, S. 1-20.
- [9] Der Anteil von Publikationen, die sich mit Biotransformationen befassen ist von vereinzelt (1970) auf etwa 15 % (1998) gestiegen. Speziell Biotransformationen von Sacchariden sind in folgenden Übersichten beschrieben:
a) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg, **1997**.
b) D. G. Drueckhammer, W. J. Hennen, R. L. Peterson, C. F. Barbas III, C. M. Gautheron, T. Krach, C.-H. Wong, *Synthesis* **1991**, 499-525.
c) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, 39, 675-680.
d) E. J. Toone, E. S. Simon, M. D. Bednarski, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5365-5422.
e) C.-H. Wong, *Science* **1989**, 244, 1145-1151.
- [10] Eine detaillierte Übersicht zu dieser Thematik kann der Reihe *Carbohydrates as Organic Raw Materials* entnommen werden:
a) Vol.I (Ed. F. W. Lichtenthaler), VCH, Weinheim/New York, **1991**.
b) Vol II (Ed. G. Descotes), VCH, Weinheim/New York, **1993**.
c) Vol III (Eds. H. Van Bekkum, H. Röper, A. G. J. Voragen), VCH, Weinheim/New York, **1996**.

- d) Vol. IV (Eds. W. Praznik, A. Huber), Wiener Universitätsverlag, Wien, **1998**.
- [11] Für eine Übersicht über die verschiedenen Anwendungen heterocyclischer Verbindungen vgl. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, O. Meth-Cohn), Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol.1, und dort:
- a) J. K. Landquist, "Pharmazie", S. 143-183.
- b) P.J. Crowley, "Agrochemikalien", S. 185-199.
- c) B. J. Banks, N. D. Walshe, M. J. Witty, "Veterinärmedizin", S. 201-221.
- [12] a) F. Garcia Gonzales, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, *11*, 107-109.
- b) H. El Khadem, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, *25*, 311-349.
- c) M. J. Kort, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, *25*, 351-405.
- d) N. R. Williams, B. E. Davison, R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, *Carbohydr. Chem.* **1985**, *17*, 101-116.
- [13] a) G. P. Ellis, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1959**, *14*, 63-134.
- b) F. Ledl, E. Schleicher, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 597-626; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 565-594.
- [14] T. Hassel, Schlußbericht des vom BMFT geförderten und der Bayer AG, Leverkusen durchgeführten Forschungsprojekts: *N-Heterocyclen aus Kohlenhydraten*, **1984**, BMFT FB, 03 C 143 9.
- [15] J. Streith, A. Boiron, A. Frankowski, D. Le Nouen, H. Rudyk, T. Tschamber, *Synthesis* **1995**, 944-946.
- [16] H. Ohle, M. Hielscher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74B*, 13-18.
- [17] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2121-2124.
- [18] Chemische Synthesen zur Generierung des Glucoson **3** sind beschrieben in:
- a) E. Fischer, E. F. Armstrong, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 3141-3144.
- b) S. Bayne, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 421-423.
- c) R. Weidenhagen, *Z. Wirtschaftsgruppe Zuckerind.* **1937**, *87*, 711.
- [19] Te-N. Liu, B. Wolf, J. Geigert, S. L. Neidleman, J. D. Chin, D. S. Hirano, *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 151-157.
- [20] J. Hirsch, E. Petrakova, M. S. Feather, *Carbohydr. Res.* **1992**, *232*, 125-130.
- [21] H. van Bekkum in Lit. [10a], 289-311.
- [22] H. Röper, in Lit. [10a], 267-289.
- [23] a) P. J. Beynon, P. M. Collins, P.T. Doganges, W. G. Overend, *J. Chem. Soc.* **1966**, *C*, 1131-1135.

- b) D. C. Baker, D. Horton, C. G. Tindal, Jr., *Methods Carbohydr. Chem.* **1976**, 7, 3-5.
- [24] S. Fukui, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1965**, 18, 186-188.
- [25] S. Fukui, R. M. Hochster, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1697-1698.
- [26] D. de Wit, L. M. A. van Unen, F. van Rantwijk, L. Maat, A. P. G. Kieboom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 111, 427-431.
- [27] a) O. Terada, K. Tomizawa, S. Kinoshita, *J. Agr. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 35, 127-129.
b) O. Terada, K. Tomizawa, S. Kinoshita, *J. Agr. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 35, 131-135.
c) O. Terada, K. Tomizawa, S. Kinoshita, *J. Agr. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, 35, 178-185.
d) M. Kulhanek, Z. Sevcikova, *Folia Microbiologia*, **1962**, 7, 288.
- [28] a) H. Katznelson, S. W. Tanenbaum, E. L. Tatum, *J. Biol. Chem.* **1953**, 204, 43-46.
b) Y. Wakisaka, *Agr. Biol. Chem.* **1964**, 28, 819-820.
- [29] a) T. Sonoyama, S. Yagi, B. Kageyama, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 667-674.
b) D. A. Kita, D. M. Fenton (Pfizer Inc.), *Ger. Pat.* **1981**, 3036413; *Chem. Abstr.* **1981**, 94, 207161q.
- [30] a) K. Imada, K. Asano, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1691-1698.
b) K. Imada, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1732-1738.
- [31] A. V. Grothe, B. Tollens, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 175, 181-187.
- [32] V. Sunjic, J. Horvat, B. Klaic, S. Horvat, *Kem. Ind.* **1984**, 33, 180-185.
- [33] a) H. Hörmann, T. E. Nagabhushan, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1964**, 335, 283-287.
b) J. Horvat, B. Klaie, B. Metecko, V. Sunjic, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2111-2114.
- [34] a) L. Frank, W. R. Schmitz, B. Zeidman, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, **1955**, 328.
b) H. Hayashi, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1954**, 57, 127-129. *Chem. Abstr.* **1955**, 11554.
- [35] a) W. G. Overend, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1947**, 239.
b) R. Libermann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1793-1797.
- [36] P. Kues, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 555-561.

- [37] F. D. Klingler, W. Ebertz, in *Ullman's Encyclop. Ind. Chem.*, 5. Aufl., VCH Publ.; Weinheim/New York, **1993**, A 18, 313-319.
- [38] M. J. Antal, Jr., T. Leesomboon W. S. Mok, G. N. Richards, *Carbohydr. Res.* **1991**, 217, 71-85.
- [39] W. J. McKillip, G. Collin, H. Höke, in *Ullmann's Encyclopedia of Ind. Chem.*, 5. Aufl., VCH Publ., Weinheim, **1989**, A 12, 119-134.
- [40] M. J. Antal, Jr., W. S. Mok, G. N. Richards, *Carbohydr. Res.* **1990**, 199, 91-109.
- [41] K. M. Rapp, J. Daub, in Lit. [8], S. 183-196.
- [42] a) H. Schiweck, M. Munir, K. M. Rapp, B. Schneider, M. Vogel, in Lit. [10a], S. 57-94.
b) B. F. M. Kuster, *Starch/Stärke* **1990**, 42, 314-321.
c) L. Cottier, G. Descotes, *Trends Heterocycl. Chem.* **1991**, 2, 233-248.
- [43] M. Kunz in *Inulin and Inulin-containing Crops*, Elsevier Science Publ. **1993**, 149-160.
- [44] M. Kunz, Südzucker AG, Offstein, persönliche Mitteilung **2000**.
- [45] R. Weidenhagen, S. Lorenz, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 641.
- [46] a) F. W. Lichtenthaler, D. Martin, T. Weber, H. Schiweck (Südzucker AG), German Offen. DE 3 936 522 (appl. 1989); *Chem. Abstr.*, **1991**, 115, 92826t.
b) F. W. Lichtenthaler, D. Martin, T. Weber, H. Schiweck, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 967-974.
- [47] a) B. L. Feringa, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, 106, 469-488.
b) G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio, *Synthesis* **1994**, 867-889.
- [48] B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795-819.
- [49] Die Überführung von Furanen in N-Heterocyclen wird hier nach erzeugtem Heterocyclengrundgerüst unterteilt:
PYRROLE
a) N. Clauson- Kaas, N. Elming, *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 867-874.
b) I. Maeba, M. Suzuki, O. Hara, T. Takeuchi, T. Iijima, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4521-4526.
c) I. Maeba, O. Hara, M. Suzuki, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2368-2373.
d) I. Maeba, T. Takeuchi, T. Iijima, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1401-1405.

e) K. Kraehenbuehl, P. Vogel, *Tetrahedron Let.* **1995**, *36*, 8595-8598.

IMIDAZOLE

f) I. Maeba, K. Osaka, C. Ito, *Heterocycles* **1990**, *31*, 2225-2230.

ISOXAZOLE.

g) I. Maeba, Y. Ito, M. Wakimura, C. Ito, *Heterocycles* **1993**, *36*, 1617-1623.

PYRAZOLE

h) R. H. Eastman, F. L. Detert, *J. Org. Chem.* **1948**, *70*, 962-964.

i) B. Alcaide, *Heterocycles* **1990**, *30*, 831-838.

j) Y. Nishiyama, N. Nishimura, N. Kuroyanagi, I. Maeba, *Carbohydr. Res.* **1997**, *300*, 283-288.

k) N. Nishimura, M. Banno, A. Maki, Y. Nishiyama, I. Maeba, *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 211-215.

PYRIDINE

l) N. Clauson-Kaas, N. Elming, Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1-8.

m) N. Elming, S.V. Carlsten, B. Lenart, I. Ohlsson (Sadolin & Holmblad A/S), *Brit. Pat. Appl.* 862,581, **1961**, *Chem. Abstr.* **1962**, *56*, P 11 574g.

n) J. Koch, M. Pischetsrieder, K. Polborn, T. Severin, *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 117-123.

PYRIDAZINE

o) J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. France* **1957**, 997-1003.

p) I. Maeba, T. Iijima, Y. Matsuda, C. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 73-76.

q) I. Maeba, K. Iwata, F. Usami, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2998-3002.

r) F. J. Lopez Aparicio, M. P. Lopez-Espinosa, R. R. Diaz, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 233-240.

s) I. Maeba, K. Osaka, N. Marishita, K. Fujioka, C. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 939-944.

CHINOLINE

t) I. Maeba, Y. Ito, M. Wakimura, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2805-2811.

CHINOXALINE

u) I. Maeba, K. Kitaori, Y. Itaya, C. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 67-72.

PYRAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINE

v) I. Maeba, Y. Nishiyama, S. Kanazawa, A. Sato, *Heterocycles* **1995**, *41*, 507-513.

PYRIDO[2,3-*d*]PYRIMIDINE

w) I. Maeba, Y. Nishiyama, M. Wakimura, T. Tabata, *Carbohydr. Res.* **1996**, *290*, 71-77.

- [50] a) N. Elming, *Adv. Org. Chem.* **1960**, *2*, 67-115.
b) N. Elming, N. Clauson-Kaas, *Acta Chem. Scand.* **1956**, *10*, 1603-1605.
c) L. Cottier, G. Descotes, L. Eymard, K. Rapp, *Synthesis*, **1995**, 303-306.
- [51] C. Müller, V. Diehl, F. W. Lichtenthaler, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10703-10712.
- [52] *Carbohydrates in Drug Design* (Eds. Z. J. Witzak, K. A. Nieforth), Marcel Dekker, New York, Basel, **1997**.
- [53] a) L. I. Haynes, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1963**, *18*, 227-258.
b) L. I. Haynes, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, *20*, 357-369.
- [54] U. Hacksell, D. Daves, in *Progress in Medicinal Chemistry* (Eds. G. P. Ellis, G. B. West), Elsevier, Amsterdam/New York/Oxford, **1985**, *Vol. 22*, 1-65.
- [55] a) H. J. Schaeffer, L. Beauchamp, P. de Miranda, G. B. Elion, D. J. Bauer, P. Collins, *Nature*, **1978**, *272*, 583-585.
b) C. K. Chu, S. J. Cutler, *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 289-319.
- [56] a) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *67*, 391-438.
b) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 1-88.
c) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, *69*, 129-215.
- [57] L. B. Townsend, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 533-563.
- [58] U. Kröplin, J. Rosdorfer, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1131-1133.
- [59] A. Iscaro, I. R. Mackay, C. O'Brian, *Immunol. Cell. Biol.* **1988**, *66*, 395-400.
- [60] S. J. P. Golin, J. A. Phillips, *Clin. Exp. Immunol.* **1991**, *85*, 335-345.
- [61] T. E. Mandel, M. Koulmanda, I. R. Mackay, *Clin. Exp. Immunol.* **1992**, *88*, 414-423.
- [62] J. G. Sweeny, E. Ricks, M. C. Estrada-Valdes, G. A. Iacobucci, R. C. Long, Jr., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1133-1134.
- [63] K. M. Halweg, G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1134-1136.
- [64] M. D. Cliff, S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1023-1032.
- [65] D. Deredas, A. Frankowski, *Carbohydr. Res.* **1994**, *252*, 275-281.

- [66] A. Frankowski, C. Seliga, D. Bur, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 934-940.
- [67] a) K. Tatsuta, S. Miura, S. Ohta, H. Gunji, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 286-288.
b) T. Granier, N. Panday, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 979-987.
c) T. Aoyagi, H. Suda, K. Uotani, F. Kojima, T. Aoyama, K. Horiguchi, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1404-1408.
d) N. Panday, Y. Canac, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 58-79.
- [68] E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 744-761.
- [69] M. A. E. Sallam, F. F. Lois, T. Anthonsen, *E. G. K. Quartey, Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 1-9.
- [70] a) N. P. Buu-Hoi, J. N. Vallat, G. Saint-Ruf, G. L. Lambelin, *Chem. Ther.* **1971**, 6, 245-250.
b) Y. Kurasawa, M. Muramatsu, K. Yamazaki, S. Tajima, Y. Okamoto, A. Takada, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1379-1382.
c) M. A. E. Sallam, H. A. El-Shenawy, *Carbohydr. Res.* **1994**, 261, 327-334.
- [71] P. B. Myrdal und S. H. Yalkowsky in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, Vol. 18, Supplement 1, **1999**, S. 161-217.
- [72] *Pharmakologie und Toxikologie*, (Eds. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin/Oxford, 6. Aufl., **1996**.
- [73] a) G. Mosher und D. Thompson, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, Vol. 19, Supplement 2, **1999**, S. 49-88.
b) K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076.
- [74] J. Pitha, J. Milecki, H. Fales, L. Pannell, K. Uekama, *Int. J. Pharm.* **1986**, 29, 73-82.
- [75] J. Parasrampurua, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, Vol. 9, **1993**, S. 41-64.
- [76] D. Martin, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1993**.
- [77] P. Karrer, F. W. Kahnt, R. Epstein, W. Jaffe, T. Ishii, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 223-233.

- [78] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 6. Aufl., Wiss. Verlagsges., Stuttgart, **1991**, S. 565-566.
- [79] a) V. Diehl, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1998**.
b) C. Müller, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1996**.
- [80] Lit.[74], S. 269-271.
- [81] a) H. Bundgaard, *Drugs of the Future* **1991**, *16*, 443-458.
b) L. L. Christrup, J. Moss, B. Steffansen in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker Inc., New York/Basel/Hong Kong, *Vol 13* **1995**, S. 39-70.
c) R. B. Silverman, *Medizinische Chemie für Organiker, Biochemiker und pharmazeutische Chemiker* (Hrsg. der Übers. J. K. Seydel), VCH, Weinheim/New York/Basel, **1994**, S. 361-406.
- [82] I. R. Wilding, S.S. Davis, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Eds. J. Swarbrick, J. C. Boylan), Marcel Dekker, New York/Basel, *Vol. 18, Supplement 1*, **1998**, S. 287-308.
- [83] D. R. Friend, G. W. Chang, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 261-266.
- [84] a) L. N. Jungheim, T. A. Shepherd, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1553-1566.
b) I. Niculescu-Duvac, C. J. Springer, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *26*, 151-172.
- [85] C. Rader, B. List, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2091-2095.
- [86] S. F. Roffler, S.-M. Wang, J.-W. Chern, M.-Y. Yeh, E. Tung, *Biomed. Pharmacol.* **1991**, *42*, 2062-2068.
- [87] a) E. J. St. Martin, C. L. Wittenberger, *Infect. Immun.* **1979**, *24*, 865-868.
b) A. M. Slee, J. M. Tanzer, *Infect. Immun.* **1979**, *26*, 783-786.
c) D. C. Ellwood, I. R. Hamilton, *Infect. Immun.* **1982**, *36*, 576-581.
d) Y. Sato, F. Poy, G. R. Jacobson, H. K. Kuramitsu, *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 263-271.
- [88] a.) Y. Y. M. Chen, D. J. LeBlanc, *Infect. Immun.* **1992**, *60*, 3739-3746.
b.) Y. Y. M. Chen, L. N. Lee, D. J. LeBlanc, *Infect. Immun.* **1993**, *61*, 2602-2610.
- [89] a) J. Thomson, B. M. Chassy, *J. Bacteriol.* **1981**, *147*, 543-551.
b) P. J. G. Rauch, W. M. deVos, *Gene.* **1992**, *121*, 55-61.

- c) E. J. Luesink, J. D. Marugg, O. P. Kuipers, W. M. deVos, *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 1924-1926.
- [90] a) A. Fouet, M. Arnaud, A. Klier, G. Rapoport, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, *84*, 8773-8777.
b) N. Debarbouille, M. Arnaud, A. Fouet, A. Klier, G. Rapoport, *J. Bacteriol.* **1990**, *172*, 3966-3973.
- [91] J. Thomson, N. Y. Nguyen, S. A. Robrish, *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 3227-3235.
- [92] a) K. Schmid, M. Schupfner, R. Schmitt, *J. Bacteriol.* **1982**, *151*, 68-76.
b) K. Schmid, R. Ebern, J. Altenbuchner, R. Schmitt, J. W. Lengeler, *Mol. Microbiol.* **1988**, *2*, 1-8.
- [93] a) G. A. Sprenger, J. Lengeler, *Gen. Microbiol.* **1988**, *134*, 1635-1644.
b) F. Titgemeyer, K. Jahreis, R. Ebner, J. Lengeler, *Mol. Gen. Genet.* **1996**, *250*, 197-206.
- [94] a) J. Reizer, M. H. Saier Jr., J. Deutscher, F. Grenier, J. Thompson, W. Hengstenberg, *Crit. Rev. Microbiol.* **1988**, *15*, 297-338.
b) N. D. Meadow, D. K. Fox, S. Roseman, *Annu. Rev. Biochem.* **1990**, *59*, 497-542.
c) P. W. Postma, J. W. Legeler, G. R. Jacobson, *Microbiol. Rev.* **1993**, *57*, 543-594.
- [95] a) F. Kunst, M. Pascal, J.-A. Lepesant, J. Walle, R. Debonder, *Eur. J. Biochem.* **1974**, *42*, 611-620.
b) B. M. Chassy, E. V. Porter, *Methods Enzymol.* **1982**, *90*, 556-559.
c) A. Fouet, A. Klier, G. Rapoport, *Gene*. **1986**, *45*, 221-225.
d) R. D. Lunsford, F. L. Macrina, *J. Bacteriol.* **1986**, *166*, 426-434.
e) Y. Sato, H. K. Kuramitsu, *Infect. Immun.* **1988**, *56*, 1956-1960.
f) J. Thompson, N. Y. Nguyen, D. L. Sackett, J. A. Donkersloot, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 14573-14579.
- [96] a) J. Thompson in, *Sugar Transport and Metabolism in Gram-positive Bacteria*, (Eds. J. Reizer, A. Peterkofsky), Ellis Horwood Ltd. Chichester, UK, **1987**, S. 13-38.
b) R. H. Abeles, P. A. Frey, W. P. Jencks, *Biochemistry*, Jones and Bartlett Publ., Boston **1992**, 567-602.
- [97] a) T. Ooshima, A. Izumitani, S. Sobue, N. Okahashi, S. Hamada, *Infect. Immun.* **1983**, *39*, 43-49.

- b) S. C. Ziesenitz, G. Siebert, T. Imfeld, *Caries Res.* **1989**, *23*, 351-357.
- c) T. Minami, T. Fujiwara, T. Ooshima, Y. Nakajima, S. Hamada, *Oral Microbiol. Immunol.* **1990**, *5*, 189-194.
- d) T. Ooshima, A. Izumitani, T. Minmi, T. Fujiwara, Y. Nakajima, S. Hamada, *Caries Res.* **1991**, *25*, 277-282.
- e) P. S. Elias, H. Benecke, D. Sengers, *J. Am. Coll. Toxicol.* **1996**, *15*, 205-218.
- [98] a) I. Takazoe, *Int. J. Dent. Res.* **1985**, *35*, 58-65.
- b) I. Takazoe, G. Frostell, K. Ohta, V. Topitsoglou, N. Sasaki, *Swed. Dent. J.* **1985**, *9*, 81-87.
- c) T. Ooshima, A. Izumitani, T. Takei, T. Fujiwara, S. Sobue, *Caries Res.* **1990**, *24*, 48-51.
- d) P. J. Moynihan, *Dentistry*, **1998**, *26*, 209-218.
- [99] C. R. M. Meleiro, J. T. Silva, A. D. Panek, V. M. F. Paschoalin, *Anal. Biochem.* **1993**, *213*, 171-172.
- [100] T. E. C. L. Ronnow, M. Meldal, K. Bock, *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 323-328.
- [101] a) E. Tarelli, S. F. Wheeler, *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 25-36.
- b) E. Tarelli, S. F. Wheeler, *Carbohydr. Res.* **1995**, *269*, 359-368.
- [102] E. J. St. Martin, C. L. Wittenberger, *Infect. Immun.* **1979**, *26*, 487-491.
- [103] S. A. Robrish, H. M. Fales, C. Gentry-Weeks, J. Thompson, *J. Bacteriol.* **1994**, *176*, 3256-3250.
- [104] J. Thompson, S. A. Robrish, A. Pikis, A. Brust, F. W. Lichtenthaler, *Carbohydr. Res.* **2001**, in press.
- [105] A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008.
- [106] J. Breg, D. Romijn, H. van Halbeek, J. F. G. Vliegthart, *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 23-36.
- [107] R. F. Hartman, S. D. Rose, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4340-4345.
- [108] M. Majdoub, A. Loupy, A. Petit, S. Roupesci, *Tetrahedron* **1996**, *2*, 617-628.
- [109] a) J. Jurczak, S. Pikul, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3039-3040.
- b) P. Nedenskov, N. Elming, J. T. Nielsen, N. Clauson-Kaas, *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 17-19.
- [110] S. B. Gingerich, P. W. Jennings, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1284-1286.
- [111] a) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 661-663.
- b) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647-2650.

- [112] B. M. Adger, C. Barrett, J. Brennan, M. A. McKervey, R. W. Murray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1553-1554.
- [113] a) A. P. Marchand, G. M. Reddy, *Synthesis* **1991**, 198-200.
b) M. D'Auria, G. Piancatelli, A. Scettri, *Synthesis* **1980**, 245-247.
c) L. C. Blaszczak, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 258-259.
d) K. E. Wilson, R. T. Seidner, S. Masamune, *Chem. Commun.* **1970**, 213-214.
- [114] a) Y-H. Kuo, K-S. Shih, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1941-1949.
b) M. G. Georgiadis, E. A. Couladouros, M. G. Polissiou, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3054-3058.
c) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2199-2200.
d) Y. Lefebvre, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *2*, 133-136.
- [115] a) M. P. Georgiadis, E. A. Couladouros, M. G. Polissiou, S. E. Filippakis, D. Mentzafos, A. Terzis, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3054-3058.
b) M. P. Georgiadis, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 346-349.
c) R. Laliberte, G. Medawar, Y. Lefebvre, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1084-1089.
- [116] a) A. Zamojski, A. Banaszak, G. Gryniewicz, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1982**, *40*, 1-129.
b) B. Fraser-Reid, D. L. Walker, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2694-2702.
- [117] B. J. Fitzsimmons, D. E. Plauman, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3925-3928.
- [118] N. Holder, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 287-332.
- [119] C. Dominguez, A. G. Csaky, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7669-7670.
- [120] M. P. Georgiadis, E. A. Couladouros, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2725-2727.
- [121] Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625-694.
- [122] a) K. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759-8760.
b) E. W. Schmidt, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3951-3954.
c) H. He, P. Kulanthaivel, B. J. Baker, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7189-7192.
d) B. C. M. Potts, D. J. Faulkner, M. S. De Carvalhó, R. S. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093-5100.
e) E. D. de Silva, P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611-1614.
- [123] M. Kaeriyama, T. Sato, I. Kumita, K. Okuma, M. Ando, S. Hahimoto, H. Yoneda, *Japan Kokai 76146457* (1974), *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 39258.

- [124] G. Bolz, W. W. Wiersdorf, *Ger. Offen.* 2111119 (1972), *Chem Abstr.* **1972**, 77, 151883.
- [125] H. U. Stracke, E. Schlenzka, G. Schenck, *Ger. Offen.* 2538771 (1977), *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 195234.
- [126] J. Paust, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 45-58.
- [127] a) F. Yuste, R. Sánchez-Obregón, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3665-3668.
b) J. J. Bourguignon, C. G. Wermuth, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4889-4894.
c) S. H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer, G. O. Schenck, *Chem Ber.* **1966**, 697, 42-61.
- [128] a) Y. Arroyo, M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, J. F. R. Amo, M. Santos, M. A. S. Tejedor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1183-1191.
b) J. M. B. Sanz, D. G. González, J. A. L. Sastre, J. F. R. Amo, C. R. A. García, M. S. García, M. A. S. Tejedor, *Carbohydr. Res.* **1996**, 289, 179-188.
c) G. C. M. Lee, E. T. Syage, D. A. Harcourt, J. M. Holmes, M. E. Garst, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7007-70014.
d) M. L. Graziano, M. R. Iesce, *Synthesis* **1985**, 1151-1153.
- [129] a) E. A. Lissi, M. V. Encinas, E. Lemp, M. A. Rubio, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 699-723.
b) K. Gollnick, A. Griesbeck, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2057-2068.
c) B. L. Feringa, R. J. Butselaar, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1193-1196.
- [130] R. N. Castle in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds. A. Weissberger, E. C. Taylor), Wiley-Interscience, New York, **1973**, Vol. 28 (Pyridazines).
- [131] R. H. Wörther, R. Jellinger, D. Kores, H. Tramberger, R. Schoenbeck, E. Kloimstein (Agrolinz Agrarchemikalien GmbH), *Ger. Offen.* DE 4013734 (1991), [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, P 101116m].
- [132] a) K. Ebel, in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E8c, Hrsg. E. Schaumann, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, S. 1-215.
b) M. R. Grimmet, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1970**, 12, 103-183.
c) M. R. Grimmet, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, 27, 241-326.
- [133] Atta-ur-Rahman, *Nuclear magnetic resonance*, Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, **1986**, S. 133-135.
- [134] M. Tisler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 49, 385-474.
- [135] H. Schütz, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1982**, 6, 161-176.

- [136] W. V. Curran, A. Ross, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 273-281.
- [137] Y. Kawamura, T. Ogura, T. Makabe, K. Hirata, M. Kudo, T. Myake (Nissan Chemical Ind.), *Jpn. Kokai Tokkyo JP* 0196174 (1989) [*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, P189615d].
- [138] a) A. Lévai, *Heterocyclic Commun.* **1999**, *5*, 359-364.
b) R. H. Swellem, Y. A. Allam, G. A. M. Nawwar, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54b*, 1197-1201.
c) A. Lévai, *Trends Heterocycl. Chem.* **1995**, *4*, 51-69.
- [139] Y. Ito, M. Wakimura, C. Ito, I. Maeba, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2131-2136.
- [140] S. Ohno, K. Mizukoshi, K. Izumi, K. Kato, M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 551-556.
- [141] A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, **1999**.
- [142] a) G. Roma, G. C. Grossi, M. Di Braccio, M. Ghia, F. Mattioli. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 489-496.
b) E. Szarvasi, M. Grand, J.C. Deppn, A. Betheder-Matibet, *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 113-119.
- [143] R. I. Freyer, A. Walser, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, J. Wiley and Sons, Inc., New York, **1991**, *Vol 50*, 4521-4563.
- [144] a) Y. Ito, M. Wakimura, C. Ito, I. Maeba, *Heterocycles* **1992**, *34*, 955-984.
b) Y. Ito, C. Ito, I. Maeba, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1955-1960.
- [145] A. Lévai, *Pharmazie* **1999**, *54*, 719-726.
- [146] a.) V. Ambrogi, G. Grandolini, L. Perioli, L. Giusti, A. Lucacchini, C. Martini, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 429-437.
b) G. De Sarro, A. Chimirri, A. De Sarro, R. Gitto, S. Grasso, M. Zappalà, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 925-929.
c) G. Grandolini, V. Ambrogi, L. Baiocchi, M. Giannangeli, A. Furlani, A. Papaioannou, L. Perioli, V. Scarcia, *Heterocycl. Commun.* **1995**, *1*, 265-280.
d) V. Ambrogi, A. Furlani, G. Grandolini, A. Papaioannou, L. Perioli, V. Scarcia, L. Tuttobello, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 659-667.
e) V. Ambrogi, A. Giampietri, G. Grandolini, L. Perioli, M. Ricci, L. Tuttobello, *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 569-577.

- [147] Die Konversion von Dehydro-Ascorbinsäure wird hier nach Art der erzeugten N-Heterocyclen unterteilt.

PYRAZOLINE

- a) Y. El Kilany, N. Rashed, M. Mansour, E. S. H. El Ashry, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 187.
b) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, F. Singab, *Carbohydr. Res.* **1986**, 154, 265-269.
c) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, F. Singab, *Carbohydr. Res.* **1980**, 79, 151-154.
d) E. S. H. El Ashry, I. E. El Kholy, Y. El Kilany, *Carbohydr. Res.* **1978**, 67, 179-188.
e) E. S. H. El Ashry, Y. El Ashry, *Chem. Ind. (London)*, **1976**, 372-273.
f) H. El Khadam, E. S. H. El Ashry, *J. Chem. Soc.* 1968, 2248-2250.

TRIAZOLE

- g) M. El Sekeily, S. Mancy, I. El Kholy, E. S. H. El Ashry, H. S. El Khadem, D. L. Swartz, *Carbohydr. Res.* **1977**, 59, 141-149.

CHINOXALINE und AZA-ANALOGA

- h) A. Mousaad, N. Rashed, H. Abdel Hamid, Y. El Kilany, E. S. H. El Ashry, *Carbohydr. Res.* **1992**, 225, 59-66.
i) E. S. H. El Ashry, A. Mousaad, N. Rashed, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, 53, 233.
j) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, A. Mousaad, *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 507-513.
k) E. S. H. El Ashry, I. E. El Kholy, Y. El Kilany, *Carbohydr. Res.* **1978**, 60, 396-399.
l) G. Henseke, D. Lehmann, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 954-955.
m) G. Henseke, K. Dittrich, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1550.

IMIDAZOLON

- n) C. Quirosa-Guillou, D. Z. Renko, C. Thal, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6385-6392.
[148] N. Oikawa, C. Müller, M. Kunz, F. W. Lichtenthaler, *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 269-279.
[149] G. Henseke, E. Brose, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2273-2281.
[150] T. L. Gilchrist, *Heterocyclenchemie* (Übers. H. Neunhoeffer), VCH, Weinheim/New York, **1995**, S. 285-288.

- [151] V. N. Charushin, S. G. Alexeev, O. N. Chupakhin, H. C. van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *46*, 73-142.
- [152] J. Hirsch, V. V. Mossine, M. S. Feather, *Carbohydr. Res.* **1995**, *273*, 171-177.
- [153] J. H. Pazur in *The Carbohydrates-Chemistry and Biochemistry*, (Eds. W. Pigman, D. Horton), Academic Press, New York, London, **1970**, *Vol. IIA*, S. 69-129.
- [154] D. Schwengers in Lit. [10a], S. 183-195.
- [155] M. van Zundert, R. Hoffman, *Carbohydrates in Europe* **1999**, *25*, 28-31.
- [156] W. Schunack, *Arch. Pharm.* **1974**, *307*, 46-51.
- [157] P. Dziuron, W. Schunack, *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 347-350.
- [158] a) S. J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1991**, *49*, 19-35.
b) S. J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1984**, *42*, 15-68.
- [159] R. van den Berg, J. A. Peters, H. van Bekkum, *Carbohydr. Res.* **1994**, *253*, 1-12.
- [160] A. DeBruyn, M. Anteunis, G. Verhegge, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1975**, *84*, 721-734.
- [161] F. W. Lichtenthaler, S. Rönninger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1489-1497.
- [162] M. Jaseja, A. S. Perlin, P. Dais, *Magn. Res. Chem.* **1990**, *28*, 283-289.
- [163] R. B. Bates, D. N. Byrne, V. V. Kane, W. B. Miller, S. R. Taylor, *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 342-345.
- [164] S. R. Hull, J. S. S. Gray, T. A. W. Koerner, R. Montgomery, *Carbohydr. Res.* **1995**, *266*, 147-152.
- [165] K. Bock, J. Ø. Duus, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 513-543.
- [166] Y. Nishida, H. Hori, H. Ohru, H. Meguro, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 239-246.

Lebenslauf

Persönliche Daten: Andreas Brust
geboren am 4. 9. 1968 in Bad Brückenau
verheiratet, zwei Kinder

Schulische Ausbildung:

1975-1979 Grundschule in Sinntal-Züntersbach
1979-1985 Realschule in Sinntal-Altengronau

Berufsausbildung:

1985-1988 Berufsausbildung zum Chemielaborant bei DEGUSSA AG,
Hanau

Fachhochschulreife:

1988-1989 Ludwig-Geisler-Schule in Hanau; Abschluß: Fachhochschulreife

Wehr-/Ersatzdienst:

1989-1990 Zivildienst (DRK-Rettungsdienst, Schlüchtern)
Abschluß: Rettungsassistent

Studium/Fachgebundene Hochschulreife:

1990-1991 Studium der Chemischen Technologie an der Fachhochschule
Darmstadt

1991-1994 Chemiestudium an der Gesamthochschule Siegen:
März 1994 Diplom-Vorexamen und Fachgebundene Hochschulreife

1994-2001 Chemiestudium an der Technischen Universität Darmstadt
Februar 1997 Diplom-Hauptexamen

März - Sept. 1997 Diplomarbeit unter Anleitung von
Prof. Dr. Dr. h. c. F. W. Lichtenthaler:
*„ Substanziell verbesserte Reaktionswege zu Pyrrolen, Pyrazolen
und Pyridazinen aus Zucker generierten C-6-Endion-Bausteinen“*

November 1997 Beginn der Dissertation unter Anleitung von
Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. Lichtenthaler

Hanau, den 21. 2. 2001

Andreas Brust
Gartenstr. 23
63456 Hanau

Hanau, 21. Februar 2001

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt und noch keinen Promotionsversuch unternommen habe.