

Die Verwendung von Kohlenhydraten als Bausteine für bioaktive Naturstoffe

Der Fakultät für Naturwissenschaften

Department Chemie

der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

vorgelegte Dissertation

von

Mohammed Al-Sahli

aus Palästina

Paderborn 2007

Eingereicht am: 28. 11. 2007

Mündliche Prüfung am: 21. 12. 2007

Referent:

Prof. Dr. K. Krohn

Korreferent

Priv. Doz. Dr. K. Khanbabaee

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2004 bis November 2007 im Fach organische Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Paderborn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die interessante Themenstellung, seine Diskussionsbereitschaft und die stete Unterstützung meiner Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. K. Khanbabaee danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Bei den Herren Ishtiaq Ahmed und Abdulsalam Aslan möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung und der ständigen Diskussionsbereitschaft bedanken.

Mein besonderer Dank für das unermüdliche Korrekturlesen dieser Arbeit geht an Frau A. Kröber, Trang Tran-Thien und Cüneyt Karakuş.

Weiterhin danke ich allen anderen Mitarbeiter(innen) des Departments für die gute Zusammenarbeit. Meinen Kommilitonen Bilal Al-Bader und Amir Sharafi sage ich Dank für die vielen Erinnerungen ans Studium.

Bei meiner Familie bedanke ich mich für ihre Hilfe und Unterstützung in jeglicher Situation.

Für meine liebe Frau Tülin Al-Sahli

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Naturstoffe	3
1.2	Kohlenhydrate und Naturstoffsynthese	4
1.3	Levoglucosan in der Naturstoffsynthese	6
2	Aufgabenstellung	11
3	Durchführung und Diskussion	13
3.1	Synthese von Levoglucosan	13
3.1.1	Synthese über 6- <i>O</i> -Trityl-pyranose	14
3.1.2	Synthese über das Phenyl-Glycoside	15
3.1.3	Synthese über 6- <i>O</i> -Tosyl-pyranose	15
3.1.4	Synthese von Iodlevoglucosan (40)	16
3.1.5	Levoglucosan aus Pyrolysen	17
3.2	Grundlagen für Anwendung des Levoglucosan als Startmaterial	17
3.2.1	Herstellung der Epoxide	17
3.2.2	Öffnung der Epoxide	20
3.2.3	Anhydrobrücke und Stereoselektivität	21
3.3	Synthese von bekannten Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden	22
3.4	Herstellung weiterer Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden	28
3.4.1	Strategiesynthese	29
3.4.2	Retrosynthese von Triaden 73 , 72 , 71 und 65	30
3.5	Syntheseplanung	32
3.5.1	Synthese ausgehend von D-Glucal (7)	32
3.5.2	Synthese ausgehend von Levoglucosan (8)	37
3.6	Versuche zur Synthese des Desoxyzuckers 91	43
3.6.1	Erster Syntheseversuch	43
3.6.2	Zweiter Syntheseversuch	48
3.7	Untersuchungen zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern	51
3.8	Öffnung mit 1,3-Propandithiol	52

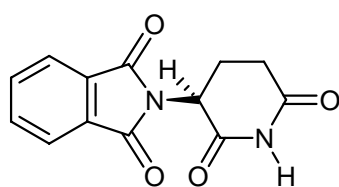
4	Zusammenfassung und Ausblick	54
5	Experimenteller Teil	56
6	Abkürzungen	93
7	Literaturverzeichnis	94

1 Einleitung

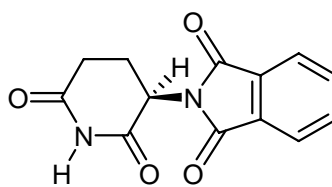
Stoffe, die aus den lebenden Organismen gewonnen werden können, werden Naturstoff genannt. Sie zeigen häufig biologische Aktivität. Diese Substanzen besitzen oft eine komplexe Struktur, was eine Synthese erschwert, aber auch die hohe chemische und strukturelle Vielseitigkeit, die zu unterschiedlicher biologischer Aktivität führt, deutlich macht. Daher werden sie zu einem Teil als pharmazeutische und agrochemische Substanzen angewendet (z.B. Penicilline, Brevetoxin A, Taxol).^[1,2]

Die Natur dient als Reservoir für Naturstoffe, welche entweder nach ihrem Produzenten (Pilze, Bakterien, etc.) oder ihrer chemische Struktur (Polyketide, Terpene, Glykoside, etc.) in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Die Menschen haben Pflanzen als Heilmittel oder als Gifte benutzt, z. B. dienten die Säfte von Bilsenkraut als Pfeilgift.^[3,4,5] Für die direkte Anwendung von Naturstoffen gibt es aber häufig Probleme. Die neu entdeckte Substanz kann z. B. nur in geringen Mengen aus der Natur isoliert werden. Manchmal reicht die isolierte Menge für klinische Studien nicht aus, und die Substanz wird auch nicht von anderen Organismen erzeugt. Wegen ihrer großen Bedeutung im Einsatz gegen Krankheiten beschäftigt sich ein Teilgebiet der organischen Chemie mit Naturstoffsynthesen.

Es ist vor allem für die Herstellung von biologisch aktiven Verbindungen von großer Bedeutung, ein reines Enantiomer zu synthetisieren. Die Enantiomere pharmakologisch aktiver Substanzen (wie Thalidomid) können unterschiedliche physiologische Wirkung zeigen.^[6,7] Um deshalb Toxizität oder Nebenwirkungen zu vermeiden, muss das hergestellte Produkt rein sein.



S-Thalidomid (1)
stark teratogen



R-Thalidomid (2)
keine Missbildungen

Abb. 1.1: Enantiomere des Thalidomids (1,2).

Die Aufgabe der Naturstoffsynthese ist es, unter Beachtung bestimmter Aspekte, neue Strategien und Wege zu entwickeln. Es gelten folgende Anforderungen:

- Möglichst wenige Stufen,
- Nebenprodukte vermeiden,
- Geringer finanzieller Aufwand.

Vor diesem Hintergrund werden verschiedene Methoden (Racemattrennung, Asymmetrische Synthese und Chiral-Pool Synthese) zur Herstellung optisch reiner Zielmoleküle durchgeführt.

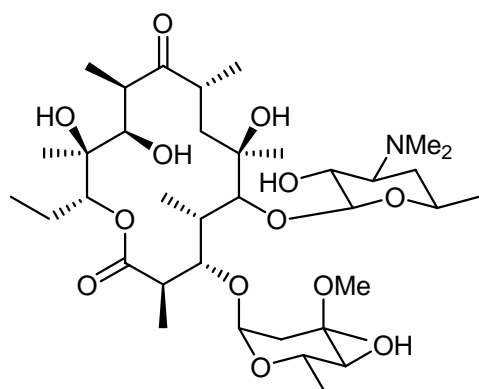
- Die Racemattrennung von racemischen Gemischen gelingt z. B mit Hilfe der chiralen Chromatographie, durch Kristallisation, biochemische Spaltung, chemische Spaltung mit einer optisch aktiven Hilfsverbindung oder durch kinetische Racematspaltung.^[8]
- Der zweite Weg, der häufig benutzt wird, um reine Enantiomeren bzw. Diastereomeren zu erhalten, ist die asymmetrische Synthese. Dabei wird eine achirale oder prochirale Verbindung durch chemische Reaktion in eine chirale Gruppierung überführt. Die stereoisomeren Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) entstehen in ungleichen Mengen. Die chemische Reaktion wird durch chirale Auxiliare wie Enzyme, Reagenzien oder Katalysatoren beeinflusst.^[9,10,11,12,13,] Der Vorteil der Anwendung der asymmetrischen Synthese sind die zumeist sehr guten Stereoselektivitäten. Nachteile sind, dass das unerwünschte Isomer oft in geringen Mengen erhalten wird, und das Verfahren unter den hohen Kosten und der toxischen Wirkung der Katalysatoren leidet.
- Die Gewinnung von chiralen Substanzen sowohl durch asymmetrische Synthesen als auch durch Auftrennung von racemischen Gemischen ist aufwendig und teuer, und wird durch die Verwendung von preiswertem und optisch reinem Ausgangsmaterial vermieden. Solche natürliche Ausgangsmaterialien nennt man einen „chiral pool“.^[14] Die Naturstoffe können aus tierischen oder pflanzlichen Quellen gewonnen werden. Sie sind oft bis zu

100 % enantiomerenrein, und Ihre Anwendung in der stereoselektiven Synthese nimmt wie das Beispiel der Kohlenhydrate zeigt, immer noch zu.^[15]

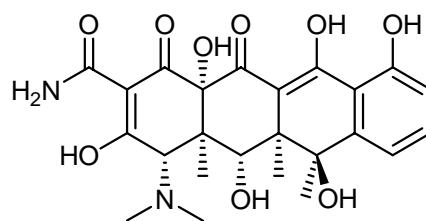
1.1 Naturstoffe

Die Naturstoffe haben für die Menschheit große Bedeutungen in der Therapie von Krankheiten. Die alten Zivilisationen wussten zum damaligen Zeitpunkt nicht, welche Substanz für die Wirkung verantwortlich war. Im Verlauf der neueren Zeit wurden viele Naturstoffe isoliert, ihre Strukturen charakterisiert und später sogar synthetisiert.

Eine der größten Naturstoffklassen bilden die Polyketide, die aufgrund ihrer chemischen Strukturvielfalt zahlreiche aliphatische, cyclische, acyclische und aromatische Verbindungen einschließen. Die Vielseitigkeit der Strukturen von Polyketiden hat ihren Ursprung in ihrer Biosynthese.^[16,17,18] Sie sind als Arzneimittel von großer Bedeutung. Die Polyketide können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: Die aliphatischen und aromatischen Polyketide [z.B. Erythromycin A (**3**) und Oxytetracycline (**4**)].



Erythromycin A (**3**)

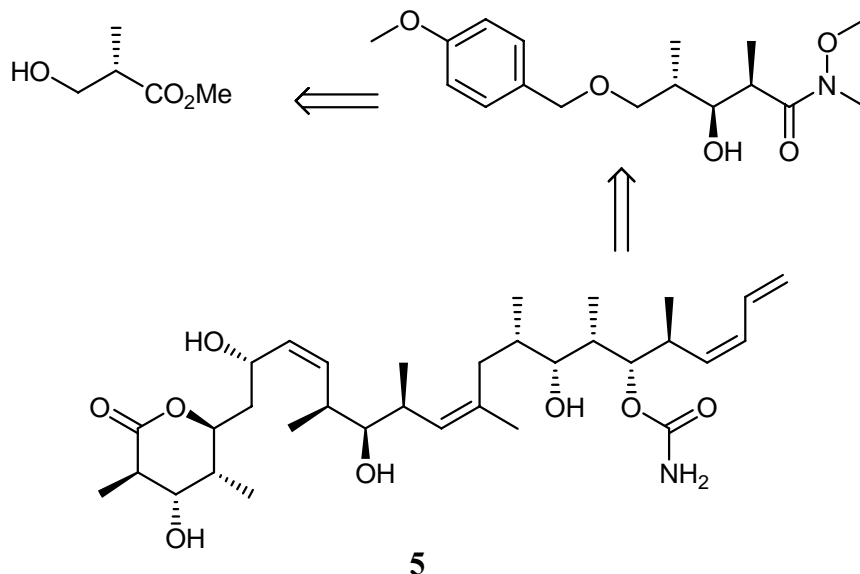


Oxytetracycline (**4**)

Abb. 1.2: Erythromycin A (**3**) und Oxytetracycline (**4**)

Neue interessante Naturstoffe wurden in den letzten Jahrzehnten aus Meerschwämmen wie *Discodermia dissoluta* isoliert. Meerschwämme haben sich als ergiebige Naturstoffquelle erwiesen; ein Beispiel dafür ist Discodermolid (**5**), das erstmals 1990 von GUNASEKERA et al. isoliert wurde.^[19] Das Interesse an Discodermolid liegt darin, dass es ein hochwirksames Antitumormittel ist und im Vergleich zum Taxol einfacher synthetisch zugänglich ist.^[20] Die Substanz **5** wird nur in unzureichenden Mengen im Schwamm produziert, und der Bedarf an Discodermolid für Klinikstudien übersteigt bei

weitem die Menge, die aus Schwämmen gewonnen werden kann. So sind im kurzen Zeitraum seit der Entdeckung von Discodermolid fünf Total- und zahlreiche Fragmentsynthesen publiziert.^[21] Eine der Totalsynthesen gelang den Chemikern der Firma Novartis bereits zur Herstellung größerer Mengen an Discodermolid. Für klinische Studien synthetisieren sie trotz der dreißig Einzelschritte und der hohen Kosten den Naturstoff im Multigrammmaßstab.^[22,23,24,25,26]



Schema 1.1: Novartis Retrosynthese von (+)-Discodermolid (5)

In den aktuellen Forschungen wird die Ursache für die Nebenwirkungen durch Modifikation der ursprünglichen Struktur des Naturstoffs vermindert oder ausgeschaltet. Durch das Studium der Struktur-Wirkungs-Beziehung einer Substanz wird versucht, die Anwendung als Medikament zu optimieren.^[27]

1.2 Kohlenhydrate und Naturstoffsynthese

Kohlenhydrate spielen in der Natur eine sehr wichtige Rolle. Sie bilden die Gerüststoffe aller pflanzlichen Zellwände, wirken als chemisches Energiespeichersystem, und sie sind eine der wichtigsten Nahrungsquellen. Die Grundlagen der Kohlenhydratchemie wurden in Deutschland am Ende des 19. Jahrhunderts unter Anderem von EMIL FISCHER gelegt.^[28]

In dieser Arbeit wird die Mills-Projektion für Zucker verwendet. Bei der Mills-Projektion liegt die Ringebene in der Tafelebene, wobei die Positionen der Substituenten in Relation zur Ringebene durch die gestichelten (unter der Ebene) oder durch die fettgedruckten Bindungen (über der Ebene) hergestellt werden.

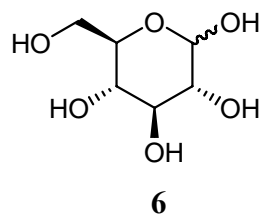


Abb.1.3: Mills-Projektion für D-Glucose (6)

Nachwachsenden Rohstoffen kommt im Hinblick auf eine ökonomische und ökologische Bewältigung des zukünftigen Rohstoffbedarfs eine besondere Bedeutung zu. Das Rohstoffvorkommen der organischen Chemie basiert zurzeit überwiegend auf Erdöl, das für die heutigen Chemieproduktlinien das günstigste Kohlenstoff-Wasserstoff-Verhältnis besitzt.

Durch Biosynthese werden jährlich Milliarden Tonnen Saccharide aus Kohlendioxid und Wasser erzeugt. Der Mensch nutzt bisher, vor allem im Nahrungsmittelbereich, nur 3 % dieses immensen Rohstoffpotenzials. Als Rohstoff für die Herstellung von Produkten mit industriellem Anwendungspotenzial ist sie jedoch nach dem derzeitigen Stand ihrer umfangreichen Chemie nur begrenzt einsetzbar. Gründe hierfür sind die Säurelabilität der glycosidischen Bindung sowie die Überfunktionalisierung mit zahlreichen reaktiven Hydroxygruppen. Für die breite industrielle Anwendung fehlen hingegen wichtige funktionelle Gruppen, wie C=O- und C=C-Doppelbindungen.^[29,30]

Um Zucker wie D-Glucose (6) in brauchbare Synthesebausteine umzuwandeln, muss die Anzahl der Hydroxygruppen und der Chiralitätszentren reduziert und weitere transformierbare Funktionalitäten müssen eingeführt werden (wie z.B. im D-Glucal (7), Levoglucosan (8) und Levoglucosenon (9)).

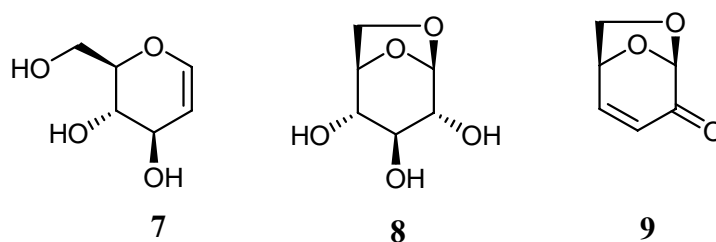
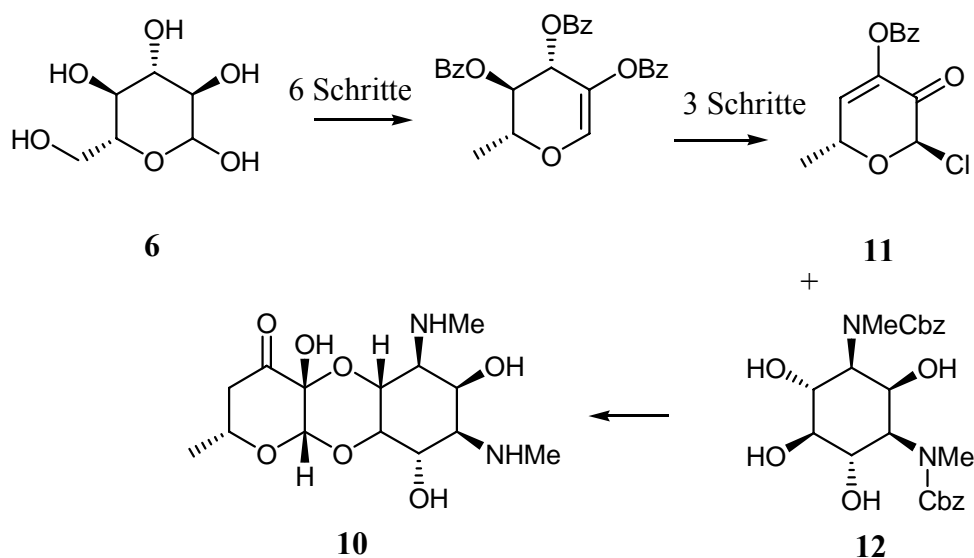


Abb. 1.4: D-Glucal, Levoglucosan und Levoglucosenon

Die Zahl der Naturstoffsynthesen aus Kohlenhydraten steigt stetig im Vergleich zu asymmetrischer Synthese an. Als Beispiel für Verwendung des chiral pool in der stereoselektiven Synthese dienen enantiomerenreine Zucker wie D-Glucose für die Synthese des Antibiotikums Spectinomycin (**10**). Das Antibiotikum hemmt die Proteinbiosynthese an den Ribosomen und wird vor allem gegen gramnegative Bakterien eingesetzt. Die Substanz **11** wird aus D-Glucose (**6**) hergestellt und weiter mit dem Fragment **12** umgesetzt. Das Antibiotikum wird in 12 Schritten aus D-Glucose hergestellt.^[31]

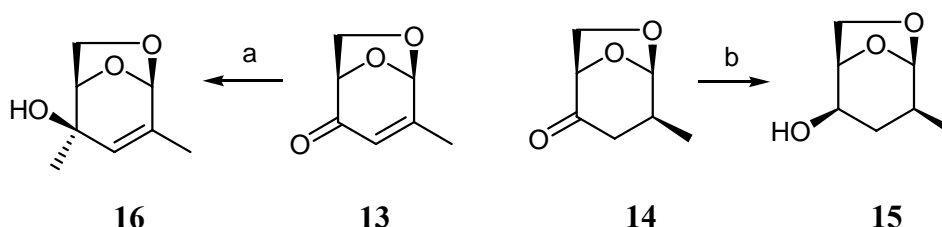


Schema 1.2: Totalsynthese des Spectinomycin (**10**) ausgehend von D-Glucose (**6**)

1.3 Levoglucosan in der Naturstoffsynthese

1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose (**8**) (Levoglucosan) ist seit vielen Jahren bekannt, seine breite industrielle Verwendung scheitert allerdings an der aufwendigen Herstellung. In letzter Zeit kann Levoglucosan mit preiswerten Methoden hergestellt werden. Diese Verfahren werden in Kapitel 3 diskutiert.

1,6-Anhydrozucker wurde aber in vielen wissenschaftlichen Arbeiten als Startmaterial in der stereoselektiven Synthese eingesetzt. Die Positionen an C-1 und C-6 im Molekül werden durch eine intramolekulare, basenstabile Anhydrobrücke geschützt. Sie lässt sich durch verdünnte Säure unter Erwärmung rasch spalten. Die Anhydrobrücke steigert die Stereoselektivität angreifender Reagenzien durch die Stabilisierung der Struktur in der 1C_4 -Konformation, weil die Sesselkonformation nicht umklappen kann. So ist es möglich, auch die sterische Abschirmung der *endo*-seitigen Ringebeine des Levoglucosans für gezielte Angriffe zu steuern und den Angriff nur von der Unterseite zu ermöglichen, um ein reines Diastereomer zu erhalten.^[32]



Schema 1.3: Eine sterische Hinderung durch die Anhydrobrücke^[33] a) LiBHET_3 , 100 % de, b) MeMgCl , 100 % de.

Im Vergleich zu 1,6-Anhydro-β-D-glucopyranose (8) bevorzugt D-Glucose die 4C_1 Konformation. Die Substituenten an den Positionen C-1, C-2, C-3, C-4 und C-5 sind äquatorial, im Gegensatz dazu sind sie in Levoglucosan axial. Zusätzlich sind schon zwei Positionen als internes Acetal geschützt, das im Vergleich zu D-Glucose zwei Hydroxygruppen weniger besetzt. Im Einklang mit der Stereochemie wurde nachgewiesen, dass sich die drei axialen Hydroxygruppen in ihrer Reaktivität unterscheiden. Diese unterschiedliche Reaktivität ermöglicht die selektive Reaktion (Tosylierung) an den Position C-2 und C-4 im Levoglucosan.^[34]

Die Chemie des Levoglucosan kann in zwei Bereiche unterteilt werden. Zum einen sind dies Reaktionen an C-2, C-3 und C-4, die die Herstellung zahlreicher Fragmente erlauben. Diese gewünschten Fragmente werden meist mit Hilfe von Transformationen an den Epoxiden durchgeführt, die eine wichtige funktionelle Gruppe für die organische Synthese herstellen. Epoxide können leicht durch Nucleophile, Säuren oder Basen geöffnet werden, wobei in Abhängigkeit von der Reaktionsbedingung eine hohe

Stereoselektivität erreicht wird. Die Herstellung und die Eigenschaften dieser Epoxide wurden eingehend von M. ČERNÝ, J. PACAK und J. STANEK dargelegt und werden im Kapitel 3 diskutiert.^[35,36,37]

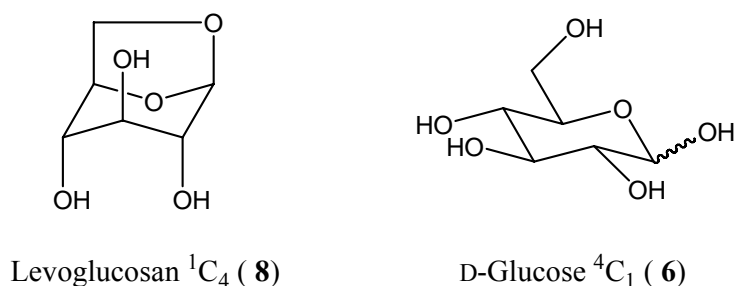
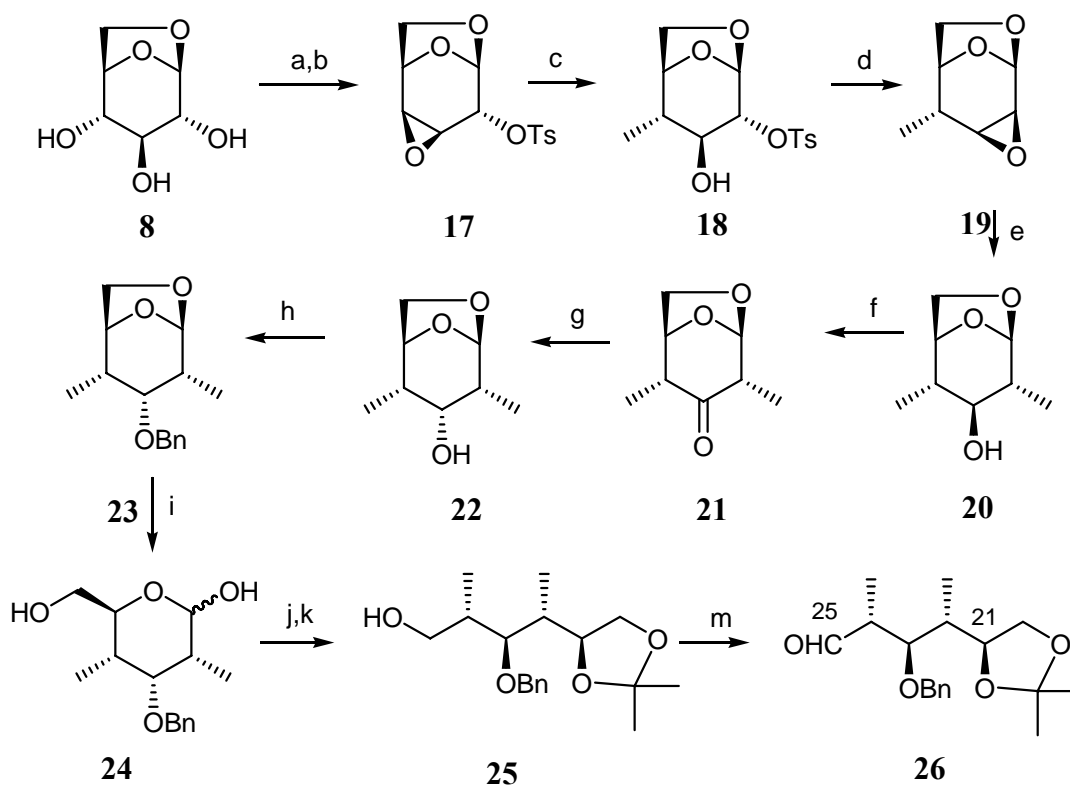


Abb. 1.5: Konformation von Levoglucosan (**8**) und D-Glucose (**6**)

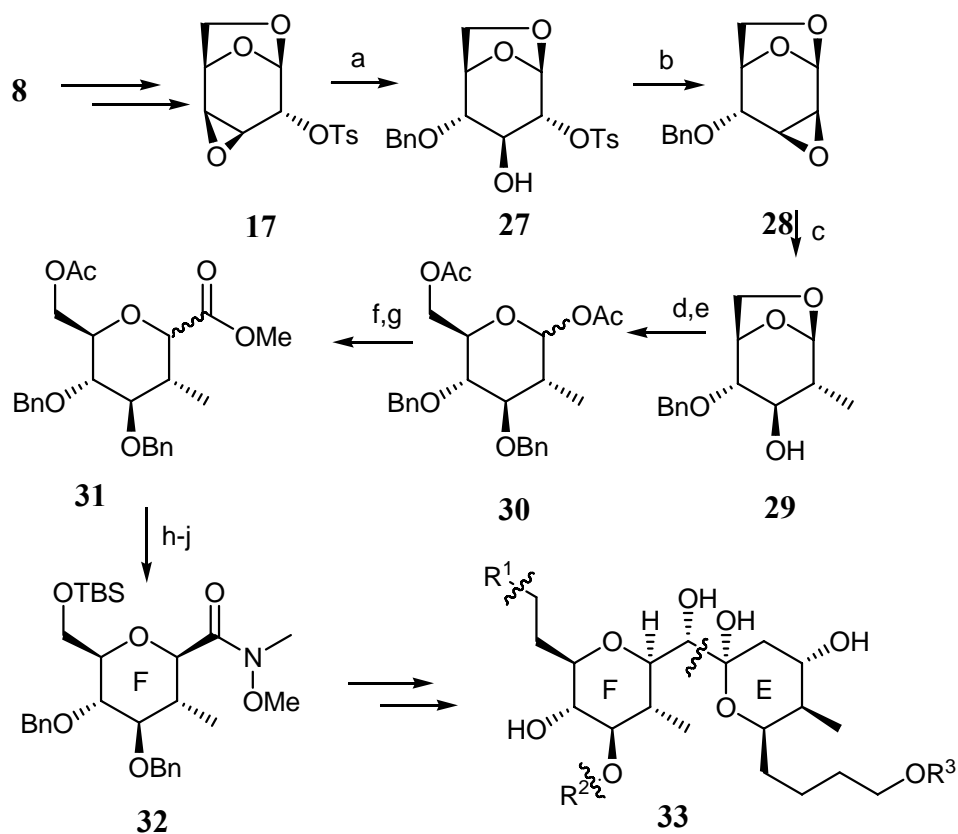
Zum anderen hat Levoglucosan noch weitere Vorteile, wie z. B. die Anhydrobrücke, welche eine Art Schutzgruppenfunktion darstellt. Der Schutz lässt sich jedoch auf einfache Weise zum gewünschten Zeitpunkt leicht wieder durch Hydrolyse oder Alkoholyse aufheben. Die Funktionalitäten an C-1 und C-6 können so freigelegt werden. Über diese freigelegten funktionellen Gruppen kann der sechsgliedrige Pyranring mit anderen Fragmenten verbunden werden. Außerdem kann der sechsgliedrige Ring geöffnet und als Kohlenstoffkette mit anderen Fragmenten gekoppelt werden, um neue Derivate zu synthetisieren (siehe Schema 1.4).

Im Folgenden werden interessante Anwendungen von Levoglucosan diskutiert. TATSUTA beschreibt in seiner Arbeit die Herstellung des C₂₁-C₂₅ Segments von Rifamycin W, einem antibiotisch aktiven Makrolid.^[38] Die Synthese (Schema 1.4) beginnt mit der Herstellung des Epoxids **17** aus Levoglucosan (**8**). Dieses wurde mit Methylmagnesiumchlorid zum 4-Methyl-gluco-derivat **18** geöffnet und weiter mit Natriummethanolat umgesetzt. Epoxid **19** wurde methyliert und schließlich mit PDC oxidiert. Das so erhaltene Produkt **21** wurde selektiv reduziert und vollständig benzyliert. Mit Säurebehandlung wurde das 1,6-Ether-derivat **23** geöffnet, und weiter zum Produkt **25** reduziert und geschützt. Im letzten Schritt wurde eine Swern-Oxidation der OH-Gruppe durchgeführt. Dieses Fragment **26** bildete den C₂₁-C₂₅ Baustein der Rifamycine.



Schema 1.4: Synthese des C₂₁-C₂₅ Fragments von Rifamycin^[38]; a) TsCl, Py.; b) NaOMe, MeOH; c) MeMgCl, CuCl; d) NaOMe, MeOH; e) NaH, DMSO, Raney-Nickel W-4, MeOH; f) PDC, MS 3AP; g) LiAl(OMe)₃H; h) BnBr, NaH; i) TsOH, MeOH, AcOH; j) LiAlH₄ k) Me₂C(OMe)₂, H₂SO₄; m) Swern.

Als Beispiel für die Verwendung von 1,6-Anhydrosuckern als cyclische Bausteine zeigt NAKAT in seiner Arbeit die Synthese des cyclischen C₂₉-C₄₄ Fragmentes von Spongistatin **33**.^[39] Nach der Bis-Tosylierung von Levoglucosan und Basenbehandlung folgte eine regio- und stereoselektive Epoxid-Öffnung zum Benzyloxy-Derivat **27**, welches durch Basenbehandlung zum Epoxid **28** umgesetzt wurde. Nachfolgende Öffnung mit Dimethylmagnesium lieferte das 2-Desoxy-*gluco*-derivat **29**. Dieses wurde benzyliert und mit TFA / Essigsäureanhydrid geöffnet, wobei ein Anomerengemisch von 5:1 entstand. Das anomere Acetat wurde mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von BF₃ behandelt, mit NaOH in Methanol hydrolysiert und das Gemisch **31** getrennt. Nach der Umesterung **31** wurde das gewünschte Weinreb-Amid **32** hergestellt. Der Ring F wurde mit dem Ring E gekuppelt um Spongistatin zu bilden (Schema 1.5).



Schema 1.5: Herstellung der Südhälfte von Spongistatin **33**^[39]: a) BnOH, TsOH; b) NaOMe; c) Me₂Mg; d) BnBr, NaH; e) TFA, Ac₂O; f) TMSCN, BF₃ / Et₂O; g) NaOH, MeOH, Trennung; h) HCl, MeOH; i) TBSCl, Imidazol; j) MeNH(OMe)·HCl, AlMe₃.

2 Aufgabenstellung

Wie im ersten Kapitel bereits angesprochen, hat die Verwendung der Kohlenhydrate in der Synthese an Bedeutung gewonnen. Zu den Nachteilen zählen die vielen Stereozentren der Kohlenhydrate, was meist eine hohe Stufenzahl beim Einbau dieser Bausteine bedeutet. Aus diesem Grunde sind die 1,6-Anhydrozucker bessere Ausgangsstoffe für chirale Bausteine als normale Zucker bei der Synthese von Naturstoffen. Mit 1,6-Anhydrozuckern sollte die Synthese enantiomerenreiner Produkte im Grammaßstab möglich sein. Besonders für die Synthese der Makrolide sollten die Bausteine aus 1,6-Anhydrozucker mehreren Kriterien genügen. Die hochinteressanten Makrolide lassen sich aber meist nur mit großem Aufwand herstellen.

Das erste Ziel dieser Arbeit ist es, ausgehend von 1,6-Anhydrozuckern neue verzweigte chirale Bausteine zu synthetisieren. Besonders wichtig ist die Synthese von Triaden, die Bestandteile von bestimmten Makroliden sind. Wichtige Kombinationen von Strukturelementen wie Methyl-Hydroxy-Desoxy, Methyl-Desoxy-Methyl oder Methyl-Hydroxy-Methyl kommen oft in Makroliden vor und sind auf anderen Wegen schwer zugänglich. Die Synthesen sollten stereoselektiv verlaufen und nur einheitliche Diastereomere liefern (Abb. 2.1).

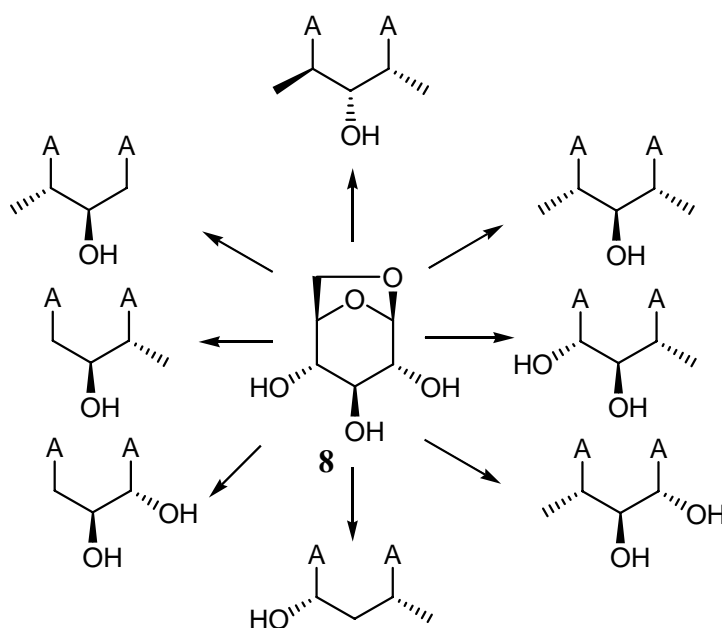


Abb. 2.1: Einige mögliche Bausteine aus Levoglucosan (8)

Als Grundlage für die Herstellung aus 1,6-Anhydrozucker sind folgende Punkte zu beachten:

- Herstellung des Epoxids
- Öffnung des Epoxids
- Einfluss der Anhydrobrücke

Im zweiten Teil der Arbeit werden Versuche zur Synthese bestimmter Naturstoffe beschrieben. Diese Tetrahydropyran-Derivate wurden aus dem Wasserpilz *Ophioceras venezuelense* isoliert.^[40]

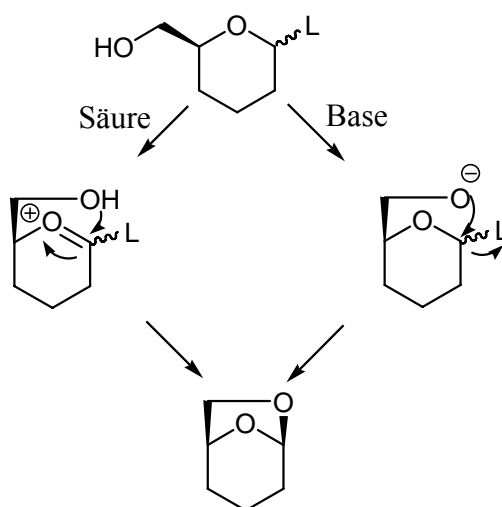
3 Durchführung und Diskussion

3.1 Synthese von Levoglucosan

1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose (**8**) (Levoglucosan) ist für die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen das hauptsächliche Ausgangsmaterial. 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose (**8**) wurde zuerst von TANRET als Acetat und Benzoat isoliert und charakterisiert.^[41] Die Isolierung erfolgte durch die Behandlung der Glucoside Picein, Salicin und Coniferin mit wässrigem Bariumhydroxid unter Rückfluss. Er erkannte es als 1,6-Anhydrid der D-Glucose und nannte es Levoglucosan (**8**) (Levo oder Laevo ist vom lateinischen „links“ abgeleitet).

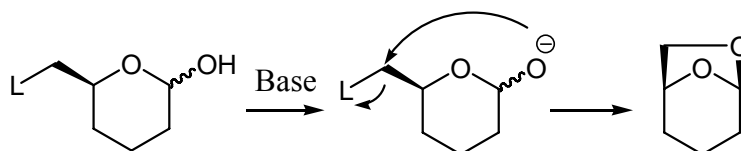
Die anderen Verfahren sind mehrstufige Synthesen, wobei 1,6-Anhydrozucker nach vier verschiedenen Methoden hergestellt werden können.^[35,42] Drei dieser Methoden haben ein ähnliches Prinzip. So wird immer eine von fünf Hydroxygruppen in eine gute Abgangsgruppe übergeführt und nachfolgend unter Abspaltung dieser Gruppe der 1,6-Anhydrozucker gebildet.

- In der ersten Strategie wird eine gute Fluchtgruppe (L) am anomeren Zentrum eingeführt. Diese wird weiter unter basischen oder sauren Bedingungen durch die Hydroxygruppe an C-6 substituiert, um so eine Anhydrobrücke zu bilden (Schema 3.1).



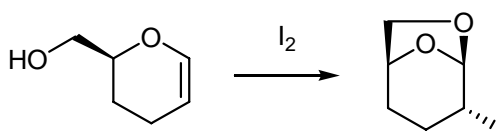
Schema 3.1: 1,6-Anhydrozucker über die Aktivierung am anomeren Zentrum

- Alternativ kann die Anhydrobrücke auch unter basischen Bedingungen hergestellt werden, falls an C-6 die Abgangsgruppe (L) und am anomeren Zentrum eine Hydroxygruppe vorliegt (Schema 3.2).



Schema 3.2: 1,6-Anhydrobrücke über Aktivierung an C-6

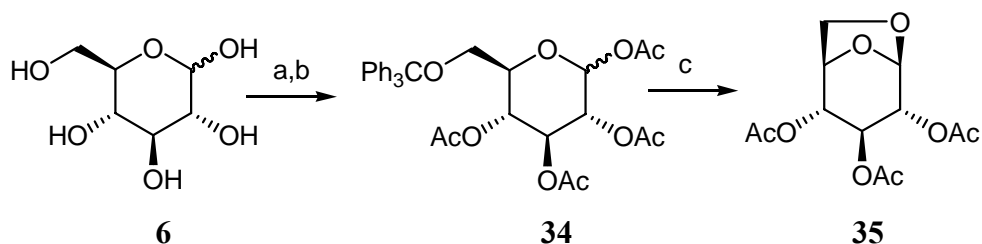
- Eine weitere Methode zur Herstellung der Anhydrobrücke ist die Aktivierung der Doppelbindung in Glucalen durch Elektrophile wie z.B. Iod, wobei unter Beteiligung der 6-OH-Gruppe der 1,6-Anhydrozucker gebildet wird (Schema 3.3).



Schema 3.3: 1,6-Anhydrozucker über die Aktivierung Glucalen

3.1.1 Synthese über 6-O-Trityl-pyranose

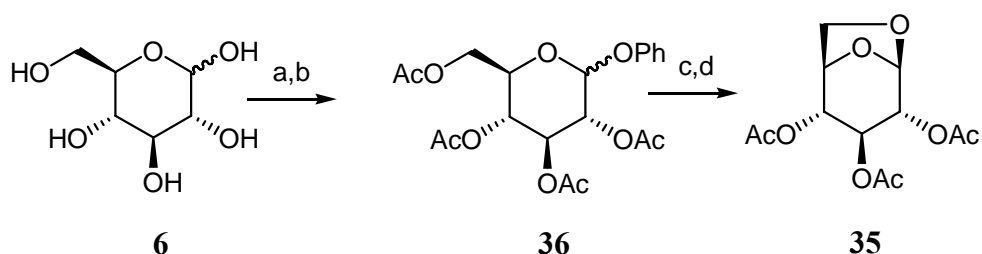
Der primäre Alkohol in D-Glucose (**6**) wird zunächst selektiv mit Tritylchlorid als Ether geschützt. Anschließend werden alle sekundären Alkoholfunktionen acetyliert. Unter Lewis-sauren Bedingungen bildet sich die Anhydrobrücke zwischen dem anomeren Zentrum und dem geschützten primären Alkohol. Die restlichen Acetatschutzgruppen bleiben erhalten (Schema 3.4).^[43]



Schema 3.4: Bildung von Levoglucosan über Tritylether:^[43] a) Ph_3CCl , Pyridin; b) Ac_2O ; c) Lewis Säure.

3.1.2 Synthese über das Phenyl-Glycoside

In diesem Fall wird die Hydroxygruppe am anomeren Zentrum mit Phenol und *p*-Toluolsulfonsäure bei 80-100 °C unter reduziertem Druck 40 Minuten als Phenylether geschützt; die restlichen Hydroxygruppen sind als Acetat geschützt. Die Acetatgruppen werden im Basischen verseift und nach 24 Stunden unter Rückfluss bildet sich durch Eliminierung des Phenolat-Anions die Anhydrobrücke aus. Zur Reinigung wird erneut acetyliert und kristallisiert (Schema 3.5).^[44]

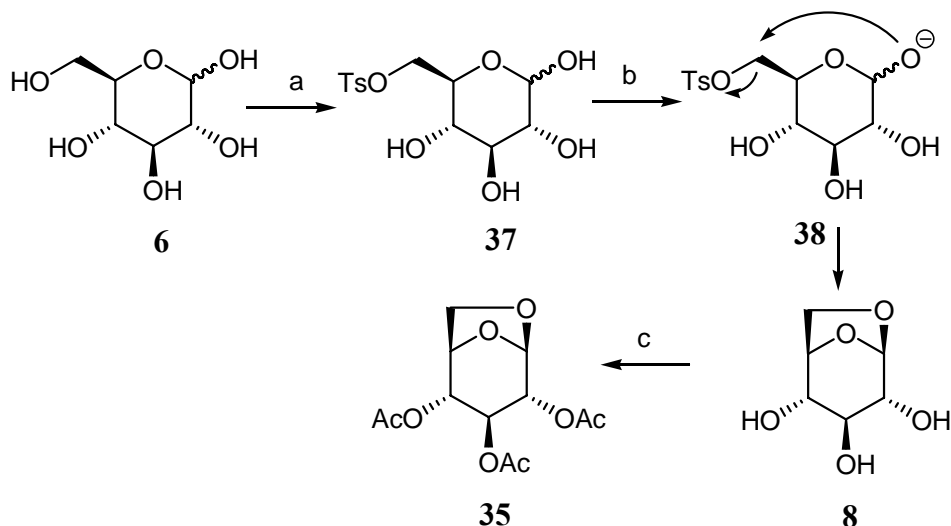


Schema 3.5: Bildung von Tri-*O*-acetyl-levoglucosan:^[44] a) Ac_2O , NaOAc ; b) PhOH , *p*-TSA, 40 min; c) NaOH , 24 h; d) Ac_2O , 1 h.

3.1.3 Synthese über 6-*O*-Tosyl-pyranose

Die Herstellung des Levoglucosans nach FRASER-REID^[45] beruht auf der selektiven Tosylierung der primären Hydroxygruppe der D-Glucose unter genau kontrollierten Bedingungen, wobei sich nach Zugabe von Natriumhydroxid unter intramolekularer Substitution der Tosylgruppe an C-6 die Anhydrobrücke bildet. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt acetyliert und aus Methyl-*tert*-butylether umkristallisiert. Die Reaktion

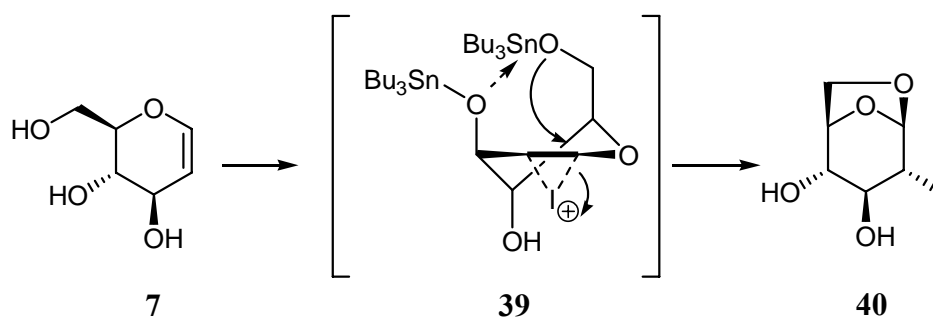
verlief in unseren Händen aber anders als unter den von FRASER-REID beschriebenen Reaktionsbedingungen. Die Zeit- und Temperaturangaben, die wichtig für die Bildung der Anhydrobrücke sind, wurden zunächst der Literatur entnommen. Da diese nicht zu den gewünschten Umsetzungen führte, wurden die Bedingungen variiert. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde in der Diplomarbeit beschrieben (Schema 3.6).^[46]



Schema 3.6: Bildung von Levoglucosan über Monotosylat:^[46] a) TsOCl, Pyridin, 6 h, RT; b) NaOH, pH = 9, 2 d, 65 °C; c) Ac₂O, 1 h.

3.1.4 Synthese von Iodlevoglucosan (40)

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 1,6-Anhyozuckern ist die Aktivierung der Doppelbindung von D-Glucal durch Iod. Der Mechanismus verläuft über die Stannylierung der Hydroxygruppen an C-6 und C-3 mit polaren Lösungsmitteln.^[47] Diese Zwischenstufe kann nur entstehen, wenn die Hydroxygruppen axial sind. Die Komplexierung fixiert die D-Glucal in der sog. ⁵H₄ (D) Konformation **39**. Unter Zugabe von Iod, das aus sterischen und elektronischen Gründen von der Unterseite der Doppelbindung addiert, öffnet ein nucleophiler Angriff des Sauerstoffs an C-6 den Ring und bildet die Anhydrobrücke (Schema 3.7).^[48,49,50]



Schema 3.7 : Bildung von Iodlevoglucosan aus D-Glucal:^[48] a) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, 0.8 Äq., Molsieb, MeCN, 6 h, Rückfluss; dann I_2 , 1.5 Äq., 4 h, 68 %.

3.1.5 Levoglucosan aus Pyrolyse

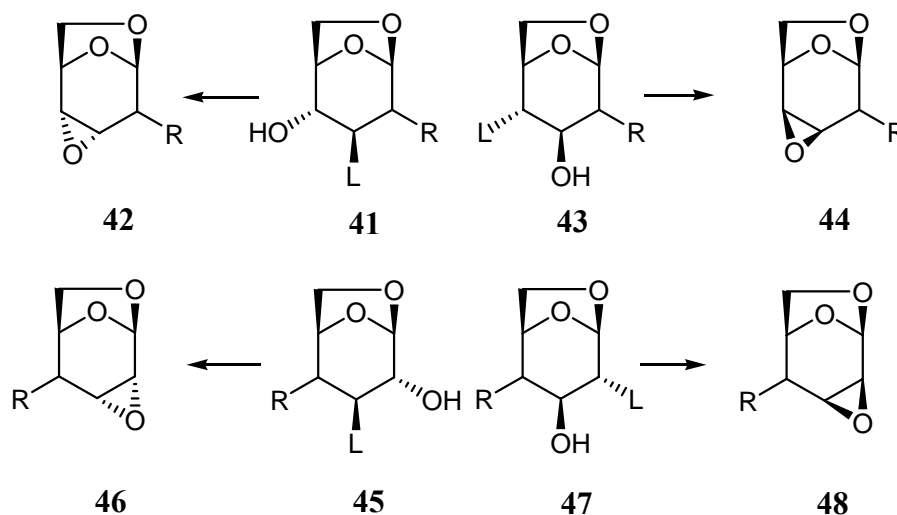
Levoglucosan kann mit unterschiedlichen Methoden hergestellt werden. Das wichtigste Verfahren ist die Pyrolyse von Stärke oder Cellulose bei vermindertem Druck. Dieses Verfahren wurde von PICTET und SARASIN^[41] angewendet um 1,6-Anhydrozucker (**8**) herzustellen. Die Pyrolyse der Stärke und Cellulose bietet eine einfache und billige Methode zur Herstellung von 1,6-Anhydrozucker, deren Ausbeute akzeptabel ist (etwa 30 %). Für diese Arbeit wurde Levoglucosan benutzt, das durch Pyrolyse hergestellt wurde. Aufgrund der verbesserten Technik, die von der Arbeitsgruppe DOBBELE aus Lettland angewandt wurde, konnten DOBBELE und MEIER mit Hilfe der Pyrolyse das Levoglucosan im Hundertgramm-Maßstab herstellen. Dabei spielt das eingesetzte Material eine entscheidende Rolle für die erzielten Ausbeuten. Aus mikrokristalliner Cellulose liegt die Ausbeute bei 40 %; für Holz bei 18 % und für Zeitungspapier bei 22 %.^[51,52,53]

3.2 Grundlagen für Anwendung des Levoglucosan als Startmaterial

Um Levoglucosan als Startmaterial für verzweigte Fragmente wie Methyl-Hydroxy-Methyl, Methyl-Desoxy-Hydroxy, Methyl-Hydroxy-Desoxy und andere mögliche Derivate zu benutzen, müssen einige Regeln befolgt werden, die im Folgenden erläutert werden.

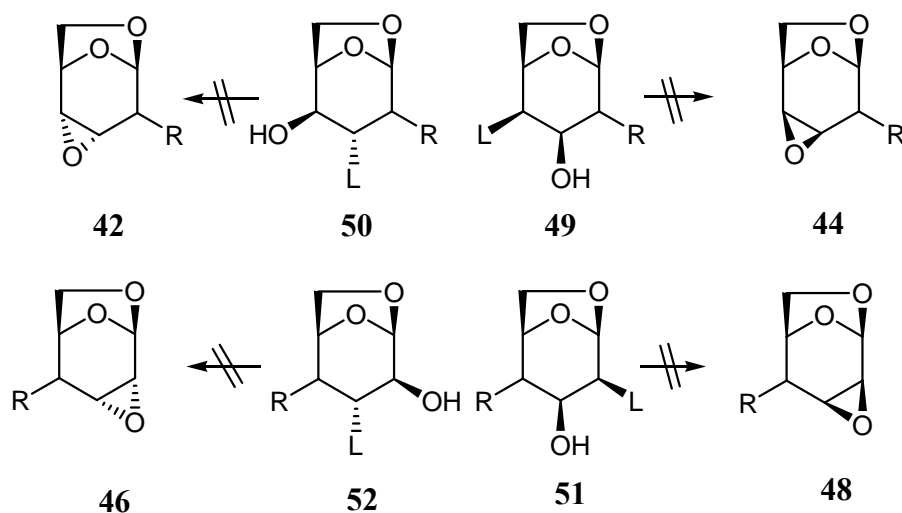
3.2.1 Herstellung der Epoxide

Epoxide sind aus chemischer Sicht aufgrund ihrer Reaktivität sehr wichtig für organische Synthesen. Aufgrund der in einem Dreiring herrschenden Ringspannung sind Epoxide instabil. Wegen ihrer Ringspannung können Sie mit einer Vielzahl von nucleophilen Reagenzien unter Ringöffnung reagieren. Die Eigenschaften und Reaktionen der Epoxide in 1,6-Anhydrozuckern wurden intensiv von ČERNÝ^[35,54,55] erforscht. Deshalb werden sie nach seinem Namen auch als „Černý-Epoxide“ bezeichnet. Die Epoxide in 1,6-Anhydrozucker werden im basischen Milieu gebildet, wenn die Abgangsgruppe und die benachbarte Hydroxygruppe axial angeordnet sind. Aufgrund dieser Einschränkung sind die Möglichkeiten für die Bildung von Epoxiden aus 1,6-Anhydrozucker nur auf vier mögliche Isomere beschränkt. Die Epoxide können über der Ringebene (**44** und **48**) oder unter der Ringebene (**42** und **46**) angeordnet sein und sind zwischen C-2 und C-3 (**46** und **48**) oder C-3 und C-4 (**42** und **44**) möglich (Schema 3.8).



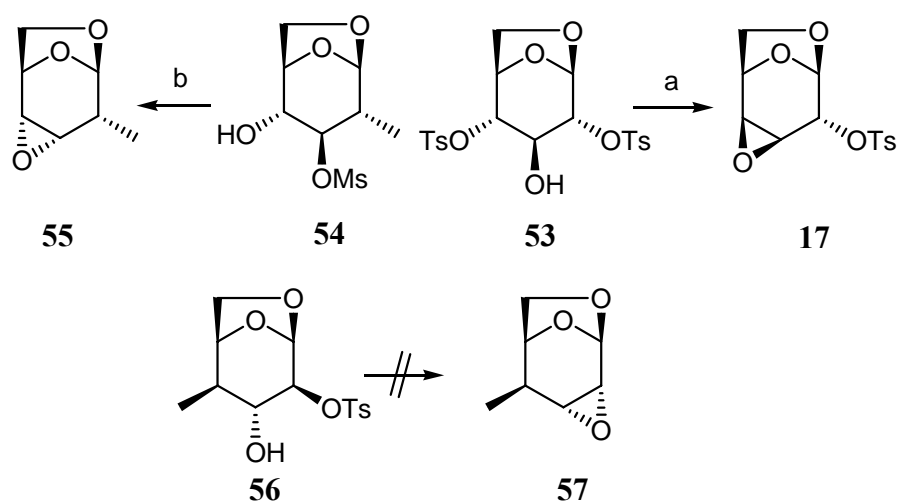
Schema 3.8: Herstellung der möglichen Epoxide aus 1,6-Anhydrozuckern

Es gilt also, dass keine Epoxide aus 1,6-Anhydrozucker gebildet werden können, wenn die Hydroxygruppe und die Abgangsgruppe in einer ungünstigen Anordnung vorliegen (axial-äquatorial oder bisäquatorial). Bis jetzt wurde keine Ausnahme von dieser Regel beobachtet (Schema 3.9).



Schema 3.9: Ungünstige Anordnungen für die Bildung von Epoxiden

Wie bereits oben bei der Herstellung der Epoxide erwähnt, werden Epoxide nur gebildet, wenn im 1,6-Anhydrozucker die Hydroxygruppe und die benachbarte Abgangsgruppe diaxial orientiert sind (wie z. B. in **53** und **54**). Die Epoxide **17** und **55** (über und unter der Ringebene angeordnet) könnten unter Austausch der Hydroxygruppe und der Abgangsgruppe hergestellt werden. Ein Versuch zur Herstellung des Epoxids **57** (zwischen C-2 und C-3) aus **56** wird scheitern,^[33] weil die Hydroxygruppe und Abgangsgruppe in ungünstiger Anordnung (diäquatorial) vorliegen (Schema 3.10).



Schema 3.10: Beispiele zur Epoxidherstellung

3.2.2 Öffnung der Epoxide

Die Öffnung von Epoxiden kann sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen geschehen. Die Ringöffnung läuft regio- und stereoselektiv nach einem wohl definierten Mechanismus (s. u.). In der Literatur sind die Eigenschaften und die Reaktionen der Epoxide in mehreren Arbeiten sehr gut untersucht. Bedingt durch ihre Struktur lassen Epoxide sich nach der Fürst-Plattner-Regel^[56] öffnen, von der es nur wenige Ausnahmen gibt. Diese Regel bezieht sich auf die Vorzugsrichtung aller nucleophilen Ringöffnungen von beliebigen „cyclohex-anellierten“ Dreiring-heterocyclen. Unter der Voraussetzung kinetischer Reaktionskontrolle ist die Regioselektivität bevorzugt, bei der primär zwei *trans*-diaxial angeordnete Gruppen mit Nucleophil und Hydroxygruppe in einer Cyclohexan-Sesselkonformation entstehen.

Fürst-Plattner-Regel:

Das Nucleophil greift an demjenigen C-Atom an, bei dem der Angriff zu einer Sesselkonformation führt, in der sowohl die C-Nu-Bindung als auch die verbleibende C-OH-Bindung axial orientiert sind. Bei der umgekehrten Regioselektivität entstünde als primäres Ringöffnungsprodukt ein Cyclohexan-Twistwannen-Konformer, das erheblich gespannter und dessen Bildung deshalb kinetisch benachteiligt ist (siehe Abb. 3.1).^[57]

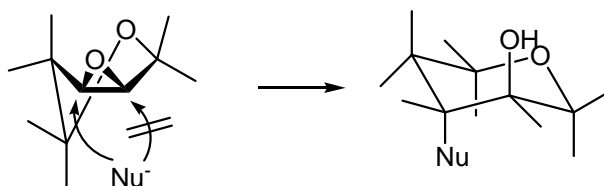
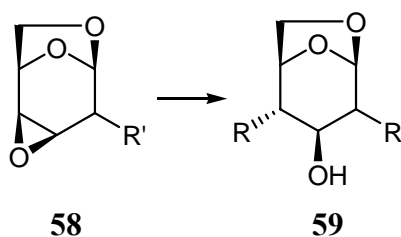


Abb. 3.1: Diastereo- und regioselektive Öffnung von Epoxiden

Durch die Öffnung von Epoxiden mit verschiedenen Reagenzien können zahlreiche Derivate mit verschiedenen Resten hergestellt werden (R = Amino-, Desoxy-, Halogen-, Thio-, Ether-, Ester- oder C-C Verknüpfung) (Schema 3.11).^[54,55]

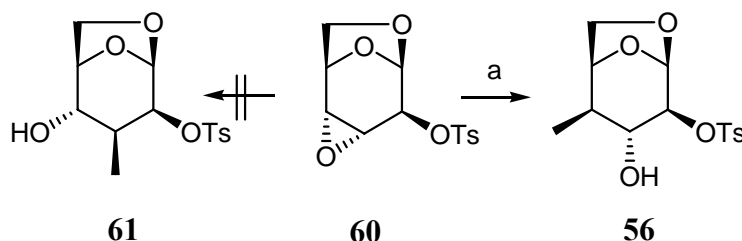


Schema 3.11: Mögliche Derivate durch Öffnung des Epoxids

Die nucleophilen Öffnungen verlaufen mit wenigen Ausnahmen nach der Fürst-Plattner Regel. Ausnahmen, die nicht der Fürst-Plattner-Regel unterliegen, basieren auf zwei Annahmen:

- Harte Nucleophile öffnen ausschließlich *trans*-diaxial, weiche hingegen gelegentlich äquatorial.^[35,55,58,59]
- ČERNÝ unterscheidet dabei zwischen polaren und sterisch kontrollierten Öffnungsreaktionen.^[35]

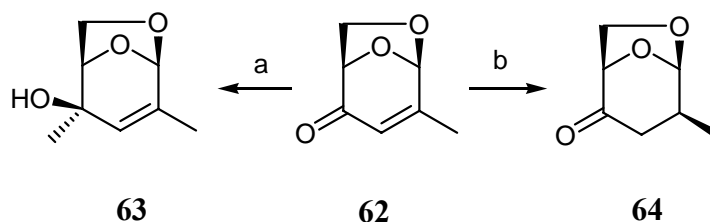
Ein Beispiel ist die Behandlung Epoxid **60** in Gegenwart katalytischer Mengen an Kupfer(I)iodid mit Methylmagnesiumchlorid (Schema 3.12).^[33]



Schema 3.12: Öffnung von Epoxid **60** zum äquatorialen Produkt **56**.^[33] a) MeMgCl (4 Äq.), CuI (15 mol%), THF, 40 °C, 12 h, 89 %, 100 % de.

3.2.3 Anhydrobrücke und Stereoselektivität

Wie im ersten Kapitel erklärt, steigert die Anhydrobrücke die Stereoselektivität. Durch die effektive Abschirmung der Ringoberseite im Vergleich zur Unterseite erfolgt der Angriff meist von der Unterseite, was zu reinen Diastereomeren führt (Schema 3.13).^[33]



Schema 3.13: Stereoselektivität durch der Anhydrobrücke:^[33] a) MeMgCl (1.2 Äq.), THF, -76 °C bis RT, 98 %, 100 % de; b) Pd / C (10 % Pd), H₂, MeOH, 2 h, 94 %, 100 % de.

3.3 Synthese von bekannten Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden

Wie in der Aufgabenstellung beschrieben, sollten unterschiedlichste Substitutionsmuster an C-2, C-3 und C-4 vor allem C-Verzweigungen der 1,6-Anhydrozucker hergestellt werden. In der Literatur sind bis jetzt nur drei Triaden von den 8 möglichen Isomeren der Abfolge Methyl-Hydroxy-Methyl bekannt (Abb. 3.2).^[18,60,61,62]

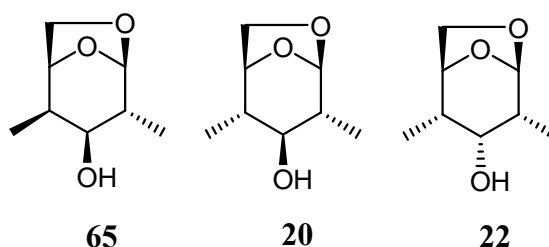
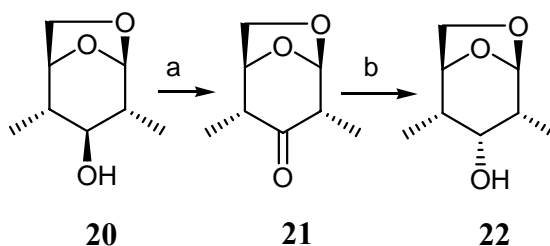


Abb. 3.2: Die drei bekannten Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden^[63, 64,65]

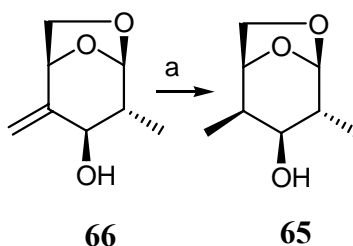
In den letzten Jahren wurden diese drei Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden,^[66,67,68,69] die häufig in Polyketiden vorkommen, durch die synthetischen Arbeiten stereoselektiv aus 1,6-Anhydrozuckern erzeugt. Sie wurden meist mit Hilfe der Černý-Epoxide hergestellt. Die Triade **22** wurde als reines Diastereomer aus der Verbindung **20** durch Oxidation und stereoselektive Reduktion mit Lithiumtrimethoxyaluminumhydrid (*Clean reduction*) gebildet.^[38] Die Gründe für diese Stereoselektivität sind:

- Die Reduktion verläuft langsamer als mit Lithiumaluminiumhydrid.
- Zusätzlich ist die Unterseite wegen der beiden Methylgruppen stärker abgeschirmt (Schema 3.14).



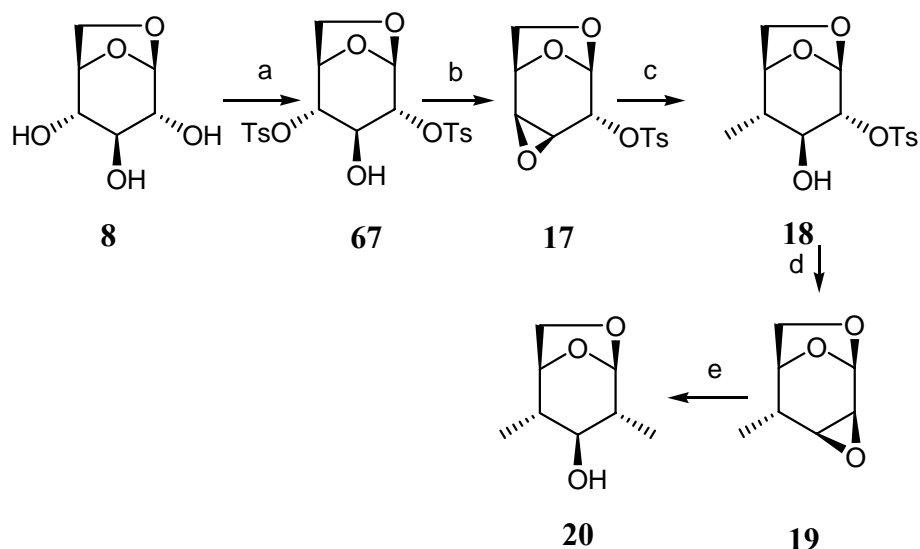
Schema 3.14: Stereoselektive Reduktion.^[38] a) PDC, MS 3AP, CH₂Cl₂, RT, 3 h; b) LiAl(OMe)₃H, THF, 0 °C, 1.5 h, 97 % 100 % ds.

Die Triade **65** wurde durch die Hydrierung von **66** mit Cp₂Zr(H)Cl (*Schwartz Reagenz*) hergestellt. Die Reaktion führte unter thermodynamischer Kontrolle zu einem Diastereomerengemisch des *galacto* Isomeren **65** und dem *gluco* Isomeren **20** in Verhältnis 12:1 (Schema 3.15).^[70,71]



Schema 3.15: Hydrierung von **66** mit dem Schwartz-Reagenz.^[70] a) Cp₂Zr(H)Cl, Benzene, Rückfluss, 15 min, HCl, RT.

Die Synthese des *syn*-Dimethyl-Derivates **20** lässt sich hingegen bequem und stereoselektiv in fünf Stufen aus 1,6-Anhydrozuckern mit Hilfe der Černý-Epoxide erzeugen. Diese Triade wurde auch in unserer Arbeitsgruppe reproduziert, um weitere wichtige Transformationen wie die Öffnung der Anhydrobrücke mit unterschiedlichen Reagenzien durchzuführen (Schema 3.16).^[72,73,74]



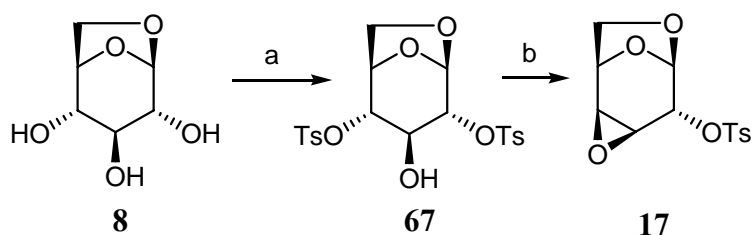
Schema 3.16: Herstellung des *syn*-Dimethylzuckers **20**.^[72,73,74] a) TsCl (2.2 Äq.), Pyridin / Aceton 1 : 1, 2 h, 71 %; b) NaOMe (2 Äq.), MeOH, 4 h, 96 %; c) MeMgCl (4 Äq.), CuCl (kat.), THF, 12 h, Rückfluss, 72 %; d) NaH, THF, 91 %; e) MeMgCl (4 Äq.), CuI (kat.), 12 h, 67 %.

Ein Weg zur Triade **22** ist ausgehend von Levoglucosan (**8**) möglich. Das Levoglucosan existiert in wässriger Lösung in der Sesselkonformation, in der alle Hydroxygruppen die axiale Position einnehmen. Unter der Voraussetzung, dass bei der Tosylierung das Levoglucosan aus der Sesselkonformation heraus reagiert, lässt sich auf Grund der sterischen Verhältnisse im Molekül die bevorzugte Substitution der Hydroxygruppen an den Kohlenstoffatomen C-2 und C-4 voraussagen:

Die Hydroxygruppe an C-3 wird nicht tosyliert, da sie durch den überbrückenden Fünfring sterisch abgeschirmt ist.

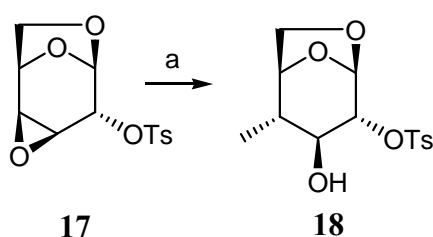
Zur Herstellung des Ditosylats **67** wurde Levoglucosan (**8**) mit überschüssigem Tosylchlorid (1.1-1.2 Äq.) bei Raumtemperatur in Aceton und trockenem Pyridin umgesetzt. Das Rohprodukt des Ditosylats **67** konnte direkt zur weiteren Synthese eingesetzt werden. Die Ausbeute war 20 % Tritosylderivat und 80 % Ditosylat **67**.^[75]

Zur Synthese des Černý-Epoxids **17** wurde das Rohprodukt **67** in Chloroform gelöst und Natriummethanolat in Methanol (als Base) langsam zugetropft. Das Epoxid **17** konnte säulenchromatographisch leicht von dem Tritosylderivat abgetrennt werden. Die isolierte Ausbeute lag bei 71 % (Schema 3.17).^[67]



Schema 3.17: Herstellung von **17** über das Bistosylderivat **67**.^[67,75] a) TsCl (2.6 Äq.), Pyridin / Aceton 1 : 1, 2 h, 71 %; b) NaOMe (2 Äq.), MeOH, 4 h, 96 %.

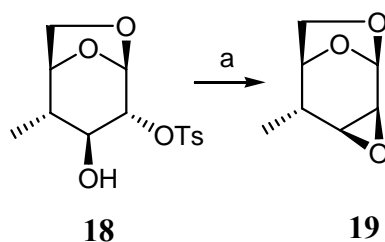
Der Versuch wurde nach einer Vorschrift von FRASER-REID durchgeführt, wobei die Reaktion in THF und unter Schutzgas erfolgte.^[67] Die Öffnung des Epoxids **17** wurde mit dem Grignardreagenz in THF bei einer Katalysatormenge von 0.1 Äquivalenten Kupfer(I)iodid („Normant Cuprat“)^[76] bei $-44\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt und zeigte nach Aufarbeitung eine Ausbeute von 72 %. Bei Verwendung von Methylmagnesiumchlorid mit Kupfer(I)bromid als Katalysator gab es dagegen eine schlechtere Ausbeute von 55 %. Zusätzlich war der Einfluss der Temperatur auf die Ausbeute bei dieser Reaktion von Bedeutung, wobei bei Raumtemperatur die Ausbeute geringer war und die Reaktion schneller als der Versuch bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ verlief (Schema 3.18).



Schema 3.18: Herstellung von **18**.^[67] a) MeMgCl (4 Äq.), CuI (kat.), THF, 12 h, Rückfluss, 72 %.

Das Epoxid **19** wurde nach der gleichen Methode wie das Epoxid **17** hergestellt. Die Hydroxygruppe, die sich antiperiplanar zu der einzigen benachbarten Tosylgruppe orientieren kann, reagierte im basischen Milieu unter Bildung des Epoxids **19**. In einem ersten Versuch wurde Natriummethanolat in trockenem Methanol und Chloroform gelöst und zu einer Lösung des Tosylats **18** gegeben. Die Reaktion erfolgt glatt in einer

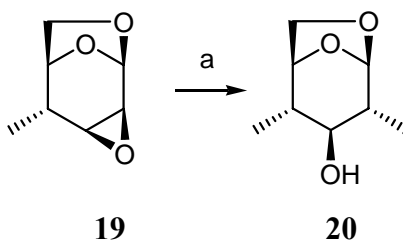
Ausbeute von 80 % und das Produkt wurde als farbloses Harz erhalten (Schema 3.19).^[77]



Schema 3.19: Herstellung von Epoxid **19**:^[77] a) NaOMe, CH₂Cl₂, 4 h, RT, 80 %.

Ein weiterer Versuch wurde mit Natriumhydrid als Base durchgeführt. Dazu wurde das Tosylat **18** in THF gelöst und 1.5 Äquivalente Natriumhydrid (60 % in Öl) wurden portionsweise bei 0 °C zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur bildete sich das Epoxid **19** in quantitativer Ausbeute. Aufgrund der starken Basizität des Natriumhydrids war diese Methode schneller und lieferte eine bessere Ausbeute 96 %.^[78]

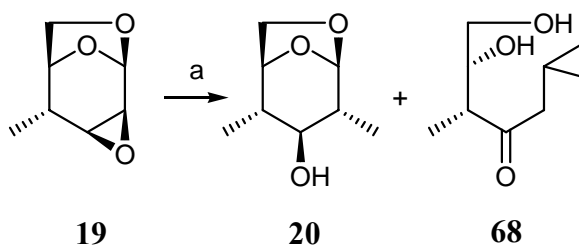
Zur Öffnung des Epoxids **19** wurden zwei Reaktionen durchgeführt. Im ersten Versuch diente das Gilman Cuprat Me₂CuLi als C-Nucleophil. Das Epoxid **19** sollte mit Kupfer(I)iodid und Methyllithium behandelt werden, um die Dimethylverbindung **20** herzustellen. Dazu wurde **19** in Diethylether gelöst und 5 Äquivalente CuI und 10 Äquivalente MeLi bei -76 °C zugegeben. Danach wurde die Reaktion 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt **20** konnte nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 67 % isoliert werden (Schema 3.20).^[76,75]



Schema 3.20: Herstellung des *syn*-Dimethyl-anhydrozuckers **20**:^[76] a) CuI (5 Äq), MeLi (10 Äq), Et₂O / THF, -76 °C bis RT, 12 h, 67 %.

Der zweite Versuch sollte mit einem Normant Cuprat durchgeführt werden. Die Ummetallierung wird mit katalytischen Mengen an CuI durchgeführt. Der Versuch wurde nach der Vorschrift von FRASER-REID^[78] durchgeführt. Die Reaktion mit Methylmagnesiumchlorid in THF mit 0.2 Äquivalenten Kupfer(I)iodid zeigte nach 12 Stunden die Bildung der Dimethylverbindung **20**, das nach der Aufarbeitung in einer Ausbeute von 60 % erhalten wurde.^[78]

In einem zweiten Versuch zur Herstellung des Dimethyl-Produkts **20** wurde der Einsatz von Cyano-Gilman Cupraten^[33] getestet, um die Zeit zu verkürzen und die Ausbeute zu verbessern. Cyano-Gilman Cuprate werden auch als „higher order cuprates“ oder „Lipshutz Cuprat“ bezeichnet. Sie zeigen meist eine höhere Reaktivität als die Normant Cuprate. Daher wurde CuCN (6 Äq) in absolutem Diethylether suspendiert und bei -76 °C mit MeLi (12 Äq.) versetzt. Danach wurde die Mischung kurz auf 0 °C erwärmt und gerührt, bis eine gelbe Flüssigkeit entstand. Dann wurde das Epoxid **19** in absolutem THF gelöst und bei -76 °C zur zuvor hergestellten Cuprat-Lösung gegeben. Nach einer Stunde wurde der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt, und mittels DC bis zum vollständigen Umsatz (2 h) kontrolliert. Zur Aufarbeitung der Reaktion wurde zur Hydrolyse mit Wasser versetzt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung gerührt. Die Reaktion lieferte unerwartet zwei polare Produkte. Das Hauptprodukt **68** konnte nach Reinigung an Kieselgel in einer Ausbeute von 63 % isoliert werden. Das Nebenprodukt wurde als die Dimethylverbindung **20** identifiziert und in einer Ausbeute von 31 % isoliert (Schema 3.21).

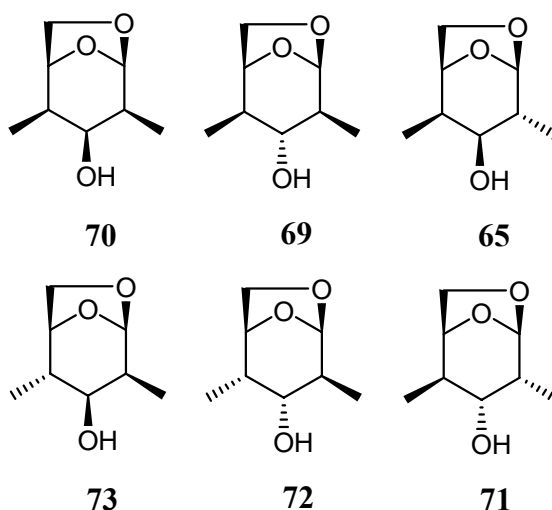


Schema 3.21: Umsetzung von **19** mit einem Cyano-Gilman Cuprat:^[33] a) CuCN (6 Äq), MeLi (12 Äq.), Et₂O / THF, -78 °C bis 0 °C, 2 h RT, **68**, 63%, **20**, 31 %.

Die Auswertung des ^{13}C -NMR Spektrum für **68** zeigte dabei neun Kohlenstoffatome: ein tertiäres Kohlenstoffatom an C-1 war bei 101 ppm ist jetzt zu 48 ppm verschoben. Weiter war ein quartäres Kohlenstoffatom an C-3 bei 215 ppm, ein sekundäres Kohlenstoffatom an C-2 bei 51 ppm und zwei primäre Kohlenstoffatome an C-1 sind bei 22.4 ppm und 22.5 ppm zu beobachten.

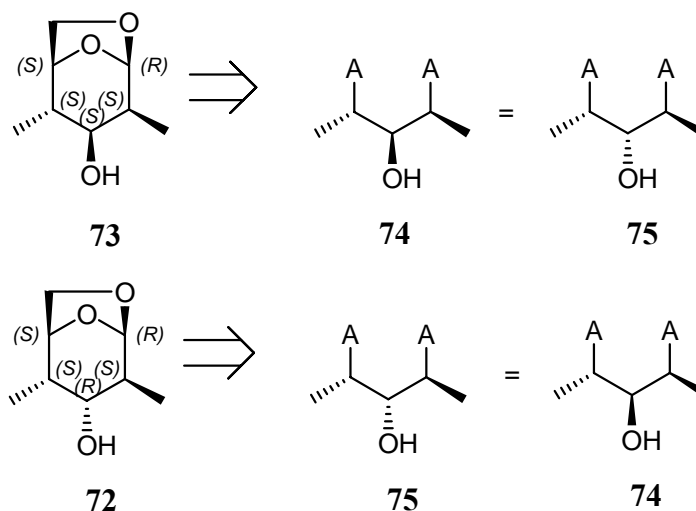
3.4 Herstellung weiterer Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden

Wie bereits in Abschnitt 3.3 aufgeführt, wurden in der Literatur bisher nur drei Triaden beschrieben. Zwei von ihnen, **20** und **22**^[38] wurden als reine Isomere synthetisiert. Ob das Levoglucosan (**8**) auch als Ausgangsmaterial für andere Triade geeignet ist, muss noch geprüft werden (Schema 3.22).



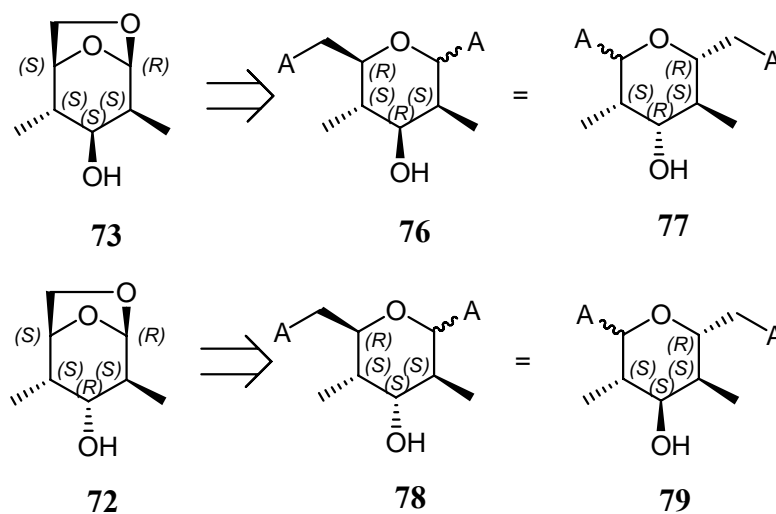
Schema 3.22: Mögliche Isomere der Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden

Die Bemühungen zur Herstellung aller acht theoretisch möglichen Isomere hängt von der Existenz lohnender Zielmolekülen ab. Man kann ferner zwischen offenkettigen und den cyclischen Pyranring Bausteinen unterscheiden. Bei offenkettigen Fragmenten werden die synthetischen Bemühungen nur auf 4 Triaden konzentriert. In Schema 3.23 sind die Triaden **73** und **72** in der Stereochemie unterscheidbar, aber bei den entsprechenden offenkettigen Fragmenten gibt es keinen Unterschied mehr. Nach Drehung des Fragments **74** um 180 Grad geht es in das Fragment **75** über. Bei den anderen Triaden gilt das gleiche Symmetrie-Prinzip.



Schema 3.23: Offenkettige Bausteine aus **72** und **73**

Bei Öffnung der Anhydrobrücke bleiben die Triaden **76** und **78** verschieden, weil sie mehr als drei Stereozentren haben. Schema 3.24 zeigt, dass Fragment **77** und **79** nicht identisch sind.



Schema 3.24: Unterschiedlich substituierte Pyranringe **76** und **78**

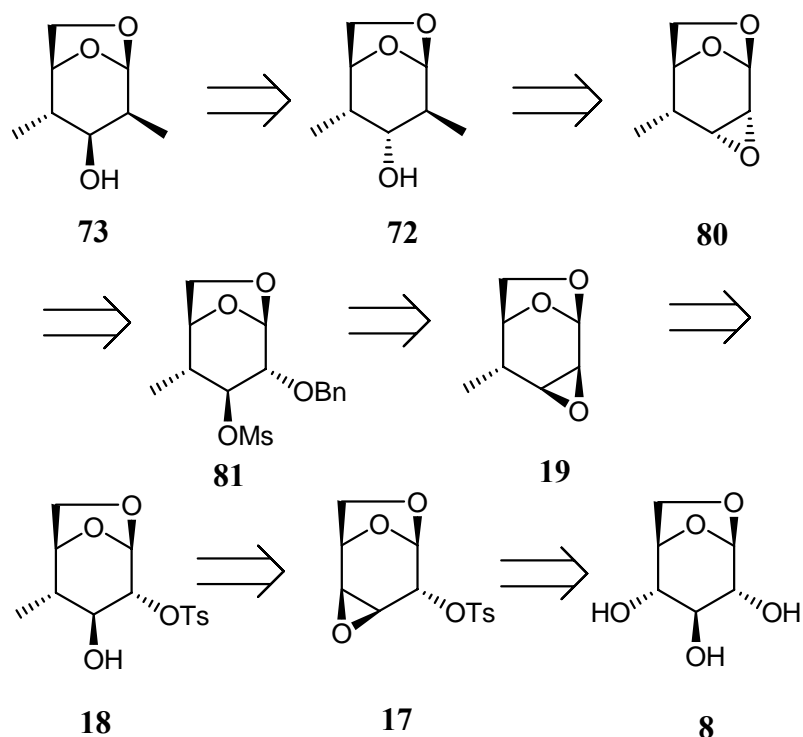
3.4.1 Strategiesynthese

Die Strategiesynthesen beruhen auf der oben genannten Grundlage, dass aus Levoglucosan (**8**) die Triaden erhalten werden können. Um diese Hypothese zu untersuchen, sind zwei Retrosynthesen durchgedacht worden. Durch diese

retrosynthetischen Analysen ist die Synthese von acht Triaden möglich. Die Planung basiert auf der Herstellung der Černý-Epoxide und nachfolgender Öffnung dieser Epoxide. Es ist dabei ein Ziel, nur diastereomerenreine Produkte herzustellen.

3.4.2 Retrosynthese von Triaden 73, 72, 71 und 65

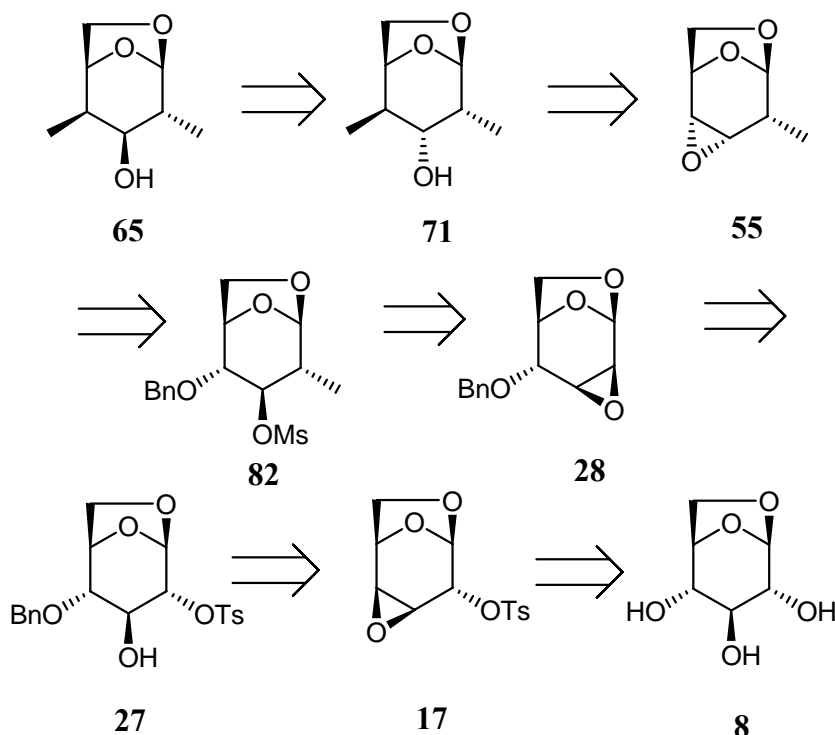
Bei der Oxidation und der nachfolgenden selektiven Reduktion des Alkohols **72** mit stark gehinderten Reduktionsreagentien wird der Alkohol **73** als isomerenreines Produkt erwartet, weil die Hinderung von der Unterseite gering ist, da die axiale Methylgruppe an C-4 fehlt. Die Öffnung des Epoxids **80** könnte durch weiche Nucleophile wie MeMgCl erfolgen. Epoxid **80** wird durch Debenzylierung von **81** und mit Basen hergestellt, weil die Abgangsgruppe (hier Mesyl-) und die Hydroxygruppe beide axial angeordnet sind. Das Epoxid **17** wird aus Levoglucosan (**8**) wie im Schema 3.17 gezeigt hergestellt.



Schema 3.25: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese der Triaden **72** und **73**

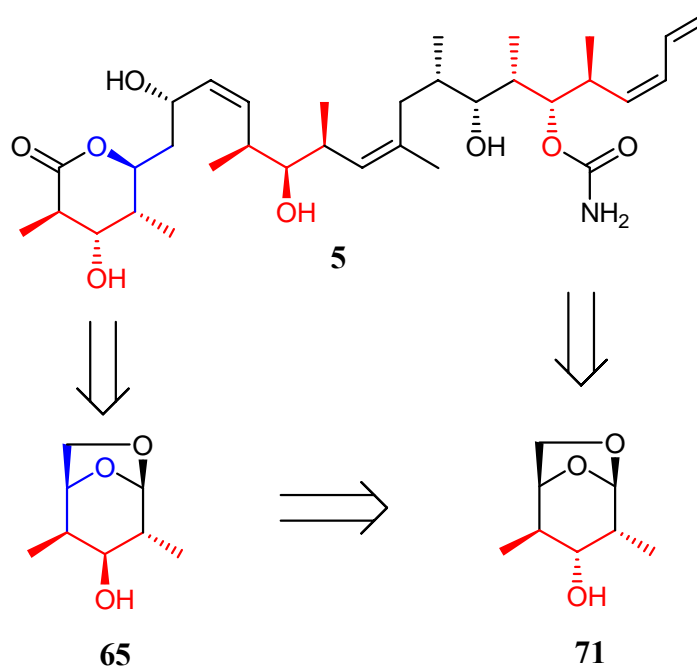
Nach der gleichen Methode sollen auch die beiden Methyl-Hydroxy-Methyl-Triaden **65** und **71** hergestellt werden. Das Epoxid **27** wird mit Benzylalkohol umgesetzt und dann weiter zum Epoxid **28** mit einer Base cyclisiert. Das Epoxid **55** wird nach Mesylierung,

Debenzylierung und nach Aufarbeitung in basischem Milieu erhalten. Die Öffnung des Epoxids **55** erfolgt mit weichen Nucleophilen. Der Alkohol **71** wird oxidiert und reduziert, um die Triade **65** herzustellen (Schema 3.26).



Schema 3.26: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese den Triaden **65** und **71**

In dieser Arbeit wird die Anwendung der Grundlagen getestet, die in der Retrosynthese vorgestellt wurden. Wie die erwünschten Triaden tatsächlich synthetisiert wurden, wird im nächsten Abschnitt diskutiert. Als Beispiel wird Verbindung **71** herangezogen. Der Baustein **71** sollte für den Aufbau der Stereozentren des Zielmoleküls verwendet werden. Die Analyse der Transformation von **71** zum Aufbau von Discodermolid ist in Schema 3.27 gezeigt. Das Zielmolekül hat 13 Stereozentren. Nach dieser Analyse könnten 9 der Stereozentren aus **71** hergestellt werden. Beim Aufbau von Discodermolid aus **71** und **65** könnten bis zu 10 Stereozentren und ein Pyranring aufgebaut werden.



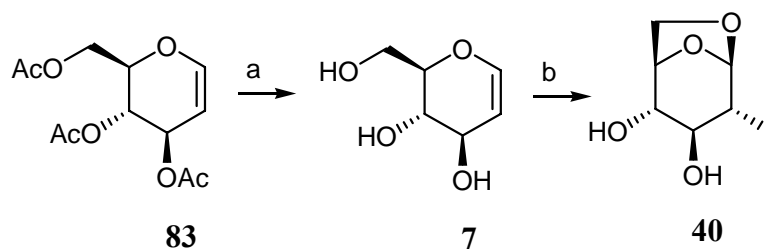
Schema 3.27: Mögliche Nutzung chiraler Zentren aus **71** und **65** in Discodermolid

3.5 Syntheseplanung

Zu der Synthese der Verbindung **71** wurden zwei parallele Reaktionswege ausgearbeitet. Als Startmaterial diente Levoglucosan (**8**) und auch D-Glucal (**7**). Trotz der unterschiedlichen Ausgangsmaterialien waren die Schlüsselschritte in beiden Synthesen ähnlich.

3.5.1 Synthese ausgehend von D-Glucal (**7**)

Als Startmaterial wurde ein geschütztes Glucal ausgewählt. Diese Verbindung ist kommerziell erhältlich und sollte auf kurzem Weg zur gesuchten Verbindung führen. Zur Deacetylierung von **83** zum ungeschützten D-Glucal (**7**) wurde die Methode von ZEMPLÉN^[78] angewendet. Dazu wurde das Tri-*O*-acetylglucal (**83**) in Methanol mit Natriummethanolat behandelt und durch Transesterifizierung verseift. Der pH-Wert nach der Reaktion musste sehr genau auf pH = 7 eingestellt werden. Die Umsetzung erfolgte glatt in einer Ausbeute von 94 % (Schema 3.28).



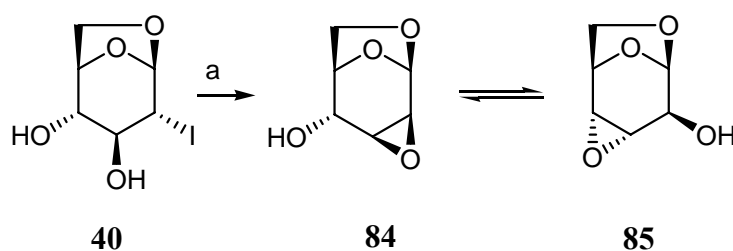
Schema 3.28: Herstellung des Iodlevoglucosans.^[38,48,49] (**40**) aus D-Glucal (**7**): a) MeOH, MeONa, RT, 1 h, 94 %; b) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, (0.8 Åq.), Molsieb, MeCN, 6 h, Rückfluss; dann I_2 , (1.5 Åq.), 4 h, 68 %.

Zur Synthese des Iodlevoglucosans (**40**) wurde D-Glucal (**7**) zunächst in absolutem Acetonitril und getrocknetem Molsieb (4 Å) gelöst und anschließend 0.8 Åq Tributylzinnoxid (TBTO) hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückfluss durchgeführt. Das Verfolgen des Reaktionsverlaufes per Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung der stannylierten Verbindung. Nach 6 Stunden wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und portionsweise mit Iod umgesetzt, wobei nach vollständigem Umsatz (4 h) das gewünschte Derivat **40** gebildet wurde. Anstatt der üblichen wässrigen Aufarbeitung wurde die Reaktion zunächst filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer fast bis zum Trocknen abgedampft und der Rückstand mit wässriger Thiosulfat-Lösung aufgenommen. Thiosulfat-Lösung wurde mit Petrolether extrahiert, um die Zinnverbindungen zu entfernen. Nach der Phasentrennung und Entsorgung der Petrolether-Phase war aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Iodlevoglucosans **40** eine mehrfache Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat nötig. Anschließende säulenchromatographische Reinigung lieferte die Verbindung **40** als Feststoff in 68 %iger Ausbeute (Schema 3.28).^[48,49]

Zur Herstellung des TBDMS-geschützten *gluco*-Produkts **88** wurde zuerst der Syntheseweg über 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**84**) aus Iodlevoglucosan (**40**) analysiert, weil das Iodlevoglucosan (**40**) durch die *trans*-diaxiale Anordnung der Abgangsgruppe (Iod) an C-2 und der freien Hydroxygruppe an C-3 die nötigen Voraussetzungen zur Bildung von Epoxid **84** erfüllte.^[33]

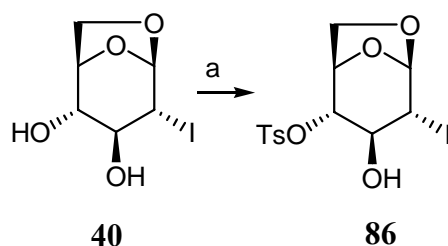
Es ist aber bekannt, dass die 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-*manno*-pyranose (**84**) unter basischen Bedingungen nicht stabil ist. Unter diesen Bedingungen tritt eine

intramolekulare Wanderung der Epoxidgruppe ein (Payne-Umlagerung)^[79,80]. Dieser Prozess ist reversibel, wobei das Gleichgewicht auf der Seite des Epoxids **85** liegt. Um eine Payne-Umlagerung zu vermeiden, musste das Iodlevoglucosan an C-4 geschützt werden. Auf diese Weise wird die zum Epoxid *trans* stehende Hydroxygruppe fixiert und die Umlagerung kann nicht stattfinden (Schema 3.29).^[81]



Schema 3.29: Payne-Umlagerung.^[81] a) NaOMe, 4 Äq., CH₂Cl₂, 12 h, 87 %.

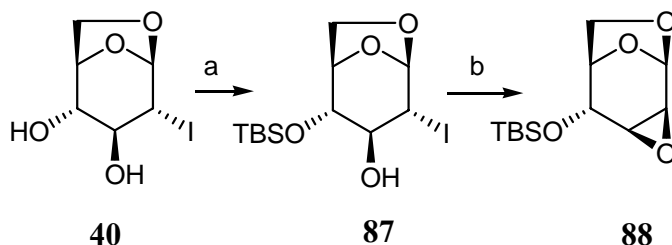
Zu Beginn soll die Hydroxygruppe in Iodlevoglucosan selektiv an C-4 geschützt werden. Die beiden Hydroxygruppen an C-3 und C-4 sind sekundäre Alkohole und axial angeordnet. Deshalb lässt sich die Reaktivität der beiden Hydroxygruppen schwierig unterscheiden. Im Einklang mit der Stereochemie wurde nachgewiesen, dass bei Tosylierung des Levoglucosans (**8**) die Hydroxygruppen an C-2 und C-4 tosyliert wurden. Auch die Hydroxygruppe an C-4 kann selektiv tosyliert werden. Die Selektivität bei der Tosylierung an C-2 und C-4 beruht darauf, dass die Hydroxygruppe an C-3 durch den überbrückenden Fünfring sterisch abgeschirmt ist (Schema 3.30).^[33]



Schema 3.30: Selektive Tosylierung von Iodlevoglucosan **40**.^[33] Et₃N, TsCl, DMAP, RT, 4 h, 88 %.

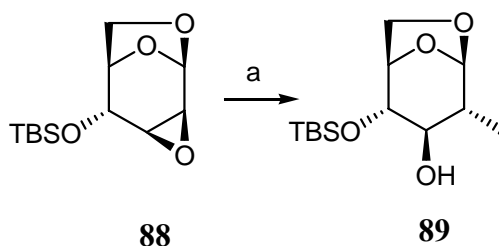
In diesem Fall wurde das tosylierte Produkt **86** für die gedankliche Analyse ausgewählt. Das Epoxid müsste bei Basenbehandlung auf der linken Seite des Moleküls gebildet werden. Das bedeutete aber mehr Syntheseschritte. Aus diesem Grund sollte die

Hydroxygruppe an C-4 mit sterisch anspruchsvollen Gruppen geschützt und gleichzeitig stabil in basischem Milieu sein. Eine geeignete Schutzgruppe ist z. B. das *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl), welche sehr raumerfüllend ist (Schema 3.31).^[33]



Schema 3.31: Herstellung von Epoxid **88** über den TBDMS-Ether **87**:^[33] a) Imidazol, TBDMSCl (1.1 Äq.), 0 °C, 4 h; b) NaH (3 Äq.), DMF, 0 °C, 2 h, 85 % zwei Stufen.

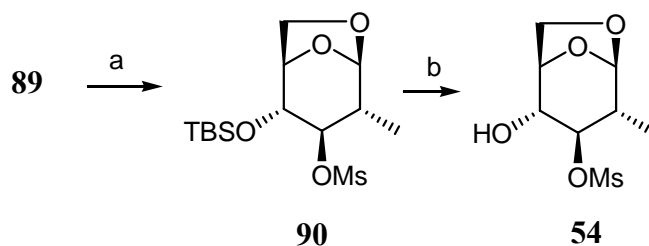
Bei der Ausführung der Synthese wurde der Schutz des Iodlevoglucosans (**40**) durch Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base bei 0 °C in absoluten DMF selektiv an C-4 durchgeführt. In der nächsten Stufe wurde nach vollständigem Umsatz Natriumhydrid (3 Äq.) zugegeben. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und anschließend extrahiert. Die säulenchromatographische Reinigung lieferte das TBDMS-geschützte *gluco*-Produkt **88** in 85 %iger Ausbeute (Schema 3.31).^[33]



Schema 3.32: Herstellung von TBDMS-geschütztem Methylderivat **89**:^[33] a) MeLi, CuI, THF / Et₂O, -78 °C bis RT, 2 h, 72 %.

Um die Methylgruppe an C-2 einführen zu können, wurde das geschützte *gluco*-Epoxid **88** analog wie für **19** beschrieben mit Methylolithium (4 Äq) und CuI (8 Äq) behandelt. Die Methylierung liefert wie vermutet selektiv das TBDMS-geschützte Methylderivat

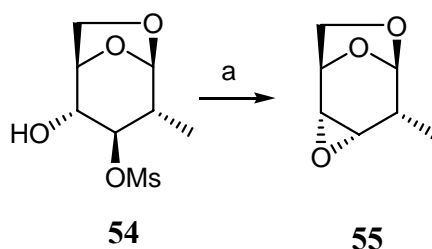
89. Nach Aufarbeitung konnte **89** in 72 %iger Ausbeute isoliert werden (Schema 3.32).^[33]



Schema 3.33: Herstellung des **54**:^[82,33] a) MsCl, Et₃N, DMAP, CHCl₃, 1 h, 93 %; b) TBAF (1.1 Äq.), THF, RT, 1 h, 81 %.

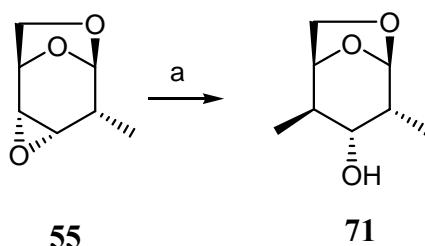
Um das Epoxid **55** zu bilden, musste die Hydroxygruppe an C-3 in eine bessere Abgangsgruppe übergeführt werden. Dafür bietet sich die Mesylatgruppe an. Die Mesylierung der Hydroxygruppe an Position C-3 erfolgte mit Mesylchlorid unter den üblichen Bedingungen mit Triethylamin als Base. Innerhalb einer Stunde und mit katalytischen Mengen an Dimethylaminopyridin (DMAP) verlief die Reaktion in Chloroform sehr rasch und die Ausbeute von **90** lag nach Aufarbeitung bei 93 %.^[82]

Der Alkohol **54** wurde aus dem TBSDM-Derivat **90** mit Hilfe von TBAF in THF hergestellt. Die Ausbeute lag bei 81 % (Schema 3.33).^[33]



Schema 3.34: Herstellung des **55**: a) NaH, THF, 78 %.

Analog zu **19** wurde auch das Epoxid **55** mit Natriumhydrid umgesetzt. Die Reaktion verlief glatt zu dem erwarteten Epoxid **55** in 78 %iger Ausbeute (Schema 3.34).

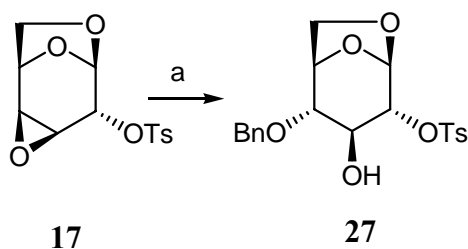


Schema 3.35: Herstellung des *trans*-Dimethylzuckers **71**: a) MeMgCl (4 Äq.), CuI 15 mol%), THF, 0 °C, 10 h, 62 %.

Die Öffnung des Epoxids **55** mit einer Grignard-Verbindung würde zum Methyl-Hydroxy-Methyl-Derivat führen. Die Selektivität dieser Öffnung wird durch den Ring der Brücke bestimmt. Daher wurde das Epoxid **55** in absoluten THF gelöst und bei –20 °C zu einer zuvor hergestellten Lösung, bestehend aus CuI und Methylmagnesiumchlorid, gegeben. Die Herstellung der Cuprat-Lösung erfolgte analog zur oben beschriebenen Weise, d.h. CuI (15 mol%) wurde in absolutem THF suspendiert und bei –20 °C mit Methylmagnesiumchlorid (4 Äq.) versetzt. Nach Zugabe des Epoxids **55** wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wurde per DC kontrolliert und die Bildung eines Produktes konnte beobachtet werden. Nach vollständigem Umsatz (10 h) lag das Produkt **71** vor. Die Aufarbeitung der Reaktion erfolgte durch Hydrolyse mit Wasser und Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung. Nach der Blaufärbung der wässrigen Phase wurden die entstandenen Salze abfiltriert und die wässrige Phase extrahiert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ergab ein farbloses Öl in 62 %iger Ausbeute (Schema 3.35).^[33,35,55]

3.5.2 Synthese ausgehend von Levoglucosan (**8**)

Die zweite Möglichkeit zur Herstellung von **71** beruhte auf der Möglichkeit einer direkten Anwendung des Levoglucosans als Ausgangsmaterial.

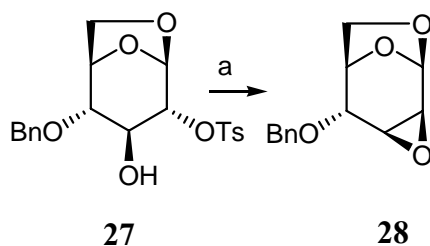


Schema 3.36: Öffnung des Epoxids **17** mit Benzylalkohol.^[83] a) BnOH (3 Äq.), BF₃·Et₂O, Benzen, 50 °C, 76 %.

Das Epoxid **17** wurde in analoger Weise wie oben beschrieben aus 2,4-Di-*O*-tosyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose (**67**) hergestellt. Der Grund für die Bildung des Epoxids auf der linken Seite des Moleküls liegt an der ungünstigen Wechselwirkung des Alkoxy-Intermediates an C-3 mit der Anhydrobrücke. Ebenso wichtig ist die höhere Reaktivität der Tosylgruppe an C-4 (Schema 3.36).^[82]

Um das Epoxid **55** zu bilden, mussten die Abgangsgruppe an C-3 und eine freie Hydroxygruppe an C-4 eingeführt werden (Schema 3.10). Daher wurde das Epoxid **17** mit Benzylalkohol und der Lewis-Säure Bortrifluorid-etherat eingesetzt. So konnte eine Schutzgruppe an C-4 eingebaut werden.

Die Reaktion wurde in Benzen mit drei Äquivalenten Benzylalkohol in Anwesenheit der Lewis-Säure BF₃·Et₂O durchgeführt und lieferte in guten Ausbeuten die geöffnete Verbindung **27** (Schema 3.36). Die Verwendung von BF₃·Et₂O erweist sich als vorteilhaft gegenüber schwächeren Säuren wie *p*-Toluolsulfonsäure, da eine bessere Aktivierung des Epoxids erfolgt. Das scheint aufgrund der verhältnismäßig schwachen Nucleophile von Benzylalkohol erforderlich. Das Versuchsergebnis verdeutlicht noch einmal, wie selektiv und schonend die Öffnung des Epoxids ist.^[82]

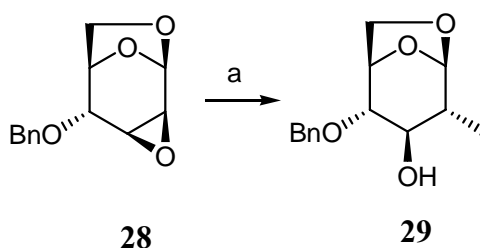


Schema 3.37: Herstellung des Epoxids **28**: a) NaH, THF, 80 %.

Die Verbindung **27** wurde mit Natriumhydrid umgesetzt; als Produkt wurde das Epoxid **28** in 80 %iger Ausbeute gebildet (Schema 3.37).

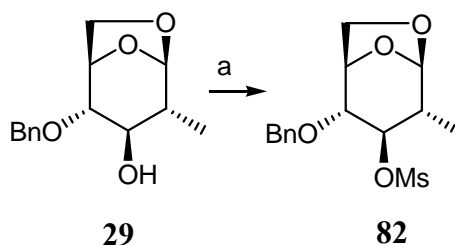
Die 1,6:2,3-Dianhydro-4-*O*-benzyl- β -D-glucopyranose (**28**) wurde bei der Umsetzung mit Methyllithium und Kupfer(I)iodid (Normant Cuprat) unter identischen Bedingungen umgesetzt. Wie zuvor lieferte schon ein erster Versuch das erwartete Produkt **29** in einer Ausbeute von 73 % (Schema 3.38).

Der Versuch mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ (Cyano-Gilman Cuprat) war auch erfolgreich und führte ebenfalls zum Produkt **29**. Die Produktbildung wurde nicht wie bei der Öffnung des Epoxids **19** von einem polaren Nebenprodukt begleitet.



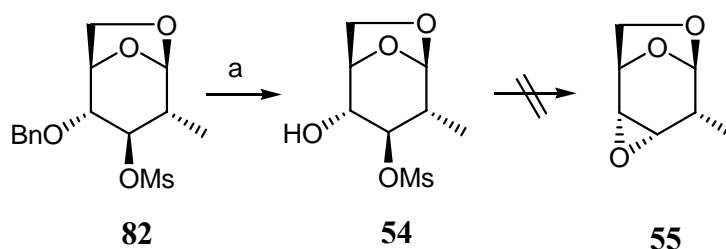
Schema 3.38: Herstellung **29** aus Epoxid **28**: a) MeLi (8 Äq), CuI (4 Äq), THF / Et₂O, -78 °C bis RT, 2 h, 73 %.

Die Mesylierung der Hydroxygruppe an C-3 wurde durchgeführt, um danach Epoxid **55** zu bilden. Die Reaktionsbedingungen waren die gleichen wie bei der Herstellung der Verbindung **90**. Die Ausbeute nach Aufarbeitung lag bei 83 % (Schema 3.39).^[82]



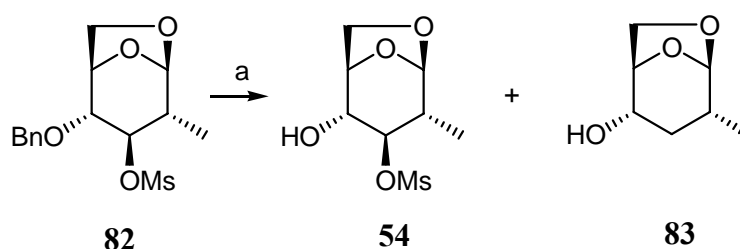
Schema 3.39: Herstellung **82**:^[82] a) MsCl, Et₃N, DMAP, CHCl₃, 1 h, 83 %.

In der Literatur findet sich eine Reihe von Methoden, die die Spaltung von Benzylethern beschreiben. Zur Debenzylierung wird oft die Birch-Reduktion benutzt.^[84] Durch Spaltung der Benzylgruppe würde an C-4 eine Hydroxygruppe frei, die in basischem Milieu (z. B. in flüssigem Ammoniak) weiter zum Epoxid **55** reagieren könnte. Auf diese Weise könnten zwei Syntheseschritte in einer Operation ablaufen (Schema 3.40).



Schema 3.40: Debenzylierung nach Birch:^[84] a) Na, fl. NH₃, *tert*-Butanol, -78 °C.

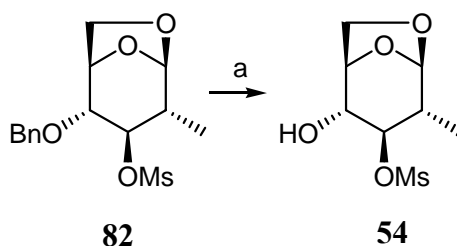
Das Verfolgen des Reaktionsverlaufs mittels Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung zweier Produkte an. Eins davon war Produkt **54**. Bei dem zweiten Produkt handelt es sich um das Dehydroxy-Produkt **83**. Die Produktverteilung hatte sich nach einer Stunde zum unerwünschten Produkt verschoben. Daraus lässt sich schließen, dass zuerst die Benzylgruppe abgespalten wird. Danach erfolgt die Demesylierung, was zum Produkt **83** führte. Debenzylierung und Demesylierung mit Natrium in flüssigem Ammoniak waren also sehr stark von der Zeit und der Natrium-Menge abhängig (Schema 3.41).



Schema 3.41: Die Debenzylierung mit Birch-Reduktion

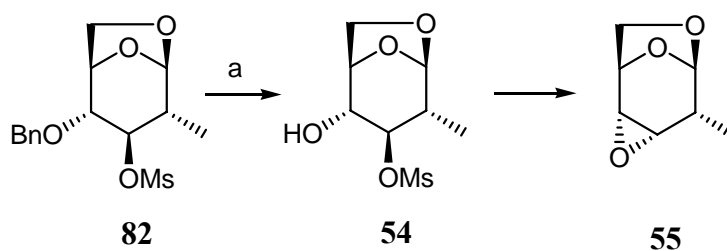
Anschließend wurde eine andere Methode eingesetzt, um die Verbindung **54** als reine Substanz nach der misslungenen Debenzylierung mit der Birch-Reduktion herzustellen.

Die übliche Methode der Debenzylierung ist die Hydrogenolyse mit Palladium auf Aktiv-Kohle. Wir hofften, mit dieser Methode die Bildung des Produkts **83** zu vermeiden. Die Abspaltung der Benzylether war nach der ersten Zugabe von Pd/C noch nicht vollständig. Deshalb wurde erneut Pd/C zugegeben, jedoch ohne große Änderung der Produktzusammensetzung. Erst bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 65 °C reagierte das Edukt **82** nach 24 Stunden vollständig ab. Die Debenzylierung mit Pd/C erforderte jedoch relativ drastische Reaktionsbedingungen, und verbrauchte große Mengen an Pd/C (Schema 3.42).^[85]



Schema 3.42: Debenzylierung mit Palladium auf Aktiv-Kohle:^[85] a) Pd/C 10%, H₂, EtOH, 76 %.

Eine weitere Möglichkeit ist die Debenzylierung mit Raney-Nickel. In der Tat konnte die Verbindung **82** durch Behandlung mit hochaktivem alkalischem Raney-Nickel debenzyliert und dann weiter zum Epoxid **55** umgesetzt werden (Schema 3.43).



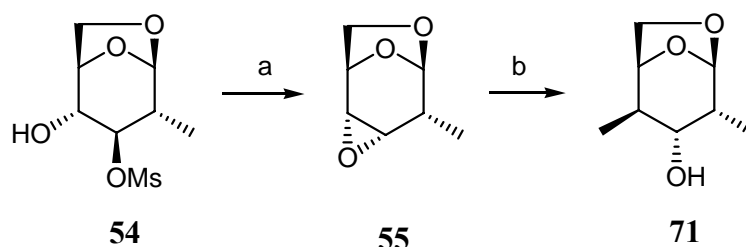
Schema 3.43: Debenzylierung mit Raney-Nickel: a) Raney-Nickel, H₂, EtOH, 69 % von **55**.

In diesem Experiment wurde die Reaktion in Ethanol mit alkalischen Raney-Nickel und Wasserstoff durchgeführt. Die Umsetzung bei Raumtemperatur führte schon in kurzer

Zeit zu zwei Produkten (Schema 3.43). Die beiden Produkte wurden isoliert und als **54** und **55** identifiziert.

Zu Optimierung der Reaktion wurde ein Überschuss an Raney-Nickel zugegeben, um die Produktverteilung zum gewünschten Produkt **55** zu verschieben. Aber trotz eines Überschusses an Raney-Nickel wurde kein großer Unterschied in der Produktverteilung beobachtet. Das Rohprodukt **54** wurde nach Debenzylierung unter basischen Bedingungen vollständig zum Epoxid **55** umgesetzt (Schema 3.43).

Die Reaktion könnte möglicherweise bei Einsatz von neutralem Raney-Nickel auch zur selektiven Bildung der Verbindung **54** gelenkt werden. Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt **54** in einer Ausbeute von 77 % isoliert.



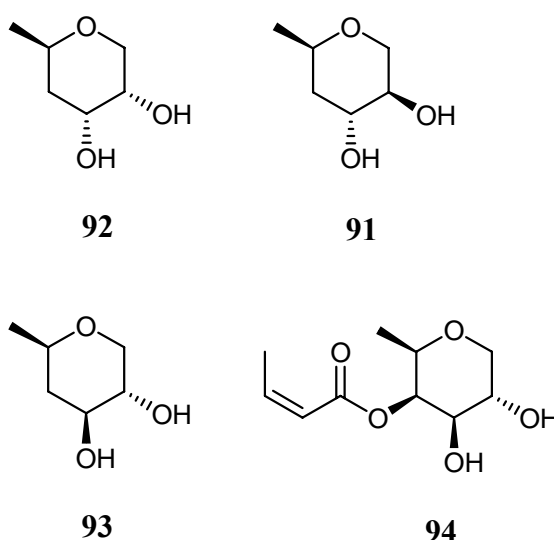
Schema 3.44: Herstellung der Substanz **71**: a) NaH, THF, 78 %; b) MeMgCl (4 Äq.), CuI 15 mol%), THF, 0 °C, 10 h, 62 %.

Die Öffnung des Epoxids **55** zum Produkt **71** wurden wie oben in den Schemata 3.34 und 3.35 beschrieben reproduziert (Schema 3.44).

Wenn man die Synthese von **71** aus Levoglucosan mit der aus D-Glucal vergleicht, so stellt man fest, dass aus Levoglucosan lediglich zwei Syntheseschritte mehr benötigt werden als aus D-Glucal. Beide Verfahren lieferten in guten Ausbeuten den 2,4-dimethylierten Anhydrozucker **71**. Die Verwendung von Iodlevoglucosan bietet aber die einfache Methode zum Zugang zu **71**. Der wesentliche Unterschied liegt in der aufwendigeren Schutzgruppenchemie an C-4. Benzylgruppen konnten nach kleinen Hindernissen vergleichbar gut wie TBDMS-Gruppe entfernt werden. Von Vorteil ist die gute Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe aus dem „chiral pool“. Die Chemikalien waren relativ preiswert. Im Prinzip könnte das Verfahren auf andere Triaden als **72** oder **73** übertragen werden.

3.6 Versuche zur Synthese des Desoxyzuckers 91

Ein weiteres Thema dieser Arbeit war der Versuch, die Naturstoff **91** ausgehend von Levoglucosan (**8**) zu synthetisieren. Wie bereits in der Aufgabestellung aufgeführt, wurden die Tetrahydropyran-Derivate **91**, **92**, **93** und **94** aus dem Wasserpilz *Ophioceras venzuelense* von GLOER et. al. isoliert.^[40] Die Tetrahydropyran-Derivate sind Desoxyzucker wie 1,4,6-Tridesoxyhexosen **91**, **92**, **93** und 1,6-Didesoxyhexosen **94** (Schema 3.45).



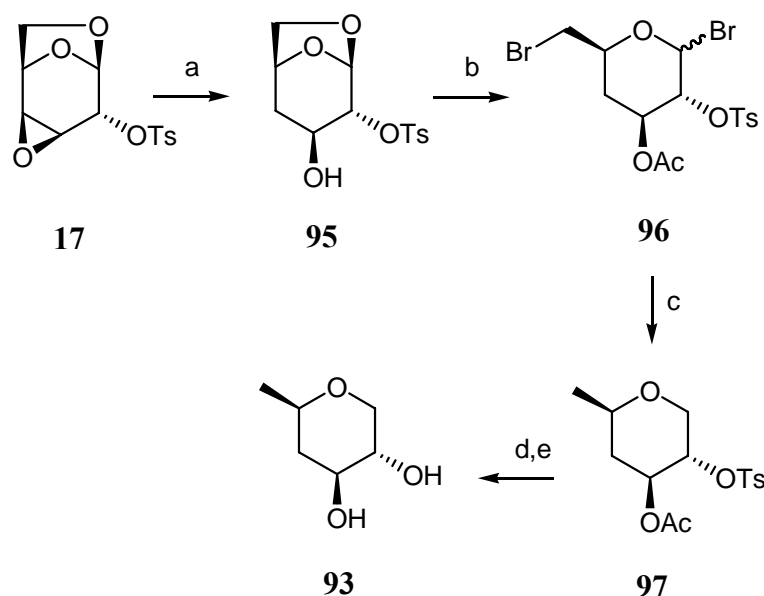
Schema 3.45: Tetrahydropyran-Derivate aus Wasserpilz

Desoxyzucker können auf verschiedenen Wegen wie der reduktiven Öffnung von Epoxiden oder der Reduktion von Halogenzuckern hergestellt werden.

3.6.1 Erster Syntheseversuch

Der Naturstoff **93** erhält drei Stereozentren. Schema 3.46 zeigt einen denkbaren Weg zur Herstellung der Substanz **93** in nur wenigen Schritten. Zunächst erfolgt die Reduktion des Epoxids **17** mit Natriumborhydrid. Das Tosylat **95** wird mit Hilfe von 33 %igem Bromwasserstoff in Essigsäure dihalogeniert. Die Reduktion von Dihalogenozuckern kann mit Hilfe von Raney-Nickel durchgeführt werden.

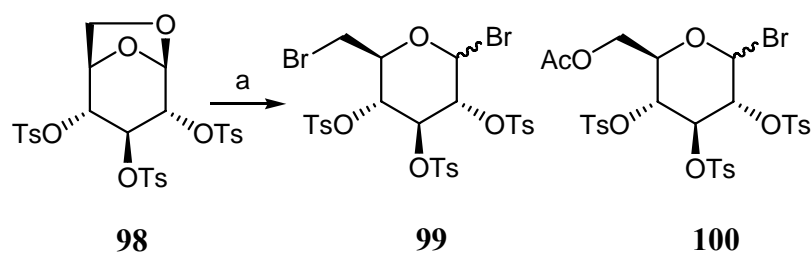
Anschließend wird **93** durch die Abspaltung der Tosylgruppe und Verseifung hergestellt.



Schema 3.46: Synthesepfad für die Tetrahydropyran-Derivate **93**: a) NaBH_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 80 %; b) 33 % HBr in CH_3COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, 24 RT, 6 h, unter Rückfluss; c) Raney-Nickel, H_2 , EtOH ; d) Na-Hg ; e) Amberlite-120 R.

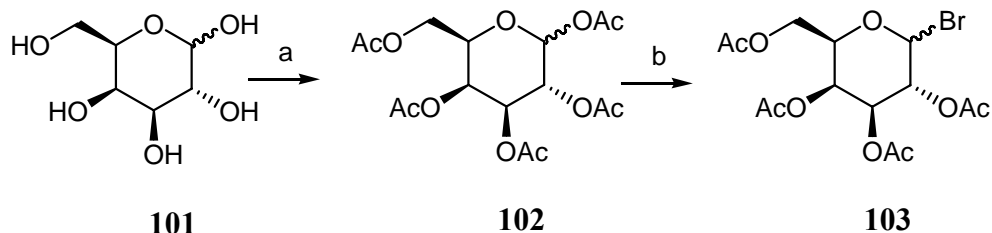
In einer ersten Untersuchung sollte getestet werden, ob sich die Anhydrobrücke bei der dihalogenierten Verbindung **96** durch Behandlung mit 33 % Bromwasserstoff in Essigsäure im Prinzip öffnen lässt. Deshalb wurde die Dibromierung zunächst an der einfacheren Modellspezies **98** getestet.

Das dibromierte Tri-Tosylat **99** wurde durch eine saure Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke unter gleichzeitiger Dibromierung am anomeren Zentrum und an C-6 gebildet. Die beiden Produkte **99** und **100** wurden in einem Verhältnis von 3:2 gebildet und ließen sich durch Säulenchromatographie trennen. Die Gesamtausbeute der beiden Produkte lag bei 80 % (Schema 3.47).^[86]



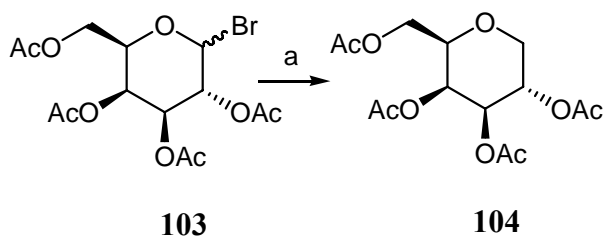
Schema 3.47: Dibromierung von Tri-Tosyllevoglucosan (**99**) als Modells substanz.^[86] a) 33 % HBr in CH₃COOH, (CH₃CO)₂O, 24 h RT, dann 6 h unter Rückfluss.

Als weiteres Beispiel für die Untersuchung der Debromierung wurde D-Galactose (**101**) verwendet. Die Halogenierung der Modells substanz erfolgte ohne Schwierigkeiten. Hierzu wurde die D-Galactose (**101**) in Essigsäureanhydrid gelöst und Kaliumacetat versetzt. Die Reaktion erfolgte innerhalb von 20 Minuten bei 100 °C.^[87] Das gebildete Pentaacetat **102** wurde mit 33 %igem Bromwasserstoff in Essigsäure behandelt, um halogenierte Zucker zu erhalten. Nach 4 Stunden bei 0 °C hatte sich das Monobrom-Produkt **103** in einer Ausbeute von 67 % gebildet (Schema 3.48).^[88]



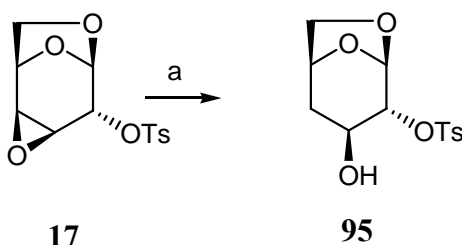
Schema 3.48: Herstellung des Monobromzuckers **103**.^[87,88] a) (CH₃CO)₂O, KOAc, 20 min. 100 °C; b) 33 % HBr in CH₃COOH, 4 h, 0 °C, 67 %.

Der nächste Reaktionsschritt an dem Monobromderivat **103** ist die Entbromierung. Das Brom in der Verbindung **103** wurde mit Raney-Nickel in Ethanol problemlos abgespalten (Schema 3.49).^[89]



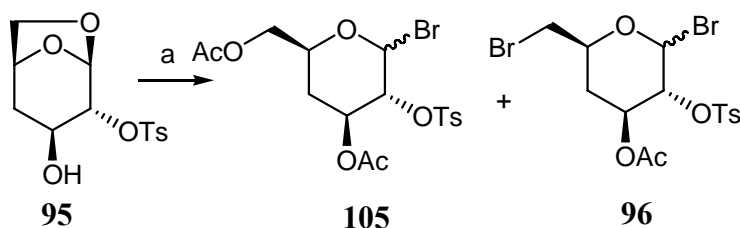
Schema 3.49: Debromierung mit der Modellverbindung **103**.^[89] a) Raney-Nickel, H₂, EtOH, Et₃N, RT, 4h, 61 %.

Die Reaktionen an den Modellsubstanzen wurden anschließend auf die Verbindung **95** übertragen. Der erste Schritt war die Desoxygenierung durch reduktive Öffnung des Epoxids. Die regio- und stereoselektive Reduktion des Epoxids **17** zum Alkohol **95** mit Hilfe von Natriumborhydrid war in der Arbeit von ČERNÝ^[90] beschrieben worden. Die Reaktion wurde mit Natriumborhydrid und der Lewis-Säure Bortrifluorid-diethyletherat in 1,2-Dimethoxyethan durchgeführt. Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 92 % (Schema 3.50).



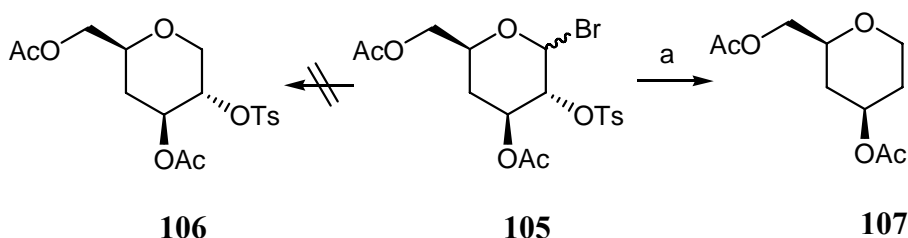
Schema 3.50: Herstellung des Alkohols **95**.^[90] a) NaBH₄, BF₃·Et₂O, 1,2-Dimethoxyethan, 50 °C, 92 %.

Die 1,6-Anhydrobrücke wurde durch die Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Lewis-Säure bei Raumtemperatur in 24 Stunden in das entsprechende C-6, C-1 Diacetat übergeführt. Nach Erhitzen auf 70 °C mit 33% Bromwasserstoff in Essigsäure für 6 Stunden wurden die zwei Produkte isoliert. Nach der Aufarbeitung konnte neben dem Dibrom-Produkt **96** das Monobromid **105** isoliert werden. Die Ausbeute lag bei 45 % für **105** und 34 % für **96** (Schema 3.51).^[86]



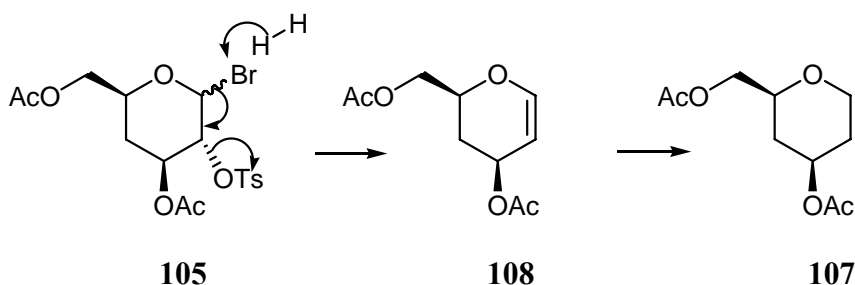
Schema 3.51: Herstellung von Alkohol **95**.^[86] a) 33 % HBr in CH_3COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, 24 h RT, 6 h unter Rückfluss.

Analog zur Modellverbindung **103** wurde für die Entbromierung der Substanz **105** Raney-Nickel und Wasserstoffgas in Ethanol verwendet. Die Umsetzung führte in diesem Fall nicht zum erwarteten Produkt **106**, sondern zur detosylierten Verbindung **107**, welches in einer Ausbeute von 64 % isoliert werden konnte (Schema 3.52). Die Reaktion zeichnete sich durch eine sehr kurze Reaktionszeit von 30 Minuten und eine hohe Selektivität aus.^[89, 91]



Schema 3.52: Untersuchung der Debromierung der Verbindung **105**.^[89, 91] a) Raney-Nickel, H_2 , EtOH, RT, 30 min, 64 %.

Die Entstehung dieses Produkts lässt sich mit Hilfe einer zweistufigen Reaktionssequenz erklären. Wahrscheinlich erfolgt zunächst eine β -Eliminierung, die durch den Angriff von aktiviertem Wasserstoff auf das Bromatom eingeleitet wird und unter Eliminierung der Tosylatgruppe die Doppelbindung ausbildet (Schema 3.53).



Schema 3.53: Möglicher Reaktionsmechanismus für die Bildung des **107**

In einer Hydrierungs-Reaktion wird dann die Doppelbindung in der Substanz **108** abgesättigt und das Produkt **107** gebildet. Aufgrund dieses Resultats wurden keine

weiteren Versuche zur Debromierung der Verbindung **96** vorgenommen. Eine selektive reduktive Entfernung von Brom in Gegenwart der Tosylgruppe an C-2 in Verbindung **96** erschien aussichtslos.

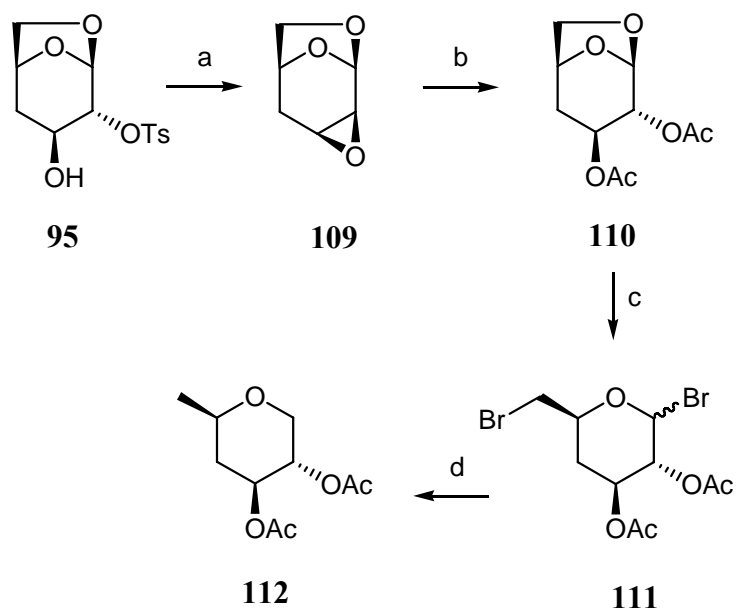
Der Versuch der Abspaltung von Brom mit Pd/C und Wasserstoffgas war nicht erfolgreich, auch durch Erhöhung des Druckes und der Temperatur.

Im Abschnitt 3.6.1 konnte gezeigt werden, dass die Synthese von **93** durch Dibromierung von **95** aufgrund der β -Eliminierung nicht möglich ist.

3.6.2 Zweiter Syntheseversuch

Nach den obigen Ausführungen sind nur Bromverbindungen geeignet, die keine Abgangsgruppe an C-2 enthalten. Die Debromierung wird daher an dem Dibromacetat **111** untersucht.

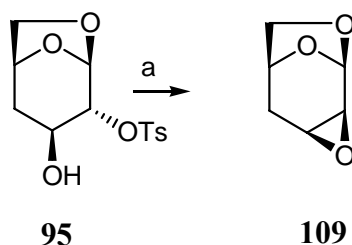
Die Tosylgruppe wurde in einer Acetatgruppe umgewandelt. Die Acetatgruppe ist eine weniger gute Abgangsgruppe als die Tosylgruppe. Bei der Debromierung der Modells substanz **103** konnte die übliche Eliminierung nicht beobachtet werden.



Schema 3.54: Mögliche Reaktionssequenz für die Bildung von **112**: a) NaH, THF; b) CH_3COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; c) 33 % HBr in CH_3COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, 24 RT, 6 h unter Rückfluss; d) Raney-Nickel, H_2 , EtOH.

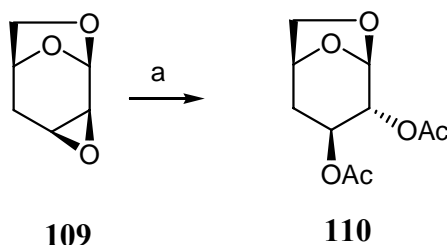
Die mögliche Bildung des Produkts **112** kann durch eine vierstufige Reaktionssequenz erklärt werden (Schema 3.54). Dabei erfolgt zunächst die Bildung des Epoxids **109**, welches anschließend durch Säurebehandlung zum Acetatderivat **110** geöffnet wird. Die Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke und die Dibromierung erfolgt durch Behandlung mit Bromwasserstoff. Durch Reduktion des Dibromzuckers **111** mit Raney-Nickel sollte das gewünschte Produkt **112** entstehen.

Für die folgende Epoxidbildung **109** wurde Natriumhydrid als Base ausgewählt. Die Reaktion wurde analog zu der oben beschriebenen Epoxidbildung durchgeführt. Die Ausbeute war 88 % (Schema 3.55).



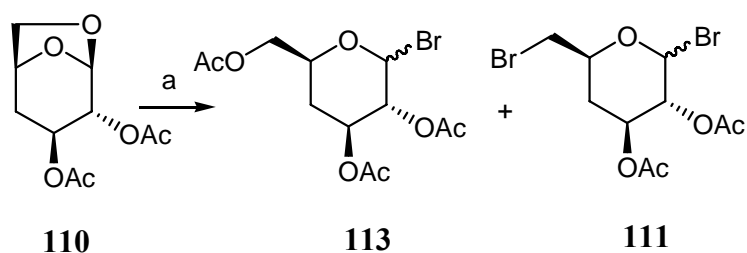
Schema 3.55: Herstellung des Epoxids **109**: a) NaH, THF, 88 %.

Die regio- und stereoselektive Öffnung des Epoxids **109** zum Diacetat **110** wurde mit Hilfe von Essigsäureanhydrid und Bortrifluorid-diethyletherat in Essigsäure durchgeführt und lieferte das Diacetat in einer Ausbeute von 78 % (Schema 3.56).



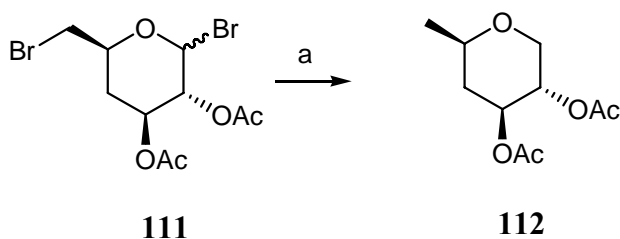
Schema 3.56: Öffnung des Epoxids **109** zum Diacetat **110**: a) CH₃COOH, (CH₃CO)₂O, BF₃·Et₂O, 78 %.

Das Diacetat **110** wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie die Substanz **95** umgesetzt. Die Umsetzung des Diacetats mit 33-prozentigem Bromwasserstoff in Essigsäure und Essigsäureanhydrid lieferte zwei Produkte. Die beiden Produkte, das Monobromid **113** und das Dibromid **111**, wurden in einem Verhältnis von 4:1 gebildet und ließen sich durch Säulenchromatographie trennen. Die Gesamtausbeute der beiden Produkte betrug 76 % (Schema 3.57).



Schema 3.57: Herstellung der beiden Produkte **111** und **113**: a) 33 % HBr in CH_3COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, 24 RT, 6 h unter Rückfluss.

Eine Hydrierung des Dibrom-Derivats **111** zur Desoxyverbindung **112** wird zu einem hochgradig desoxygenierten Zucker führen. Die Hydrierungs-Reaktion mit Raney-Nickel führte aber nicht nur zu einem einzigen Produkt, sondern es bildeten sich verschiedene Nebenprodukte. Eine Isolierung der Zersetzungsprodukte in reiner Form war erfolglos. Es konnten nur stark verunreinigte Gemische isoliert werden, die im ^1H -NMR Spektrum schwer zu identifizieren waren (Schema 3.58).



Schema 3.58: Versuche zur Debromierung der **111**: a) Raney-Nickel, H_2 , EtOH, RT.

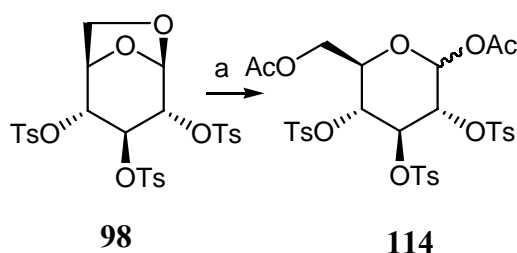
Die Sequenz bis zur Verbindung **111** konnte in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Jedoch kam es bei der Debromierung von **111** durch Raney-Nickel zu unerwarteten Schwierigkeiten. Die Produkte konnten nicht voneinander getrennt werden.

Die Debromierung konnte auch nicht mit dem üblichen Palladium-Katalysator durchgeführt werden. Ein weiterer Versuch konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht mehr vorgenommen werden. Leider scheiterte die geplante Synthese erst im letzten Schritt, der Debromierung von **111**. Die Synthese wurde daher abgebrochen.

3.7 Untersuchungen zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern

Die 1,6-Anhydrobrücke, die als Schutzgruppe und zur Fixierung des Pyranoserings in der 1C_4 Konformation dient, kann durch Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke einen Zugang zu Pyranose-Derivaten ermöglichen. Die Freisetzung der Positionen an C-1 und C-6 erfolgt durch saure Spaltung des intramolekularen Acetals unter wenig drastischen Bedingungen. Als saure Katalysatoren können Mineralsäuren^[35,92,93,94] wie Schwefelsäure, Salzsäure, oder auch *p*-Toluolsulfonsäure sowie Lewis-Säuren dienen. Durch Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke besteht auch die Möglichkeit, die Seitenketten zu verlängern, wie z. B. die Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke mit Allyltrimethylsilan unter Lewis-Säure Katalyse. Analog dazu können C-1 oder C-1 und C-6 selektiv geöffnet und bromiert werden (Abschnitt 3.6). C-1 Chloride können durch die Behandlung mit $TiCl_4$ erzeugt werden.^[95,96,97,98,99,100]

Eine weitere Möglichkeit zur Öffnung bietet die Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden C-6, C-1 Diacetat **114** (Schema 3.59). Das intramolekulare Acetal wurde mit säurekatalysiertem Verfahren in einem 10:1-Gemisch von Acetanhydrid und Trifluoressigsäure gespalten. Die **114** fällt hierbei als Anomerngemisch ($\alpha/\beta = 4:1$) an.^[101]

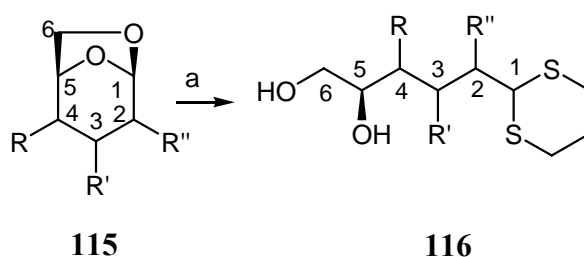


Schema 3.59: Öffnung von Modellsubstanz **98** zum Pyranring **114**: a) CF_3COOH , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, RT.

Eine weitere interessante Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke könnte mit Silylverbindungen geschehen. Die Reaktionen würden zu C-Glycosiden führen, welche in weiteren Fragmentverknüpfungen wertvoll sein könnten.

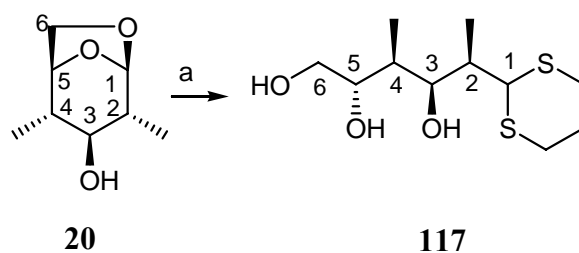
3.8 Öffnung mit 1,3-Propandithiol

Weiter sind Reaktionen wichtig, welche Triaden wie **115** direkt in offenkettige Fragmente als Bausteine für Naturstoffe überführen. Als Beispiel sei die Öffnung mit 1,3-Propandithiol aufgeführt (Schema 3.60). In der Literatur wurde diese Methode häufig benutzt, um eine C-C Verknüpfung zwischen Fragmenten durchzuführen. Die als Thioacetal geschützte Aldehydgruppe kann entweder wieder regeneriert, oder als Acylanion-Equivalent für die C-C-Kupplung von Fragmenten eingesetzt werden. Die Anwendung der Methode für die Naturstoffsynthese zeigen die Arbeiten von Smith und Kishi.^[102,103,104] Auch in Makrolidsynthesen wurde diese Methode zur offenkettigen Fragmenten und Fragmentverknüpfung im Einbau von Zielmolekülen häufig eingesetzt.^[65,68,69,105,106]



Schema 3.60: Die Öffnung mit 1,3-Propandithiol: a) Lewis-Säure, $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$.

Die Reaktion mit Dithiolen hat Vorteile, weil die Reaktion gute Ausbeute liefert und das Stereozentrum an C-2 während der Öffnung nicht epimerisiert. Es können auch die beiden Hydroxygruppen an C-5 und C-6 durch Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan als Acetal geschützt werden. Die beiden Reaktionen können auch nacheinander in einem Topf durchgeführt werden.^[102,103,104]



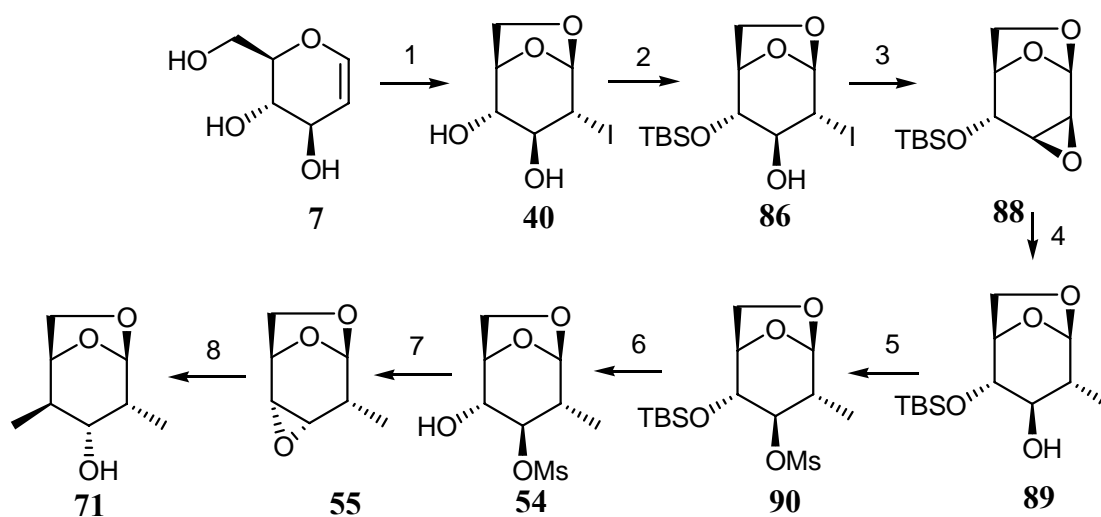
Schema 3.61: Öffnung der Modells substanz **20** zum Triol **117**: a) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 4 h, RT, 63 %..

Für die Überführung in ein offenkettiges Fragment wurde das *syn*-Dimethyl-Derivat **20** in absolutem CH_2Cl_2 gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,3-Propandithiol versetzt. Bei dieser Temperatur wurde Bortrifluorid-diethyletherat langsam zur diesem Gemisch zugetropft und die resultierende Lösung 4 Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit einer ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Das Gemisch wurde mit Wasser extrahiert und nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel wurde das Triol **117** in 63 % Ausbeute erhalten.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Synthese von Stereotriaden aus Levoglucosan als Bausteinen für Makrolide und anderen komplexen Naturstoffen. Die Synthesestrategie basiert auf der Öffnung von Černý-Epoxiden und der Fürst-Plattner-Regel, die die Regiochemie der Öffnung von Epoxiden beschreibt. Nach Modifikation der funktionellen Gruppen an C-2, C-3 und C-4 führte die Öffnung der Anhydrobrücke und des Pyranrings zu den erwünschten Bausteinen.

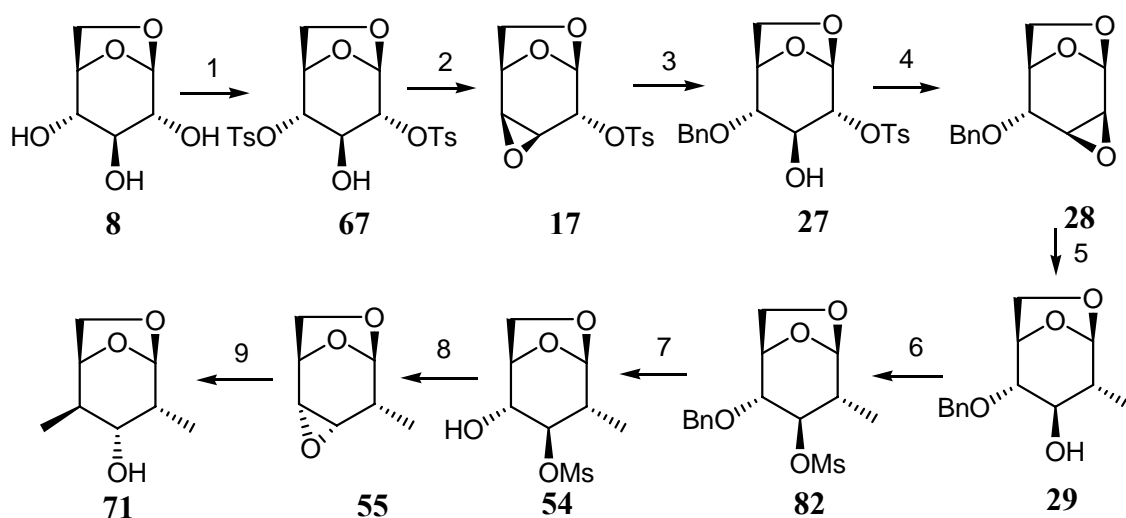
Im ersten Teil dieser Arbeit konnte das Syntheseprinzip erfolgreich auf die Herstellung der Triade **71** übertragen werden. Dabei wurde das Methyl-Hydroxy-Methyl-Derivat **71** in acht Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichem Tri-*O*-acetylglucal (**83**) synthetisiert. Die Einführung der Methylgruppe an C-3 gelang durch einen regioselektiven nucleophilen Angriff der Methylgruppe auf das Epoxid **88**. Zur Synthese des Epoxids **55** wurde das TBDMS-geschützten *gluco*-Produkts **89** mesyliert und mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid gespalten. Im Anschluss wurde das Epoxid **55** mit weichen Nucleophilen zu der Dimethylverbindung **71** geöffnet (Schema 4.1).



Schema 4.1: Syntheseweg aus D-Glucal (**7**)

In den weiteren Untersuchungen sollte geklärt werden, ob das Potential der Strategie auf die Synthese der Triade **71** erweitert werden kann, die bislang nur über D-Glucal zugänglich war.

Ausgehend vom Levoglucosan (**8**) wurde analog zur Synthese aus D-Glucal die Triade **71** hergestellt. Die Tosylierung des Levoglucosans führte zum Ditosylat **67**, das mit Base zum Epoxid **17** umgesetzt wurde. Um später das Epoxid **55** zu bilden, wurde das Epoxid **17** mit Benzylalkohol zum Benzylether **27** geöffnet. Die Spaltung des Benzylethers **82** war jedoch problematisch und konnte erst durch die Verwendung von verschiedenen Reagenzien optimiert werden. Bei Verwendung von Raney-Nickel könnte das unerwünschte Produkt **83** vermieden werden. Die Bildung und die Öffnung des Epoxids **55** wurde danach analog wie in der Synthese aus D-Glucal durchgeführt (Schema 4.2).



Schema 4.2: Syntheseweg aus Levoglucosan (**8**)

Die Herstellung der Triaden **72** und **73** wurde noch nicht untersucht, kann aber im Prinzip auf ähnlichem Wege erfolgen und dann für die Herstellung von chiralen Bausteinen für Makrolide eingesetzt werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Synthese des Tetrahydropyran-Derivates **93** versucht. Der Versuch zur Herstellung der Substanz **93** war nicht erfolgreich. Die Debromierung der Verbindung **105** mit Raney-Nickel führte zum unerwünschten Produkt **107**. Es wurde auch weitere Alternativen untersucht. Bei der Debromierung der Verbindung **111** mit Raney-Nickel bildeten es sich verschieden Nebenprodukte.

5 Experimenteller Teil

Allgemeines

Analytische Dünnschichtchromatographie

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel-Folien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck AG, Darmstadt durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von:

- UV-Licht (Löschung der Fluoreszenz des Indikators bei $\lambda = 254$ nm oder Anregung der Eigenfluoreszenz bei $\lambda = 366$ nm).
- Besprühen mit 10 %iger ethanolischer Schwefelsäurelösung, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Braunfärbung der zu detektierenden Substanzen.
- Besprühen mit Cer(IV)molybdatphosphorsäure-Reagenz, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Blaufärbung der zu detektierenden Substanzen. Zusammensetzung des Sprühreagenzes: Cer(IV)sulfat (10 g), Molybdatphosphorsäure (25 g) in konz. H₂SO₄ (60 mL) und H₂O (940 mL).

Präparative Chromatographie

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 (230 – 400 mesh, 0.040 - 0.063 mm) der Firma Merck AG, Darmstadt. Die präparative Dickschicht-Chromatographie wurde mit Kieselgel 60 beschichteten Fertigplatten (20 cm × 20 cm) der Firma Macherey und Nagel durchgeführt. Die Schichtdicke (0.5 mm, 1 mm oder 2 mm) wurde je nach Trennproblem und Substanzmenge gewählt.

Die Lösungsmittel bzw. -gemische sind der jeweiligen Versuchsvorschrift zu entnehmen.

Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln, Reaktionen unter inerten Bedingungen

Die Trocknung und die Reinigung der verwendeten Lösungsmittel erfolgten nach den in der Literatur.^[109,110] beschriebenen gängigen Methoden. Absolutes THF und Diethylether wurden mit KOH vorgetrocknet und direkt vor dem Gebrauch von Natrium abdestilliert. DMF und Pyridin wurden als absolutierte Lösungsmittel von Firma Acros Organics, Geel, Belgien bezogen. Die Reaktionen sind in ausgeheizten und unter Inertgasatmosphäre abgekühlten Reaktionsgefäßen durchgeführt worden. Flüssigkeiten

wurden mit Spitzen durch Septendurchstichkappen, Feststoffe unter einem Inertgas-Gegenstrom zugeführt.

Instrumentelle Analytik

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Gallenkamp Melting Point Apparatur in offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert.

Gas-Chromatographie: GC-Analysen wurden mit einem Hewlett-Packard 5890 Series II aufgenommen.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P aufgenommen, und die Bearbeitung der Spektren erfolgt mit Hilfe des PCIR-Programmes derselben Firma. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um Filmaufnahmen auf NaCl Fenstern.

Elementaranalysen: Zur Analyse der Substanzen wurde der Elementar Analysator 240 der Firma Perkin-Elmer benutzt.

Drehwertmessung: Die Drehwerte wurden in den angegebenen Lösungsmitteln und Konzentrationen mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 241 in einer unthermostatisierten Standardküvette ($d = 10 \text{ cm}$) unter Verwendung einer Natriumlampe (D-Linie $\alpha = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

Massenspektrometrie: Zur Aufnahme der Massenspektren und zur Bestimmung der Feinmassen dienten ein FINNIGAN MAT 8200 und ein FISON MD 800. Die relativen Intensitäten, bezogen auf den Basispeak, sind hinter den Massen in Klammern angegeben.

NMR-Spektroskopie: Die Kernresonanzspektren wurden an Bruker ARX 200 (200 / 50 MHz) und Bruker Avance 500 (500 / 125 MHz) Spektrometern aufgenommen.

Die angegebenen chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR und der ^{13}C -NMR sind auf die chemischen Verschiebungen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel bezogen und werden in ppm angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden durch die Phasenlage im DEPT (135)-Spektrum bestimmt. Die Indizes a und b bezeichnen H-Atome an

selben C-Atom und wurden nach der Reihenfolge der Chemischen Verschiebungen angegeben.

Signalmultiplizitäten:

- s = Singulett bzw. quartäres Kohlenstoffatom
- d = Dublett bzw. tertiäres Kohlenstoffatom
- t = Triplett bzw. sekundäres Kohlenstoffatom
- q = Quartett bzw. primäres Kohlenstoffatom
- dd = Doppeldublett
- ddd = Dublett vom Doppeldublett usw.
- m = Multiplett

Die Nummerierung der Anhydrozucker erfolgte, wenn nicht anders angegeben, in Uhrzeigersinn (Abb.5.1).

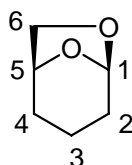
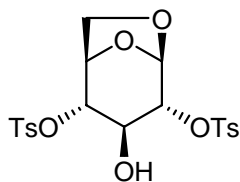


Abb.5.1: Nummerierung der Anhydrozucker

Bei Herrn PD Dr. H. Egold und Frau K. Stolte möchte ich mich recht herzlich für die Messung der NMR-Spektren bedanken.

Herrn Dr. Weber und Frau M. Zukowski sage ich Dank für die Aufnahme der Massenspektren.

2,4-*O*-Ditosyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (67)

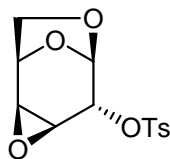
Das ungeschützte Levoglucosan (**8**) (50 g, 0.31 mol) wird in einem Gemisch aus wasserfreiem Pyridin (150 mL) und wasserfreiem Aceton (150 mL) gelöst. Bei 20-25 °C wird unter ständigem Rühren portionenweise innerhalb von 30 Minuten *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (150 g, 0.8 mol, 2,6 Äq) zugesetzt. Die gebildete Lösung wird 24 Stunden bei 15-20 °C gerührt ehe anschließend ca. 50 g Eis zugefügt wird und die erhaltene Lösung unter Rühren in 1000 mL Eiswasser gegossen wird. Es scheidet sich ein Sirup ab, welcher innerhalb von 24 Stunden völlig erstarrt. Das Produkt wird abgesaugt, ausgiebig mit Wasser und anschließend mit einer kleinen Menge Ether verrührt. Nach Absaugen und Trocknen bei 70 °C wird 155 g farbloses Rohprodukt erhalten, welches säulenchromatographisch an Kieselgel mit (CH₂Cl₂/Aceton 95:5) gereinigt wird. Als Produkt wird das 2,4-Ditosylat **67** in form farbloser Kristalle erhalten (103.4 g, 0.22 mol, 71%).

Schmelzpunkt = 119°C (Lit.^[75] 119-121°C).–

$[\alpha]_D = -44^\circ$ (c = 0.99, CHCl₃), (Lit.^[75] -43° (c = 0.96, CHCl₃)).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.47 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.94 (brs, 1 H, OH), 3.68 (dd, $J_{6a,6b} = 7.8$ Hz, $J_{6a,5} = 5.2$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.96 (brs, 1 H, 3-H), 4.02 (d, $J_{6b,6a} = 7.8$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.22 (d, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (d, $J_{4,3} = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.65 (d, $J_{5,6a} = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.34 (s, 1 H, 1-H), 7.37 (m, 4 H, Ar-H), 7.82 (dd, $J_{Ar,Ar} = 8.0$ Hz, $J_{Ar,Ar} = 8.0$ Hz, 4 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 27.7 (q, CH₃-Ar), 66.2 (t, C-6), 69.6 (d, C-3), 74.8 (d, C-5), 77.8 (d, C-2), 79.0 (d, C-4), 99.9 (d, C-1), 127.9 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 132.9 (s, C-Ar), 133.1 (s, C-Ar), 145.4 (s, C-Ar), 145.5 (s, C-Ar).–

2-O-Tosyl-1,6:3,4-dianhydro- β -D-glucopyranose (17)

Zu einer Lösung von 2,4-Ditosylat **67** (69.0 g, 0.147 mol) in CH_2Cl_2 (500 mL) werden 250 mL Methanolatlösung (16 g Natrium (296 mmol) in 250 mL Methanol) zugetropft, wobei die Temperatur im Bereich von 0–10 °C gehalten wird. Die Reaktion wird per Dünnschichtchromatographie überwacht und nach vollständigem Umsatz durch Zugabe von Wasser (200 mL) beendet. Nach Extraktion mit Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Lösung zweimal mit (50 mL) CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und getrocknet. Der anfallende Rückstand wird aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ oder aus heißem Ethanol umkristallisiert. Das Epoxid **17** wird in form farbloser Nadeln in einer Ausbeute von 96 % erhalten (41.2 g, 0.142 mol).

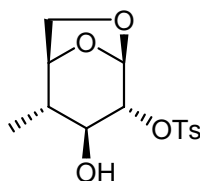
Schmelzpunkt = 145°C (Lit.^[67] 148-150°C).–

$[\alpha]_{\text{D}} = -43^\circ$ ($c = 1.43$, CHCl_3), (Lit.^[67] -42° ($c = 2.0$, CHCl_3)).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 3 H, Ar- CH_3), 3.15 (d, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.52 (dd, $J_{6a,6b} = 6.7$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.63 (dd, $J_{4,3} = 4.0$ Hz, $J_{4,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.96 (d, $J_{6b,6a} = 6.7$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.41 (s, 1 H, 2-H) 4.86 (dd, $J_{5,4} = 4.8$ Hz, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.19 (s, 1 H, 1-H), 7.40 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 7.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.87 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 7.9$ Hz, 2 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (q, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 47.6 (d, C-3), 52.9 (d, C-4), 64.8 (t, C-6), 71.6 (d, C-2), 71.8 (d, C-5), 98.1 (d, C-1), 128.0 (d, C-Ar), 128.1 (d, C-Ar), 130.2 (d, C-Ar), 130.3 (d, C-Ar), 132.8 (s, C-Ar), 145.7 (s, C-Ar).–

4-Methyl-2-O-tosyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose (18)



In einem Zweihalskolben wird unter Argon CuI (800 mg, 0.4 mmol) in trockenem THF (200 mL) suspendiert. Bei -40 °C wird eine Lösung von Methylmagnesiumchlorid (2.9 M in THF, 60 mL, 160 mmol) hinzuge tropft, und anschließend nach 10 Minuten eine Lösung des Epoxids **17** in THF (12 g, 40 mmol) hinzu gegeben. Es wird 6 h lang bei 0 °C gerührt. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Diethylether (400 mL) wird ges. NH₄Cl-Lösung (400 mL) zugegeben und eine weitere Stunde kräftig gerührt bevor im Scheidetrichter die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert, und wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und die Reinigung des Produkts erfolgt mittels Chromatographie an Kieselgel mit PE/EtOAc 7:3 als Laufmittel. Das Produkt **18** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 72 % (8.5 g, 27 mmol) erhalten.

Schmelzpunkt = 92-94 °C (Lit.^[67] 91.5-92 °C).–

[α]_D = -55.3° (c = 1.43, CHCl₃), (Lit.^[67] -54.2° (c = 1.0, CHCl₃)).–

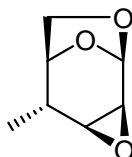
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, $J_{7,4}$ = 7.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.79 (m, 1 H, 4-H), 2.46 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.82 (brs, 1 H, OH), 3.72-3.62 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 4.08 (m, 1 H, 6-H_b), 4.22 (m, 1 H, 5-H), 4.29 (m, 1 H, 2-H), 5.28 (s, 1 H, 1-H), 7.31 (d, $J_{Ar,Ar}$ = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.78 (d, $J_{Ar,Ar}$ = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q, C-7), 22.0 (q, CH₃-Ar) 38.9 (d, C-4), 68.6 (d, C-3), 72.1 (t, C-6), 78.1 (d, C-5), 79.0 (d, C-2), 99.9 (d, C-1), 128.2 (d, C-Ar), 130.4 (d, C-Ar), 133.6 (s, C-Ar), 154.7 (s, C-Ar).–

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 315 (5) [$M^+ + 1$], 159 (80), 155 (62), 113 (100), 91 (74), 85 (40), 83 (77), 71 (30), 57 (22), 55 (56), 43 (26).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3508 (brs, O–H), 2960 (m, C–H), 2903 (m, C–H), 2898 (m, C–H), 1589 (w, C=C), 1455 (m, C–S), 1356 (s, C–H), 1175 (s, C–H), 1129 (s, C–H), 1020 (s, C–O), 953 (s, C–O), (s, C–H).–

4-Methyl-1,6:3,2-dianhydro- β -D-glucopyranose (19)



Zu einer Lösung von **18** (7 g, 21.4 mmol) in THF (300 mL) wird eine Mischung von Natriumhydrid (60 % in Öl, 1.7 g, 31.1 mmol) in THF (60 mL) zugetropft, wobei die Temperatur bei 0 °C gehalten wird. Dann lässt man die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wird anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung eine weitere Stunde kräftig gerührt. Nach der Zugabe von Diethylether werden im Scheidtrichter die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und die Reinigung des Produkts erfolgt mittels Chromatographie an Kieselgel mit PE/EtOAc 7:3 als Laufmittel. Das Epoxid fällt in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl an (3.03 g, 19.5 mmol, 91 %).

$[\alpha]_D = -23.2^\circ$ (c = 1.43, CHCl₃), (Lit.^[67] -24.6° (c = 1.57, CHCl₃)).–

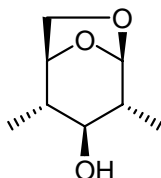
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, $J_{7,4} = 7.4$ Hz, 3 H, 7-H), 2.00 (m, 1 H, 4-H), 2.76 (dd, $J_{3,2} = 4.0$ Hz, $J_{3,4} = 0.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.26 (m, 1 H, 2-H), 3.55–3.60 (m, 2 H, 5-H, 6-H_a), 4.00 (m, 1 H, 6-H_b), 5.54 (d, $J_{1,2} = 3.2$ Hz, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (q, C-7), 34.6 (d, C-4), 51.6 (d, C-2), 53.9 (d, C-3), 68.7 (t, C-6), 73.7 (d, C-5), 98.3 (d, C-1).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (56) [M^+], 101 (55), 98 (44), 97 (12), 83 (65), 73 (50), 71 (70), 57 (100), 55 (98), 47 (60), 43 (57), 39 (40).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2962 (s, C-H), 2957 (s, C-H), 2889 (s, C-H), 2360 (w, O-C-O), 1458 (s, C-H), 1381 (s, C-H), 1170 (s, C-H), 1127, (s, C-O), 1034 (s, C-O), 1003 (s, C-O), 998 (s, C-O).–

2,4-Dimethyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose (**20**)



Zu einer Lösung von CuI (5.3 g, 28 mmol) in trockenem THF (25 mL) wird Methyllithium (40 mL, 1.6 M, 55 mmol) bei -10 °C unter Argon zugegeben. Die Mischung wird bei 0 °C 10 min gerührt, ehe das Epoxid **19** (1.0 g, 7 mmol) in THF (10 mL) zugetropft wird. Nach 40 Minuten bei 0 °C wird die Reaktionsmischung bei RT 12 h gerührt. Die Lösung wird anschließend mit Diethylether (50 mL) verdünnt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) wird eine weitere Stunde kräftig gerührt, bevor im Scheidetrichter die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, und die Reinigung des Produkts erfolgt mittels Säulen-Chromatographie mit PE/EtOAc 7:3 als Laufmittel.

Das Produkt **20** wird als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 67 % (690 mg, 4.34 mmol) erhalten.

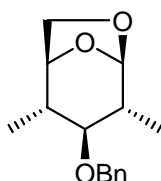
$[\alpha]_D = -63.3^\circ$ (c = 1.13, CHCl₃), (Lit.^[67] -62.4° (c = 0.82, CHCl₃)).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, $J_{8,2}$ = 6.1 Hz, 3 H, 8-H), 1.20 (d, $J_{7,4}$ = 7.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.74 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 2.65 (brs, 1 H, OH), 3.34 (s, 1 H, 3-H), 3.72 (dd, $J_{6a,5}$ = 5.2 Hz, $J_{6a,6b}$ = 6.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.15 (d, $J_{6b,6a}$ = 6.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.26 (m, 1 H, 5-H), 5.23 (d, $J_{1,2}$ = 13.2 Hz, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (q, C-8), 18.8 (q, C-7), 41.0 (d, C-4), 43.0 (d, C-2), 68.5 (t, C-6), 75.4 (d, C-3), 78.0 (d, C-5), 105.0 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3505 (brs, O–H), 2960 (m, C–H), 2918 (m, C–H), 2898 (m, C–H), 1503 (w, C–H), 1377 (m, C–H), 1268 (s, C–H), 1170 (s, C–O), 1093 (s, C–O), 1063 (s, C–O).–

2,4-Dimethyl-3-*O*-benzyl-1,6-Anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (118)



Zu einer Lösung aus Dimethyl **20** (500 mg, 3.16 mmol) in getrocknetem DMF (10 mL) werden nacheinander Natriumhydrid (60 % in Öl, 227 mg, 31.1 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (117 mg, 0.1 mmol) gegeben. Nach 30 min. wird Benzylbromid (0.4 mL, 5.6 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle PE/EtOAc 3:1). Zur Aufarbeitung wird Wasser (10 mL) hinzu gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether (2 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Säulen-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) gereinigt und das Produkt **118** wird in Form eines farblosen Öls mit einer Ausbeute von 86 % (675 mg, 2.7 mmol) erhalten.

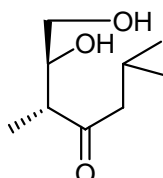
$[\alpha]_D = -79.3^\circ$ (c = 1.53, CHCl₃).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, $J_{8,2}$ = 7.1 Hz, 3 H, 8-H), 1.21 (d, $J_{7,4}$ = 7.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.73 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 3.65 (s, 1 H, 3-H), 3.73 (dd, $J_{6a,5}$ = 6.2 Hz, $J_{6a,6b}$ = 7.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.17 (d, $J_{6b,6a}$ = 6.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.25 (m, 1 H, 5-H), 4.61 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 4.78 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1 H, Ar-CH₂), 5.27 (d, $J_{1,2}$ = 12.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.28-7.39 (m, 5 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 16.4 (q, C-8), 19.2 (q, C-7), 39.0 (d, C-4), 41.7 (d, C-2), 64.7 (t, C-Ar), 68.5 (t, C-6), 76.3 (d, C-3), 78.2 (d, C-5), 101.5 (d, C-1), 128.3 (d, C-Ar), 129.0 (d, C-Ar), 137.9 (s, C-Ar).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3460 (brs, O–H), 2053 (m, C–H), 2955 (m, C–H), 2887 (m, C–H), 1584 (s, C=C), 1439 (m, C–H), 1289 (s, C–H), 1175 (s, C–O), 1092 (s, C–O), 1006 (s, C–O).–

(2S,3R)-1,2-Dihydroxy-3,6-dimethylheptan-4-one (68)



In einem Zweihalskolben wird CuCN (1.88 g, 21 mmol, 6 Äq.) mit absolutem Diethylether (50 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert. Die Mischung wird auf -78 °C abgekühlt und mit Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 26.2 mL, 42 mmol, 12 Äq) versetzt. Danach wird langsam 0 °C erwärmt 15 min gerührt. Die klare Lösung wird erneut auf -78 °C abgekühlt, bevor eine Lösung des Epoxids **19** (0.5 g, 3.5 mmol) in getrocknetem THF (20 mL) mit Spritze durch Septum hinzugeben wird. Die entstandene Reaktionsmischung wird 1 h bei dieser Temperatur gehalten, ehe auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach weiteren 2 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle), und das im Überschuss eingesetzte Cuprat wird durch tropfenweise Zugabe von Wasser (5 mL) hydrolysiert. Dann wird ges. NH₄Cl-Lösung (25 mL) hinzu gegeben und gerührt, bis die Lösung eine blaue Farbe angenommen hat. Anschließend wird der ausfallende Feststoff abfiltriert und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) wird das Produkt in 63 % als farbloses Öl erhalten.

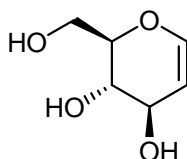
$[\alpha]_D = -26.5^\circ$ (c = 0.87, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, $J_{8,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 8-H), 0.88 (d, $J_{7,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 7-H), 1.03 (d, $J_{9,4} = 15.4$ Hz, 3 H, 9-H), 2.09 (m, $J_{1,7,8} = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.35 (d, $J_{2,1} = 6.8$ Hz, 2 H, 2-H), 2.71 (q, $J_{4,9} = 14.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.50 (m, 1 H, 6a-H), 3.64 (m, 1 H, 5-H), 3.77 (brs, 1 H, 6b-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 11.5 (q, C-9), 22.4 (q, C-8), 22.5 (q, C-7), 23.9 (d, C-1), 48.2 (d, C-4), 51.5 (t, C-2), 64.7 (t, C-6), 73.7 (d, C-5), 215.2 (s, C-3).–

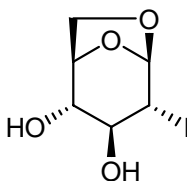
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3505 (brs, O–H), 2968 (m, C–H), 2910 (m, C–H), 2897 (m, C–H), 1713 (C=O), 1376 (m, C–H), 1267 (s, C–H), 1168 (s, C–O), 1093 (s, C–O), 1063 (s, C–O), 989 (s, C–H), 860 (s, C–H).–

D-Glucal (7)



Zu einer Lösung des acetylierten D-Glucal **83** (25 g, 91.9 mmol) in 200 mL absoluten Methanol wird bei Raumtemperatur Natriummethanolat (1 g, 19 mmol) in 100 mL Methanol gegeben. Der Verlauf der Reaktion lässt sich per DC-Kontrolle verfolgen. Nach vollständiger Reaktion (1 h) wird die Lösung durch Zugabe von saurem Kationenaustauscherharz neutral gestellt (pH = 7) und anschließend filtriert, bevor die Lösung an Rotationsverdampfer eingengt wird. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wird ein Feststoff in einer Ausbeute 94 % (12.6 g, 86.4 mmol).

2-Iod-2-desoxy-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose (2-Iodlevoglucosan) (40)



Das ungeschützte D-Glucal (7) (12.5 g, 86.0 mmol) wird in trockenem Acetonitril (400 mL) gelöst, mit getrocknetem Molsieb (4 Å, 36 g) und Bis-tributylzinnoxid (34.9 mL, 69 mmol, 0.8 Äq) versetzt und 6 h unter Argonatmosphäre am Rückfluss gekocht. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, portionsweise elementares Iod (33.8 g, 3 Äq) hinzu gegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Lösung filtriert und am Rotationsverdampfer fast bis

zur Trockene eingengt. Anschließend wird der Rückstand mit Natriumthiosulfatlösung (200 mL) aufgenommen und bis zur Entfärbung im Scheidetrichter geschüttelt. Zur Abtrennung der Zinnderivate wird mit PE (2×100 mL) extrahiert. Die PE-Phase wird verworfen und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (10×50 mL) ausgeschüttelt. Die Ethylacetat-Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Zur Reinigung wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) getrennt. Das Iodlevoglucosan wird als farbloser Feststoff (15.2 g, 58 mmol, 68 %) erhalten.

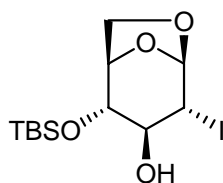
Schmelzpunkt = 99 °C (Lit.^[107] 101-103 °C).–

$[\alpha]_{\text{D}} = +10.3^\circ$ ($c = 0.96$, MeOH), (Lit.^[107] $+10^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)).–

^1H -NMR (500 MHz, MeOD): $\delta = 3.64$ (brs, 1 H, 4-H), 3.68 (dd, $J_{6a,6b} = 7.3$ Hz, $J_{6a,5} = 5.8$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.91 (dd, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, $J_{2,1} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.14 (dd, $J_{3,2} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.19 (dd, $J_{6b,6a} = 7.3$ Hz, $J_{6b,5} = 1.2$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.54 (dd, $J_{5,6b} = 1.2$ Hz, $J_{5,6a} = 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.69 (brs, 1 H, 1-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.1$ (d, C-2), 65.6 (t, C-6), 72.5 (d, C-4), 75.1 (d, C-3), 76.5 (d, C-5), 103.7 (d, C-1).–

4-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-2-iod-2-desoxy-1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose (87)



Das Substanz **40** (15 g, 58 mmol) und Imidazol (8.6 g, 127.6 mmol) werden in trockenem DMF (50 mL) gelöst. Nach 20 min wird eine Lösung von TBDMSCl (9.59 g, 63.8 mmol) in DMF (10 mL) langsam zugetropft. Die Mischung wird 4 h bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz wird eine NaHCO_3 -Lösung (50 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (3×25 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter

vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung am Kieselgel (PE/EtOAc 1:1) wird Alkohol **87** (19.3 g, 50 mmol) in Ausbeute von 91 % erhalten.

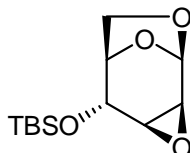
Schmelzpunkt = 56 °C (Lit.^[111] 54-56 °C).–

$[\alpha]_D = -23^\circ$ (c = 0.96, CH₂Cl₂), (Lit.^[111] -23° (c = 1.0, , CH₂Cl₂)).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.15 (s, 3 H, Si-CH₃), 0.17 (s, 3 H, Si-CH₃), 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.71-3.74 (m, 2 H, 6-H), 3.91 (dd, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, $J_{2,1} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.94 (s, 1 H, 4-H), 4.14 (dd, $J_{3,2} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.32 (m, 1 H, 5-H), 5.69 (brs, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (q, Si-CH₃), -4.4 (q, Si-CH₃), 18.6 (s, Si-C(CH₃)₃), 26.1 (q, C(CH₃)₃), 27.1 (d, C-2), 66.1 (t, C-6), 68.8 (d, C-4), 75.1 (d, C-3), 76.5 (d, C-5), 103.7 (d, C-1).–

4-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-glucopyranose (**88**)



Eine Lösung aus Iodlevoglucosan (**87**) (18.5 g, 48 mmol) in absolutem THF (300 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrid (60 % in Öl, 7.87 g, 144 mmol) in kleinen Portionen hinzu gegeben wird. Die Reaktion wird nach vollständigem Umsatz (2 h, DC-Kontrolle) mit Diethylether (100 mL) verdünnt und mit Wasser (3 × 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abrotiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Epoxid **88** wird als farbloser Feststoff (10.1 g, 39.3 mmol) in 82%iger Ausbeute isoliert.

Schmelzpunkt = 55-56 °C.–

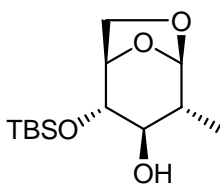
$[\alpha]_D = -22^\circ$ (c = 0.86, CH₂Cl₂).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.15 (s, 3 H, Si- CH_3), 0.17 (s, 3 H, Si- CH_3), 0.97 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.07 (d, $J_{3,2}$ = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (dd, $J_{2,3}$ = 3.8 Hz, $J_{2,1}$ = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.71-3.74 (m, 2 H, 6-H), 3.94 (s, 1 H, 4-H), 4.32 (m, 1 H, 5-H), 5.71 (d, $J_{1,2}$ = 3.2 Hz, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = -4.6 (q, Si- CH_3), -4.4 (q, Si- CH_3), 18.6 (s, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.1 (d, C-3), 54.7 (d, C-2), 66.1 (t, C-6), 68.8 (d, C-4), 75.0 (d, C-5), 97.9 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3450 (brs, O–H), 2968 (m, C–H), 2910 (m, C–H), 2897 (m, C–H), 1376 (m, C–H), 1267 (s, C–H), 1168 (s, C–O), 1075 (s, C–O), 1023 (s, C–O), 989 (s, C–H), 860 (s, C–H), 810 (s, SiMe_2).–

4-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**89**)



Zur Reaktion von Epoxid **88** wird wasserfreies CuCN (13.98 g, 155 mmol, 5 Äq bez. Auf das Epoxid) mit trockenem Diethylether (200 mL) in einem Zweihalskolben suspendiert und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Zu dieser Suspension wird langsam Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 194 mL, 310 mmol, 10 Äq) gegeben. Nach 30 min bei dieser Temperatur wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min gerührt, wobei die Lösung klar wird. Das Epoxid **88** (8 g, 31 mmol) wird in absolutem Diethylether (100 mL) gelöst und zu der erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten Cupratlösung zugetropft. Die gelbe Mischung wird 30 min bei dieser Temperatur gehalten, ehe auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 1 h ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle) und das überschüssige metallorganische Reagenz wird vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von Wasser bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ hydrolisiert. Danach wird ges. NH_4Cl -Lösung (400 mL) zugegeben und 2 h gerührt. Der entstandene anorganische Feststoff wird abfiltriert und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether ($6 \times 100\text{ mL}$) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen

werden mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1). Das Produkt **89** (6.1 g, 22.3 mmol) wird in 72 % Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

Schmelzpunkt = 55-56 °C. –

[α]_D = -40.2° (c = 0.91, CHCl₃). –

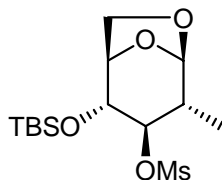
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃), (d, *J*_{7,2} = 7.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.91 (q, *J*_{2,7} = 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.36 (s, 1 H, 3-H), 3.71-3.74 (m, 2 H, 6-H), 3.94 (s, 1 H, 4-H), 4.32 (m, 1 H, 5-H), 5.71 (s, 1 H, 1-H). –

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (q, Si-CH₃), -4.4 (q, Si-CH₃), 15.3 (q, C-7) 18.2 (s, Si-C(CH₃)₃), 26.0 (q, C(CH₃)₃), 39.2 (d, C-2), 64.9 (t, C-6), 70.8 (d, C-3), 76.8 (d, C-4) 81.3 (d, C-5), 103.5 (d, C-1). –

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 274 (3) [M⁺], 257 (48), 199 (48), 171 (69), 129 (48), 119 (40), 103 (38), 99 (15), 75 (100), 73 (75), 69 (20), 65 (30), 58 (26), 44 (22), 41 (18), 29 (7). –

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 274.4286 (ber.).
274.1600 (gef.). –

4-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-3-*O*-mesyl-2-methyl-1,6-anhydro-β-*D*-gluco-pyranose (90)



Das Substanz **89** (5.8 g, 21.1 mmol) wird in CH₂Cl₂ (200 mL) unter Rühren gelöst. Dazu wird Triethylamin (12.5 mL, 87.1 mmol) und DMAP (108 mg, 0.83 mmol) gegeben. Die Mischung wird bei -10 °C gekühlt und Mesylchlorid (8.3 mL, 108 mmol) zugetropft. Danach wird die Reaktion bei RT 1 h gerührt. Anschließend wird bei 0 °C

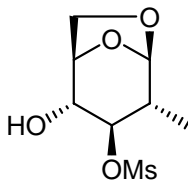
HCl (80 mL 6 %ige) zugegeben und mit CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) extrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und der Trocknung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Mesylat **90** wird in 93 % Ausbeute (6.9 g, 19.6 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D = -52.4^\circ$ (c = 0.75, CHCl₃).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.15 (s, 3 H, Si-CH₃), 0.17 (s, 3 H, Si-CH₃), 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.24 (d, $J_{7,2} = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H), 2.06 (q, $J_{2,7} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 3.06 (s, 3 H, S-CH₃), 3.76 (s, 1 H, 3-H), 3.86 (s, 1 H, 6a-H), 4.10 (m, 1 H, 6b-H), 4.34-4.46 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 5.32 (s, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -4.6 (q, Si-CH₃), -4.4 (q, Si-CH₃), 15.3 (q, C-7) 18.2 (s, Si-C(CH₃)₃), 26.0 (q, C(CH₃)₃), 38.3 (d, C-2), 39.2 (q, S-CH₃), 64.9 (t, C-6), 70.8 (d, C-3), 76.8 (d, C-4), 81.3 (d, C-5), 103.5 (d, C-1).–

3-*O*-Mesyl-2-methyl-1,6-anhydro-β-D-*gluco*-pyranose (**54**)



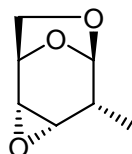
Zur Freisetzung der Hydroxyfunktion an C-4 wird der Silylether **90** (6.8 g, 19.5 mmol) in trockenem THF (150 mL) gelöst. Unter starkem Rühren wird portionsweise *tert*-Butylammoniumfluorid (TBAF) (6.75 g, 21.3 mmol) hinzu gegeben. Nach vollständigem Umsatz (20 min, DC-Kontrolle) wird eine NaHCO₃-Lösung (30 mL) zu dieser Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird abrotiert und liefert nach der Trocknung am Vakuum 3-*O*-mesyl-2-methyl-1,6-dianhydro-β-D-*gluco*-pyranose (**54**) (3.6 g, 15.3 mmol) in 81 %iger Ausbeute als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = -27.2^\circ$ ($c = 0.68$, CHCl_3).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $J_{7,2} = 7.7$ Hz, 3 H, 7-H), 2.06 (q, $J_{2,7} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 3.04 (s, 3 H, S- CH_3), 3.76 (dd, $J_{6a,6b} = 7.6$ Hz, $J_{6a,5} = 5.8$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.82 (s, 1 H, 3-H), 4.05 (d, $J_{6b,6a} = 7.7$ Hz, 6b-H), 4.43 (s, 1 H, 4-H), 4.51 (d, $J_{5,6a} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.28 (s, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.4$ (q, C-7), 38.6 (d, C-2), 39.0 (q, S- CH_3), 65.1 (t, C-6), 70.8 (d, C-3), 76.0 (d, C-4), 81.5 (d, C-5), 103.4 (d, C-1).–

2-Methyl-1,6:3,4-dianhydro- β -D-*allo*-pyranose (55)



Zur einer Lösung aus **54** (3.2 g, 13.4 mmol) in absolutem THF (50 mL) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit Natriumhydrid (60 % in Öl, 1.83 g, 33.4 mmol 2.5 Äq) versetzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit Wasser (20 mL) extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times 10mL) ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) an Kieselgel getrennt. Nach Trocknen an der Ölpumpe wird das gewünschte Produkt (1.48 g, 10.4 mmol) in 78 %iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D = -8^\circ$ ($c = 0.86$, CHCl_3).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $J_{7,2} = 7.7$ Hz, 3 H, 7-H), 2.06 (q, $J_{2,7} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 3.05 (dd, $J_{3,2} = 2.9$ Hz, $J_{3,2} = 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.15 (d, $J_{4,3} = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (dd, $J_{6a,6b} = 7.6$ Hz, $J_{6a,5} = 4.4$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.13 (d, $J_{6b,6a} = 7.6$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.73 (dd, $J_{5,6a} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H),), 5.28 (s, 1 H, 1-H).–

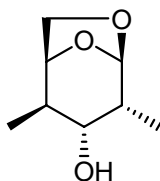
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (q, C-7), 38.5 (d, C-2), 49.0 (d, C-3), 49.7 (d, C-4), 67.5 (t, C-6), 69.9 (d, C-5), 102.9 (d, C-1).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 144 (80) [$M^+ + 1$], 99 (100), 91 (80), 71 (64), 69 (88), 65 (30), 58 (30), 44 (41), 41 (66), 31 (20).—

HREIMS:	C7H12O3	144.1525	(ber.).
		144.0786	(gef.).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2962 (s, C-H), 2957 (s, C-H), 2889 (s, C-H), 2360 (w, O-C-O), 1471 (s, C-H), 1383 (s, C-H), 1177 (s, C-H), 1129 (s, C-O), 1034 (s, C-O), 1003 (s, C-O), 998 (s, C-O).-

2,4-Dimethyl-1,6-anhydro-β-D-*gulo*-pyranose (71)



2-Methyl-1,6:3,4-dianhydro- β -D-*allo*-pyranose (**55**) (320 mg, 2.25 mmol) wird in absolutem THF (30 mL) gelöst und unter Schutzgasatmosphäre zu einer zuvor bei -40 °C hergestellten Lösung aus CuI (42.2 mg, 0.22 mmol) und MeMgCl (2.9 mL, 8.85 mmol einer 3 M Lösung in THF, 4 Äq.) gegeben. Die Mischung wird 3 h bei 0 °C gehalten und nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) mit Diethylether verdünnt (60 mL) und durch die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (25 mL) bei 0 °C beendet. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit Diethylether (5 × 10 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur Reinigung wird der Rückstand per Flash-Chromatographie an Kieselgel filtriert (PE/EtOAc 3:1). Das Produkt **71** (220 mg, 1.39 mmol) wird als farbloses Öl in 62 %iger Ausbeute erhalten.

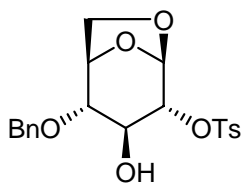
$[\alpha]_D = -19^\circ$ ($c = 0.19$, MeOH).—

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (d, $J_{8,2}$ = 6.9 Hz, 3 H, 8-H), 1.11 (d, $J_{7,4}$ = 7.0 Hz, 3 H, 7-H), 1.34-1.38 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 3.29 (d, $J_{3,2}$ = 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.65 (dd, $J_{6a,5}$ = 5.4 Hz, $J_{6a,6b}$ = 7.4 Hz, 1 H, 6a-H), 3.75 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6b-H), 4.4 (d, $J_{5,6a}$ = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.18 (s, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.9 (q, C-8), 16.1 (q, C-7), 38.5 (d, C-2), 40.3 (d, C-4), 43.0 (d, C-2), 64.9 (t, C-6), 72.0 (d, C-3), 77.5 (d, C-5), 102.9 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3505 (brs, O–H), 2965 (m, C–H), 2922 (m, C–H), 2895 (m, C–H), 1511 (w, C–H), 1368 (m, C–H), 1258 (s, C–H), 1171 (s, C–O), 1103 (s, C–O), 1056 (s, C–O).–

4-*O*-Benzyl-2-*O*-tosyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**27**)



Eine Lösung aus 2-*O*-Tosyl-1,6:3,4-dianhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**17**) (10 g, 33.4 mmol) in Benzen (30 mL) unter Argon gelöst. Zu dieser Mischung wird Benzylalkohol (10.8 mL, 103.4 mmol) zugegeben. Anschließend wird Bortrifluorid-etherat (0.7 mL, 5.2 mmol) zugetropft, wobei die Temperatur bis 50 °C steigen sollte. Nach Beendigung der Reaktion (24 h DC-Kontrolle) wird die Lösung abgekühlt, und zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) extrahiert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase nacheinander mit Wasser und NaCl -Lösung (10 mL) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das gewünschte benzylierte Produkt **27** fällt als farbloser Feststoff (10.3 g, 25.5 mmol, 76 %) an.

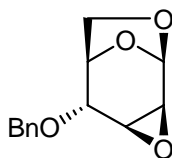
Schmelzpunkt = 124-126 °C (Lit.^[83] 126-127 °C).–

$[\alpha]_D$ = -19.0° (c = 0.96, CHCl_3), (Lit.^[83] -18° (c = 2.09, CHCl_3)).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (brs, 1 H, OH), 2.51 (s, 3 H, Ar- CH_3), 3.34 (d, $J_{4,3}$ = 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 3.66 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.5 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.3 Hz, 1 H, 6a-H), 3.88 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.4 Hz, 6b-H), 4.01 (dd, $J_{3,4}$ = 3.4 Hz, $J_{3,2}$ = 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.25 (d, $J_{2,3}$ = 3.7 Hz, 1 H, 2-H), (d, $J_{5,6a}$ = 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.69 (d, J_{gem} = 7.3 Hz, 2 H, Ar- CH_2), 5.37 (s, 1 H, 1-H), 7.36-7.38 (m, 7 H, Ar-H), 7.86 (d, 2 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 27.7 (q, CH_3 -Ar), 64.7 (t, C-Ar), 68.5 (t, C-6), 69.6 (d, C-3), 76.3 (d, C-4), 77.8 (d, C-2), 78.2 (d, C-5), 99.9 (d, C-1), 127.9 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 128.3 (d, C-Ar), 129.0 (d, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 132.9 (s, C-Ar), 137.9 (s, C-Ar), 145.4 (s, C-Ar).–

4-*O*-Benzyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**28**)



Zur Epoxidbildung wird zu einer Lösung aus 4-*O*-Benzyl-2-*O*-tosyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**27**) (10 g, 24.6 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) eine 0.8 M Methanolat-Lösung (122 mL, 89.3 mmol, 4 Äq.) zugetropft. Die Mischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 10 %iger HCl zu pH = 7 neutralisiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur Reinigung wird der Rückstand per Flash-Chromatographie an Kieselgel filtriert (PE/EtOAc 3:1). Nach dem Trocknen am Hochvakuum wird das Produkt **28** (2.65 g, 11.3 mmol) als farbloses Öl in 80 %iger Ausbeute erhalten.

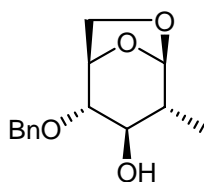
Schmelzpunkt = 61-63 °C.–

$[\alpha]_{\text{D}} = -27^\circ$ (c = 0.96, CHCl_3).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.17 (5, 1 H, 3-H), 3.36 (s, 1 H, 2-H), 3.65-3.72 (m, 2 H, 6-H), 3.97 (s, 1 H, 4-H), 4.62 (m, 1 H, 5-H), 4.68 (d, $J_{\text{gem}} = 7.3$ Hz, 2 H, Ar- CH_2) 5.53 (d, $J_{1,2} = 3.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.31-7.38 (m, 5 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 58.4 (d, C-3), 66.7 (t, C-Ar), 72.2 (t, C-6), 72.6 (d, C-4), 75.6 (d, C-2), 79.0 (d, C-5), 102.5 (d, C-1) 128.3 (d, C-Ar), 129.0 (d, C-Ar), 137.9 (s, C-Ar).–

4-*O*-Benzyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**29**)



Hergestellt nach **AAV20**

Eingesetzte Mengen:

- CuI (7.1 g, 37.6 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem THF (100 mL)
- Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 54 mL, 73.7 mmol, 8Äq.)
- 4-*O*-Benzyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**28**) (2.2 g, 9.4 mmol) in getrocknetem THF (30 mL)

Ausbeute:

- Das Produkt **29**, farbloses Öl mit einer Ausbeute von 73 % (1.7 g, 6.8 mmol) (PE/EtOAc 2:1)

Schmelzpunkt = 80-82 °C.–

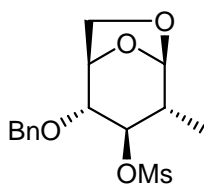
$[\alpha]_{\text{D}} = -33.2^\circ$ ($c = 0.78$, CHCl_3).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (d, $J_{7,2} = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3), 1.87 (q, $J_{7,2} = 7.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.34 (s, 1 H, 3-H), 3.65-3.72 (m, 2 H, 6-H), 4.01 (d, $J_{4,3} = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H),

4.58 (d, $J_{5,6a} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.66 (s, 2 H, Ar-CH₂), 5.36 (s, 1 H, 1-H), 7.36-7.38 (m, 5 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.4$ (q, C-7), 41.6 (d, C-2), 65.7 (t, C-Ar), 71.7 (t, C-6), 71.8 (d, C-3), 75.0 (d, C-4), 79.7 (d, C-5), 104.9 (d, C-1), 128.0 (d, C-Ar), 128.8 (d, C-Ar), 138.5 (s, C-Ar).–

4-*O*-Benzyl-3-*O*-mesyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**82**)



Hergestellt nach **AAV90**

Eingesetzte Mengen:

- Benzylalkohol **29** (1.6 g, 6.4 mmol)
- Triethylamin (3.8 mL, 26.4 mmol)
- Mesylchlorid (2.6 mL, 32.7 mmol)
- DMAP (33 mg, 0.25 mmol)
- CH₂Cl₂ (80 mL)

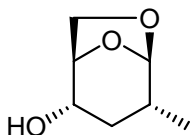
Ausbeute:

- 4-*O*-Benzyl-3-*O*-mesyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**82**) (2.1 g, 6.4 mmol, 83 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17$ (d, $J_{7,2} = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H), 1.87 (q, $J_{7,2} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 2.93 (s, 3 H, S-CH₃), 3.34 (s, 1 H, 3-H), 3.66 (dd, $J_{6a,5} = 5.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 7.3$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.94 (d, $J_{6b,6a} = 7.1$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.51 (d, $J_{5,6a} = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.54 (s, 1 H, 4-H), (d, $J_{gem} = 12.1$ Hz, 2 H, Ar-CH₂), 5.26 (s, 1 H, 1-H), 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.30-7.35 (m, 4 H, Ar-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (q, C-7), 38.5 (d, C-2), 39.0 (q, S- CH_3), 64.9 (t, C-Ar), 71.5 (t, C-6), 74.1 (d, C-3), 76.4 (d, C-4), 78.5 (d, C-5), 103.1 (d, C-1), 128.0 (d, C-Ar), 128.5 (d, C-Ar), 137.4 (s, C-Ar).–

2-Methyl-2,3-dideoxy- β -D-glucopyranose (**83**)



Ein Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, und Thermometer wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und dann solange langsam ein Ammoniakstrom eingeleitet, bis etwa (40 mL) Ammoniak kondensiert sind. Anschließend wird Natrium (73 mg, 3.2 mmol) in kleinen Streifen nach und nach zu der Lösung gegeben, bis die Blaufärbung erhalten bleibt. Danach wird eine Lösung des Mesylderivates **82** (500 mg, 1.5 mmol) in abs. THF (10 mL) unter Rühren zu dem flüssigen Ammoniak bei $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Nach vollständigem Umsatz 30 min (DC-Kontrolle) wird zu der Lösung *tert*-Butanol (3-4 mL) getropft, bis sich die Reaktionslösung entfärbt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, dabei verdampft der Ammoniak über Nacht. Der Rückstand wird in Diethylether (25 mL) aufgenommen und mit ges. Natriumchloridlösung (10 mL) gewaschen. Nach Phasentrennung wird die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/ET 2:1). Nach dem Trocknen am Hochvakuum wird das Produkt **83** (158 mg, 1.09 mmol) als farbloses Öl in 72 %iger Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}} = -250^{\circ}$ ($c = 0.56$, CHCl_3).–

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (d, $J_{7,2} = 7.4\text{ Hz}$, 3 H, H-7), 1.43 (dd, $J_{3a,3b} = 11.6\text{ Hz}$, $J_{3a,2} = 8.5\text{ Hz}$, 1 H, 3a-H), 1.71 (q, $J_{2,7} = 7.4\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 2.02 (m, 1 H, 3b-H), 2.30 (brs, 1 H, OH), 3.61 (dd, $J_{6a,6b} = 8.0\text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 2.2\text{ Hz}$, 1 H, 6a-H), 3.75-3.77 (m, 2 H, 4-H, 6b-H), 4.45 (dd, $J_{5,6a} = 2.2\text{ Hz}$, $J_{5,4} = 2.1\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 5.24 (s, 1 H, 1-H).–

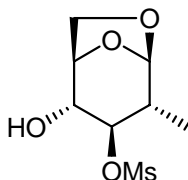
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.1 (q, C-7), 33.8 (t, C-3), 35.9 (d, C-2), 64.6 (t, C-6), 65.9 (d, C-4), 75.4 (d, C-5), 104.1 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3425 (brs, O–H), 2965 (s, C–H), 2960 (s, C–H), 2893 (s, C–H), 2360 (w, O–C–O), 1460 (s, C–H), 1382 (s, C–H), 1129 (s, C–O), 1036 (s, C–O), 968 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 144 (50) [M^+], 101 (65), 98 (62), 97 (20), 83 (60), 73 (52), 71 (69), 57 (90), 55 (100), 47 (60), 43 (59), 41 (57), 39 (40), 27 (38).–

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 144.0786 (ber.).
144.0782 (gef.).–

3-*O*-Mesyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**54**)



Variante a):

Eine Lösung aus 4-*O*-Benzyl-3-*O*-mesyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**82**) (250 mg, 0.75 mmol) in trockenem Ethanol (15 mL) wird unter Argonatmosphäre mit 10 % Pd/C (100 mg) versetzt und anschließend das Argon durch Wasserstoff verdrängt. Die Lösung wird 24 h bei 65 °C unter Wasserstoffatmosphäre gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung abfiltriert, und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der gewünschte Alkohol **54** wird als farbloses Öl (136 mg, 0.57 mmol, 76 %) erhalten.

Variante b):

Eine Lösung aus 4-*O*-Benzyl-3-*O*-mesyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**82**) (250 mg, 0.75 mmol) in trockenem Ethanol (15 mL) wird unter Argonatmosphäre gelöst. Zu dieser Lösung wird frisch zubereitetes Raney-Nickel (Urushibara-Nickel) (500 mg) gegeben, und die Argonatmosphäre durch Wasserstoff verdrängt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Argon gespült und über Celite filtriert. Das Produkt **54** wird nach säulen-chromatographischer Trennung an Kieselgel

als farbloses Öl an (91 mg, 0.38 mmol, 51 %). Neben dem Debenzylderivat **54** wird Epoxid **55** (23 mg, 0.16 mmol, 26 %) isoliert.

Variante c):

Hergestellt nach **AAV54b**

Eingesetzte Mengen:

- Benzylderivat **82** (250 mg, 0.75 mmol)
- Neutrales Raney-Nickel (500 mg)
- Ethanol (15 mL)

Ausbeute:

- 3-*O*-Mesyl-2-methyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**54**) (191 mg, 0.58 mmol, 78 %)

Herstellung von Raney-Nickel:

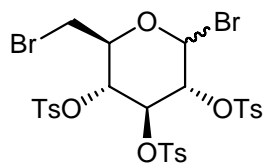
In einem Dreihalskolben (500 mL) wird gepulvertes Nickel (5 g, 50 % enthaltenden Aluminium-Nickel-Legierung) in Wasser (50 mL) zugegeben. Zur Lösung wird festes Natriumhydroxid (8 g) ohne Kühlen so schnell zugegeben, dass die Lösung gerade nicht überschäumt. [**Vorsicht!** Es tritt bei der sehr stürmisch verlaufenden Reaktion eine Induktionsperiode von $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute auf]. Anschließend wird 10 min bei Raumtemperatur stehengelassen, danach 30 min auf 70 °C in Wasserbad erwärmt. Das Nickel fällt schwammig zu Boden, die wässrige Phase abdekantiert wird und dreimal mit Wasser und Ethanol gewaschen.^[110]

Neutral Raney-Nickel wird mit 0.1 %iger Essigsäure gewaschen.

Zur Vernichtung der Rückstand vom Raney-Nickel wird mit 6 %iger HCl langsam versetzt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, $J_{7,2}$ = 7.7 Hz, 3 H, 7-H), 2.06 (q, $J_{2,7}$ = 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.04 (s, 3 H, S-CH₃), 3.76 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.6 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.8 Hz, 1 H, 6a-H), 3.82 (s, 1 H, 3-H), 4.05 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.7 Hz, 6b-H), 4.43 (s, 1 H, 4-H), 4.51 (d, $J_{5,6a}$ = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.28 (s, 1 H, 1-H). –

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 (q, C-7), 38.6 (d, C-2), 39.0 (q, S-CH₃), 65.1 (t, C-6), 70.8 (d, C-3), 76.0 (d, C-4), 81.5 (d, C-5), 103.4 (d, C-1). –

2,3,4-Tri-*O*-tosyl-6-bromo-6-desoxy-D-gluco-pyranose Bromide (99)

Tri-Tosyl-levoglucosan (**98**) (2 mg, 8.0 mmol) wird in Essigsäureanhydrid (16 mL) gelöst und mit 33 % Bromwasserstoff in Essigsäure (35 mL) versetzt. Nach Zugabe wird das Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt und weiter 6 h auf 70 °C erwärmt, bis sich das gesamte Edukt umgesetzt hat (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und auf ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird auf CH₂Cl₂ gegeben. Die organische Phase wird mit Wasser (3 × 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 1:5) lieferte zwei Substanzen. das Produkt **99** wird als farbloser Feststoff (3.18 mg, 4.16 mmol, 52 %) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.42 (2 × s, 2 × 3 H, 2 × Ar-CH₃), 3.44 (dd, *J*_{6a,5} = 5.3 Hz, *J*_{6a,6b} = 11.9 Hz, 1 H, 6a-H), 3.65 (dd, *J*_{6b,5} = 2.7 Hz, *J*_{6a,6b} = 11.9 Hz, 1 H, 6b-H), 4.23 (ddd, *J*_{5,6b} = 2.7 Hz, *J*_{5,6a} = 5.3 Hz, *J*_{5,4} = 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.39 (dd, *J*_{2,1} = 1.7 Hz, *J*_{2,3} = 9.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.82 (dd, *J*_{4,5} = 7.1 Hz, *J*_{4,5} = 4 Hz 1 H, 4-H), 5.11 (d, *J*_{3,2} = 9.1 Hz, 1H, 3-H), 6.36 (d, *J*_{1,2} = 3.9 Hz, 1 H, 1-H), 7.26 (d, *J*_{Ar,Ar} = 4.1 Hz, 4 H, Ar-H), 7.34 (d, *J*_{Ar,Ar} = 6.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.59 (d, *J*_{Ar,Ar} = 7.7 Hz, 2 H, Ar-H) 7.76 (d, *J*_{Ar,Ar} = 7.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.89 (d, *J*_{Ar,Ar} = 7.7 Hz, 2 H, Ar-H).–

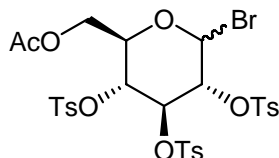
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (q, Ar-CH₃), 21.7 (2 × q, 2 × Ar-CH₃), 30.5 (t, C-6), 73.2 (d, C-4), 74.2 (d, C-2), 74.5 (d, C-3), 75.5 (d, C-5), 85.4 (d, C-1), 128.1 (d, 4 × C-Ar), 128.5 (d, 4 × C-Ar), 128.7 (d, 4 × C-Ar), 129.7 (s, S- C_{Ar}), 129.8 (s, S-C_{Ar}), 130.0 (s, S-C_{Ar}), 145.2 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.8 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.9).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 765 [M⁺], 433 (12), 383 (10), 281 (13), 257 (22), 169 (24), 172 (18), 169 (24), 157 (34), 155 (58), 143 (46), 139 (19), 127 (34), 113 (15), 109 (93), 99 (41), 91 (100), 85 (45), 83 (83), 79 (10), 71 (79), 57 (76), 55 (45), 43 (58), 41 (44).–

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 768.5082 (ber.).
767.9190 (gef.).–

2,3,4-Tri-*O*-tosyl-6-*O*-acetyl-D-*gluco*-pyranose Bromide (100)

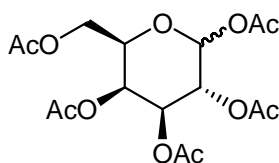
Charakterisierung des Nebenproduktes:



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.01 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.36 (2 × s, 2 × 3 H, 2 × Ar-CH₃), 2.39 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.07 (m, 1 H, 6b-H), 4.19 (m, 1 H, 5-H), 4.40 (dd, $J_{6a,5} = 2.1$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.6$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.89 (dd, $J_{3,2} = 9.3$ Hz, $J_{3,4} = 9.8$ Hz, 1 H, 3-H), 5.11 (d, $J_{2,3} = 9.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.35 (d, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, 1 H, 1-H), 7.23 (s, 6 H, Ar-H), 7.57 (d, $J_{Ar,Ar} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.73 (d, $J_{Ar,Ar} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.85 (d, $J_{Ar,Ar} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (q, Ac-CH₃), 20.9 (q, Ar-CH₃), 21.6 (2 × q, 2 × Ar-CH₃), 64.9 (t, C-6), 71.9 (d, C-4), 72.1 (d, C-2), 73.7 (d, C-3), 75.6 (d, C-5), 85.9 (d, C-1), 128.4 (d, 4 × C-Ar), 128.7 (d, 4 × C-Ar), 128.9 (d, 4 × C-Ar), 129.6 (s, S-C_{Ar}), 129.7 (s, S-C_{Ar}), 130.0 (s, S-C_{Ar}), 145.1 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.5 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.9 (s, C_{Ar}-CH₃), 170.1 (s, Ac-C=O).–

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-*galacto*-pyranose (102)



Zur Acetylierung von D-Galactose **101** (1.0 g, 5.5 mmol) wird dieser in absolutem CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander mit Et₂N (14.4 mL, 107.3 mmol), Ac₂O (11 mL, 107.3 mmol) und DMAP (68.7 mg) versetzt. Nach 5 h (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung auf Eiswasser (50 mL) gegeben, kurz gerührt

und anschließend das Wasser dekantiert. Das verbleibende Öl wird in CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (20 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (2×10 mL) und ges. NaCl -Lösung (10 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das Acetat **102** wird in 95 %iger (2.05 g, 5.20 mmol) Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

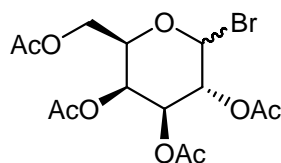
Schmelzpunkt = 97 °C (Lit.^[108] 98 °C).–

$[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 1.23$, CHCl_3), (Lit.^[108] $+32^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)).–

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.94$ (s, 3 H, Ac- CH_3), 1.97 ($2 \times$ s, 2×3 H, $2 \times$ Ac- CH_3), 2.05 ($2 \times$ s, 2×3 H, $2 \times$ Ac- CH_3), 3.96-4.13 (m, 2 H, 6-H), 4.61-4.68 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 5-H), 4.99-5.12 (m, 1 H, 3-H), 6.11 (d, $J_{1,2} = 8.1$ Hz 1 H, 1-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ ($2 \times$ q, $2 \times$ Ac- CH_3), 21.0 ($2 \times$ q, $2 \times$ Ac- CH_3), 21.9 (q, Ac- CH_3) 65.1 (t, C-6), 70.1 (d, C-2), 70.8 (d, C-4), 71.5 (d, C-3), 78.7 (d, C-5), 91.8 (d, C-1), 169.1 ($2 \times$ s, $2 \times$ Ac-C=O), 170.3 ($2 \times$ s, $2 \times$ Ac-C=O), 171.0 (s, Ac-C=O).–

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-galacto-pyranose Bromide (**103**)



Zu einer gerührten Lösung von 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-D-galacto-pyranose (**102**) (1.8 g, 4.6 mmol) in Essigsäureanhydrid (7 mL) wird 33% Bromwasserstoff in Essigsäure (15 mL) Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 70 °C gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Lösung am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockene eingengt. Anschließend wird der Rückstand mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduzierten Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulen-

chromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1) getrennt. Das Produkt **103** wird als farbloser Feststoff (1.26 g, 3.1 mmol, 67 %) erhalten.

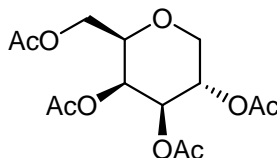
Schmelzpunkt = 90 °C (Lit.^[108] 91-92 °C).–

$[\alpha]_D = +43^\circ$ (c = 1.43, CHCl₃), (Lit.^[108] +42° (c = 1.0, CHCl₃)).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.94 (s, 3 H, Ac-CH₃), 1.97 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.05 (2 × s, 2 × 3 H, 2 × Ac-CH₃), 3.98-4.11 (m, 2 H, 6-H), 4.56-4.68 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 5-H), 4.95-5.09 (m, 1 H, 3-H), 3.9 (d, $J_{1,2}$ = 8.1 Hz 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (q, Ac-CH₃), 21.1 (2 × q, 2 × Ac-CH₃) 21.6 (q, Ac-CH₃) 64.1 (t, C-6), 69.8 (d, C-4), 70.1 (d, C-2), 72.3 (d, C-3), 76.6 (d, C-5), 87.8 (d, C-1), 169.4 (s, Ac-C=O), 170.6 (2 × s, 2 × Ac-C=O), 171.0 (s, Ac-C=O).–

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1,5-anhydro-D-galactitol (**104**)



Eine Lösung aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-galacto-pyranose Bromide (**103**) (750 mg, 1.8 mmol) in trockenem Ethanol (15 mL) wird mit Raney-Nickel (800 mg) und Et₃N (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle, PE/EtOAc 4/1). Zur Aufarbeitung wird mit Argon gespült und über Celite filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der verbliebene Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (1. PE; 2. PE/EtOAc). Durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O wird das Produkt **104** (370 mg, 1.1mmol, 61 %) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

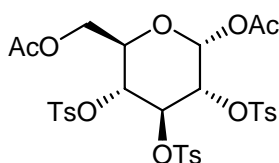
Schmelzpunkt = 79-80 °C (Lit.^[108] 75-77 °C).–

$[\alpha]_D = +52^\circ$ (c = 1.93, CHCl₃), (Lit.^[108] +49° (c = 2.0, CHCl₃)).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (s, 3 H, Ac-CH₃), 1.73 (2 \times s, 2 \times 3 H, 2 \times Ac-CH₃), 1.83 (s, 3 H, Ac-CH₃), 3.03 (d, $J_{2,1a}$ = 10.4 Hz 1 H, 2-H), 3.57-3.63 (m, 1 H, 3-H), 3.76-3.88 (m, 3 H, 2 \times 2-H, 4-H), 4.70-4.87 (m, 2 H, 6-H), 5.11 (s, 1 H, 5-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 20.5 (2 \times q, 2 \times Ac-CH₃), 20.6 (2 \times q, 2 \times Ac-CH₃) 62.6 (t, C-6), 66.5 (d, C-2), 68.0 (t, C-1), 68.8 (d, C-4), 71.5 (d, C-3), 74.9 (d, C-5), 169.8 (2 \times s, 2 \times Ac-C=O), 169.9 (2 \times s, 2 \times Ac-C=O).–

2,3,4-Tri-*O*-tosyl-1,6-*O*-diacetyl- α -D-glucopyranose (**114**)



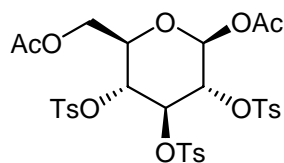
Tri-Tosyllevoglucosan (**98**) (1 g, 1.6 mmol) wird in Essigsäureanhydrid (20 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird Trifluoressigsäure (1 mL) zugetropft. Nach 12 h (DC-Kontrolle) wird die Lösung unter vermindertem Druck abdestilliert, und mit Toluol (3 \times 20 mL) am Rotationsverdampfer codestilliert. Nach säulenchromatographischer Rennung an Kieselgel wird das Produkt **114** als farbloser Feststoff (593 mg, 0.8 mmol, 51 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.07 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.42 (2 \times s, 2 \times 3 H, 2 \times Ar-CH₃), 2.43 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.99 (m, 1 H, 6b-H), 4.02-4.16 (m, 2 H, 5-H, 6a-H), 4.47 (dd, $J_{4,5}$ = 3.7 Hz, $J_{4,3}$ = 9.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.85 (dd, $J_{3,2}$ = 9.1 Hz, $J_{3,4}$ = 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.11 (d, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.07 (d, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz 1 H, 1-H), 7.27 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.32 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 7.1 Hz, 4 H, Ar-H), 7.59 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.86 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.3 Hz, 4 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.5 (q, Ac-CH₃), 20.6 (q, Ac-CH₃), 21.3 (q, Ar-CH₃), 21.6 (q, Ar-CH₃), 21.6 (q, Ar-CH₃), 61.5 (t, C-6), 69.6 (d, C-4), 72.6 (d, C-2), 73.7 (d, C-3), 73.9 (d, C-5), 88.2 (d, C-1), 128.4 (d, 4 \times C-Ar), 128.7 (d, 4 \times C-Ar), 128.9 (d, 4 \times C-Ar), 129.6 (s, S-C_{Ar}), 129.7 (s, S-C_{Ar}), 130.0 (s, S-C_{Ar}), 145.2 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.4 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.6 (s, C_{Ar}-CH₃), 167.7 (s, Ac-C=O), 170.2 (s, Ac-C=O).–

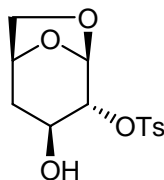
2,3,4-Tri-*O*-tosyl-1,6-*O*-diacetyl- β -D-*gluco*-pyranose (114)

Charakterisierung des Nebenproduktes:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.85 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.05 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.42 (2 \times s, 2 \times 3 H, 2 \times Ar-CH₃), 2.43 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.87 (m, 1 H, 6b-H), 4.02 (m, 1 H, 5-H), 4.16 (dd, $J_{6a,5}$ = 3.5 Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.3 Hz, 1 H, 6a-H), 4.68 (d, $J_{4,3}$ = 6.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.82 (dd, $J_{3,2}$ = 7.5 Hz, $J_{3,4}$ = 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.87 (d, $J_{2,3}$ = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.72 (d, $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.33 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.2 Hz, 6 H, Ar-H), 7.75 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 9.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.80 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 5.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.84 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 6.7 Hz, 4 H, Ar-H). –

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.4 (q, Ac-CH₃), 20.6 (q, Ac-CH₃), 21.6 (q, Ar-CH₃), 21.6 (q, Ar-CH₃), 21.7 (q, Ar-CH₃), 61.8 (t, C-6), 72.3 (d, C-4), 72.9 (d, C-2), 75.4 (d, C-3), 75.6 (d, C-5), 90.8 (d, C-1), 128.4 (d, 4 \times C-Ar), 128.7 (d, 4 \times C-Ar), 128.8 (d, 2 \times C-Ar), 128.9 (d, 2 \times C-Ar), 129.6 (s, S-C_{Ar}), 129.7 (s, S-C_{Ar}), 130.0 (s, S-C_{Ar}), 145.2 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.4 (s, C_{Ar}-CH₃), 145.6 (s, C_{Ar}-CH₃), 168.3 (s, Ac-C=O), 170.1 (s, Ac-C=O). –

4-Deoxy-2-*O*-tosyl-1,6-anhydro- β -D-*xyl*-hexopyranose (95)

Eine Lösung aus 2-*O*-Tosyl-1,6:3,4-dianhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**17**) (11 g, 37 mmol) und Natriumborhydrid (5.5 g, 145 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (110 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Bortrifluorid-diethyletherat (11 mL) über einem Zeitraum von 1 h zugetropft, wobei die Temperatur nicht über Raumtemperatur steigen sollte. Nach der Zugabe wird weitere 20 h gerührt und nach vollständigem

Umsatz (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 5 %iger HCl zu pH = 7 neutralisiert. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer geeinigt. Das verbleibende Öl wird im kalten Wasser (200 mL) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit CaCl₂ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O/PE wird das Produkt **95** (10.2 g, 35.1 mmol, 92 %) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt = 89-90 °C (Lit.^[90] 89-91 °C).–

[α]_D = -42° (c = 1.1, CHCl₃), (Lit.^[90] -40° (c = 1.0, CHCl₃)).–

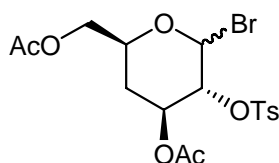
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (d, *J*_{4a,4b} = 15 Hz 1 H, 4a-H), 2.20 (dd, *J*_{4b,3} = 1.3 Hz, *J*_{4b,4a} = 15.3 Hz, 4b-H), 2.35 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.15 (brs, 1 H, OH), 3.57 (m, 1 H, 3-H), 2.38 (m, 1 H, 4-H), 3.85 (m, 1 H, 6b-H), 4.08 (d, *J*_{6a,6b} = 6.9 Hz, 1 H, 6a-H), 4.17 (d, *J*_{2,1} = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.44 (m, 1 H, 5-H), 5.18 (d, *J*_{1,2} = 4.5 Hz 1 H, 1-H), 7.29 (d, *J*_{Ar,Ar} = 8.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.74 (d, *J*_{Ar,Ar} = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, Ar-CH₃) 32.5 (t, C-4), 64.8 (d, C-3), 67.6 (t, C-6), 72.1 (d, C-5), 76.9 (d, C-2), 99.0 (d, C-1), 127.8 (d, C-Ar), 127.9 (d, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 133.1 (s, C-Ar), 145.3 (s, C-Ar).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 300 [*M*⁺], 188 (10), 155 (38), 145 (80), 99 (100), 91 (80), 71 (64), 69 (88), 65 (30), 58 (30), 44 (41), 41 (66), 31 (20).–

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 300.3275 (ber.).
300.0775 (gef.).–

4-Desoxy-3,6-*O*-diacetyl-2-*O*-tosyl-D-*gluco*-pyranose Bromide (**105**)



Hergestellt nach **AAV99**

Eingesetzte Mengen:

- Tosylalkohol **95** (1 g, 3.33 mmol)
- Essigsäureanhydrid (6.5 mL)
- 33 % Bromwasserstoff in Essigsäure (14.5 mL)

Ausbeute:

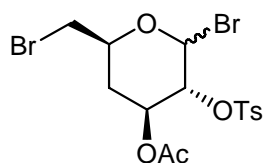
- 4-Desoxy-3,6-*O*-diacetyl-2-*O*-tosyl-D-*gluco*-pyranose Bromide (**105**) (696 mg, 1.5 mmol, 45 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.61 (m, 1 H, 4a-H), 1.87 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.04 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.20 (m, 1 H, 4b-H), 2.42 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.11 (m, 2 H, 6a-H, 6b-H), 4.29-4.43 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.29 (m, 1 H, 5-H), 6.42 (d, $J_{1,2}$ = 3.9 Hz 1 H, 1-H), 7.32 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.78 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 7.8 Hz, 2 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 21.0 (q, Ac-CH₃), 21.1 (q, Ac-CH₃), 22.1 (q, Ar-CH₃), 32.3 (t, C-4), 64.7 (d, C-3), 67.6 (t, C-6), 70.7 (d, C-5), 76.6 (d, C-2), 88.4 (d, C-1), 128.3 (d, 2 \times C-Ar), 130.2 (d, C-Ar), 130.3 (d, C-Ar), 133.5 (s, C-Ar), 145.9 (s, C-Ar), 170.0 (s, Ac-C=O), 170.9 (s, Ac-C=O).–

4-Desoxy-3-*O*-acetyl-2-*O*-tosyl-6-bromo-6-desoxy-D-*gluco*-pyranose Bromide (**96**)

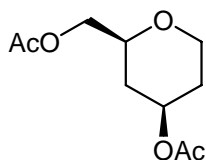
Charakterisierung des Nebenproduktes:



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (m, 1 H, 4a-H), 1.87 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.18 (m, 1 H, 4b-H), 2.39 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.43-3.51 (m, 2 H, 6a-H, 6b-H), 4.29-4.43 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.17 (m, 1 H, 5-H), 6.34 (d, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz 1 H, 1-H), 7.37 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.72 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 7.8 Hz, 2 H, Ar-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 21.0 (q, Ac-CH₃), 22.2 (q, Ar-CH₃), 30.3 (t, C-6), 32.1 (t, C-4), 64.8 (d, C-3), 71.2 (d, C-5), 76.5 (d, C-2), 88.2 (d, C-1), 128.4 (d, 2 × C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 130.4 (d, C-Ar), 133.3 (s, C-Ar), 145.9 (s, C-Ar), 170.1 (s, Ac-C=O).–

3,6-Diacetyl-2,4-dideoxy-1,5-anhydro-hexitol (**107**)



Hergestellt nach **AAV103**

Eingesetzte Mengen:

- 4-Desoxy-3,6-*O*-diacetyl-2-*O*-tosyl-D-*gluco*-pyranose Bromide (**105**) (500 mg, 1.07 mmol)
- Ethanol (9 mL)
- Et₃N (0.7 mL)
- Raney-Nickel (600 mg)
- Wasserstoffgas

Ausbeute:

- 3,6-Diacetyl-2,4-dideoxy-1,5-anhydro-hexitol (**107**) (148 mg, 0.69 mmol, 64 %)

$[\alpha]_{\text{D}} = +1.5^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH).–

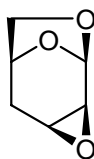
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (m, 1 H, 2a-H), 1.61 (m, 1 H, 4a-H), 1.85-1.94 (m, 2 H, 2b-H, 4b-H), 1.97 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.01 (s, 3 H, Ac-CH₃), 3.38-3.45 (m, 1 H, 1a-H), 3.51-3.61 (m, 1 H, 1b-H), 3.91-4.96 (m, 3 H, 6a-H, 6b-H, 3-H), 4.80-4.91 (m, 1 H, 5-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 (q, Ac-CH₃), 21.5 (q, Ac-CH₃), 31.9 (t, C-4), 34.0 (t, C-2), 66.1 (t, C-1), 67.0 (t, C-6), 70.1 (d, C-3), 74.1 (d, C-5), 170.6 (s, Ac-C=O), 171.1 (s, Ac-C=O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 [M^+], 172 (14), 172 (13), 145 (3), 101 (18), 99 (10), 91 (25), 86 (100), 58 (33), 44 (22), 30 (34).–

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 216.2310 (ber.).
216.0997 (gef.).–

4-Deoxy-1,6:2,3-dianhydro- β -D-xylo-hexopyranose (109)



Hergestellt nach **AAV19**

Eingesetzte Mengen:

- 4-Deoxy-2-O-tosyl-1,6-anhydro- β -D-xylo-hexopyranose (**95**) (564 mg, 5 mmol)
- THF (70 mL)
- Natriumhydrid (60 % in Öl, 404 mg, 7.4 mmol)

Ausbeute:

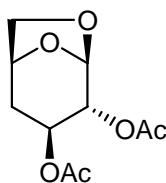
- 4-Deoxy-1,6:2,3-dianhydro- β -D-xylo-hexopyranose (**109**) (563 mg, 4.4 mmol, 88 %) als farbloses Öl

$[\alpha]_D = -12.4^\circ$ (c = 0.82, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (m, 1 H, 4a-H), 2.07 (m, 1 H, 4b-H), 2.73-2.78 (m, 1 H, 3-H), 3.23 (m, 1 H, 2-H), 3.55-3.60 (m, 2 H, 5-H, 6-H_a), 4.00 (m, 1 H, 6-H_b), 5.54 (d, $J_{1,2} = 3.2$ Hz, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 34.8 (t, C-4), 51.3 (d, C-2), 53.6 (d, C-3), 68.9 (t, C-6), 73.3 (d, C-5), 101.1 (d, C-1).–

4-Deoxy-2,3-O-Diacetyl-1,6-anhydro- β -D-xylo-hexopyranose (110)

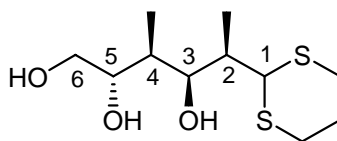


Eine Lösung aus 4-Deoxy-1,6:2,3-dianhydro- β -D-xylo-hexopyranose (**109**) (500 mg, 3.9 mmol) in Essigsäure (12 mL) gelöst. Zu dieser Mischung wird Essigsäureanhydrid (0.4 mL) Bortrifluorid-etherat (0.2 mL, 1.9 mmol) zugetropft. Die Lösung wird 15 min unter Rückfluss gekocht und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung abgekühlt, und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Anschließend wird der Rückstand mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3×15 mL) im Scheidetrichter geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das 4-Deoxy-2,3-O-Diacetyl-1,6-anhydro- β -D-xylo-hexopyranose (**110**) wird in Ausbeute (699 mg, 3.1 mmol, 78 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (ddd, $J_{4a,5} = 1.7$ Hz, $J_{4a,3} = 4.1$ Hz, $J_{4a,4b} = 13.6$ Hz, 1 H, 4a-H), 1.84 (s, 3 H, Ac- CH_3), 1.90 (s, 3 H, Ac- CH_3), 2.08 (ddd, $J_{4b,5} = 4.1$ Hz, $J_{4b,3} = 1.9$ Hz, $J_{4b,4a} = 13.6$ Hz, 1 H, 4b-H), 3.61 (dd, $J_{6a,5} = 1.9$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.9$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.77 (d, $J_{6b,6a} = 12.9$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.46 (m, 1 H, 3-H), 4.64 (dd, $J_{2,3} = 8.7$ Hz, $J_{2,1} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H), 5.00 (dd, $J_{5,6a} = 2.1$ Hz, $J_{5,6b} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.54 (d, $J_{1,2} = 1.6$ Hz, 1 H, 1-H). –

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 20 (q, Ac- CH_3), 20.7 (q, Ac- CH_3), 34.4 (t, C-4), 68.1 (d, C-3), 68.2 (t, C-6), 72.6 (d, C-2), 73.9 (d, C-5), 99.4 (d, C-1), 169.9 (s, Ac-C=O), 170.0 (s, Ac-C=O). –

(2S,3S,4S,5R)-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methylhexane-1,2,4-triol (117)



Eine Lösung aus 2,4-Dimethyl-1,6-anhydro- β -D-*gluco*-pyranose (**20**) (200 mg, 1.27 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (10 mL) wird bei 0 °C nacheinander mit 1,3-Propandithiol (0.19 mL, 1.9 mmol, 1.5 Äq.) und Bortrifluorid-etherat (0.34 mL, 2.67 mmol, 2.1 Äq.) versetzt. Anschließend wird die Mischung 3 h bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird ges. NHCO_3 -Lösung (10 mL) zugegeben und 30 min gerührt. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit EtOAc (5×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Triol **117** wird als farblos Öl (212 mg, 0.8 mmol) in 63 %iger Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}} = -27^\circ$ ($c = 1.13$, CHCl_3).–

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $J_{7,2} = 6.6$ Hz, 3 H, 8-H), 1.23 (d, $J_{8,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.90-2.05 (m, 5 H, 2-H, 4-H, CH_2), 2.34 (brs, 1 H, OH), 2.77-2.85, 2.9-3.03 ($2 \times$ m, 2×2 H, S- CH_2), 3.74 (m, 1 H, 3-H), 3.85 (dd, $J_{6a,6b} = 10.0$ Hz, $J_{6a,5} = 2.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.90 (dd, $J_{6b,6a} = 10.0$ Hz, $J_{6b,5} = 4.0$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.15 (d, $J_{1,2} = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 4.47 (ddd, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, $J_{5,6b} = 4.0$ Hz, $J_{5,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.3$ (q, C-8), 11.8 (q, C-7), 25.4 (t, CH_2), 30.8, 31.0 ($2 \times$ t, $2 \times$ S- CH_2), 39.6 (d, C-4), 41.2 (d, C-2), 43.3 (t, C-1), 73.4 (d, C-5), 74.2 (t, C-6), 76.1 (d, C-3).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3505$ (brs, O–H), 2974 (m, C–H), 2918 (m, C–H), 2898 (m, C–H), 1377 (m, C–H), 1268 (s, C–H), 1170 (s, C–O), 1093 (s, C–O), 1063 (s, C–O).–

6 Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcK	Kaliumacetat
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DMAP	Dimethylaminopyridin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
gef.	gefunden
Hz	Herz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Lit.	Literatur
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
ppm	part per million
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS,TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

7 Literaturverzeichnis

- [1] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1997**, 3. Auflage, S. 23f.
- [2] K. C. Nicolaou, Z. Yang, G. Shi, J. L. Gunzner, K. A. P. Gärtner, *Nature* **1998**, 392, 264-269.
- [3] G. Habermehl, P. E. Hamann, *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1992**, S. 1.
- [4] G. Graichen, *Heilwissen versunkener Kulturen*, Econ, Berlin **2004**.
- [5] V. Hellwig, *Chemie in unserer Zeit* **2002**, 36, 22-28.
- [6] S.P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912-4915.
- [7] H. R. Christen, Ch. Vögtle, *Organische Chemie*, 2. Bd., 1. Aufl., Salle & Sauerländer, **1990**.
- [8] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York **1981**.
- [9] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.
- [10] W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1241-1250.
- [11] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129.
- [12] D. Enders, M. Klatt, *Synthesis* **1996**, 12, 1403-1418.
- [13] K. Totani, K. Takao, K. Tadano, *Synlett* **2004**, 12, 2066-2080.
- [14] D. Seebach, H. O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn.* **1976**, 24, 415-418.I17.
- [15] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Produkt: The 'Chiron' Approach*, 1. Ausgabe, Pergamon Press, New York **1983**.
- [16] D. O'Hagan, *The Polketide Metabolites*, Ellis Horwood, Chichester, U.K. **1991**.
- [17] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.
- [18] S. Omura, *Macrolide Antibiotics-Chemistry, Biology, and Practice*, 2. Ausgabe, Academic Press, Amsterdam **2002**.
- [19] S.P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**.
- [20] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327.
- [21] I. Paterson, G. J. Florence, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 12, 2193-2208.

- [22] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Berod, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 92-100.
- [23] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 101-106.
- [24] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, K. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 107-112.
- [25] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, Seeger. M. Schuerch, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cerus, H. Stetter, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 113-121.
- [26] S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuester, E. Schmidt, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 122-130.
- [27] S. J. Danishefsky, J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. Snyder, T. Magee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859.
- [28] P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides*, John Willy & Sons Verlg, England, **1995**.
- [29] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1991**, 116, 701-712.
- [30] L. Hough, *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, VCH-Verlag, **1988**, 33-55.
- [31] Z. J. Witczak, K. Tatsuta, Eds. *ACS Symposium Series* **2003**, 841, 47.
- [32] K. Heyns, J. Weyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 224-237.
- [33] D. Gehle, *Dissertation* **2005**.
- [34] R. E. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2116-2119.
- [35] M Černý, J. J. Stanek, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1977**, 34, 23-177.
- [36] B. Lindberg, *Chem. Abstr.* **1958**, 52, 4983.
- [37] E. Dryselius, B. Lindberg, O. Theander, *Acta Chem. Scand.* **1957**, 11, 663-667.
- [38] K. Tatsuta, M. Nakata, N. Akiyama, K. Masuda, *Tetrahedron.* **1990**, 46, 4629-4652.
- [39] T. Terauchi, M. Morita, K. Kimijima, Y. Nakamura, G. Hayashi, T. Tanaka, N. Kanoh, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5505-5508.
- [40] R. R. Reategui, J. B. Gloer, J. Campbell, C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 701-705.
- [41] P. B. Ward, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 394-396.

- [42] S. S. Kulkarni, J-C. Lee, S-C. Hung, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 475-509.
- [43] M. Vaman Rao, M. Nagarajan, *Carbohydr. Res.* **1982**, 141-144.
- [44] M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, I. Honda, H. Matsushita, *Chem. Letters*, **1990**, 307-310.
- [45] B. Fraser-Reid, G. D. Vite, R. Alonso, M. A. Zottola, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6123-6125.
- [46] M. Al Sahli, *Diplomarbeit*, **2004**.
- [47] S. Czernecki, C. Leteux, A. Veyrieres, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 221-224.
- [48] E. Montgomery, N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 3-7.
- [49] C. Leteux, A. Veyrieres, F. Robert, *Carbohydr. Res.* **1993**, 242, 119-124.
- [50] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 41, 643-663.
- [51] A. Picet, German Pat. 326, 316, **1920**.
- [52] C. M. Lakshmanan, H. E. Hoelscher, *Stärke* **1970**, 22, 261-264.
- [53] G. Dobeles, T. Dizhbite, G. Rossinskaja, G. Telysheva, D. Meier, S. Radtke, O. Fais, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2003**, 68-69, 197-211.
- [54] *Levogluosenone and Levoglucosans: Chemistry and Application* (Hrsg.: Z. J. Witczak), 1. Ausgabe, Vol. 1, ATL Press, Mount Prospect, Illinois **1994**.
- [55] N. R. Williams, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, 25, 109-179.
- [56] A. Fürst, P. Plattner, *Abstr. Papers, Pure and Appl. Chem., 12th Internat. Congr., New York.* **1951**, 409.
- [57] R. Brücker, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Spektrum-Verlag, **2003**.
- [58] L. M. Mikkelsen, S. L. Krintel, J. Jimenez-Barbero, T. Skrydstrup, *Chem. Commun.* **2000**, 23, 2319-2320.
- [59] A. F. Sviridov, D. V. Yashunskii, M. S. Ermolenko, N. K. Kochetkov, *Bull. Acad. Sci. USSR (Engl. Übersetzung)* **1984**, 33, 723-725.
- [60] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022-1037.
- [61] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.
- [62] K-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4826-4847.
- [63] A. F. Sviridov, D. V. Yashunskii, M. S. Ermolenko, V.S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Izvestiya Akad. Nauk SSSr, Seriya Khimicheskaya* **1985**, 5, 1166-72.
- [64] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunskii, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Izvestiya Akad. Nauk SSSr, Seriya Khimicheskaya* **1989**, 1, 158-165.

- [65] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 209-225.
- [66] T. Wakamatsu, H. Nakamatsu, Y. Nishikimi, K. Yoshida, T. Noda, M. Taniguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6071-6074.
- [67] L. Magdzinski, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2819-2825.
- [68] N. K. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5109-5136.
- [69] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3835-3838.
- [70] N. D. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*(43), 4315-4318.
- [71] N. D. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4319-43122.
- [72] B. H. Lipshutz, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 277-282.
- [73] B. H. Lipshutz, R. S. Willhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672.
- [74] N. Krause, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 83-85; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 79-81.
- [75] M. Černý, V. Gut, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1960**, 2542-2550.
- [76] N. Krause, *Metallorganische Chemie*, 1. Ausgabe, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [77] M. Shibasaki, H. Nakamura, K. Arata, T. Wakamatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2441.
- [78] P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides*, Wiley, New York **1995**, 361-362.
- [79] M. Černý, I. Buben, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963**, *28*, 1569-1575.
- [80] M. Černý, J. Stanek, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 1151-1157.
- [81] J. G. Buchanan, R. Fletcher, K. Parry, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1969**, *B*, 377-385.
- [82] V. Vaillancourt, M. R. Angarahimi, Uma N. Sundram, *J. Org. Chem.* **1991**, 378-387.
- [83] T. B. Grindley, G. Reimer, J. Kralovec, *Can. J. Chem.* **1986**, *65*, 1065-1071.
- [84] C. Pilger, *Dissertation*, Paderborn **2000**.

- [85] B. Fraser-Reid, R. Faghih, *Carbohydr. Res.* **1987**, *169*, 247-251.
- [86] J. Dolezalova, T. Trnka, M. Černý, , *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963**, *47*, 2415-2422.
- [87] V. Bailliez, R. de Figueiredo, A. Olesker, J. Cleophax, *Synthesis*, **2003**, *7*, 1015-1017.
- [88] S. Mitchell, M. Pratt, V. Hurdy, R. Polt, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2327-2342.
- [89] D. Cicero, O. Varela, R. De Lederkremer, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1131-1144.
- [90] T. Trnka, M. Budesinsky, M. Černý, *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 131-134.
- [91] D. Cicero, O. Varela, R. De Lederkremer, *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 295-308.
- [92] F. Freudenberg, K. Stoff, *Ber.* **1936**, *69*, 1245-1251.
- [93] O. T. Schmidt, G. Klinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 199-208.
- [94] M. Zottola, B. V. Rao, B. Frase-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 969-970.
- [95] C. S. Burgey, R. Vollerthun, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2637-2640.
- [96] L. -X. Wang, N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 441-450.
- [97] G. Zemplen, A. Gerecs, *Ber.* **1931**, *64*, 1545-1554.
- [98] S. Haq, W. J. Whelan, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4543-4549.
- [99] C. P. Fei, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 849-852.
- [100] J. P. Mc Devitt, P. T. Lansbury Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818-3828.
- [101] C. Leteux, A. Neyrieres, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1994**, 2647-2655.
- [102] A. B. Smith, Q. Lin, K. Nakayama, A. M. Boldi, C. S. Brook, M. D. McBriar, W. H. Moser, M. Sobukawa, Zhuang L., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8675-8678.
- [103] A. B. Smith, V. A. Doughty, Lin Q., L. Zhuang, M. D. McBriar, A. M. Boldi, W. H. Moser, N. Murase, K. Nakayama, M. Sobukawa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 197-201.
- [104] J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*(1/2), 198-202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**(1/2), 187-190.
- [105] P. J. Hoces, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4111-4114.
- [106] G. Procter, D. Genin, S. Challenger, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 81-92.
- [107] S. Czernecki, C. Leteux, A. Veyrieres, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*(2), 221-224.
- [108] P. Kocienski, C. Pant, *Carbohydr. Res.* **1982**, *110*, 330-332.

- [109] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press, Oxford, New York **1980**.
- [110] Autorenkollektiv, *Organikum*, 21. Auflage, VCH-Wiley, Weinheim **2000**.
- [111] C. A. A. Boeckel, S. F. van Aelst, T. Beetz, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, 102,415-416.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Mohammed Al-Sahli
Geburtsdatum	25.06.1976
Geburtsort	Damaskus, Syrien

Schulbildung

1982-1993	Schule in Yarmuk
1993-1995	Abitur in Damaskus

Hochschulausbildung

1995-1999	Bachelor in angewandeter Chemie an der Universität Damaskus
2000-2001	Deutschkurs an der Universität Paderborn
2001-2004	Universität Paderborn: Chemie, Abschluss: Diplom Chemiker Thema der Diplomarbeit in Organischer Chemie (Betreuer: Prof. Dr. K. Krohn): „Verwendung von 1,6- Anhydrozuckern als Bausteine für Makrolide“
2004-2007	Promotion in Organischer Chemie an der Universität Paderborn (Betreuer: Prof. Dr. K. Krohn)