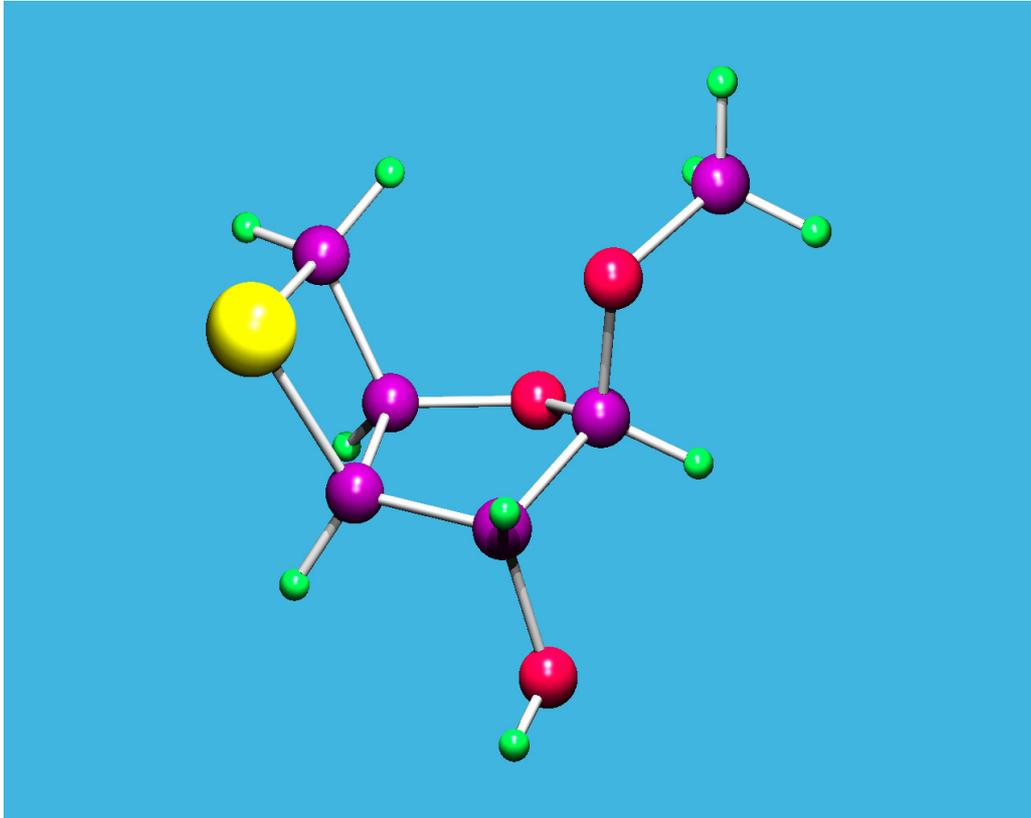


**Methyl-2,5- und -3,5-Anhydropentofuranoside  
mit Sauerstoff, Schwefel, Selen oder Tellur  
in der Anhydrobrücke**



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
am Fachbereich Chemie  
der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Oliver Schulze**  
aus Hamburg

Hamburg 2003

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Voß
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Francke

Letzte mündliche Prüfung: 30.06.2004

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden experimentellen Tätigkeiten wurden in der Zeit vom April 1995 bis Februar 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. J. Voß durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung, sein stetes Interesse und die ständige Diskussionsbereitschaft bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. J. Voß.

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine kumulative Dissertation, d.h. es wird hier zusammengefasst, was in diversen Zeitschriften bereits veröffentlicht wurde. Aus diesem Grunde enthält diese Dissertation keinen experimentellen Teil und keine Gefahrenabschätzung der dargestellten Verbindungen.

Zusammengefasst werden die folgenden Veröffentlichungen:

- J. Voss, O. Schulze, F. Olbrich, G. Adiwidjaja, Preparation and Reactions of 2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.0]heptanes and 2-Oxa-5-thiabicyclo[2.2.1]heptanes from Pentoses, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1997**, 120-121, 389-390.
- O. Schulze, J. Voss, Stereoselective Preparation of Bicyclic Selena and Telluraheterocycles Starting from the Chiral Pool, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1999**, 153-154, 429-430.
- G. Adiwidjaja, O. Schulze, J. Voss, J. Wirsching, Thiosugars, Part 4. Preparation of selenoanhydro- and telluroanhydroglycofuranosides and some corresponding nucleosides, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 325, 107-119.
- O. Schulze, S. Bruns, J. Voss, G. Adiwidjaja, Thiosugars, Part 6. The thio-Mitsunobu reaction of D-glucitol, D-mannitol, galactitol, and 1-seleno-D-xylitol, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 781-790.
- O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, Preparation of Methyl 2,3-Anhydro- and 2,3-O-Sulfinylfuranosides from Unprotected Furanosides Using the Mitsunobu Reaction, *Synthesis*, **2001**, 229-234.
- J. Wirsching, O. Schulze, J. Voss, A. Giesler, J. Kopf, G. Adiwidjaja, J. Balzarini, E. De Clercq, Synthesis and Biological Evaluation of Isonucleosides Derived from Methyl 3,5-Anhydro-2-O-(2-fluorobenzyl)-D-xylofuranosides, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, **2002**, 21, 257-274.
- O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, F. Olbrich, Thiosugars Part 11. The thio-Mitsunobu reaction – A useful tool for the preparation of 2,5-anhydro-2-thio- and 3,5-anhydro-3-thiopentofuranosides; *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1787-1802.
- J. Voss, J. Wirsching, O. Schulze, G. Adiwidjaja, A. Giesler, J. Balzarini, E. De Clercq, Thiosugars Part 12. Synthesis of New 3'-O-Substituted 2',5'-Anhydro-2'-thio- $\alpha$ -D-pentofuranosyl Nucleoside Analogues, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, **2004**, im Druck.

- O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, Convenient preparation of 3,5-anhydro- and 2,5-anhydropentofuranosides, and 5,6-anhydroglucofuranose by use of the Mitsunobu Reaction, *Carbohydr. Res.*, **2004**, zur Publikation eingereicht (27.05.2004).

**Meinen Eltern gewidmet.**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2. Synthesestrategien</b>	<b>6</b>
2.1. Nucleophiler Angriff des Zentrums C <sub>5</sub> auf die Kante C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	7
2.2. Nucleophiler Angriff von der Kante C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> auf die Position C <sub>5</sub>	8
2.3. Nucleophiler Angriff auf die Position C <sub>5</sub> und auf die Kante C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	10
2.4. Die Regioselektivität der Cyclisierung	11
<b>3. Darstellung von Furanosiden mit Sauerstoff in der Anhydrobrücke</b>	<b>13</b>
3.1. Methyl-3,5-anhydrofuranoside	16
3.2. Methyl-2,5-anhydrofuranoside	17
3.3. Weitere Umsetzungen	18
<b>4. Darstellung von Furanosiden mit Schwefel in der Anhydrobrücke</b>	<b>21</b>
<b>5. Darstellung von Furanosiden mit Selen oder Tellur in der Anhydrobrücke</b>	<b>28</b>
<b>6. Umsetzungen in der Alditol-Reihe</b>	<b>31</b>
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>35</b>
<b>8. Summary</b>	<b>38</b>
<b>9. R- und S-Sätze der eingesetzten Verbindungen</b>	<b>40</b>

## Abkürzungen

Abb. Abbildung

Ac Acetyl

b Nucleobase

Me Methyl

Ms Mesyl / Methylsulfonyl

NMR Nuclear Magnetic Resonance

*o*FB *ortho*-Fluorbenzyl / 2-Fluorbenzyl

Ph Phenyl

*p*NB *para*-Nitrobenzoyl / 4-Nitrobenzoyl

Nummerierung:  $\alpha$ -Anomere werden mit ,a' und  $\beta$ -Anomere mit ,b' gekennzeichnet.

## 1. EINFÜHRUNG

Mit der Verknappung fossiler Rohstoffe nimmt die Bedeutung nachwachsender Rohstoffe<sup>1</sup> immer mehr zu. Eine schier unerschöpfliche Rohstoffquelle stellen die Kohlenhydrate dar. Aus diesem Grunde ist es von großem Interesse, leistungsstarke Synthesemethoden zu entwickeln bzw. zu verbessern, um dieses Rohstoffpotential möglichst nutzbringend einsetzen zu können.

Aus chemischer Sicht bringt die Arbeit mit Kohlenhydraten jedoch auch Probleme mit sich. So weisen Kohlenhydrate eine Vielzahl an Asymmetriezentren auf, über die bei Synthesesequenzen der Überblick behalten werden muss. Außerdem besitzen Kohlenhydrate viele gleichartige funktionelle Gruppen (Hydroxygruppen), zwischen denen potentielle Reaktionspartner unterscheiden können müssen. Aus diesem Grunde befasst sich die Kohlenhydratchemie zum großen Teil mit dem Schützen und mit dem Aktivieren funktioneller Gruppen.

Schwefel kann in Form von Dithioacetalen, Sulfoxiden oder Sulfonen eine aktivierende Funktion übernehmen. Dieses gilt auch für entsprechende Selen- und Tellurverbindungen, wobei vor allem die Tellurverbindungen noch weitgehend unerforscht sind.

Dithioacetale, Sulfoxide und in stärkerem Maße auch Sulfone weisen eine acidifizierende Wirkung auf  $\alpha$ -ständige Protonen auf<sup>2</sup>, wie dieses auch beim Silizium („Peterson-Olefinierung<sup>3c</sup>“) und beim Phosphor („Wittig-Reaktion<sup>4c</sup>“) der Fall ist. Dieses kann zum Deprotonieren ausgenutzt werden, um an die dabei entstehenden Carbanionen Elektrophile zu addieren<sup>5</sup>. Wird auf diese Weise eine unsymmetrisch substituierte Methylengruppe umgesetzt, entsteht hierbei ein Asymmetriezentrum. Von Interesse ist, ob bei derartigen Reaktionen auch Enantio- oder Diastereoselektivitäten erreicht werden können<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> M. Eggersdorfer, F. Laupichler, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1994**, 42, 996-1002.

<sup>2</sup> a) H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 20. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **1985**; b) D. Seebach, *Angew. Chem.*, **1969**, 81, 690-700.

<sup>3</sup> a) D. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 780-784; b) D. J. Ager, *Org. React.*, **1990**, 38, 1-223; c) D. J. Ager, *Synthesis*, **1984**, 384-398.<sup>4</sup> a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 44-57; b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863-927; c) G. Wittig, *Angew. Chem.*, **1980**, 92, 671-675.

<sup>5</sup> a) A. Böge, J.S. Brunck, G. Schwär, J. Voss, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1641-1646; b) A. Böge, G. Schwär, J. Voss, *Phosphorus Sulfur Silicon*, **1993**, 83, 175-181; c) C. Birk, J. Voss, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12745-12760; d) J.-S. Brunck, B. Deicke, J. Voss, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2459-2474; Corrigendum: *Tetrahedron*, **1997**, 53, 5461; e) B. Schuler, J. Voss, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 943-947; f) B. Schuler, G. Adiwidjaja, J. Voss, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1481-1488.

<sup>6</sup> J. Drabowicz, P. Kielbasinski, P. Lyzwa, *Sulfur Reports*, **1992**, 12, 213-296.

Sollen derartige Reaktionen diastereoselektiv gestaltet werden, muss eine Stereoinformation vorliegen. Aus diesem Grunde bietet es sich an, Edukte einzusetzen, die bereits asymmetrisch sind. Hier sind vor allem Verbindungen zu nennen, die den „chiralen Pool“<sup>7</sup> bilden. Hierzu gehören neben vielen anderen Naturstoffklassen auch die Kohlenhydrate, die eine Vielzahl an Asymmetriezentren aufweisen.

Das Vorliegen von Asymmetriezentren alleine ist aber noch keine Garantie für das Erzielen hoher Diastereoselektivitäten, denn hierbei spielt auch die intramolekulare Beweglichkeit eine große Rolle<sup>8</sup>: Ein angreifendes Molekül muss eine möglichst eindeutige „Einflugschneisensituation“ vorfinden<sup>9</sup>. Wenn das Molekül jedoch ständigen konformationellen Schwankungen unterworfen ist, ändert sich die Einflugschneise permanent und auch die elektronischen Verhältnisse sind ständigen Änderungen unterworfen, da sich Bindungsdipolmomente und somit auch das Gesamtdipolmoment bei intramolekularen Molekülbewegungen ändern. So liegt es nahe, Moleküle zu synthetisieren, die möglichst starr sind. Diese können bicyclische Verbindungen sein.

Aber nicht nur aus den eben genannten Gründen sind bicyclische Thiozucker von Interesse. Die Einführung des Schwefels in ein Kohlenhydrat hat – vor allem dann, wenn der Schwefel Bestandteil der Ringstruktur ist – massive Konsequenzen in Bezug auf die chemischen und biologischen Eigenschaften<sup>10</sup>. Dieses betrifft z.B. die Interaktion mit Proteinen. Der Austausch von Sauerstoff durch Schwefel hat u. a. starken Einfluss auf die Konformation und somit auch auf die Bindungsfestigkeit zwischen Protein und (Thiozucker-)Ligand. Dieses betrifft natürlich auch *bicyclische* Thiozucker. Sie stellen wichtige Zwischenstufen auf dem Weg zu interessanten Pharmazeutika dar<sup>11</sup>. So können D-Zucker auf dem Wege über Thiobicyclen zu D-Thiozuckern umgesetzt werden. Thiobicyclen sind sinnvolle Vorläufer für

<sup>7</sup> R. Herrmann, *Kontakte (Darmstadt)*, **1994**, 2, 33-44.

<sup>8</sup> K. Toshima, S. Mukaiyama, Y. Nozaki, H. Inokuchi, M. Nakata, K. Tatsuta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9042-9051.

<sup>9</sup> a) J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1984**, 32, 16-18; b) F. Vögtle, J. Franke, W. Bunzel, A. Aigner, D. Worsch, K.-H. Weißbarth, *Stereochemie in Stereobildern*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1987**.

<sup>10</sup> a) H. Yuasa, H. Hashimoto, *Rev. Heteroatom Chem.*, **1999**, 19, 35-65; b) N. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, A. I. Khodair, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2003**, 178, 1199-1209; c) Y. Chong, H. Choo, Y. Choi, J. Mathew, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4888-4898; d) J. G. Fernandez-Bolanos, N. A. L. Al-Masoudi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2001**, 57, 21-98; e) M. Yokoyama, *Synthesis*, **2000**, 1637-1655; e) H. Yuasa, H. Hashimoto, *Rev. Heteroat. Chem.*, **1998**, 19, 35-65; *Chem. Abstr.*, **1999**, 130, 267 629.

<sup>11</sup> a) H. Yuasa, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8243-8246; b) H. Yuasa, H. Hashimoto, *Rev. Heteroat. Chem.*, **1998**, 19, 35-65; É. Bozó, S. Boros, J. Kuczmann, *J. Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 525-528.

Polyhydroxythiolane<sup>12</sup>. Derartige Substrukturen kommen in potenten natürlichen Glycosidase-Inhibitoren wie z.B. Salacinol<sup>13</sup> vor (Abbildung 1).

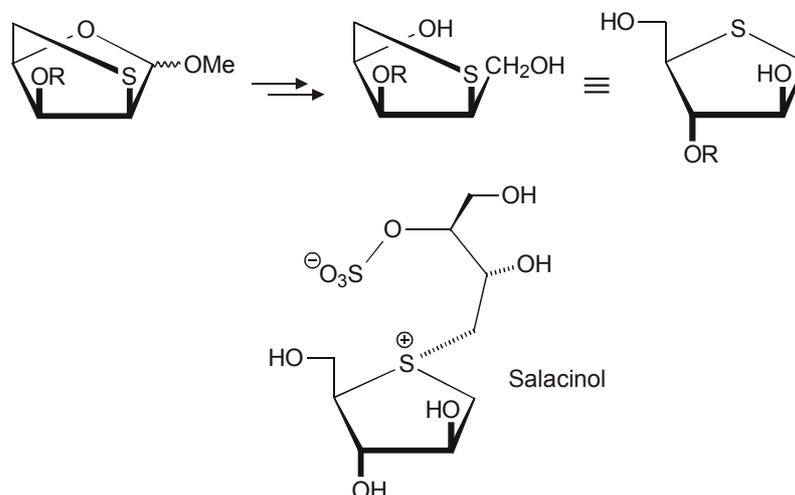


Abb. 1: Thioanhydrozucker als potentielle Vorläufer für Polyhydroxythiolane.

Zwar können Thiozucker auch auf dem Wege über offenkettige Dithioacetale synthetisiert werden, allerdings muss man dann einen – abgesehen von Arabinose – sehr teuren L-Zucker einsetzen, um einen D-Thiozucker zu erhalten (und umgekehrt)<sup>14</sup>.

Darüber hinaus bilden Thiozucker das Grundgerüst für die pharmakologisch sehr interessanten Thionucleoside<sup>15</sup>. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist das Thionucleosid „3TC“, das in Kombination mit dem bekannten Azidonucleosid „AZT“ ein wirksames Medikament in der HIV-Therapie ist<sup>16</sup>.

<sup>12</sup> Y. Yoshimura, K. Kitano, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3140-3152.

<sup>13</sup> a) M. Yoshikawa, T. Murakami, H. Shimada, H. Matsuda, J. Yamahara, G. Tanabe, O. Muraoka, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8367-8370; b) H. Yuasa, J. Takada, H. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6615-6618; c) J. G. Fernandez-Bolanos, N. A. L. Al-Masoudi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2001**, *57*, 21-98; d) A. Ghavami, B. D. Johnston, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2312-2317.

<sup>14</sup> J. Wirsching, Dissertation, Hamburg, 2000 und dort zitierte Literatur.

<sup>15</sup> a) K. Hirota, Y. Kitade, T. Tomishi, Y. Maki, E. De Clercq, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2233-2241; b) Y. Yoshimura, K. Kitano, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3140-3152; c) S. K. Singh, R. Kumar, J. Wengel, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6078-6079.

<sup>16</sup> a) B. A. Larder, S. D. Kemp, P. R. Harrigan, *SCIENCE*, **1995**, *269*, 696-699; N. Mourier, M. Camplo, G. Schioppacassi Della Bruna, F. Pellacini, D. Ungheri, J.-C. Chermann, J.-L. Kraus, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2000**, *19*, 1057-1091.

In jüngster Zeit werden auch Nucleoside mit einer bicyclischen Kohlenhydrat-Substruktur intensiv untersucht. Sie werden als Bausteine der „Locked Nucleic Acids“ (LNA)<sup>17</sup> eingesetzt. Diese Verbindungen müssen nicht notwendigerweise Schwefel enthalten. So zeigte sich z.B., dass 1-(2,5-Anhydro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)cytosin ähnlich wirksam in der Therapie von myeloblastischer Leukämie ist wie die „konventionelle“ Verbindung 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosin („araC“)<sup>18</sup>.

Ziel dieser Dissertation war aus diesen Gründen die Synthese bicyclischer Thiopentofuranoside aus Kohlenhydraten. Darüber hinaus sind auch die entsprechenden Selenverbindungen<sup>19</sup> von Interesse, da auf diesem Gebiet bisher kaum Untersuchungen stattfanden. Zwar sind Schwefel- und Selenverbindungen einander chemisch sehr ähnlich, jedoch erfordert die Synthese von Selenverbindungen eine andere Strategie (siehe Abschnitt 2). Dieses gilt auch für die noch völlig unerforschten Telluranaloga. Selen- und Tellurverbindungen sind nicht zuletzt auch deshalb interessant, da natürliches Selen das Isotop Se-77 (Häufigkeit 7,6%) und natürliches Tellur das Isotop Te-125 (Häufigkeit 7,1%) enthält. Beide Isotope besitzen einen Kernspin der Größe  $\frac{1}{2}$  und eignen sich somit für NMR-spektroskopische Untersuchungen<sup>20</sup>. Die <sup>77</sup>Se- und die <sup>125</sup>Te-NMR-Spektren an sich sind hierbei kaum von Interesse, da nur ein Selen- bzw. Telluratom im darzustellenden Bicyclus vorhanden sein sollte und im entsprechenden NMR-Spektrum demzufolge nur ein – wenig informatives – Singulett-Signal erkennbar wäre. Umso interessanter sind hingegen die Selen- oder Tellursatellitensignale in den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, denn sie geben eine schnelle und unmissverständliche Information darüber, welche Kohlenstoffatome von Selen bzw. Tellur überbrückt werden, d.h. welches Bicyclus vorliegt. Wegen der starken chemischen Ähnlichkeit von Selen und Schwefel erlaubt

<sup>17</sup> a) K. Hirota, Y. Kitade, T. Tomishi, Y. Maki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 108-109; b) K. Hirota, Y. Kitade, T. Tomishi, Y. Maki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 4212-4215; c) P. Herdewijn, *Liebigs Ann. Chem.*, **1996**, 1337-1348; d) P. Nielsen, J. Wengel, *Chem. Commun.*, **1998**, 2645-2646; e) N. K. Christensen, M. Petersen, P. Jacobsen, C. E. Olsen, J. Wengel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5458-5463; f) A. A. Koshkin, V. K. Rajwanshi, J. Wengel, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4381-4384; g) J. Wengel, A. Koshkin, S. K. Singh, P. Nielsen, M. Meldgaard, V. K. Rajwanshi, R. Kumar, J. Skouv, C. B. Nielsen, J. P. Jacobsen, C. E. Olsen, *Nucleosides & Nucleotides*, **1999**, *18*, 1365-1370.

<sup>18</sup> a) J. J. Furth, S. S. Cohen, *Cancer Res.*, **1968**, *28*, 2061-2067; b) F. L. Graham, G. F. Whitmore, *Cancer Res.*, **1970**, *30*, 2627-2635.

<sup>19</sup> a) S. Patai, Z. Rappoport (Herausgeber), *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Vol. 1*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapur, **1986**; b) S. Patai, Z. Rappoport (Herausgeber), *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Vol. 2*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapur, **1987**.

<sup>20</sup> a) N. P. Luthra, R. B. Dunlap, J. D. Odom, *Journ. Magn. Resonance*, **1983**, *52*, 318-322; b) O. Lutz, *Group VI Elements other than Oxygen*, in J. B. Lambert, F. G. Riddell (Herausgeber), *The Multinuclear Approach to NMR Spectroscopy*, D. Reidel Publishing, Deutschland, **1983**; c) H. Duddeck, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **1995**, *27*, 315-315; d) T. B. Schroeder, C. Job, M. F. Brown, R. S. Glass, *Magn. Reson. Chem.*, **1995**, *33*, 191-195; R. W. Gedridge, K. T. Higa, R. A. Nissan, *Magn. Reson. Chem.*, **1995**, *33*, 441-448.

dieses schließlich auch Rückschlüsse auf die entsprechenden Thiobicyclen. Für die NMR-Spektroskopie sinnvolle Schwefel-Isotope gibt es nicht<sup>21</sup>.

Der Vollständigkeit wegen wurden auch die entsprechenden Bicyclen untersucht, die „lediglich“ Sauerstoff enthielten.

---

<sup>21</sup> Schwefel-33 hat eine natürliche Häufigkeit von lediglich 0.8%. Der Kernspin beträgt 3/2. Somit ist Schwefel-33 in der NMR-Spektroskopie nahezu unbrauchbar.

## 2. SYNTHESESTRATEGIEN

Ausgehend von Aldopentosen sollten Methyl-2,5- oder -3,5-anhydrofuranoside mit Sauerstoff, Schwefel, Selen oder Tellur in der Anhydrobrücke synthetisiert werden. Entsprechende Sauerstoff- und Schwefelverbindungen sind an sich nicht neu<sup>22</sup>, allerdings konnten derartige Verbindungen bisher nur in sehr langen Synthesesequenzen mit schlechten Ausbeuten und oftmals nur unrein erhalten werden. Randbedingung war deswegen, dass die zu synthetisierenden Substanzen in einer möglichst kurzen Synthesesequenz mit möglichst guten Ausbeuten zu möglichst nur einem Produkt führen sollten.

Prinzipiell wurden zunächst Methylfuranoside hergestellt, um die reaktive Halbacetalfunktion zu blockieren. Im Anschluss daran wurden diese Monocyclen so modifiziert, dass ein Ringschluss zum Chalcogenobicyclus möglich sein sollte. Für diesen entscheidenden Ringschluss wurden drei grundsätzliche Möglichkeiten entworfen (Abbildung 2):

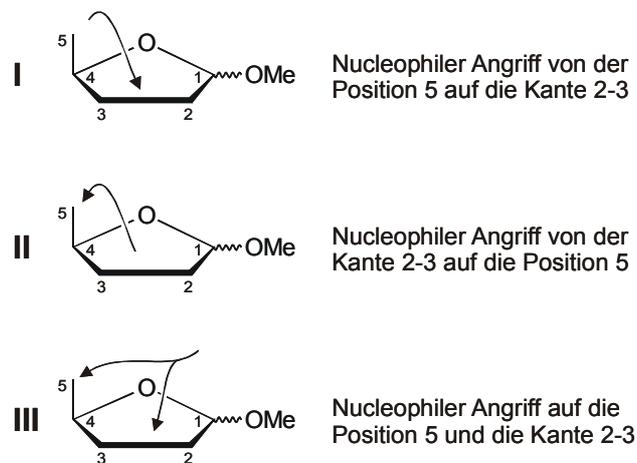


Abb. 2: Drei Wege führen zum Ringschluss.

Hierbei werden nur D-konfigurierte Aldopentofuranoside berücksichtigt. Für die L-konfigurierten Aldopentofuranoside gilt Entsprechendes. Diese drei Cyclisierungsmöglichkeiten lassen sich je nach den Gegebenheiten an der Kante C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> noch weiter unterteilen in jeweils zwei symmetrische Cyclisierungsmöglichkeiten, bei denen sowohl 2,5- als auch 3,5-Chalco-

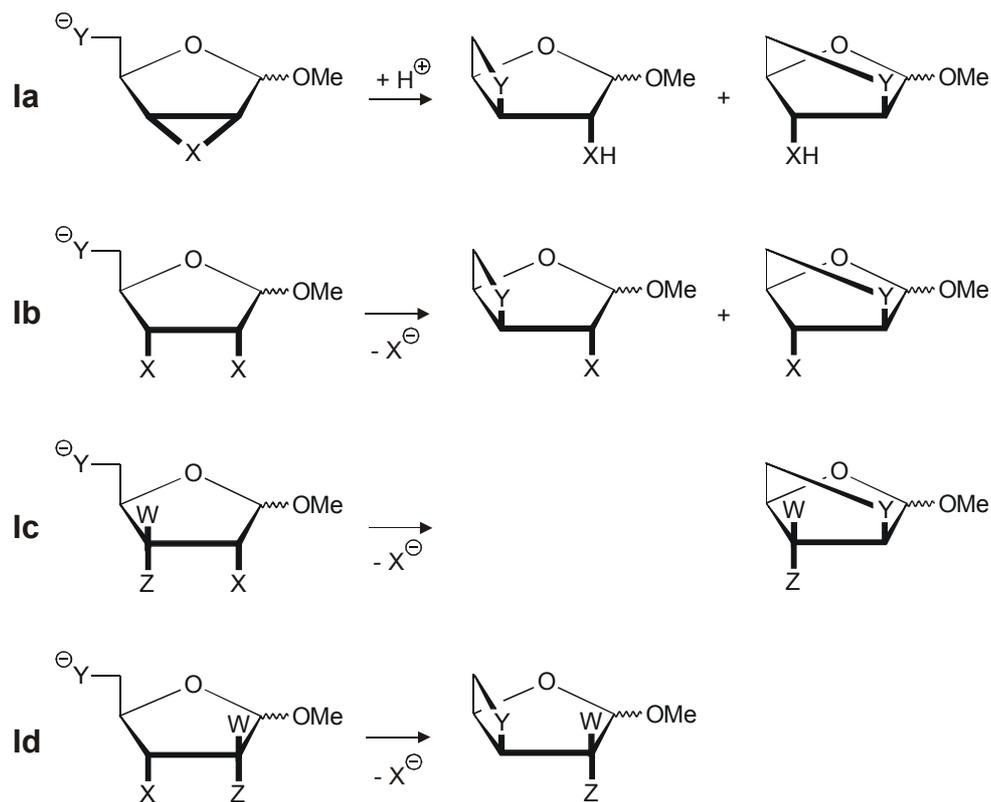
<sup>22</sup> a) D. M. C. Hull, P. F. Orchard, L. N. Owen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1234-1239; b) Y. Yoshimura, K. Kitano, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3140-3152.

genoanhydrofuranoside entstehen könnten, sowie zwei unsymmetrische Cyclisierungssituationen, bei denen nur ein Chalcogenoanhydrofuranosid entstehen sollte.

Grundsätzlich handelt es sich um intramolekulare Reaktionen. Um unerwünschte intermolekulare Nebenreaktionen zu vermeiden, bietet es sich an, in entsprechend hoher Verdünnung zu arbeiten.

### 2.1. Nucleophiler Angriff des Zentrums $C_5$ auf die Kante $C_2-C_3$

Bei dieser Cyclisierungsstrategie befindet sich an der Position  $C_5$  des Methylfuranosides ein Nucleophil Y, das an der Kante  $C_2-C_3$  angreift. Da ein  $S_N2$ -artiger Angriff nur von der Rückseite aus erfolgen kann, gibt es prinzipiell vier Möglichkeiten zum Ringschluss (Abbildung 3):



**la:** Y = O, S, Se, Te; X = NR, O, S, O-SO-O, O-SO<sub>2</sub>-O, O-CO-O

**lb:** Y = O, S, Se, Te; X = OMs

**lc:** Y = O, S, Se, Te; X = OMs; Z ist keine Abgangsgruppe

**ld:** Y = O, S, Se, Te; X = OMs; Z ist keine Abgangsgruppe

Abb. 3: Vier Möglichkeiten des nucleophilen Angriffes auf die Kante  $C_2-C_3$ .

Bei der ersten Möglichkeit Ia wird ein kleiner, gespannter Ring nucleophil geöffnet. In Frage kommen Oxiran-, Thiiran- oder Aziridin-Substrukturen, aber auch Sulfite, Sulfate oder Carbonate wären sinnvoll. Bei den anderen drei Möglichkeiten werden geeignete Abgangsgruppen – in der Regel Mesyl – nucleophil verdrängt.

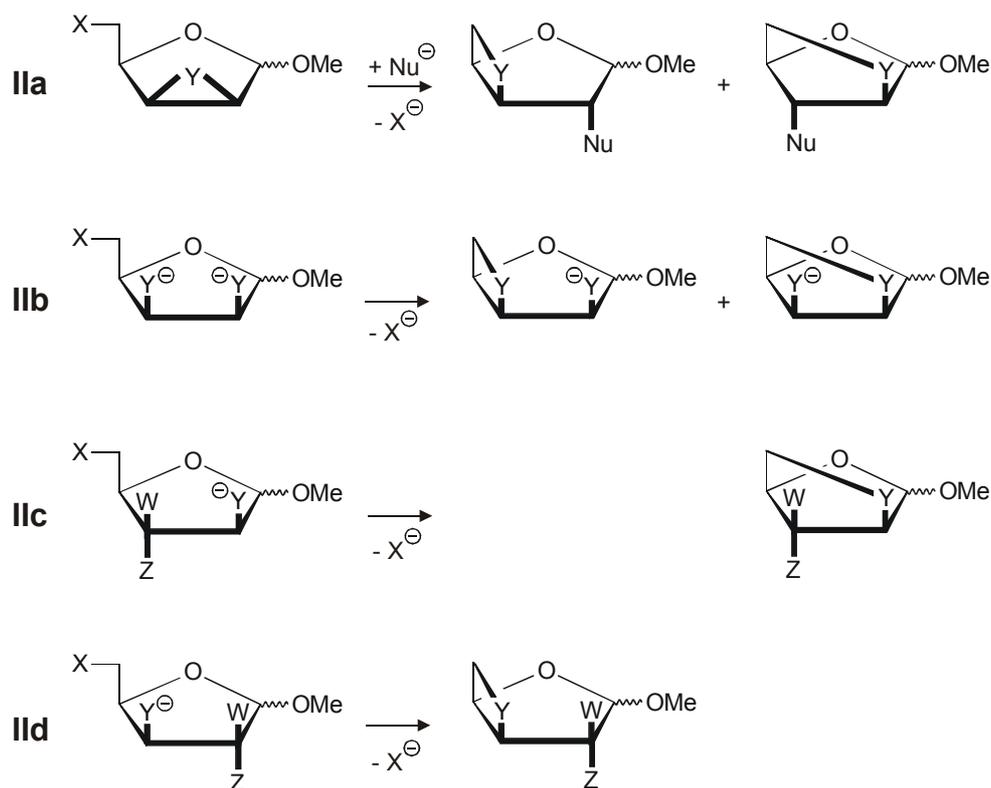
Es sollte sich herausstellen, dass sich diese vier Cyclisierungsmöglichkeiten in erster Linie zur Synthese der Thioanhydrozucker eignen, denn die als Cyclisierungsvorstufen dienenden Acetylthioverbindungen, aus denen das Thiolat mit Hilfe „sanfter“ Nucleophile freigesetzt wird, ließen sich in hervorragenden Ausbeuten mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion<sup>23</sup> synthetisieren. Diese Reaktion fand in allen Fällen ausschließlich an der primären Hydroxygruppe – also der Position 5 – statt. Sekundäre Hydroxygruppe wurden – auch unter verschärften Reaktionsbedingungen – niemals angegriffen. Dieser Einsatz der Mitsunobu-Reaktion ist der wesentliche Unterschied zu den bisher literaturbekannten Bicyclensynthesen und es sollte sich zeigen, dass die hochselektive Mitsunobu-Reaktion dabei hilft, sehr viele Synthesestufen einzusparen.

Zur Synthese entsprechender Selen- und Tellurverbindungen wären Seleno- bzw. Telluroessigsäure notwendig gewesen. Diese Verbindungen sind jedoch äußerst instabil und sehr giftig. Gleiches gilt für Seleno- und Tellurowasserstoff. Aus diesem Grunde wurden Seleno- und Telluroanhydrozucker nach einem anderen Konzept synthetisiert (siehe Abschnitt 2.3).

## **2.2. Nucleophiler Angriff von der Kante C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> auf die Position C<sub>5</sub>**

Bei dieser Cyclisierungsstrategie befindet sich das Nucleophil an der Position 2 oder 3 und soll eine an der Position 5 sitzende Abgangsgruppe verdrängen. Auch hier gibt es wieder zwei symmetrische und zwei unsymmetrische Cyclisierungsmöglichkeiten (Abbildung 4):

<sup>23</sup> a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1-28; b) D. L. Hughes, *Org. React. (N. Y.)*, **1992**, 42, 335-656; c) S. H. Kawai, J. Chin, G. Just, *Carbohydr. Res.*, **1991**, 211, 245-260; d) I. Dancy, L. Laupichler, P. Rollin, J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 343-350; e) J. Brånalt, I. Kvarnström, B. Classon, J. Samuelsson, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3604-3610; f) J. Moravková, P. Rollin, C. Lorin, V. Gardon, J. Capková, J. Mazáč, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 113-127.



**IIa:** Y = O, S; X = OMs; Nu = Nucleophil

**IIb:** Y = O, S, Se, Te; X = OMs

**IIc:** Y = O, S, Se, Te; X = OMs; W ist kein Nucleophil; Z ist keine Abgangsgruppe

**IId:** Y = O, S, Se, Te; X = OMs; W ist kein Nucleophil; Z ist keine Abgangsgruppe

Abb. 4: Vier Möglichkeiten des nucleophilen Angriffes auf das Zentrum C<sub>5</sub>.

Diese Möglichkeiten eignen sich kaum für die Synthese von Thio-, Seleno- und Tellurobicyclen, da es zu aufwändig wäre, Schwefel, Selen oder Tellur in die Position 2 und / oder 3 einzuführen. Für Selen und Tellur ist insbesondere der Cyclisierungstyp IIa nahezu unmöglich, da Selenirane und Tellurirane höchst instabil sind und unter Alkenbildung elementares Selen bzw. Tellur eliminieren. Stattdessen sollte sich zeigen, dass sich diese Strategie optimal eignet, um entsprechende Sauerstoffbicyclen zu synthetisieren. Hierbei kam die intramolekulare Mitsunobu-Reaktion zum Einsatz.

### 2.3. Nucleophiler Angriff auf die Position C<sub>5</sub> und auf die Kante C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>

Während sich die bisher erwähnten Cyclisierungsmöglichkeiten nicht zur Synthese von Seleno- und Telluroanhydrozuckern eignen, erwies sich die letzte Gruppe von Cyclisierungsmöglichkeiten als hierfür geeignet (Abbildung 5):

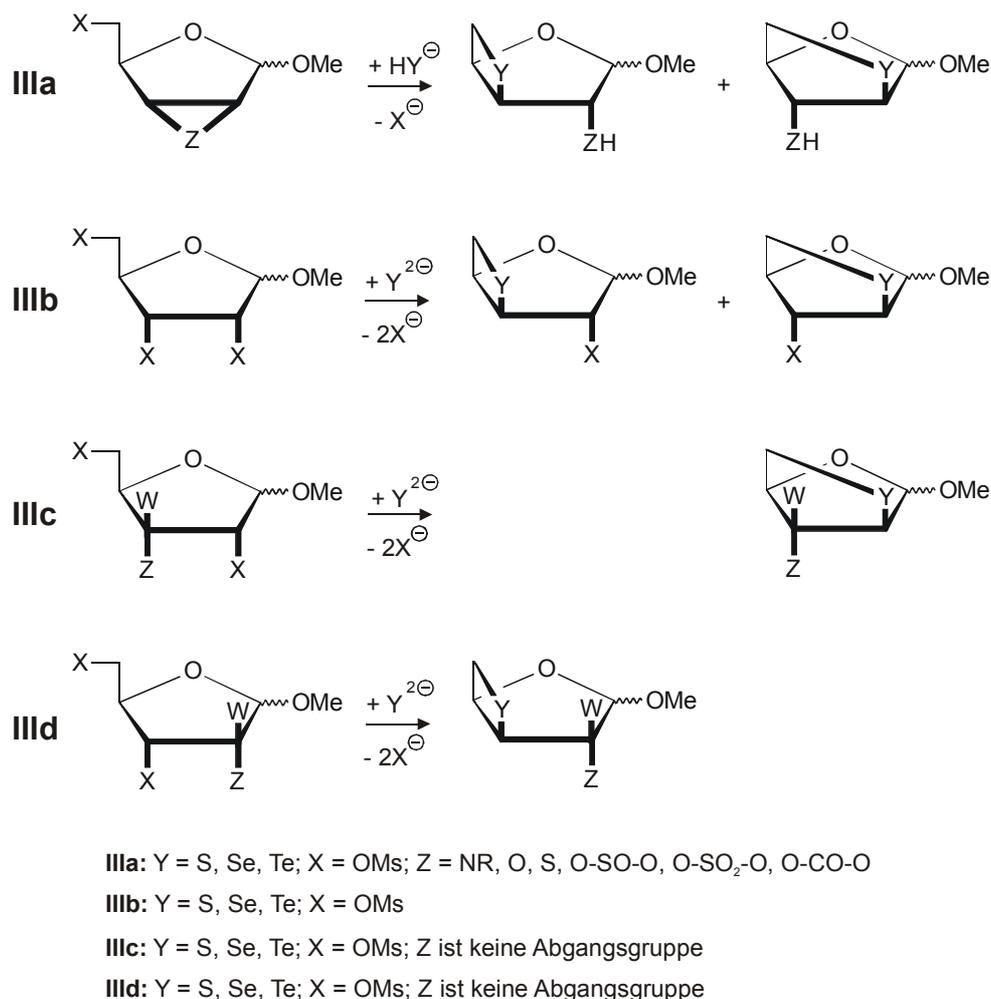


Abb. 5: Nucleophiler Angriff sowohl an der Position C<sub>5</sub> als auch an der Kante C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Diesen vier Cyclisierungsmöglichkeiten ist gemein, dass ein von außen kommendes Nucleophil – Hydrogenselenid oder Selenid bzw. die entsprechenden Schwefel- oder Tellurverbindungen – sowohl eine an der Position C<sub>5</sub> befindliche Abgangsgruppe substituiert als auch an der geeignet substituierten Kante C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> angreift. Hierbei wird unter basischen Bedingungen gearbeitet, so dass das Entstehen von hochtoxischem Schwefel-, Seleno- oder Telluro-

rowasserstoff nicht zu befürchten ist. Trotzdem sollte bei derartigen Umsetzungen mit allergrößter Vorsicht vorgegangen werden.

Für entsprechende sauerstoff- oder schwefelhaltige Anhydrozucker scheint diese Cyclisierungsstrategie weniger aussichtsreich zu sein. In der Gruppe der Chalcogene nimmt die Basizität vom Hydroxid zum Hydrogentellurid ab, während die Nucleophilie zunimmt. Hydrogenselenid und Hydrogentellurid sind demzufolge schwache Basen und starke Nucleophile. Hydroxid hingegen ist eine starke Base und ein vergleichsweise eher schwaches Nucleophil. Es ist daher mit Eliminierungsreaktionen zu rechnen. Hydrogensulfid nimmt eine Mittelstellung ein. Auch dort muss mit der Konkurrenzreaktion Eliminierung gerechnet werden.

#### **2.4. Die Regioselektivität der Cyclisierung**

Bei den Cyclisierungstypen Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa und IIIb können prinzipiell zwei verschiedene Produkte entstehen: Ein 2,5-Anhydrozucker, bei dem während der Cyclisierung ein Fünfring entsteht, sowie ein 3,5-Anhydrozucker, bei dem während der Cyclisierung ein Vierring entsteht. Ob nur eines der beiden Produkte entsteht und welches dieses sein wird, kann nicht ohne weiteres vorhergesagt werden. Zwar gibt es empirische Ringschlussregeln („Baldwin-Regeln“)<sup>24</sup>, jedoch erwiesen sich diese Regeln bei der Vorhersage, ob ein Vier- oder Fünfring entsteht, als untauglich. Zudem geben die Baldwin-Regeln keine Erklärung dafür, *warum* ein bestimmter Ring entsteht.

Man darf nicht den Fehler machen, ausschließlich enthalpische Faktoren – in erster Linie die Ringspannung – zu betrachten. Diese würden die Bildung von Fünf- oder Sechsringen bevorzugen. Sehr wichtig sind auch entropische Faktoren. Entropisch am günstigsten ist die Bildung von Dreiringen. Umso größer der Ring wird, desto entropisch ungünstiger ist dessen Bildung. Dieses kann leicht verstanden werden, wenn man die Entropie als eine statistische Größe auffasst: Der Anteil der Konformationen, die für eine Cyclisierung günstig sind, an der Gesamtzahl der Konformationen (lokale Minima in der Energiehyperfläche) ist bei einer Dreiringbildung am höchsten und nimmt mit zunehmender Kettenlänge exponentiell ab. Je länger die Kette ist, umso unwahrscheinlicher wird es, dass sich die Kettenenden für eine Cyclisierung zusammenfinden.

---

<sup>24</sup> a) J. E. Baldwin, *Chem. Commun.*, **1976**, 734-736; b) C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 476-482.

Ob eine Cyclisierung eher enthalpisch oder entropisch gesteuert abläuft, hängt auch von der Temperatur ab ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ): Eine höhere Temperatur während der Cyclisierung sollte die Bildung eines Vierringes zuungunsten eines Fünfringes begünstigen und umgekehrt. Dieses konnte in der Tat beobachtet werden (siehe Abschnitt 5).

Es ist ferner bekannt, dass die dem anomeren Zentrum benachbarte Position 2 in Kohlenhydraten nur schwer substituierbar ist<sup>25</sup>. Auch dieses kann die Bildung von Vierringen gegenüber Fünfringen bevorzugen, falls der nucleophile Angriff von der Position 5 ausgeht.

---

<sup>25</sup> a) P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides. Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Wiley, Chichester, **1995**, 194-196; b) J. Lehmann, *Kohlenhydrate. Chemie und Biologie*, 2<sup>nd</sup>. Ed., Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1996**, 115-116; c) M. Miljkovic, M. Gligorijewic, D. Glišin, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3223-3226; d) A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, **1969**, *10*, 395-402 und dort zitierte Literatur

### 3. DARSTELLUNG VON FURANOSIDEN MIT SAUERSTOFF IN DER ANHYDROBRÜCKE

In diesem Abschnitt wird zusammengefasst, was in drei Publikationen veröffentlicht wurde<sup>26</sup>.

Die als Ausgangsmaterialien dienenden Methylpentofuranoside können problemlos in sehr guten Ausbeuten aus L-Arabinose, D-Arabinose, D-Ribose und D-Xylose hergestellt werden. D-Lyxose liefert lediglich Pyranoside. L-Ribose und L-Xylose wurden wegen ihres exorbitant hohen Preises nicht eingesetzt. Die jeweiligen Anomeren können bei Bedarf mittels Säulenchromatographie getrennt werden.

Aus D-Xylose (**1**) lässt sich über das Isopropylidenderivat **2** in insgesamt sieben Stufen Methyl-2,3-anhydro-D-ribofuranosid **3** herstellen (Abbildung 6). Die Trennung der Anomeren kann bequem durch eine Destillation von **2** erfolgen. Aus **2** lässt sich darüber hinaus in drei Stufen auch Methyl-2,3-anhydro-D-lyxofuranosid **4** synthetisieren. Die einzelnen Schritte dieser Synthesesequenzen laufen mit sehr guten Ausbeuten ab. Trotzdem ist natürlich ein schnellerer Zugang zu den 2,3-Anhydrozuckern **3** und **4** sehr wünschenswert.

Durch Umsetzung von **3** mit einer Base kann schließlich Methyl-3,5-anhydro-D-xylofuranosid **5** dargestellt werden. Hierbei deprotoniert die Base die Hydroxygruppe an der Position 5 der Verbindung **3**, woraufhin das entstandene Alkoholat die Oxiran-Substruktur an der Position 3 öffnet. Somit handelt es sich um eine Cyclisierung des Typs Ia (Abbildung 3). Leider findet diese klassische Synthese von **5** nur mit schlechten Ausbeuten statt, da die Base offenbar nicht nur die Hydroxygruppe an der Position 5 deprotoniert, sondern in ihrer Eigenschaft als Nucleophil auch selbst an der Oxiran-Substruktur angreift. So kann es passieren, dass bei der Verwendung von Natriummethanolat die Verbindung **6** zum Hauptprodukt wird. Selbst die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat, das eine gute Base aber ein schlechtes Nucleophil ist, liefert **5** nur in schlechten Ausbeuten.

---

<sup>26</sup> a) O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, *Synthesis*, **2001**, 229-234 und dort zitierte Literatur; b) O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, *Carbohydr. Res.*, **2004**, zur Veröffentlichung eingereicht, und dort zitierte Literatur; c) J. Wirsching, O. Schulze, J. Voss, A. Giesler, J. Kopf, G. Adiwidjaja, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides*, **2002**, 21, 257-274 und dort zitierte Literatur.

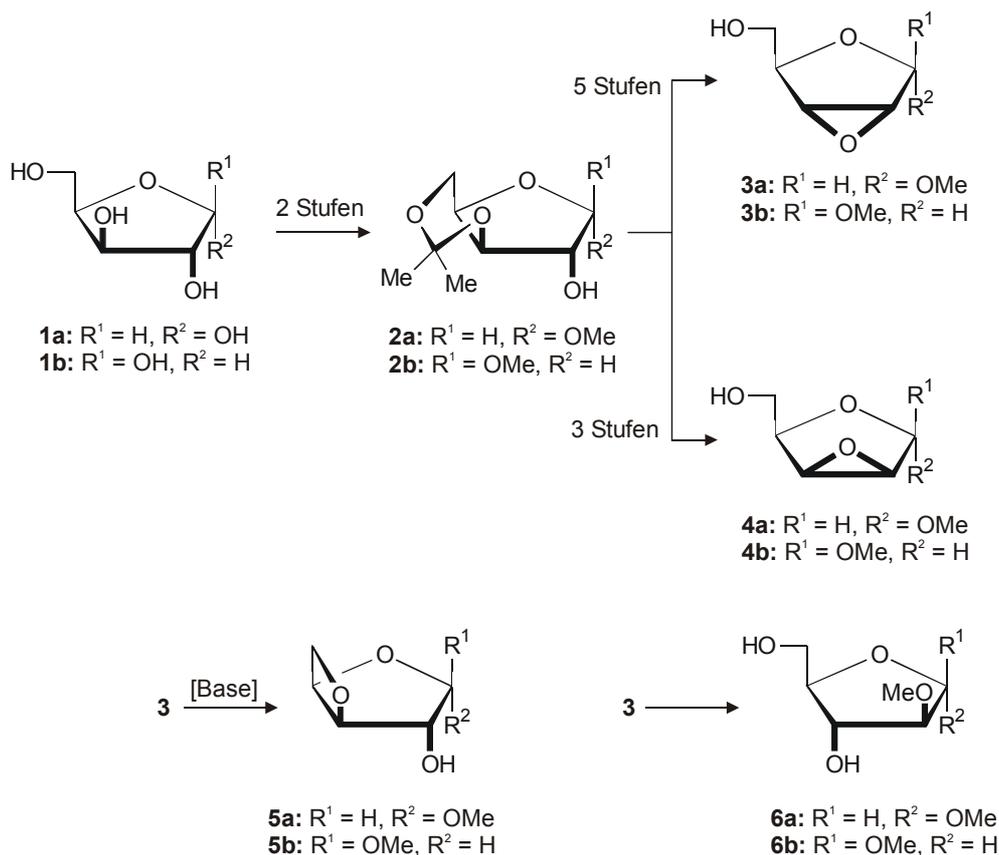


Abb. 6: Die klassische Synthese von Methyl-3,5-anhydro-xylofuranosid **5**.

Auf der Suche nach einem schnelleren Zugang zu **5** zogen wir den Einsatz der intramolekularen Mitsunobu-Reaktion in Betracht. Es ist bekannt, dass sich der 3,5-Anhydrozucker **8** auf diese Weise bequem aus dem D-Xylolederivat **7** erhalten lässt (Abbildung 7)<sup>27</sup>. Wir haben daraufhin die ungeschützten Methylfuranoside eingesetzt. Zu unserer Überraschung entstanden hierbei jedoch keine 2,5- oder 3,5-Anhydrozucker. Beim Einsatz von Methyl- $\alpha$ -D-xylofuranosid (**9a**) entsteht Methyl-2,3-anhydro- $\alpha$ -D-lyxofuranosid (**4a**). Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (**9b**) liefert bemerkenswerterweise Methyl-2,3-anhydro- $\beta$ -D-ribofuranosid (**3b**). Die jeweils anderen Anomeren **4b** oder **3a** konnten nicht isoliert werden. Methyl- $\alpha$ -L-arabinofuranosid (**10a**) liefert unter den gleichen Bedingungen Methyl-2,3-anhydro- $\alpha$ -L-lyxofuranosid (**11a**), während Methyl- $\beta$ -L-arabinofuranosid überhaupt nicht reagiert und nahezu quantitativ zurückgewonnen wird. Die beiden Methylribofuranoside liefern unter den entsprechenden Bedingungen nur komplexe Produktgemische. Es gelang, sowohl **4a** als auch **11a** zu kristallisieren.

<sup>27</sup> J. Moravcová, P. Rollin, C. Lorin, V. Gardon, J. Čapková, J. Mazáč, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, *16*, 113-127.

ren. Röntgenstrukturanalysen beider Verbindungen – es handelt sich um Enantiomere – bewiesen deren Struktur.

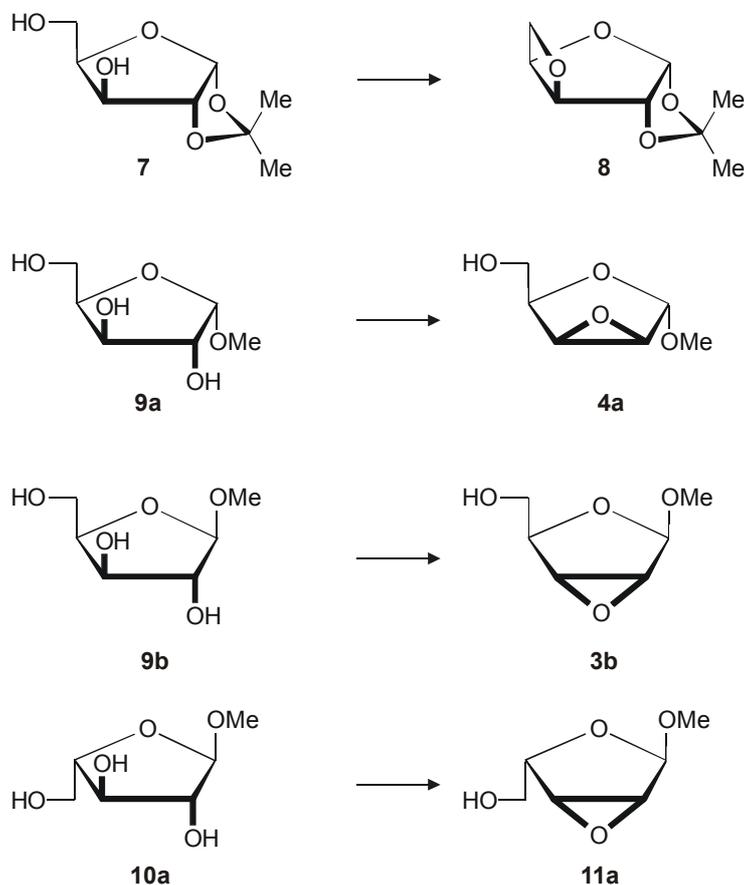


Abb. 7: Die intramolekulare Mitsunobu-Reaktion.

Zwar gelang es nicht, die gewünschten Anhydrozucker herzustellen, aber die Methyl-2,3-anhydrofuranoside sind auf diesem Wege in zwei Stufen statt bisher sieben bzw. fünf Stufen aus Xylose oder Arabinose synthetisierbar, was auch die Synthese von zumindest Methyl-3,5-anhydro-β-D-xylofuranosid **5b** auf jetzt drei Stufen verkürzt.

Um einen Angriff der Hydroxygruppe OH-2 oder OH-3 des Kohlenhydrates auf die Position 5 zu erzwingen und 2,5- oder 3,5-Anhydrofuranoside zu erhalten, ist eine Änderung der Synthesestrategie erforderlich. Für die Synthese von Methyl-3,5-anhydrofuranosiden sollten sich Xylosterivate eignen, deren Hydroxygruppe in der Position 2 blockiert ist (Cyclisierungstyp II). Im Prinzip kämen auch an der Position 2 geschützte Lyxoserivate in Frage, jedoch

sind diese präparativ schwer zugänglich und würden – wenn überhaupt – zu stark gespannten Verbindungen führen. Für die Synthese von Methyl-2,5-anhydrofuranosiden sollten sich Arabinosederivate eignen, deren Hydroxygruppe an der Position 3 geschützt ist (Cyclisierungstyp IIc). Lyxosederivate eignen sich aus dem oben erwähnten Grund nicht. Ribosederivate sollten sich in beiden Fällen nicht eignen.

### **3.1. Methyl-3,5-anhydrofuranoside**

Die auch in großen Mengen in zwei Stufen aus Xylose leicht zugänglichen und problemlos mittels Destillation trennbaren Xylosederivate **2a** und **2b** besitzen noch eine freie Hydroxygruppe, die sich mit nahezu beliebigen Reagenzien umsetzen lässt, sofern die Isopropyliden-Gruppe hierbei unversehrt bleiben kann – saure Reaktionsbedingungen sind somit ausgeschlossen (Abbildung 8). So führt die Umsetzung von **2b** mit 2-Fluorbenzylbromid zu dem Derivat **11b**. Mit 4-Nitrobenzoylchlorid kann **2a** zu **12a** umgesetzt werden und das Acetylderivat **13b** kann aus **2b** durch Umsetzung mit Acetylchlorid erhalten werden. Um zu den für eine intramolekulare Mitsunobu-Reaktion geeigneten Verbindungen zu gelangen, muss nun die Isopropyliden-Gruppe entfernt werden. Dieses geschieht unter sauren Bedingungen. Hierbei ist es wichtig, dass es nicht zu einer Anomerisierung kommt. Dieses ist bei der Synthese von **14b** aus **11b** nicht der Fall. Ebenso kann **15a** ohne Probleme aus **12a** erhalten werden. **15a** wurde in kristalliner Form erhalten und eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte dessen Struktur. Sofern jedoch das Acetylderivat **13b** eingesetzt wird, tritt eine Anomerisierung ein, die zu einem Gemisch der entsprechenden Furanoside und Pyranoside führt. Die entsprechenden Mesylate anomerisieren nicht (vgl. Abschnitt 4.). Bei Durchführung der intramolekularen Mitsunobu-Reaktion entstehen schließlich die erwarteten Methyl-3,5-anhydrofuranoside **16b**<sup>28</sup> und **17a**. Die freie Verbindung **5a** kann schließlich aus **17a** durch Umsetzung mit Natriummethanolat erhalten werden.

---

<sup>28</sup> Bicyclen mit einem 2-Fluorbenzylrest sind nach einer persönlichen Mitteilung von Herrn Dr. Naumann (Bayer AG, Mohnheim) potentielle Herbizide.

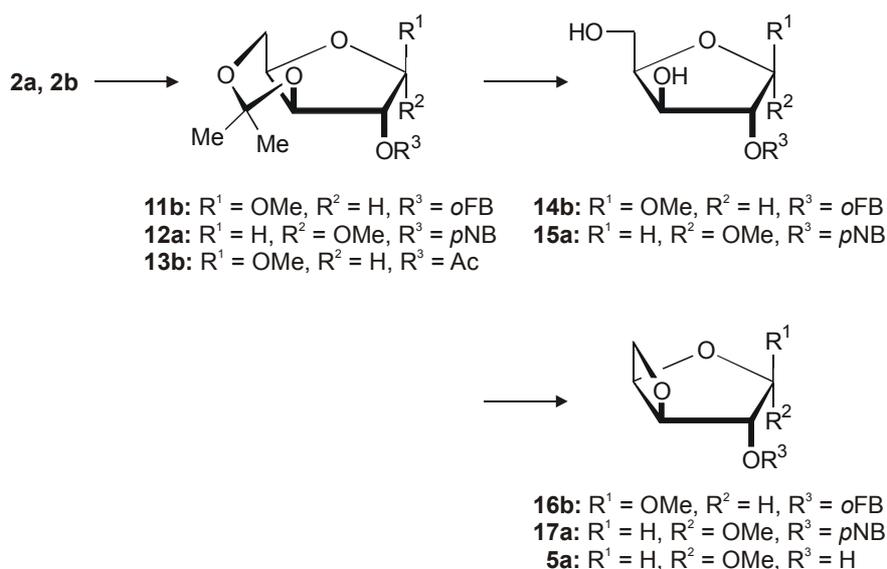


Abb. 8: Methyl-3,5-anhydrofuranoside

### 3.2. Methyl-2,5-anhydrofuranoside

In einer Synthesesequenz, die eigentlich zu der Synthese von Aziridinen aus Oxiranen dienen sollte, kann **4a** mit Benzylamin zu dem Arabinosederivat **18a** umgesetzt werden (Abbildung 9). Benzylamin reagiert hierbei ausschließlich an der Position 3 von **4a** (vgl. Abschnitt 2.4.). Die anschließende intramolekulare Mitsunobu-Reaktion führt nicht zu dem denkbaren Aziridin **19a**, sondern zu dem 2,5-Anhydro-3-benzylaminosucker **20a**.

Ganz entsprechend lässt sich **4a** mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in wässrigem Ethanol zu dem Azidozucker **21a** umsetzen, der dann in einer intramolekularen Mitsunobu-Reaktion den Azidobicyclus **22a** liefert. Selbstverständlich lässt sich dann auch dessen Enantiomer **24a** aus **11a** über die Verbindung **23a** synthetisieren. Auch **4a** und **11a** werden von Azid ausschließlich an der Position 3 angegriffen.

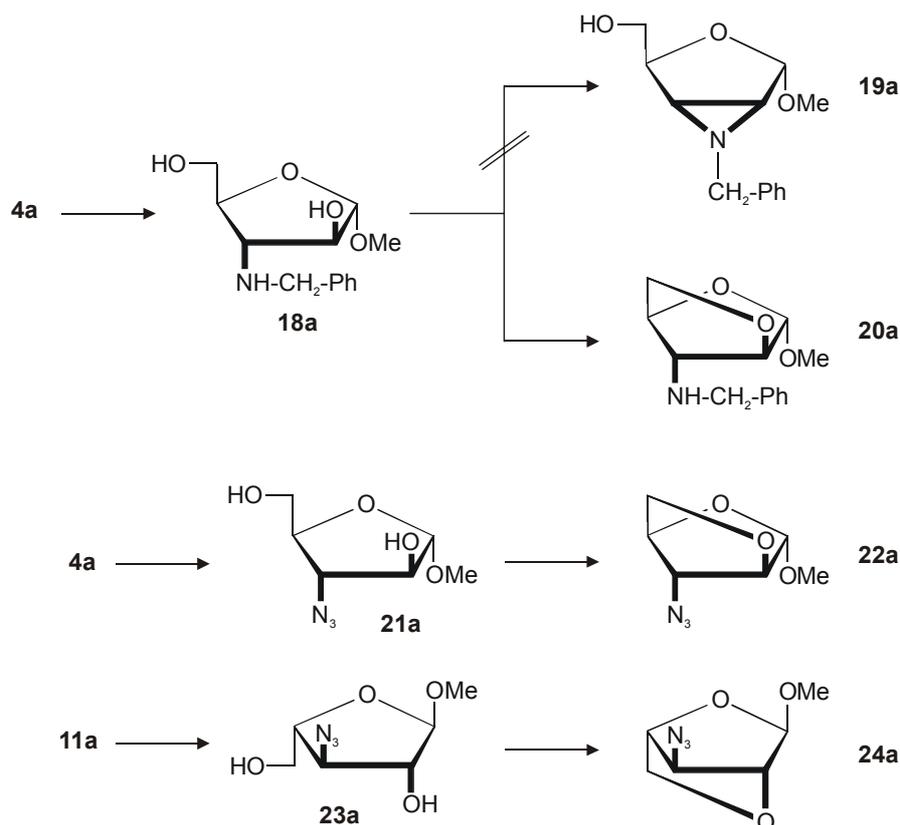


Abb. 9: Methyl-2,5-anhydrofuranoside

### 3.3. Weitere Umsetzungen

Da es uns gelungen war, aus Methylpentofuranosiden mit zwei freien Hydroxygruppen die gewünschten 2,5- oder 3,5-Anhydrofuranoside zu erhalten, richteten wir unser Interesse nun auf komplexere Kohlenhydrate mit drei freien Hydroxygruppen. Interessant ist hierbei vor allem die einfach zu synthetisierende 1,2-*O*-Isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (**25**) (Abbildung 10). Bei einer intramolekularen Mitsunobu-Reaktion sind in diesem Falle mehrere Möglichkeiten denkbar:

- Ein Angriff von OH-3 auf die Position 5 führt unter Inversion zu einem *L-ido*-konfigurierten Oxetanderivat.
- Ein Angriff von OH-3 auf die Position 6 führt zu einem *D-gluco*-konfigurierten Oxolanderivat.

- Ein Angriff von OH-5 auf die Position 6 führt zu einem *D-gluco*-konfigurierten Oxiranderivat.
- Ein Angriff von OH-6 auf die Position 5 führt zu einem *L-ido* konfigurierten Oxiranderivat.
- Schließlich könnte OH-3 ein intermediär entstandenes Oxiran öffnen, wobei entsprechende Oxetane oder Oxolane entstünden.

Das einzige Produkt, das isoliert wurde, war 5,6-Anhydro-1,2-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranose (**26**). Eine Röntgenstrukturanalyse von **26** belegte dessen *D-gluco*-Konfiguration. Derartige Verbindungen, zu deren Synthese auf klassischem Wege wesentlich mehr Syntheseschritte notwendig sind, finden großes Interesse, da sie Ausgangssubstanzen für die Synthese von 5-Thiohexosen darstellen<sup>29</sup>.

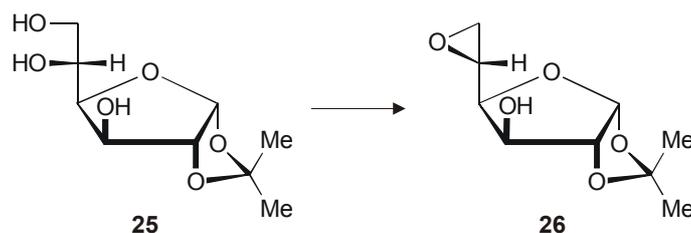


Abb. 10: Die Synthese von 5,6-Anhydroglucosederivaten.

Gespannte 2,3-Anhydrozucker wie **4a** können leicht mit Azid umgesetzt werden (Abschnitt 3.2.). Diese Reaktionen dauern zwar sehr lange, dennoch sind die Ausbeuten sehr gut. Interessant wäre es, einen ebenfalls gespannten 3,5-Anhydrozucker mit Natriumazid umzusetzen, wobei zu erwarten ist, dass die Oxetan-Substruktur nucleophil geöffnet wird. Im Falle der Verbindung **8** wären dann zwei Produkte denkbar (Abbildung 11). Bei der Umsetzung entsteht jedoch leider nicht das Ribosederivat **27**, sondern das Xylosederivat **28**. Durch Umsetzung mit 4-Nitrobenzoylchlorid entsteht schließlich das kristalline 4-Nitrobenzoat **29**, dessen Röntgenstrukturanalyse die *D-Xylo*-Konfiguration bewies<sup>30</sup>.

<sup>29</sup> a) H. Paulsen, K. Todt, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1968**, 23, 206-232 und dort zitierte Literatur; b) É. Bozó, S. Boros, J. Kuczmann, E. Gács-Baitz, *Carbohydr. Res.*, **1996**, 290, 159-173.

<sup>30</sup> Diese Synthesesequenz wurde von uns noch nicht veröffentlicht. Die Röntgenstrukturanalyse von **29** wurde beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt und kann dort kostenlos angefordert werden. Hinterlegungsnummer: CCDC-142685. E-Mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk; www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

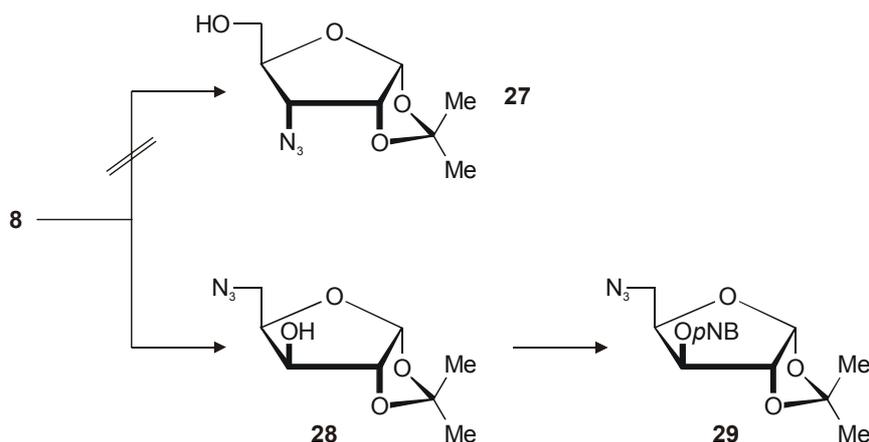


Abb. 11: Die Umsetzung von 3,5-Anhydrofuranosiden mit Azid.

Der Umstand, dass 3,5-Anhydropentofuranoside – wie eben gezeigt – von Nucleophilen nicht an der Position 3, sondern an der Position 5 geöffnet werden, wurde noch bei weiteren Synthesen beobachtet: J. Wirsching setzte die Verbindungen **16a** und **16b** mit silylierten Nucleobasen um, wobei leider nicht die erhofften Nucleoside **30**, sondern die Isonucleoside **31a** bzw. **31b** entstanden (Abbildung 12)<sup>31</sup>. Die Strukturen zahlreicher dieser Verbindungen konnten mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen belegt werden.

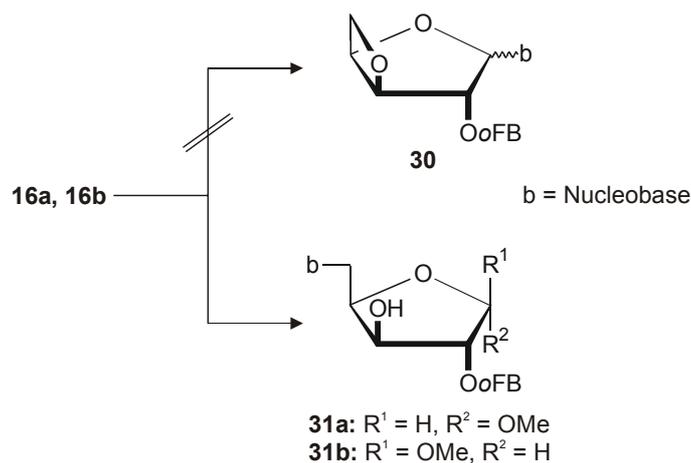


Abb. 12: Isonucleoside aus 3,5-Anhydrofuranosiden.

<sup>31</sup> J. Wirsching, O. Schulze, J. Voss, A. Giesler, J. Kopf, G. Adiwidjaja, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides*, **2002**, 21, 257-274 und dort zitierte Literatur.

#### 4. DARSTELLUNG VON FURANOSIDEN MIT SCHWEFEL IN DER ANHYDROBRÜCKE

In diesem Abschnitt wird zusammengefasst, was in vier Publikationen veröffentlicht wurde<sup>32</sup>.

Die Einführung von Schwefel in Form einer Acetylthiogruppe in ein Methyl-aldopentofuranosid gelingt mit Hilfe der Thio-Mitsunobu-Reaktion schnell und mit hervorragenden Ausbeuten äußerst chemoselektiv an der primären Hydroxygruppe OH-5. Wenn die dafür notwendige Thioessigsäure zuvor mittels Tieftemperatur-Umkondensation gereinigt und bei tiefen Temperaturen gelagert wurde, blieb einem der typische, üble „Schwefelgeruch“, der von Verunreinigungen verursacht wird, erspart. Acetylthioverbindungen sind im Gegensatz zu freien Thiolen, die leicht durch Luftsauerstoff zu Disulfiden oxidiert werden, stabil und lassen sich gut isolieren sowie charakterisieren.

Die Methyl-2,3-anhydro-D-ribofuranoside **3a** und **3b** können problemlos zu den Acetylthioderivaten **32a** sowie **32b** umgesetzt werden (Abbildung 13). Selbstverständlich wurden die Anomeren separat umgesetzt. Anomerengemische wurden – das gilt bis auf sehr wenige Ausnahmen für die gesamte Dissertation – nie eingesetzt. Die anschließende Cyclisierung mit Hilfe des schwachen Nucleophils Natriumacetat in wässrigem 2-Methoxyethanol liefert die 3,5-Thioanhydrozucker **33a** sowie **33b** mit sehr guten Ausbeuten. In beiden Fällen handelt es sich um eine Cyclisierung des Typs Ia (vgl. Abbildung 3). Sowohl **33a** als auch **33b** sind kristalline Substanzen. Die korrekten Strukturen beider Verbindungen wurden mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen bestätigt. Entsprechende 2,5-Thioanhydrozucker konnten nicht isoliert werden, d.h. die Cyclisierung verlief vollständig unter entropischer Kontrolle (vgl. Abschnitt 2).

Verbindung **33b** kann mit Hilfe von Wasserstoffperoxid zu dem Sulfon **34** oxidiert werden. Diese Verbindung kann hervorragend aus Aceton kristallisiert werden und auch diese Struktur wurde mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bestätigt<sup>33</sup>. Die Röntgenstrukturen der

<sup>32</sup> a) J. Voss, O. Schulze, F. Olbrich, G. Adiwidjaja, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1997**, 120 & 121, 389-390; b) O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, *Synthesis*, **2001**, 229-234; c) O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, F. Olbrich, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1787-1802; d) J. Voss, J. Wirsching, O. Schulze, G. Adiwidjaja, A. Giesler, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides*, **2004**, im Druck.

<sup>33</sup> Wir konnten auch die beiden entsprechenden Sulfoxide isolieren und charakterisieren (aufgrund des freien Elektronenpaares am Schwefel stellt der Schwefel ein weiteres Asymmetriezentrum dar, weswegen es *zwei*

Verbindungen **33a**, **33b** und **34** sind sehr interessant. Ein Vierring ist in der Regel nicht planar, sondern weist einen mehr oder weniger großen Diederwinkel („Pucker Angle“) auf. Dieser nimmt von **33a** über **33b** zu **34** enorm ab. Im Falle der Verbindung **34** beträgt dieser Winkel nur noch 2°, d.h. die Thietan-Substruktur in **34** ist nahezu planar. Dieses macht deutlich, wie hochgespannt diese Verbindungen sind.

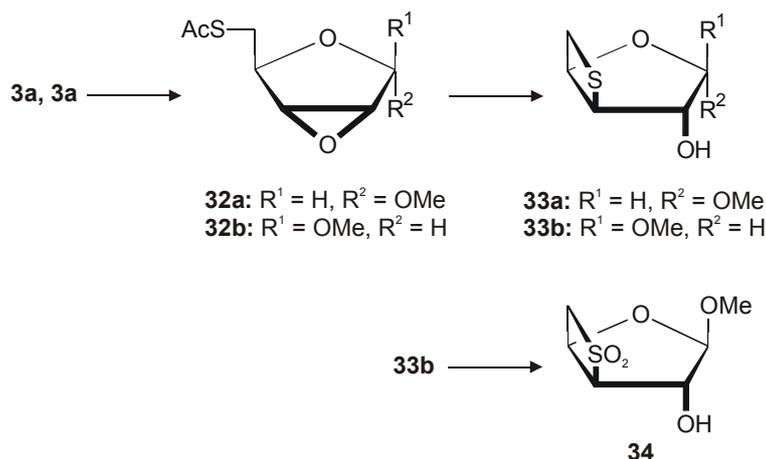


Abb. 13: Methyl-3,5-thioanhydrofuranoside.

Zu Beginn dieser Dissertation waren die Verbindungen **3a** und **3b** sehr kostbare, weil nur in langen Synthesesequenzen erhältliche, Verbindungen. Aus diesem Grunde wurde erwogen, zu Methyl-2,3-anhydrofuranosiden äquivalente Verbindungen zu synthetisieren. In Frage kamen hierbei u.a. cyclische Sulfite oder Sulfate, die sich in chemischen Reaktionen oftmals als gute Oxiran-Alternativen erwiesen haben<sup>34</sup>. Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid **35b** kann in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion mit Thioessigsäure zu der Verbindung **36b** umgesetzt werden. Eine anschließende Umsetzung mit Thionylchlorid führt schließlich zu dem Sulfit **37b** (Abbildung 14). Aufgrund des freien Elektronenpaares am Schwefel – somit befindet sich dort ein Asymmetriezentrum – gibt es zwei Derivate der Verbindung **37b**, nämlich *endo*-**37b** und *exo*-**37b**. Aus Methanol kristallisiert lediglich *exo*-**37b**. Eine Röntgenstrukturanalyse bewies dessen Struktur. Da jedoch in der Zwischenzeit neue, schnelle Wege zu Methyl-2,3-anhydrofuranosiden entdeckt wurden (vgl. Abschnitt 3.), erübrigten sich weitere Umsetzungen dieser Verbindung.

Sulfoxide der Verbindung **33b** gibt). Ferner konnten wir auch das Sulfon und die beiden Sulfoxide der Verbindung **33a** darstellen und charakterisieren. Diese Oxidationsversuche waren jedoch vorläufiger Natur.

<sup>34</sup> B. B. Lohray, *Synthesis*, **1992**, 1035-1052.

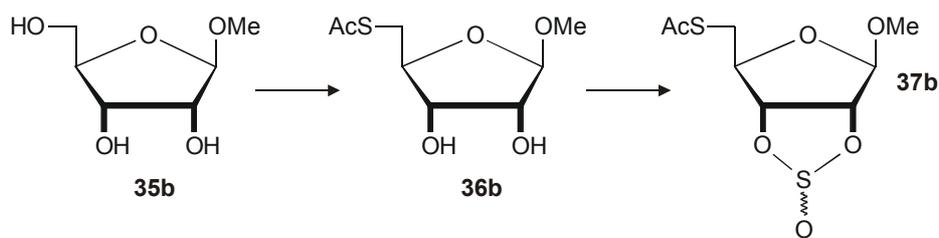


Abb. 14: Sulfite als Oxiran-Alternativen.

Eine weitere Alternative zu Oxirane oder Sulfiten könnten Carbonate sein. Wenn z.B. die Verbindung **35b** mit Dimethylcarbonat unter Natriumhydroxid-Katalyse umgesetzt wird, erhält man ein Gemisch der Verbindungen **3b** und **5b**, die offenbar durch eine Kaskadenreaktion entstanden sind. Die Ausbeuten sind jedoch schlecht, weswegen wir diese Ergebnisse nie veröffentlicht haben. Es wäre sinnvoller gewesen, ein an der Position 5 geschütztes Edukt einzusetzen. Die Verwendung der Verbindung **36b** wäre unter diesen Umständen sicher nicht sinnvoll. Auf eine weitere Beschreibung wird verzichtet.

Wenn man die Methyl-arabinofuranoside **10a** oder **10b** einer Thio-Mitsunobu-Reaktion unterwirft – eingesetzt wurden, wie oben erwähnt, keine Anomeren-Gemische, sondern die reinen Anomere – erhält man die Acetylthioverbindungen **38a** bzw. **38b** (Abbildung 15). Deren Umsetzung mit Mesitylchlorid liefert die Dimesylate **39a** bzw. **39b**. Die Cyclisierung (Typ Id) führt zu den beiden 3,5-Anhydrofuranosiden **40a** und **40b**. Beide Verbindungen konnten in kristalliner Form erhalten werden und deren Röntgenstrukturanalysen bestätigten die jeweilige Struktur.

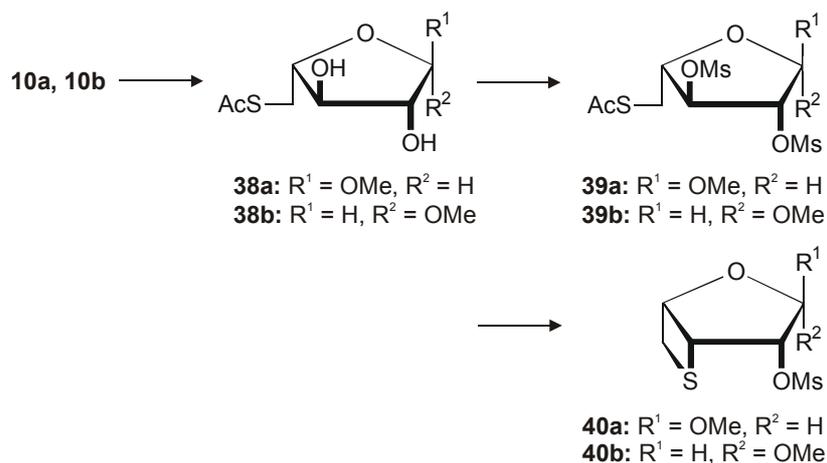


Abb. 15: Weitere Methyl-3,5-thioanhydrofuranoside.

Wenn man die beiden Methyl-xylofuranoside **9a** oder **9b** in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion mit Thioessigsäure umsetzt, erhält man die beiden Acetylthioverbindungen **41a** bzw. **41b** (Abbildung 16), die nach einer Mesylierung zu den Verbindungen **42a** bzw. **42b** führen. Nach der abschließenden Cyclisierung (Typ Ic) entstehen die beiden 2,5-Thioanhydrozucker **43a** und **43b**. Die Verbindung **43b** ist nicht stabil und lagert sich allmählich – vor allem in Chloroform – unter teilweiser Zersetzung in **43a** um<sup>35</sup>.

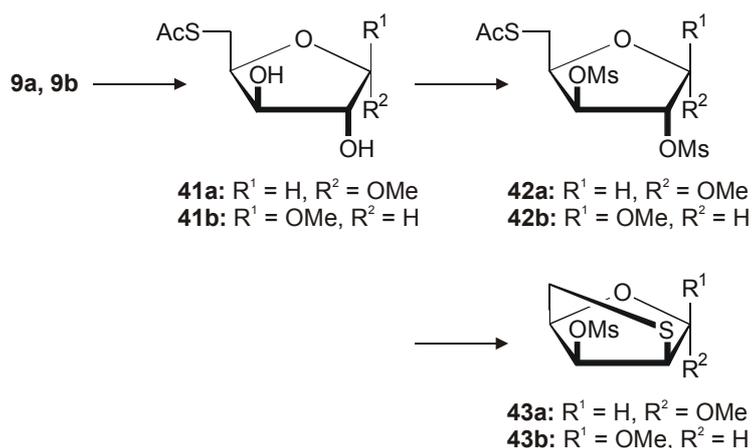


Abb. 16: Methyl-2,5-thioanhydrozucker.

<sup>35</sup> Diese Zersetzung ist wohldokumentiert, denn es liegen diverse <sup>1</sup>H-NMR-Spektren vor, die den Umlagerungszustand innerhalb mehrerer Tage und Wochen bezeugen.

Ähnlich wie in der vorherigen Synthesesequenz können die Verbindungen **2a** und **2b** – wie oben erwähnt, werden auch hier keine Anomeren-Gemische, sondern die reinen Anomere eingesetzt – zu den Mesylaten **44a** bzw. **44b** umgesetzt werden (Abbildung 17). Die anschließende Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe findet statt, ohne dass eine Anomerisierung eintritt. Die somit von einer Schutzgruppe befreiten Verbindungen **45a** und **45b** können problemlos zu den Acetylthioverbindungen **46a** bzw. **46b** umgesetzt werden. Nach der Cyclisierung (Typ Ic) entstehen – wie erwartet – die 2,5-Thioanhydrofuranoside **47a** bzw. **47b**. Verbindung **47b** ist – vor allem in Chloroform – nicht stabil, und lagert sich – ähnlich wie Verbindung **43b** – allmählich unter teilweiser Zersetzung in **47a** um. Durch eine Mesylierungsreaktion konnte die Verbindung **47a** zu der Verbindung **43a** umgesetzt werden, was einem Strukturbeweis dieser beiden Verbindungen entspricht. Ferner konnte **47a** durch eine Umsetzung mit 4-Nitrobenzoylchlorid zu dem 4-Nitrobenzoat **48a** umgesetzt werden. Dessen Röntgenstrukturanalyse lieferte den Beweis der korrekt angenommenen Struktur.

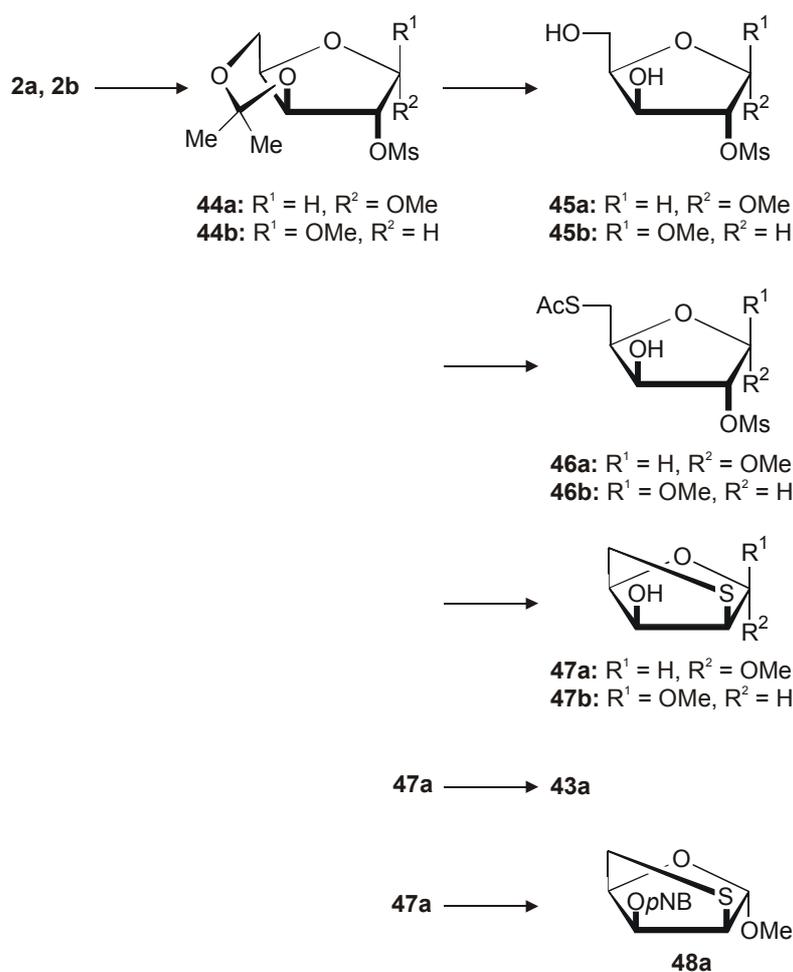


Abb. 17: Weitere Methyl-2,5-thioanhydrozucker.

Etwas überraschend erfolgt die zu den bisherigen Synthesen analoge Umsetzung des Ribose-Derivates **36b**. Die Mesylierung liefert – wie erwartet – die Acetylthioverbindung **49** (Abbildung 18). Bei der Cyclisierung entsteht dann jedoch unerwarteterweise die Verbindung **50**! Wie diese Umsetzung genau stattfindet, ist unklar. Bemerkenswert ist vor allem, dass an der Position 3 eine Retention der Konfiguration auftritt. Ausgehend von den bisher gemachten Erfahrungen wäre ein 3,5-Thioanhydrozucker zu erwarten. Wir nehmen an, dass eine derartige Verbindung (**51**) intermediär tatsächlich entstanden ist. Die Nachbarschaft der guten Abgangsgruppe Mesylat in Position 2 könnte dazu geführt haben, dass sich eine intermediäre Sulfonium-Zwischenstufe **52** gebildet hat<sup>36</sup>, die dann von dem deprotonierten Lösungsmittel 2-Methoxyethanol an der Position 3 unter Bildung des Produktes **50** geöffnet wird. Allerdings wären unter diesen Bedingungen auch Produkte zu erwarten, die durch eine Ringöffnung von **52** an der unreaktiven Position 2 und vor allem an der Position 5 entstünden. Derartige Produkte konnten nicht isoliert werden.

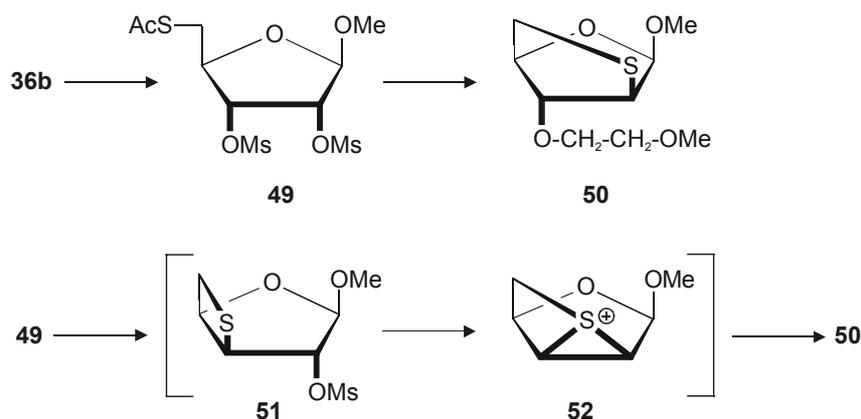


Abb. 18: Ein 2,5-Thioanhydrozuckerderivat.

Zu guter Letzt muss noch eine Verbindung erwähnt werden, die lediglich hergestellt wurde, um einem Vergleich mit der entsprechenden Selen-Verbindung standzuhalten (Abschnitt 5). Das „Abfallprodukt“ **6a** (vgl. Abschnitt 3.) kann leicht in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion zu der Verbindung **53a** umgesetzt werden (Abbildung 19). Die anschließende Mesylierung führt zu der Verbindung **54a**, die schließlich zu **55a** cyclisiert werden kann (Cyclisierungstyp Id).

<sup>36</sup> Derartige Zwischenstufen sind bekannt: a) É. Bozó, A. Megyes, S. Boros, J. Kuzmann, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 25-40; b) N. A. L. Al-Masoudi, N. A. Hughes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1987**, 2061-2067.

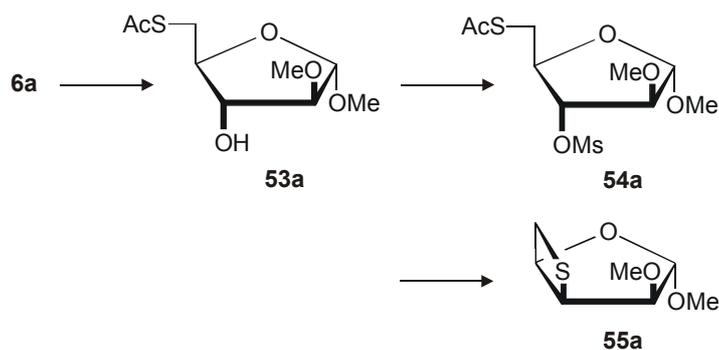


Abb. 19: Ein weiterer Methyl-3,5-thioanhydrozucker.

Nachdem die Verbindung **47a** durch Umsetzung mit 2-Fluorbenzylbromid zu der Verbindung **56a** umgesetzt wurde<sup>37</sup> (Abbildung 20), konnte J. Wirsching diese Verbindung zu diversen Nucleosiden umsetzen. Dieses gelang ebenfalls mit der Verbindung **50**<sup>38</sup>. Zahlreiche Röntgenstrukturanalysen bewiesen indirekt die Strukturen der Verbindungen **56a** und **50**.

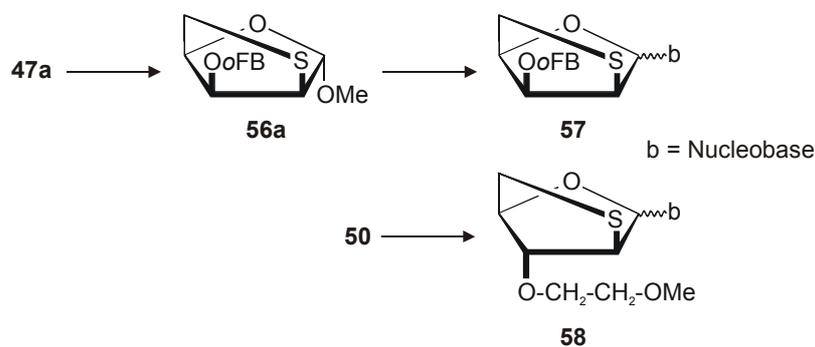


Abb. 20: 2,5-Thioanhydrofuranoside als Vorläufer für Nucleoside.

<sup>37</sup> Bicyclen mit einem 2-Fluorbenzylrest sind nach einer persönlichen Mitteilung von Herrn Dr. K. Naumann (Bayer AG, Mohnheim) potentielle Herbizide.

<sup>38</sup> J. Voss, J. Wirsching, O. Schulze, G. Adiwidjaja, A. Giesler, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides*, **2004**, im Druck.

## 5. DARSTELLUNG VON FURANOSIDEN MIT SELEN ODER TELLUR IN DER ANHYDROBRÜCKE

In diesem Abschnitt wird zusammengefasst, was in drei Publikationen veröffentlicht wurde<sup>39</sup>.

Wenn man Ethanol zu einer Mischung aus schwarzem Selen und Natriumborhydrid tropft, kommt es zu einer sofortigen Reaktion. Das Selen wird zunächst zu dem orangen Diselenid, später zum farblosen Hydrogenselenid reduziert. Diese Reaktion findet – wie auch die Reduktion von Schwefel – bei Raumtemperatur statt. Um Tellur zu Hydrogentellurid zu reduzieren, muss man die ethanolische Suspension unter Rückfluss kochen. Da diese Reduktionen im alkalischen Milieu stattfinden, kommt es nicht zur Bildung von – toxischem – Schwefel-, Selen- oder Tellurowasserstoff.

Wenn man die so gewonnene Natriumhydrogenselenidlösung zu einer ethanolischen Lösung des aus der Verbindung **3a** erhältlichen Mesylates **59a** gibt, erhält man eine Mischung aus bis zu drei Produkten (Abbildung 21). Es entstehen Methyl-2,5-selenoanhydro- $\alpha$ -D-arabinofuranosid **60a**, Methyl-3,5-selenoanhydro- $\alpha$ -D-xylofuranosid **61a**, sowie das Diselenid **62a**. Es handelt sich hierbei um Cyclisierungen des Typs IIIa. In welchem Verhältnis diese – chromatographisch gut trennbaren – Produkte entstehen, hängt von der Temperatur während der Cyclisierung ab. Bei hoher Temperatur entsteht vorwiegend das entropisch günstige Produkt **61a** mit einer Selenetan-Substruktur (vgl. Abschnitt 2), während bei einer tieferen Temperatur zunehmend mehr **60a** entsteht. Offensichtlich ist die Geschwindigkeit des Cyclisierungsprozesses bei niedrigen Temperaturen so langsam, dass es vor der Cyclisierung zum Angriff eines zweiten Hydrogenselenides kommen kann, was dann beim Aufarbeiten zu dem Diselenid **62a** führt. Das Diselenid kann in Form oranger Kristalle erhalten werden. Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte dessen Struktur.

Wenn man das aus **3b** erhältliche  $\beta$ -Anomer **59b** mit Natriumhydrogenselenid umsetzt, erhält man die Verbindungen **61b** und **62b**. Das 2,5-Selenoanhydroderivat **60b** wird nur in Spuren erhalten. Dieses mag dadurch zu erklären sein, dass die Methoxygruppe einen Angriff an der Position 2 behindert.

<sup>39</sup> a) O. Schulze, J. Voss, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1999**, 153-154, 429-430 und dort zitierte Literatur; b) O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, F. Olbrich, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1787-1802; c) G. Adiwidjaja, O. Schulze, J. Voss, J. Wirsching, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 325, 107-119.

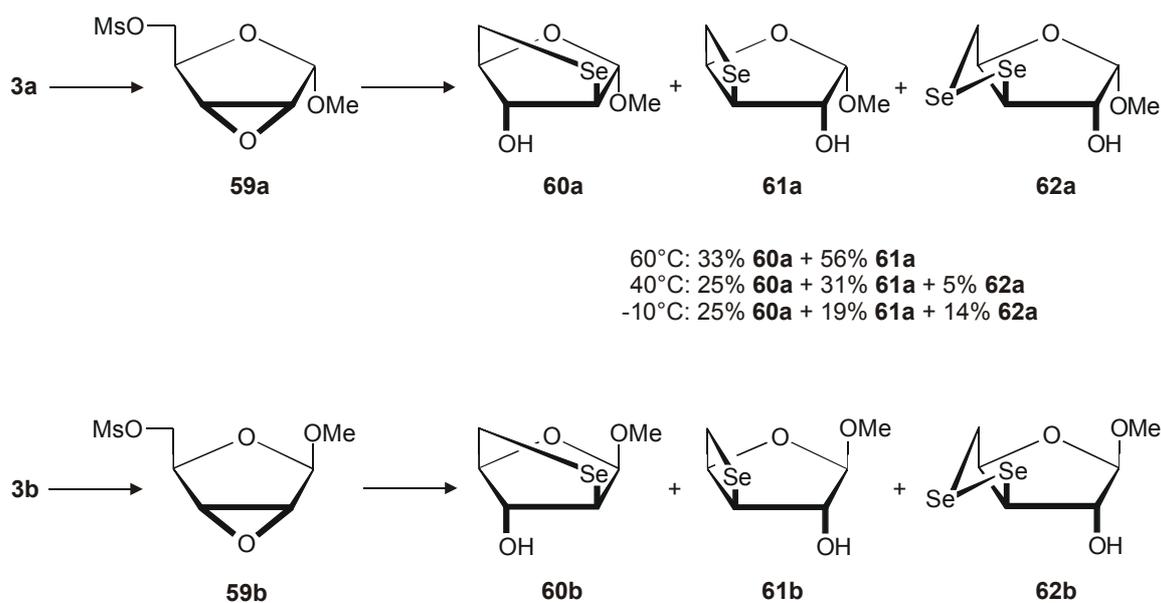


Abb. 21: Selenoanhydrozucker.

Wenn man **59a** mit Natriumhydrogentellurid umgesetzt, kann nur die Verbindung **63a** isoliert werden (Abbildung 22). Beim Einsatz von Natriumhydrogensulfid erhält man die entsprechenden Bicyclen nur in schlechten Ausbeuten. Dieses liegt möglicherweise daran, dass Sulfid aufgrund seiner basischen Eigenschaften Nebenreaktionen verursacht.

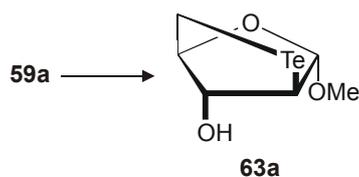


Abb. 22: Ein Telluroanhydrozucker.

Das aus der Verbindung **6a** erhaltliche Dimesylat **64a** – eine Röntgenstrukturanalyse von **64a** liegt uns vor – liefert bei der Umsetzung mit Natriumhydrogenselenid vorwiegend die 3,5-Anhydroselenoverbindung **65a** (Cyclisierungstyp IIIId). Als Nebenprodukt entsteht das Diselenid **66a** (Abbildung 23).



Abb. 23: Weitere Selenoanhydrozucker.

J. Wirsching konnte Verbindung **60a** zu den beiden Selenonucleosiden **67a** und **68a** umsetzen (Abbildung 24). Die Struktur von **67a** wurde mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Die Verbindung **61a** konnte leider nicht zu entsprechenden Selenonucleosiden umgesetzt werden.

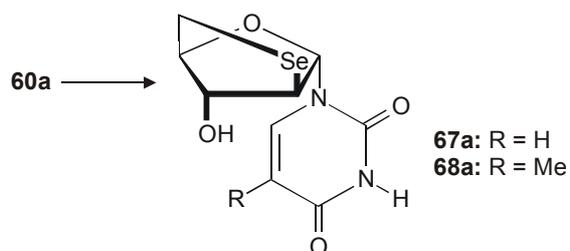


Abb. 24: Zwei Selenonucleoside.

## 6. UMSETZUNGEN IN DER ALDITOL-REIHE

In diesem Abschnitt wird zusammengefasst, was in einer Publikation veröffentlicht wurde<sup>40</sup>.

Bei den bisher beschriebenen Umsetzungen besaß das in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion umzusetzende Molekül lediglich eine primäre Hydroxygruppe. Wir waren daran interessiert, auch Verbindungen mit zwei primären Hydroxygruppen umzusetzen. Hierzu gehören z. B. Alditole.

Wenn D-Glucitol **69** mit zwei Äquivalenten Thioessigsäure in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt wird, entsteht jedoch nicht die erwartete 1,6-Dithioacetylverbindung **70**, sondern erstaunlicherweise 5-O-Acetyl-1,4-anhydro-6-thio-D-glucitol (**71**) in 64%iger Ausbeute (Abbildung 25). Als Nebenprodukte entstehen die drei Diacetate **72**, **73** und **74**. Bei der säulenchromatographischen Reinigung von **71** kommt es – offenbar katalysiert durch den intensiven Kontakt mit (schwach saurem) Kieselgel – teilweise zu einer Acetylwanderung, die zu dem Isomer **75** führt. Obwohl die Mercaptozucker **71** und **75** mehrere Tage offen an der Luft aufbewahrt wurden, trat keine Oxidation zu entsprechenden Disulfiden ein.

Die Struktur der Verbindungen **71** bis **75** war nicht unmittelbar klar. Die Konnektivität der Atome konnte leicht mit COSY-, HMQC- und HMBC-Spektren geklärt werden. Die Einfachheit der NMR-Spektren von **72** und **74** wies auf  $C_s$ - oder  $C_2$ -Symmetrie hin; wegen des signifikanten Drehwertes von **72** blieb nur  $C_2$ -Symmetrie übrig. Schließlich konnte mit einer Röntgenstrukturanalyse die *L-Ido*-Konfiguration von **72** bewiesen werden. Das Hauptprodukt **71** kann zu den beiden 4-Nitrobenzoaten **76** und **77**, und das umgelagerte Produkt **75** zu dem 4-Nitrobenzoat **78** umgesetzt werden (Abbildung 26). Die Struktur von **76** wurde schließlich mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bewiesen.

---

<sup>40</sup> O. Schulze, S. Bruns, J. Voss, G. Adiwidjaja, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 781-790.

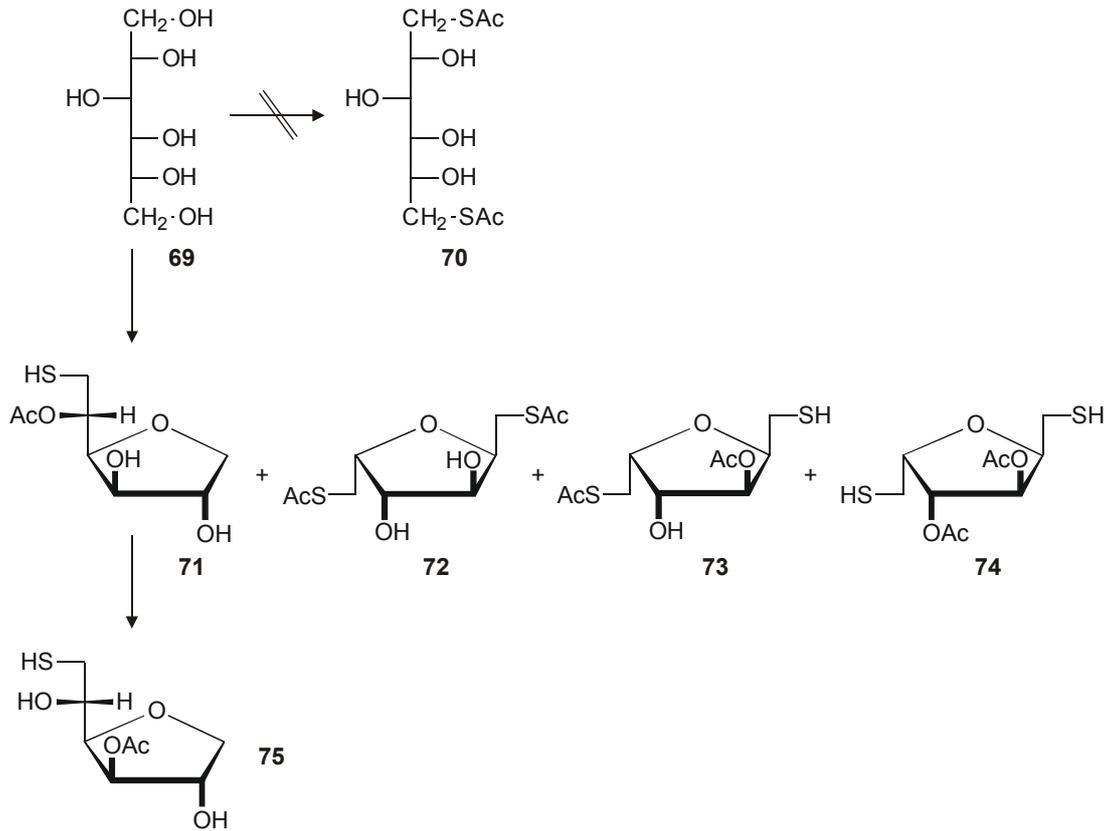


Abb. 25: Die Thio-Mitsunobu-Reaktion von D-Glucitol.

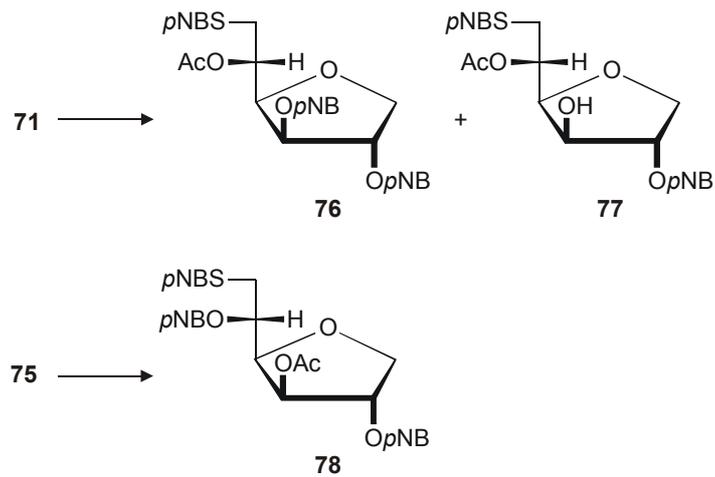


Abb. 26: Die Umsetzung von **71** und **75** mit 4-Nitrobenzoylchlorid.

Wenn in entsprechender Weise D-Mannitol (**79**) ( $C_2$ -Symmetrie) mit zwei Äquivalenten Thioessigsäure und anschließend mit 4-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt wird, erhält man in mäßigen Ausbeuten das offenkettige 1,6-Dithiomannitolderivat **80** sowie das 2,5-Anhydro-1,6-dithio-glucitolderivat **81** (Abbildung 27). Es gelang, eine Röntgenstrukturanalyse von **80** durchzuführen.

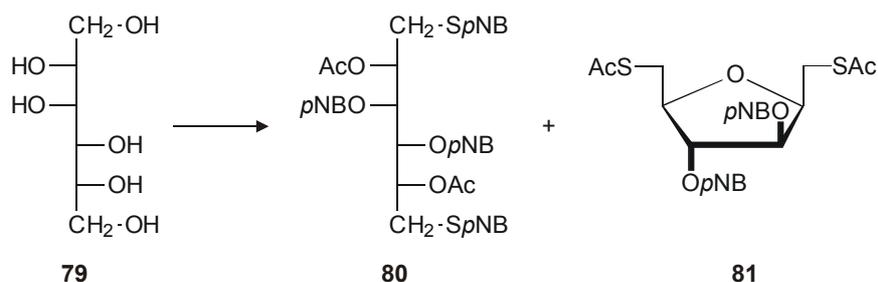


Abb. 27: Die Umsetzung von D-Mannitol **79**.

Die entsprechende Umsetzung von Galactitol ( $C_s$ -Symmetrie) führt zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem keine identifizierbare Verbindung isoliert werden kann.

Es stellt sich die Frage, warum D-Glucitol sehr viel besser in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt werden kann als D-Mannitol oder Galactitol. Es ist bekannt, dass kristallines D-Glucitol im Vergleich zu den anderen Hexitolen eine einzigartige intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungssituation aufweist. Eine dichtefunktionaltheoretische Berechnung von D-Glucitol zeigte, dass die Hydroxygruppe OH-1 ein Protonenakzeptor aber kein Protonendonator ist, während es sich bei der Hydroxygruppe OH-6 genau umgekehrt verhält. Dieses gilt genau genommen für ein isoliertes (Gasphasen-) Molekül, ist aber auch ein Hinweis auf die Situation in Lösung. Da die beiden primären Hydroxygruppen unterschiedlich an intramolekularen Wasserstoffbrücken beteiligt sind, reagieren sie möglicherweise auch in chemischen Reaktionen unterschiedlich gut. Bei dem  $C_2$ -symmetrischen D-Mannitol und dem  $C_s$ -symmetrischen Galactitol sind die beiden primären Hydroxygruppen aus Symmetriegründen chemisch äquivalent.

Abschließend wurde der Versuch unternommen, eine Seleno-Mitsunobu-Reaktion durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde D-Xylose **1** mit Selenowasserstoff zunächst zu  $C_1$ -symmetrischem 1-Seleno-D-xylitol (**82**) reduziert (Abbildung 28). Xylitol selbst wurde wegen seiner  $C_5$ -Symmetrie nicht verwendet. Wegen der zu erwartenden Oxidationsempfindlichkeit wurde **82** ohne Aufarbeitung in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt und anschließend sofort acetyliert. Es zeigte sich, dass nicht das erwartete 1,5-Anhydro-2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-seleno-D-xylitol (**83**), sondern die offenkettige Verbindung **84** entstanden war. Die Reduktion zu **82** war offenbar erfolgreich verlaufen, eine Seleno-Mitsunobu-Reaktion fand jedoch nicht statt.

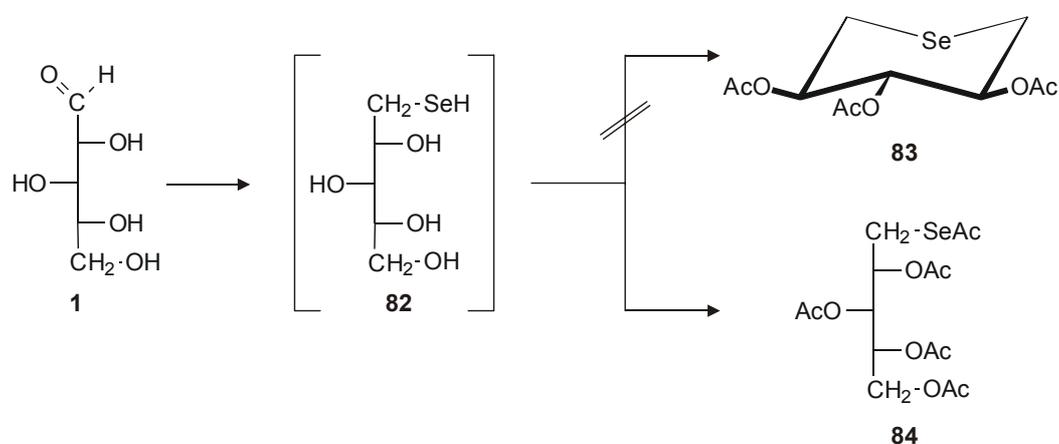


Abb. 28: Eine Seleno-Mitsunobu-Reaktion von **82** findet nicht statt.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund ihrer biologischen Aktivität stellen bicyclische Thiozucker interessante Verbindungen dar: Sie sind potentielle Antithrombotica und potentielle Glucosidase-Inhibitoren. Darüber hinaus handelt es sich bei ihnen um mögliche Bausteine für die Synthese spezieller Nucleinsäuren – den „Locked Nucleic Acids“ (LNA). Auch für die Synthese von 4-Thiofuranosen oder 3-Thietanosen könnten bicyclische Thiozucker eingesetzt werden. Aus diesen Gründen suchten wir nach einem schnellen synthetischen Zugang zu 2,5- und 3,5-Chalcogenoanhydrofuranosiden. Je nachdem, welches Chalcogen in der Anhydrobrücke eingebaut werden sollte, erwiesen sich verschiedene Synthesestrategien als sinnvoll.

### Sauerstoff

Mit Hilfe der intramolekularen Mitsunobu-Reaktion gelang es, den Epoxyzucker **4a** aus **9a** zu synthetisieren. Der bicyclische Azidozucker **22a** wurde in zwei weiteren Syntheseschritten aus **4a** erhalten, einschließlich einer weiteren intramolekularen Mitsunobu-Reaktion von **21a**. Auf ähnliche Weise kann die intramolekulare Mitsunobu-Reaktion eingesetzt werden, um **17a** aus **15a** zu erhalten.

### Schwefel

Um Schwefel in den Zucker einzuführen, kam die Thio-Mitsunobu-Reaktion zum Einsatz. Hierbei wurden ausschließlich primäre Hydroxygruppen umgesetzt. Auf diese Weise konnte der 3,5-Thioanhydrozucker **40a** aus **38a** über die Verbindung **39a** durch eine intramolekulare  $S_N2$ -Reaktion erhalten werden. Die gleiche Synthesesequenz kann auch sowohl mit dem korrespondierenden  $\beta$ -Anomer von **10a** als auch den entsprechenden Xylo- und Ribofuranosiden durchgeführt werden. Xylofuranoside führen auf diese Weise zu 2,5-Thioanhydrofuranosiden, während Ribofuranoside je nach den Synthesegegebenheiten 2,5- oder 3,5-Thioanhydrofuranoside ergeben.

Der Epoxyzucker **3b** wurde ebenfalls mit Hilfe der intramolekularen Mitsunobu-Reaktion aus **9b** erhalten. Die sich anschließende Thio-Mitsunobu-Reaktion, gefolgt von einer Cyclisierung der Verbindung **32b**, führte zu dem 3,5-Thioanhydrofuranosid **33b**. Ein entsprechendes 2,5-

Thioanhydrofuranosid wurde nicht erhalten. Auf ähnliche Weise kann das 2,5-Thioanhydrofuranosid **47a** aus **45a** über die Verbindung **46a** synthetisiert werden. Diverse Röntgenstrukturanalysen bestätigten die korrekte Struktur der erhaltenen Thioanhydrofuranoside.

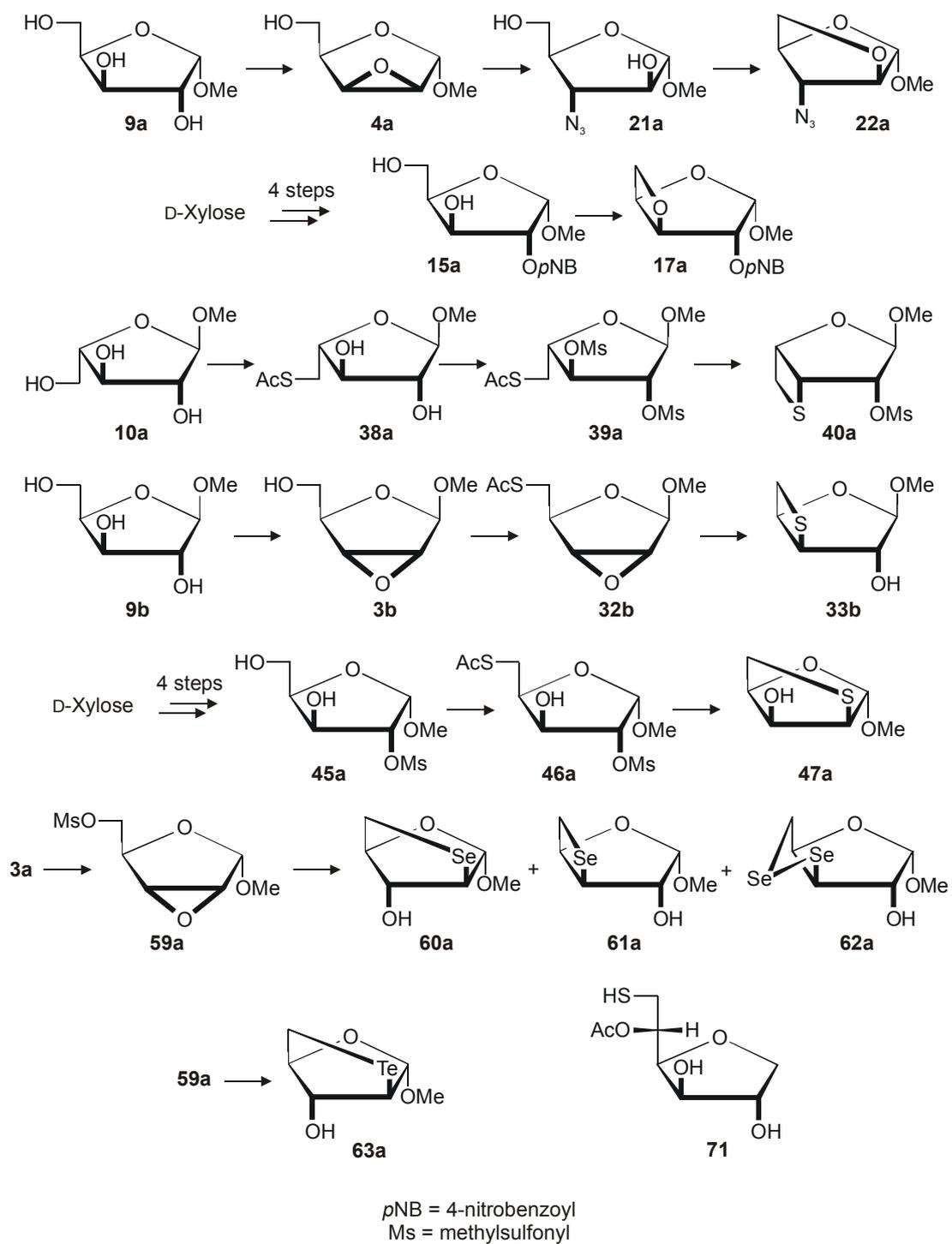
### Selen und Tellur

Mit Hilfe von *in situ* erzeugtem NaHSe bzw. NaHTe konnten Seleno- und Telluroanhydrofuranoside aus **3a** über das Mesylat **59a** dargestellt werden. Je nach den Reaktionsbedingungen wurden die Seleno-Derivate **60a**, **61a** und **62a** in unterschiedlichen Verhältnissen gebildet. Die Struktur des Diselenides **62a** konnte mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Im Falle von Tellur konnte nur die Verbindung **63a** isoliert werden, die nach unserem Wissen den ersten bekannten Telluroanhydrozucker darstellt.

### Umsetzungen in der Alditol-Reihe

Als wir mit Hilfe der Thio-Mitsunobu-Reaktion Pentofuranoside umsetzten, beobachteten wir eine totale Chemoselektivität: Primäre Hydroxygruppen konnten selektiv umgesetzt werden, ohne dass anwesende sekundäre Hydroxygruppen reagierten. Wir beschlossen daraufhin, Verbindungen mit zwei primären Hydroxygruppen einzusetzen, nämlich Alditole.

Bei der Umsetzung von D-Glucitol erhielten wir jedoch nicht die erwartete di-*S*-Acetylverbindung, sondern in guter Ausbeute das Anhydrohexitol **71**. Beim Einsatz von D-Mannitol wurde die erwartete di-*S*-Acetylverbindung zwar erhalten, allerdings in schlechten Ausbeuten neben einigen Anhydrohexitolen. Galactitol lieferte ein komplexes Produktgemisch. Dieses zeigt, dass sich D-Glucitol wesentlich besser in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion einsetzen lässt als D-Mannitol oder Galactitol. Wir führen diese Tatsache darauf zurück, dass D-Glucitol eine im Vergleich zu den anderen Alditolen besondere intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungssituation aufweist. Mit Hilfe einer quantenmechanischen Rechnung auf Basis der Dichtefunktionaltheorie konnte dieses bestätigt werden.



## 8. SUMMARY

Bicyclic thiosugars are important compounds according to their biological activities. They are potential *anti*-thrombotics and potential glucosidase inhibitors. They are also suitable precursors for the synthesis of Locked Nucleic Acids (LNA) and for the synthesis of 4-thiofuranoses or 3-thietanoses. We therefore developed new pathways for the synthesis of 2,5- and 3,5-chalcogenoanhydropentofuranosides. Depending on the nature of the chalcogene different strategies were necessary.

### Oxygen

We applied the intramolecular Mitsunobu reaction for the preparation of the epoxysugar **4a** from **9a**. The bicyclic azidosugar **22a** was obtained in two further steps from **4a** including another intramolecular Mitsunobu reaction of **21a**.

Similarly the intramolecular Mitsunobu reaction can be also used to prepare **17a** from **15a**.

### Sulfur

The thio-Mitsunobu reaction was applied for the introduction of sulfur into the sugar. Only primary hydroxy groups were attacked. Subsequently the thietano sugar **40a** was obtained from **38a** via **39a** by an intramolecular S<sub>N</sub>2 reaction. This reaction sequence can also be performed with the corresponding β-anomer of **10a** as well as with xylofuranosides and ribofuranosides. Xylofuranosides are yielding 2,5-thioanhydrofuranosides and ribofuranosides are yielding 2,5- or 3,5-thioanhydrofuranosides depending on the reaction conditions.

Again using the intramolecular Mitsunobu reaction the epoxysugar **3b** was prepared from **9b**. Subsequent thio-Mitsunobu reaction and cyclization of **32b** yielded the 3,5-thioanhydrofuranoside **33b**. A 2,5-thioanhydrofuranoside could not be detected in this case. Similarly **47a** can be prepared from **45a** via **46a**. Several X-ray measurements could be performed and confirmed the correct structures of these thioanhydrofuranosides.

## Selenium and Tellurium

The seleno- and telluroanhydrofuranosides were prepared from **3a** via **59a** by using *in situ* prepared NaHSe or NaHTe, respectively. Depending on the reaction conditions three different seleno derivatives **60a**, **61a** and **62a** were formed in varying product ratios. The structure of the diselenide **62a** could be confirmed by an X-ray measurement. In the tellurium series only compound **63a** could be isolated, representing the first telluroanhydrosugar to the best of our knowledge.

## Reactions in the alditol series

When we applied the thio-Mitsunobu reaction with pentofuranosides we observed total chemoselectivity, i.e. primary hydroxy groups can be selectively replaced by acetylthiogroups in the presence of secondary hydroxy groups. This prompted us to try analogous reactions in the alditol series. Alditols possess two primary hydroxy groups.

When we used D-glucitol we did not get the expected di-*S*-acetyl compound. Instead the anhydrohexitol **71** was formed in a good yield. When we used D-mannitol the expected di-*S*-acetyl compound was formed in poor yield beside some anhydrohexitol byproducts. Galactitol yielded a complex product mixture. Obviously glucitol reacts much better in a thio-Mitsunobu reaction than mannitol or galactitol. This might be caused by the unique hydrogen bonding feature of glucitol compared to other alditols. This could be verified by a density functional theory (DFT) type MO calculation of glucitol.

## 9. R- UND S-SÄTZE DER EINGESETZTEN VERBINDUNGEN

Substanz	R-Sätze	S-Sätze	Gefahrstoffsymbol
Aceton	11-36-66-67	9-16-26	F, Xi
Aceton-D6	11-36-66-67	9-16-26	F, Xi
Acetonitril	11-36-66-67	9-16-26	F, Xn
Acetylchlorid	11-14-34	9-16-26-45	F, C
Adenin	22	22-26-36	Xn
Ammoniak (25%)	34-50	26-36/37/39-45-61	C, N
Ammoniumchlorid	22-36	22	Xn
Argon		38	
Benzol	45-11-E48/23/24/25	53-45	T, F
Benzol-D6	45-11-E48/23/24/25	53-45	T, F
Benzylamin	21/22-34	26-36/37/39-45	C
Bleiacetat	61-33-E48/22-50/53-62	53-45-60-61	T, N
2-Butanon	11-36-66-67	9-16	F, Xi
Celite	68/20	22	Xn
Chloroform	22-38-40-48/20/22	36/37	Xn
Chloroform-D1	22-38-40-48/20/22	36/37	Xn
Dichlormethan	40	23.2-24/25-36/37	Xn
Diisopropylazodicarboxylat	36/38	26	Xi
1,4-Dioxan	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46	F, Xn
Essigsäure	10-35	23.2-26-45	C
Essigsäureanhydrid	10-20/22-34	26-36/37/39-45	C
Ethanol	11	7-16	F
Ethylacetat	11-36-66-67	16-26-33	F, Xi
2-Fluorbenzylbromid	36/37/38		Xi
Iod	20/21-50	23.2-25-61	Xn, N
Kaliumcarbonat	36/37/38	22-26	Xi
Methanol	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45	F, T
Methansulfonsäurechlorid	21/22-26-34-37-52/53	26-28.1-36/37/39-45-61	T+
2-Methoxyethanol	60-61-10-E20/21/22	53-45	T
Natrium	14/15-34	5.3-8-43.7-45	F, C
Natriumazid	28-32-50/53	28.1-45-60-61	T+, N
Natriumborhydrid	15-25-34	14.2-26-36/37/39-43.6-45	F, T
Natriumcarbonat	36	22-26	Xi
Natriumhydrid	15-34	7/8-26-36/37/39-43.6-45	F, C
Natriumhydrogensulfat	41	24-26	Xi
4-Nitrobenzoylchlorid	34	26-36/37/39-45	C
Pentan	12-51/53-65-66-67	9-16-29-33-61-62	F+, Xn, N
Petrolether	11-51/53-65	9-16-23.2-24-33-61-62	F+, Xn, N
Phosphorylchlorid	14-22-26-35-48/23	7/8-26-36/37/39-45	T+, C
Pyridin	11-20/21/22	26-28.1	F, Xn
Salzsäure	34-37	26-36/37/39-45	C
Schwefelsäure	35	26-30-45	C
Selen	23/25-33-53	20/21-28.1-45-61	T
Silbercarbonat	41	22-26-39	Xi
Stickstoff		38	
Tellur	25	22-28.1-36/37/39-45	T
Tetrabutylammoniumfluorid	25-32	24/25-45	T
Tetrahydrofuran	11-19-36/37	16-29-33	F, Xi
Tetramethylsilan	12	9-16-29-43.3	F+
Thioessigsäure	11-34	16-26-36/37/39-45	F, C
Thionylchlorid	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45	C
Toluol	11-20	16-25-29-33	F, Xn

<b>Substanz</b>	<b>R-Sätze</b>	<b>S-Sätze</b>	<b>Gefahrstoff- symbol</b>
1,2,4-Triazol	22-36-63	36/37	Xn
Triethylamin	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45	F, C
Trimethylsilylazid	11-23/24/25	16-36/37/39-45	F, T
Triphenylphosphin	22-43-53	24-37-61	Xn
Triphenylphosphinoxid	21/22-52/53	22-36/37-61	Xn
Wasserstoffperoxid (30%)	34	3-26-36/37/39-45	C

## VERÖFFENTLICHUNGEN

1. J. Voss, O. Schulze, F. Olbrich, G. Adiwidjaja, Preparation and Reactions of 2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.0]heptanes and 2-Oxa-5-thiabicyclo[2.2.1]heptanes from Pentoses, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1997**, 120-121, 389-390.
2. O. Schulze, J. Voss, Stereoselective Preparation of Bicyclic Seleno and Telluraheterocycles Starting from the Chiral Pool, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1999**, 153-154, 429-430.
3. G. Adiwidjaja, O. Schulze, J. Voss, J. Wirsching, Thiosugars, Part 4. Preparation of selenoanhydro- and telluroanhydroglycofuranosides and some corresponding nucleosides, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 325, 107-119.
4. O. Schulze, S. Bruns, J. Voss, G. Adiwidjaja, Thiosugars, Part 6. The thio-Mitsunobu reaction of D-glucitol, D-mannitol, Galactitol, and 1-seleno-D-xylitol, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 781-790.
5. O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, Preparation of Methyl 2,3-Anhydro- and 2,3-O-Sulfinylfuranosides from Unprotected Furanosides Using the Mitsunobu Reaction, *Synthesis*, **2001**, 229-234.
6. O. Schulze, U. Schmidt, J. Voss, B. Nebeling, G. Adiwidjaja, K. Scharwächter, The Structure of McN-5652; *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2105-2111.
7. O. Schulze, U. Schmidt, J. Voss, B. Nebeling, G. Adiwidjaja, K. P. Scharwächter, Corrigendum to „The Structure of McN-5652“ [*Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2105], *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3368.
8. J. Wirsching, O. Schulze, J. Voss, A. Giesler, J. Kopf, G. Adiwidjaja, J. Balzarini, E. De Clercq, Synthesis and Biological Evaluation of Isonucleosides Derived from Methyl 3,5-Anhydro-2-O-(2-fluorobenzyl)-D-xylofuranosides, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, **2002**, 21, 257-274.
9. R. Buchert, R. Thomasius, F. Wilke, K. Petersen, B. Nebeling, J. Obrocki, O. Schulze, U. Schmidt, M. Clausen, A Voxel-Based PET Investigation of the Long-Term Effects of „Ecstasy“ Consumption on Brain Serotonin Transporters, *Am. J. Psychiatry*, **2004**, 161, 1181-1189.
10. O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, F. Olbrich, Thiosugars Part 11. The thio-Mitsunobu reaction – A useful tool for the preparation of 2,5-anhydro-2-thio- and 3,5-anhydro-3-thiopentofuranosides; *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1787-1802.
11. J. Voss, J. Wirsching, O. Schulze, G. Adiwidjaja, A. Giesler, J. Balzarini, E. De Clercq, Thiosugars Part 12. Synthesis of New 3'-O-Substituted 2',5'-Anhydro-2'-thio-

$\alpha$ -D-pentofuranosyl Nucleoside Analogues, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, **2004**, im Druck.

12. O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, Convenient preparation of methyl 3,5-anhydro- and 2,5-anhydropentofuranosides, and 5,6-anhydroglucofuranose by use of the Mitsunobu Reaction, *Carbohydr. Res.*, **2004**, zur Publikation eingereicht (27.05.2004).

## VORTRÄGE

1. „Preparation and Reactions of 2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.0]heptanes and 2-Oxa-5-thiabicyclo[2.2.1]heptanes from Pentoses“; J. Voss\*, O. Schulze, F. Olbrich, G. Adiwidjaja, 17<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS 17), Tsukuba, Japan, Juli 1996.
2. „Stereoselective Preparation of Bicyclic Seleno and Telluroheterocycles Starting from the Chiral Pool“; J. Voss\*, O. Schulze, 18<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS 18), Florenz, Italien, Juli 1998.

## POSTER

1. „Synthesis of New Nucleosides and Isonucleosides from Anhydrosugars“, J. Wirsching\*, Voss, O. Schulze, J. Voss, G. Adiwidjaja, 20<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Hamburg, August 2000.
2. „Synthesis of Bicyclic Pentofuranosides Containing Oxygen, Sulfur, Selenium or Tellurium in the Anhydrobridge“, O. Schulze\*, J. Voss, G. Adiwidjaja, 20<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Hamburg, August 2000.
3. „Elucidation of the Stereoisomers of 6-(4-Methylthiophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo[2.1-a]isoquinoline (McN-5652), G. Adiwidjaja, B. Nebeling, U. Schmidt, O. Schulze, J. Voss\*, 19<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS 19), Sheffield, Großbritannien, Juli 2000.

## DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank geht an folgende Damen und Herren, die mich im Rahmen dieser Dissertation besonders unterstützt haben:

Bei Herrn Prof. Dr. J. Voß möchte ich mich für die hervorragende Betreuung und ständige Diskussionsbereitschaft bedanken. Bei Thomas Pesel bedanke ich mich für die schöne Zeit im Labor OC-501. Karsten Strey und Dietrich Helling schulde ich Dank für die gute Unterhaltung. Den Herren Dirk Golinske, Olaf Kranz und Dirk Nünnecke danke ich für die Hilfe bei der Aufnahme von Gaschromatogrammen. Stefan Bruns danke ich für die Durchführung von quantenmechanischen Berechnungen und Thomas Behrens für die Messung von EPR-Spektren. Dirk Otzen und Jörn Wirsching danke ich für die gute Zusammenarbeit im „Thiozucker-Club“. Ein besonderer Dank geht dabei an Jörn Wirsching für die „Weiterveredlung“ diverser bicyclischer Kohlenhydrate zu Nucleosiden. Den Praktikantinnen und Praktikanten Christine Berndt, Jörg Dojahn, Saskia Ender, Ulrike Groß, Frank Hartmann, Colin von Lossow, Thomas Maibom, Nicolai Nagorny und Carsten Schiller danke ich für die diversen Synthesen, die sie im Rahmen ihrer Praktika für mich durchgeführt haben. Ein besonderer Dank geht in diesem Zusammenhang an Nicolai Nagorny für seine mit großem Fleiß und Enthusiasmus durchgeführte Schwerpunktarbeit. Bei Herrn Manfred Didschun bedanke ich mich für zahlreiche technische Tipps und die Regenerierung der Silberabfälle. Frau Annegret Meiners und Herrn Manfred Preusse danke ich für die Anfertigung von Massenspektren und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der NMR-Abteilung für die Anfertigung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. Frau Birgit Alpers danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen. Ein besonderer Dank geht an Herrn Falk Olbrich für die Durchführung zweier Röntgenstrukturanalysen und vor allem an Herrn Gunadi Adiwidjaja für die Durchführung von nicht weniger als 21 Röntgenstrukturanalysen.

**Mein allergrößter Dank aber gilt meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben.**

Ich versichere hiermit, die Arbeit selbstständig durchgeführt und keine anderen als die hier – bzw. in den während der Durchführung dieser Dissertation veröffentlichten Publikationen – angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben.