

Zusammenfassung

Ausgehend von den fünf Sacchariden D-Glucose, D-Galactose, D-Mannose, D-Fructose und L-Sorbose gelang die Synthese verschiedener 2-Oxa-n-thiabicyclen.

Die Abbildung auf Seite 5 zeigt neun verschiedene Typen solcher Bicyclen, die im Rahmen der Arbeit synthetisiert wurden.

Hierbei wurden vier m-Oxa-n-thiabicyclo[x.y.z]octan- und zwei 2-Oxa-n-thiabicyclo[x.y.z]heptan-Systeme aufgebaut.

Die einzelnen Typen unterscheiden sich in der Anzahl der Elemente, die das Ringsystem aufbauen (Octane und Heptane), und in den Ringsystemen ([4.2.0], [3.2.1] und [2.2.2] bei den Octanen, und [3.2.0] und [2.2.1] bei den Heptanen). Auf diese Weise wurden 25 verschiedene Bicyclen erhalten, die sich darüberhinaus in den Substituenten unterscheiden.

Bicyclentypen

Einer der erhaltenen Bicyclen konnte nicht eindeutig charakterisiert werden, da dazu die Substanzmenge nicht ausreichte. Das NMR-Spektrum gibt nur den Hinweis, daß es sich um einen Bicyclus handelt. Wahrscheinlich liegt **(139)**, ein Bicyclus von Typ 4, vor.

Im Falle der Galactose wurde sehr wahrscheinlich ebenfalls ein Bicyclus erhalten, seine genaue Struktur ist jedoch unbekannt. Es wurde der Versuch unternommen, eine plausible Struktur zu erschließen, letzte Zweifel an der Struktur bleiben jedoch bestehen. (Siehe 2.1.2.1).

Galactose

In der Mannosereihe wurde nur ein monocyclisches Disulfid erhalten, die Synthese eines Bicycluses gelang nicht.

Mannose

Unter den Aldohexosen lieferte die Glucose die größte Anzahl und Variation an Bicyclen. Bei diesem Saccharid gelang auch als einzigem die Darstellung bicyclischer Azide. Die Substitution gelang hierbei sowohl nach [(**36**) und (**37**)], als auch vor der Cyclisierung [(**15**), (**17**) und (**23**)]. Dabei wurden als Zwischenstufen immer Epoxid-Struk-

Glucose, Azid

turen, die mittels Azid geöffnet wurden, durchlaufen. Die direkte Substitution einer Methansulfonyloxy-Gruppe gegen Azid gelang nicht.

Anomerisierung

Wurde bei der Umsetzung mit Azid von einem Bicyclus ausgegangen, so wurde in jedem Falle Anomerisierung beobachtet. Dies galt sowohl bei der erfolgreichen Azideinführung die zu den Verbindungen Methyl-4,6-anhydro-2-azido-2-desoxy-4-thio- β -D-idopyranosid (**36**) und Methyl-4,6-anhydro-3-azido-3-desoxy-4-thio- β -D-idopyranosid (**37**) geführt hat, als auch bei der Umsetzung von Methyl-2,6-anhydro-4-*O*-methansulfonyl-2-thio- α -D-altropyranosid (**31**) die zu Methyl-2,6-anhydro-4-*O*-methansulfonyl-2-thio- β -D-altropyranosid (**31b**) führte.

Fructose

Bei der Fructose gelang zwar die Einführung von Azid in das Molekül, doch aus dieser Vorstufe konnte kein Bicyclus erhalten werden. Dies galt auch für andere Strukturen, die von Fructopyranosiden ausgingen. Bei den Fructopyranosiden schien die Position am C5 für eine Substitution bevorzugt zu sein. Wird dort jedoch ein Schwefelsubstituent eingeführt, so ist der Ringschluß nicht mehr möglich, da die CH₂-Gruppe am C1, die die Abgangsgruppe trägt, in *trans*-Stellung zum Schwefelsubstituenten steht, und damit für die Cyclisierung unerreichbar ist. Der Versuch, den Schwefelsubstituenten an der Position C1 zu plazieren, mißlang.

Ausgehend von den Fructofuranosiden gelang die Synthese der verschiedenen Bicyclen (**148**), (**148a**), (**138**) und wahrscheinlich (**139**).

Sorbose

Im Falle der L-Sorbose gelang die Synthese von Bicyclen sowohl ausgehend von den Pyranosiden, als auch von den Furanosiden. Auch hier hat sich die Position C5 bei den Pyranosiden als für eine Substitution bevorzugt herausgestellt. Im Gegensatz zur Fructose befinden sich hier der Schwefelsubstituent und die Abgangsgruppe aber auf der selben Seite des Ringes und die Cyclisierung ist möglich.

Ausgehend von den Pyranosiden wurden so (**55a**) und (**65**) erhalten. Bei den Furanosiden gelang die Synthese von (**74**), (**76**), (**77**), (**77b**), (**79**), (**87**), (**90**), und (**91**). Bei diesen Bicyclen wurde die Einführung

des Azid-Substituenden erst nach der Cyclisierung versucht. Diese Umsetzungen scheiterten. Im Falle der versuchten Umsetzung mit Lithiumazid gelang es nicht, Azid in das Molekül einzuführen, statt dessen kam es zur Bildung eines Epoxides. Seine Öffnung mit Azid scheiterte jedoch.

Bei den Aldohexopyranosen Glucose, Galactose und Mannose und den Ketohehexofuranosen Fructose und Sorbose ist die Einführung eines Thioacetat-Substituenten an einer primären Hydroxyl-Gruppe mittels der Thio-Mitsunobu-Reaktion möglich. Im Falle der Ketohehexopyranosen Fructose und Sorbose scheiterte diese Reaktion.

Thio-Mitsunobu-Reaktion

Das größte Problem der Thio-Mitsunobu-Reaktion, auch wenn sie erfolgreich verlaufen war, war die Abtrennung der Nebenprodukte, bzw. des Überschusses an DIHD und TPP. Bei den Umsetzungen der reinen Methylglykoside, wie **(1)**, **(41)**, **(46)**, **(133)** oder **(134)** war dies über eine Säulenchromatographie möglich. Auch im Falle von **(27)** gelang so die Reinigung. Waren jedoch einige der Hydroxyl-Gruppen verestert, oder durch Azid ausgetauscht, so wurden die Thioacetate nicht mehr rein erhalten. Meist waren sie mit DIHD verunreinigt. Es bestand dann nur die Möglichkeit, nach der Cyclisierung die Verbindung mit Säuren zu behandeln. Dies hat bei **(74)** zur Bildung der neuen Verbindungen **(76)** und **(77)** geführt. Im Falle von **(17)** konnte die reine, ursprüngliche Verbindung erhalten werden. Im Falle von **(23)** scheiterte aber auch diese Methode. Dies kann allerdings daran gelegen haben, daß DIHD in einem großen Überschuß vorhanden war.

Nur beim **(144c)** war die Säulenchromatographie für die Abtrennung von TPP nicht erfolgreich. Hier gelang sie aber bei den Cyclisierungsprodukten **(148)** und **(148a)** durch Säulenchromatographie.

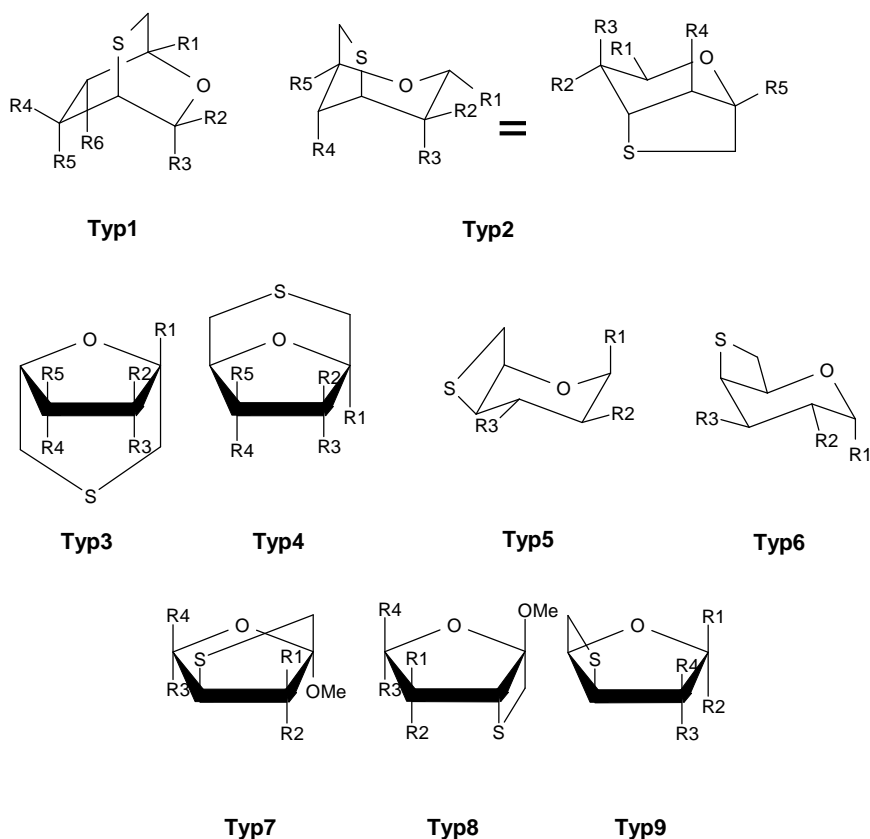
Als Alternative zur Einführung des Schwefels mit der Thio-Mitsunobu-Reaktion hat sich die Umsetzung mit Kaliumthioacetat bewährt. Hierbei wurde entweder eine Abgangsgruppe wie Mesyl, oder die Öffnung eines Epoxid-Ringes zur Synthese herangezogen. Unerwartet war nur, daß die Substitution bei der Sorbose nicht an der sterisch am

Umsetzung mit Kaliumthioacetat

wenigsten gehinderten primären Methansulfonyloxy-Gruppe am C1 erfolgte, sondern an der, die am C5 saß. Gleichzeitig mit der Substitution erfolgte auch die Cyclisierung, da die Substitution erst bei erhöhter Temperatur gelang, was zu den eher mäßigen Ausbeuten führte, da es nicht gelang, das Zwischenprodukt zu isolieren.

Auch bei der Fructose scheint die Substitution an der Position C5 und nicht an C1 zu erfolgen. Hiermit ist kein Ringschluß möglich.

Auch bei der Glucose wurde einmal die Umsetzung mit Kaliumthioacetat und anschließende Cyclisierung eingesetzt, um ein 2-Oxa-5-thia[2.2.2]octan zu erhalten. Dies gelingt nur, wenn sich die Abgangsgruppe am C6 und der Schwefel am C2 befindet. Diese Situation konnte durch Öffnung eines Epoxides ((**30**) bzw. (**30a**)) erreicht werden.

**Tabelle 1. Übersicht über die erhaltenen Bicyclooctane**

2-Oxa-5-thiabicyclo[2.2.2]octane								
Nr.	Typ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Zucker
31	1	H	H	OMe	H	OH	OMs	D-Glucose
31b	1	H	OMe	H	H	OH	OMs	D-Glucose
55a	1	OMe	H	H	OMs	H	OMs	L-Sorbose
65	1	OMe	H	H	OMs	H	OBz	L-Sorbose
2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.1]octane								
15	2	OMe	N ₃	H	OH	H	-	D-Glucose
17	2	OMe	N ₃	H	OMs	H	-	D-Glucose
27	2	OMe	H	OH	OH	H	-	D-Glucose
69a	2	H	H	OH	OMs	OMe	-	L-Sorbose
8-Oxa-5-thiabicyclo[3.2.1]octane								
74	3	MeOCHOMe	H	OMs	H	-	-	L-Sorbose
76	3	OH	OH	H	OMs	H	-	L-Sorbose
77	3	OMe	OH	H	OMs	H	-	L-Sorbose
77b	3	OMe	OH	H	OH	H	-	L-Sorbose
91	3	OMe	OMs	H	OMs	H	-	L-Sorbose
79	3	OMe	H	-----O-----	H	-	-	L-Sorbose

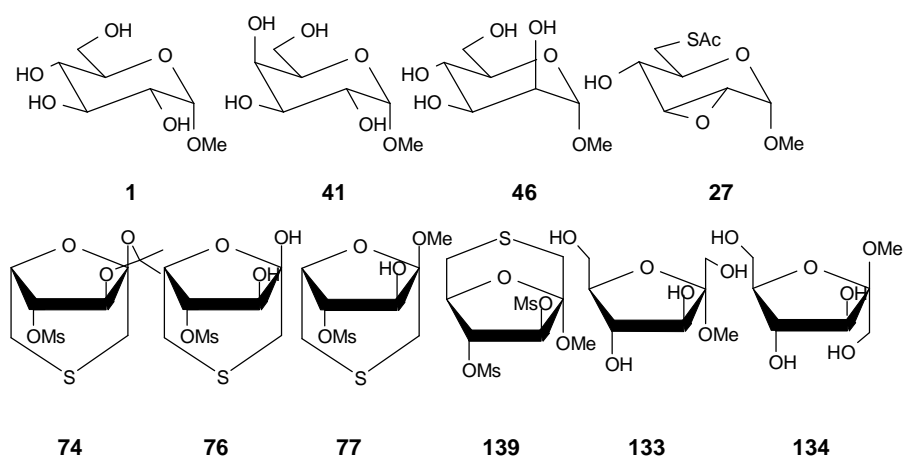
Tabelle 1. Fortsetzung

8-Oxa-5-thiabicyclo[3.2.1]octane								
Nr.	Typ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Zucker
139	4	OMe	OMs	H	OMs	H	-	D-Fructose
2-Oxa-7-thiabicyclo[4.2.0]octane								
23	6	OMe	OMs	N ₃	-	-	-	D-Glucose
36	5	OMe	N ₃	OH	-	-	-	D-Glucose
37	5	OMe	OH	N ₃	-	-	-	D-Glucose
38	5	OMe	N ₃	OMs	-	-	-	D-Glucose
39	5	OMe	OMs	N ₃	-	-	-	D-Glucose

Tabelle 2. Übersicht über die erhaltenen Bicycloheptane

2-Oxa-5-thiabicyclo[2.2.1]heptane							
Nr.	Typ	R1	R2	R3	R4	R5	Zucker
87	7	OMe	OH	CH ₂ OMe	-	-	L-Sorbose
2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.1]heptane							
90	8	OMe	H	OMs	H	CH ₂ OMs	L-Sorbose
148a	8	OMe	OMs	H	CH ₂ OMe	H	D-Fructose
148	8	OMe	H	S-----CH ₂		H	D-Fructose
148	9	OMe	CH ₂ -----S		H	H	D-Fructose
138	9	CH ₂ OMe	OMe	H	OMs	H	D-Fructose

Spezielle in der Zusammenfassung erwähnte Verbindungen :



Summary

Starting from D-glucose, D-galactose, D-mannose, D-fructose and L-sorbose several 2-oxa-n-thiabicyclics were synthesised.

Nine different types of bicyclic compounds were obtained, as shown in the chart on page 6.

Four m-oxa-n-thiabicyclo[x.y.z]octanes and two 2-oxa-n-thia[x.y.z]-hetanes were obtained.

The bicyclic systems were varied in the number of ringelements (octane or heptane) and in the ringsystems ([4.2.0]-, [3.2.1]- or [2.2.2]octane and [3.2.0]- or [2.2.1]heptane). It was possible to synthesise 25 different compounds (see Table 1 and 2 on page 5 and 6).

One of the compounds was not clearly characterized, probably it should be **(139)**.

Starting from galactose, a bicyclic compound was obtained, but its structure is not definitely known. A possible structure was discussed in chapter 2.1.2.1.

Starting from mannose, only a disulfide was obtained. No bicyclic-compound could be isolated.

Starting from glucose, several compounds were obtained. It was also possible to substitute mesylate against azide. Furthermore, it was possible to introduce azide after [(**36**) and (**37**)] as well as before [(**15**), (**17**) and (**23**)] the cyclisation step. It was necessary to use an epoxide as starting compound for the introduction of the azide.

The reaction of a bicyclic starting compound with azide was accompanied by an anomerisation reaction in all cases studied, irrespective whether the substitution was successful [(**36**) or (**37**)] or not [the methyl 2,6-anhydro-4-O-methanesulfonyl-2-thio- α -D-altropyranoside (**31**) gave methyl 2,6-anhydro-4-O-methanesulfonyl-2-thio- β -D-altropyranoside (**31b**) instead of an azide].

Types of bicyclic compounds

Galactose

Mannose

Anomerisation

Fructose

Starting from fructose, the synthesis of an azidosugar was possible, but no cyclisation could be achieved. When a fructopyranoside was used as starting material no bicyclic compound could be obtained. It seems that the substitution took place at C5. In this case no bicyclic should be available because sulfur and the leaving group are located on opposite sides of the cyclohexane ring. The introduction of sulfur at C1 failed.

Fructofuranosides, when used as starting material, formed the bicyclic compounds (138), (148) and (148a) and possibly (139).

Sorbose

Starting from L-sorbose, bicyclic compounds with pyranoside or furanoside structures could be obtained. Substitution at the sorbopyranosides took place at C5 and in this case the cyclisation was possible (sulfur and leaving group are at the same side), and (55a) and (65) were synthesised.

Sorbofuranosides lead to (74), (76), (77), (77b), (79), (87), (90) and (91). Starting with several of these compounds did not result in a substitution reaction with azide. In one case only the formation of an epoxide could be observed.

Thio-Mitsunobu-reaction

The thio-Mitsunobu reaction successfully lead to the desired thioacetates when aldohexopyranosides derivatives from glucose, galactose or mannose as well as ketohexofuranosides derivatives from fructose or sorbose were used as starting compounds. The reaction preferentially took place at the primary hydroxy group. Only in the case of (26) a secondary hydroxy group was substituted too. Ketopyranosides of the fructose or sorbose series failed to react.

One serious problem was the separation of TPP and especially DIHD after the reaction. Starting with methyl glycosides such as (1), (41), (46), (133) or (134), the separation by column chromatography was possible. In case of (27) this succeeded too. In some other cases the column chromatography failed. In case of (74) DIHD could be decomposed by acid treatment after the cyclisation, but this lead to the new compounds (76) or (77), but not to (74). In case of (17) this treatment lead to pure (17) but in case of (23) it failed.

Only in case of **(144c)** TPP together with DIHD could not be separated, but purification via column chromatography was possible after the cyclisation to **(148)** and **(148a)**.

If the thio-Mitsunobu reaction failed, the insertion of sulfur was achieved by nucleophilic attack of potassium thioacetate on a suitable substrate e.g. a mesylate or an epoxide. The substitution requires high temperature and leads to cyclisation, if another leaving group is available. If cyclisation was not possible the material was decomposed. This may be the reason for the failure of the formation of bicyclic compounds from fructopyranosides.

*Potassium
thioacetate*

In one case the introduction of a thioacetate substituent into a glucose derivative, i. e. the epoxide **(30)** or **(30a)**, by use of potassium thioacetate was possible. As a result, a 2-oxa-5-thio-bicyclo[2.2.2]-octane was obtained. Obviously the nucleophilic attack of the sulfur had occurred at C2 with subsequent elimination of the leaving group at C6. The thio-Mitsunobu reaction was not suitable.