## Synthese und Reaktionen von

## bicyclischen Azidothiofuranosiden

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie der Universität Hamburg

vorgelegt von

Dirk Otzen

aus Hamburg

Hamburg 2003

- 1. Gutachter: Prof. Dr. J. Voß
- 2. Gutachter: Prof. Dr. B. Meyer

Datum der letzten mündlichen Prüfung: 15.12.2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1997 bis März 2002 im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Voß am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas, die freundschaftliche Unterstützung und die ständige Hilfsbereitschaft während der Anfertigung dieser Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. J. Voß.

#### Inhaltsverzeichnis

1.		Einleitung			
2.		Allgemein	er Teil	15	
	2.	1. Synt	hesen der Bicyclen	16	
		2.1.1.	Allgemeine Strategie	16	
		2.1.2.	Synthesen über Epoxide	18	
		2.1.2.1.	Darstellung von Epoxiden	18	
		2.1.2.2.	Umsetzung der Epoxide mit Azid	21	
		2.1.3.	Alternativen zu den Epoxiden: Mesylate und Tosylate	24	
		2.1.4.	Umsetzung von cyclischem Sulfit mit Azid	31	
		2.1.5.	Einführung von Azid durch die Mitsunobu-Reaktion	31	
		2.1.6.	Einführung von Schwefel: Die Thio-Mitsunobu-Reaktion	32	
		2.1.7.	Cyclisierung	35	
		2.1.8.	Frühere Einführung der Thioacetylgruppe	37	
		2.1.8.1.	Cyclisierung mit Methyl-2,3-di-tosyl-ribofuranosiden	37	
		2.1.8.2.	Cyclisierung von Methyl-2,3-di-mesyl-xylofuranosiden	38	
		2.1.8.3.	Cyclisierung von Methyl-2,3-sulfinyl-ribofuranosiden	39	
	2.	2. Synt	hesen von 2-Desoxy-Bicyclen	41	
		2.2.1.	Desoxygenierung der bereits synthetisierten Bicyclen	41	
		2.2.2.	Synthese von 2-Desoxy-Bicyclen aus 2-Desoxyribose	44	
	2.	3. Real	tionen der Bicyclen	48	
		2.3.1.	Oxidation	48	
		2.3.1.1.	Oxidationen mit Wasserstoffperoxid	49	
		2.3.1.2.	Oxidation mit Kaliumpermanganat / Benzoesäure	50	
		2.3.1.3.	Oxidationen mit meta-Chlorperbenzoesäure	50	
		2.3.1.4.	Sulfoxide	53	
		2.3.1.5.	Sulfone	58	
		2.3.2.	Deprotonierungen	60	
		2.3.3.	Synthese von Nucleosiden	65	
		2.3.4.	Reduktion der Azide	69	
	2.	4. Struł	tur der Bicyclen	71	
		2.4.1.	Konformation von Furanosen	71	
		2.4.2.	Theorie der quantenmechanischen Berechnungen	72	
		2.4.3.	Struktur der [2.2.1]-Bicyclen	74	
		2.4.4.	Struktur der [3.2.0]-Bicyclen	77	
		2.4.5.	Vergleich der Ergebnisse der Rechnungen mit gemessenen Röntgenstrukturen	82	
		2.4.6.	Vergleich mit NMR-Daten	86	
3.		Zusamme	nfassung	89	
4.		Summary		93	
5.		Experimer	nteller Teil	97	

5.1.	Allgem	neines
5.	1.1. 0	Geräte und Methoden97
5.	1.2. C	Chemikalien
5.2.	Versuo	chsvorschriften
5.	2.1. 0	Blycosylierung
	5.2.1.1.	Methyl- $\alpha$ -D-xylofuranosid (34a) und Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (34b):100
	5.2.1.2.	Methyl- $\alpha$ -D-ribofuranosid (58a) und Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (58b):101
	5.2.1.3.	Methyl-2-desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosid (89a) und Methyl-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosid
		(89b):
5.	2.2. T	ritylierung
	5.2.2.1.	Methyl-5-O-triphenylmethyl-β-D-ribofuranosid (59b):104
5.	2.3. T	osylierung & Mesylierung105
	5.2.3.1.	Methyl-2,3-bis-(O-toluolsulfonyl)-5-triphenylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (66b) und
		$Methyl-3-O-toluolsulfonyl-5-triphenylmethyl-\beta-D-ribofuranosid\ (67b): \dots 105$
	5.2.3.2.	$Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2, 3-bis-(\textit{O-toluolsulfonyl})-\beta-D-ribofuranosid (32b) und$
		$Methyl-5-acetyl thio-5-desoxy-3-O-toluol sulfonyl-\beta-D-ribofur anosid (75b): \dots 106$
	5.2.3.3.	Methyl-5-acetylthio-2-desoxy-3-O-toluolsulfonyl- $\alpha$ -D-ribofuranosid (91a) und
		$Methyl-5-acetylthio-2-desoxy-3-O-toluolsulfonyl-\beta-D-ribofuranosid (91b): \dots 108$
	5.2.3.4.	$Methyl-2, 3-bis-(\textit{O}-methylsulfonyl)-5-\textit{O}-triphenylmethyl-\beta-D-ribofuranosid~(60b) \dots 109$
	5.2.3.5.	Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-bis-( $O$ -methylsulfonyl)- $\alpha$ -D-xylofuranosid (79a)
		und Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-bis-( $O$ -methylsulfonyl)- $\beta$ -D-xylofuranosid
		(79b)
	5.2.3.6.	$Methyl-3-azido-3-desoxy-2-O-toloulsulfonyl-5-O-triphenylmethyl-\beta-D-xylofuranosid$
		(68b)
	5.2.3.7.	$Methyl-5-acetylthio-3-azido-3, 5-didesoxy-2-O-methylsulfonyl-\alpha-D-xylofuranosid$
		(65a)
	5.2.3.8.	$Methyl \text{-}5\text{-}acetyl thio \text{-}2\text{-}azido \text{-}2\text{,}5\text{-}didesoxy\text{-}2\text{-}O\text{-}methyl sulfonyl\text{-}\alpha\text{-}D\text{-}arabinofur anosid}$
		(130a)
	5.2.3.9.	$Methyl-5-acetyl thio-3-azido-3, 5-dides oxy-2-O-methyl sulfonyl-\beta-D-xyl of uranosid$
		(65b)
	5.2.3.10.	$Methyl-3, 5-anhydro-3-thio-2-O-toluolsulfonyl-\beta-D-xylofuranosid\ (76b) \dots 114$
	5.2.3.11.	$Methyl-3, 5-anhydro-2-O-phenyl sulfonyl-3-thio-\beta-D-xylofur anosid (94b)115$
	5.2.3.12.	$Methyl-3, 5-anhydro-2-O-phenylsulfonyl-3-sulfoxo-\beta-D-xylofuranosid\ (98b)\ \dots\dots\dots\ 115$
	5.2.3.13.	$Methyl - 3,5 - anhydro - 2 - O - phenyl sulfonyl - 3 - sulfoxo - \alpha - D - xylofur a nosid (98a) \dots 116$
5.	2.4. E	poxid-Bildung
	5.2.4.1.	Methyl-2,3-anhydro-α-D-ribofuranosid (40a)117
	5.2.4.2.	Methyl-2,3-anhydro-β-D-ribofuranosid (40b)117
5.	2.5. C	Cyclisches Sulfit
	5.2.5.1.	Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-O-(S)-sulfinyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (29bS) und
		Methyl-5-acetylthio-2.3-O-(R)-sulfinyl-β-D-ribofuranosid (29bR):

5.2.5.2	. Methyl-5-desoxy-2,3-O-sulfinyl-5-O-triphenylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (72b):	.120
5.2.6.	Detritylierung	.121
5.2.6.1	. Mit 0.5 M Schwefelsäure	. 121
5.2.6	6.1.1. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-O-toloulsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (131b)	.121
5.2.6.2	. Mit Methanol-Bortrifluorid	. 122
5.2.6	6.2.1. Methyl-2,3-bis-(O-methylsulfonyl)-β-D-ribofuranosid (64b)	. 122
5.2.6	6.2.2. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-O-methylsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (63b)	.123
5.2.7.	Einführung von Azid	. 124
5.2.7.1	. Methyl-3-azido-3-desoxy- $\beta$ -D-xylofuranosid (43a) und Methyl-2-azido-2-desoxy	/-β-
	D-arabinofuranosid (44a)	.124
5.2.7.2	. Methyl-3-azido-3-desoxy-β-D-xylofuranosid (43b)	. 125
5.2.7.3	. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-O-methylsulfonyl-5-O-triphenylmethyl- $\beta$ -D-xylofuran	osid
	(62b)	.126
5.2.7.4	. Methyl-3-azido-3-desoxy-5-O-triphenylmethyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (69b)	.127
5.2.7.5	. Methyl-3-azido-3-desoxy-2- $O$ -methylsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (63b)	.127
5.2.8.	Thio-Mitsunobu-Reaktion	.128
5.2.8.1	. Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-β-D-ribofuranosid (74b)	.128
5.2.8.2	. Methyl-5-acetylthio-2,3-anhydro 5-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosid (132b)	.129
5.2.8.3	. Methyl-5-acetylthio-2,5-didesoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosid (90a) und Methyl-5-acetylth	io-
	2-desoxy-β-D-ribofuranosid (90b):	.130
5.2.8.4	. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3,5-didesoxy-2-O-toluolsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (	77b)
		. 131
5.2.8.5	. Methyl-3-azido-5-benzoylthio-3-desoxy-2- $O$ -methylsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid	
	(133b)	. 132
5.2.8.6	. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3-desoxy-2-O-methylsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid	
	(65b)	.133
5.2.8.7	. Methyl-5-acetylthio- $\alpha$ -D-xylofuranosid (78a) und Methyl-5-acetylthio- $\beta$ -D-	
	xylofuranosid (78b)	.133
5.2.8.8	. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylofuranosid (73a) und Methyl-5-	
	acetylthio-2-azido-2-desoxy- $\alpha$ -D-arabinofuranosid (134a)	.134
5.2.8.9	. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3-desoxy- $\beta$ -D-xylofuranosid (73b)	.136
5.2.9.	Cyclisierung	.137
5.2.9.1	. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid (14a)	.137
5.2.9.2	. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\beta$ -D-lyxofuranosid (14b)	.138
5.2.9.3	. Methyl-3,5-anhydro-2-azido-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid (93a)	.138
5.2.9.4	. Methyl-2,5-anhydro-3-O-methylsulfonyl-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid (15a) und Met	hyl-
	2,5-anhydro-3-O-methylsulfonyl-2-thio- $\beta$ -D-lyxofuranosid (15b)	.139
5.2.9.5	. Methyl-3,5-anhydro-3-thio-2-O-toluolsulfonyl-β-D-xylofuranosid (76b)	.140
5.2.9.6	. Methyl-3,5-anhydro-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid (80b)	.140

5.2.9.6	δ.1. Aus 29b	140
5.2.9.6	5.2. Aus 132b	141
5.2.9.6.3.	Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-ribofuranosid (92a) und Methyl-3,5-	
	anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-ribofuranosid (92b)	142
5.2.10.	Oxidation	144
5.2.10.1.	Mit Wasserstoffperoxid	144
5.2.10.	.1.1. Methyl-3,5-anhydro-2-azido-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-( <i>R</i> )-S-oxid	
	(105a)	144
5.2.10.	.1.2. Methyl-3,5-anhydro-2-O-benzolsulfonyl-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-(S)-S-oxid	
	(98b), Methyl-3,5-anhydro-2-O-benzolsulfonyl-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-( <i>R</i> )-S	-
	oxid (99b)	145
5.2.10.	.1.3. Methyl-3,5-anhydro-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-( <i>S</i> )- <i>S</i> -oxid (106b), Methyl-3,5-	
	anhydro-3-thio-β-D-xylofuranosid-( <i>R</i> )-S-oxid (100b)	146
5.2.10.	.1.4. Methyl-3,5-anhydro-2-O-methylsulfonyl-3-thio- $\beta$ -L-lyxofuranosid-( <i>R</i> )-S-oxid	
	(102)	147
5.2.10.2.	Mit m-Chlorperbenzoesäure	147
5.2.10.	.2.1. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-(S)-S-oxid	
	(108a), Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-( <i>R</i> )-S	-
	oxid (109a) und Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranos	sid-
	S-dioxid (110a)	148
5.2.10.	.2.2. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-(R)-S-oxid	450
E 0 40	(109b)	150 -
5.2.10.	2.3. Methyl-3,5-annydro-3-thio- $\alpha$ -D-xyloturanosid-(S)-S-oxid (106a) und Methyl-3,	5-
5 0 4 0	annydro-3-tnio- $\alpha$ -D-xyloturanosid-S-dioxid (82a)	150
5.2.10.	.2.4. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-riboturanosid-(S)-S-oxid (10/a),	
	Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-riboturanosid-( <i>R</i> )-S-oxid (101a) und	
5 0 4 0	Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-riboturanosid-S-dioxid (87a)	151
5.2.10.	.2.5. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\beta$ -D-riboturanosid-(S)-S-oxid (107b),	
	Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\beta$ -D-riboturanosid-( <i>R</i> )-S-oxid (101b) und	4 = 0
5 0 4 0	Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-riboturanosid-S-dioxid (87b)	153
5.2.10.	.2.6. Methyl-3,5-annydro-2-O-methylsultonyl-3-thio-β-L-lyxoturanosid-(S)-S-oxid	
	(102)	100
F 2 10		100
5.2.10. 5 2 10 3	Mit Kaliumpermanganat	157
5.2.10. 5.2.10.3.	Mit Kaliumpermanganat	157
5.2.10. 5.2.10.3. 5.2.10.	<ul> <li>Mit Kaliumpermanganat</li></ul>	157
5.2.10. 5.2.10.3. 5.2.10.	<ul> <li>Mit Kaliumpermanganat</li> <li></li></ul>	157 id-
5.2.10. 5.2.10.3. 5.2.10.	<ul> <li>Mit Kaliumpermanganat</li> <li>3.1. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-(<i>R</i>)-S-oxid (108b), Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-(<i>S</i>)-S-oxid (109b) und Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-S-dioxid (110b)</li> </ul>	157 id-
5.2.10. 5.2.10.3. 5.2.10.	<ul> <li>Mit Kaliumpermanganat</li></ul>	157 id- 157

5.2.11.2.	Mit gekauftem Lithiumdiisopropylamid	160
5.2.11.3.	Mit n-Butyllithium	
5.2.11.4.	Mit Kalium-tert-butanolat	161
5.2.11.5.	Mit Natriumhydrid	161
5.2.11.	5.1. 2-(Ethylthio)-2-methylthiolan-1-oxid (114)	163
5.2.11.	5.2. Methyl-3,5-anhydro-2-methoxy-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-( <i>R</i> )-S-oxid (103b) .	164
5.2.11.	5.3. Methyl-3,5-anhydro-2-methoxy-3-thio- $\alpha$ -D-xylofuranosid-S-dioxid (111a)	164
5.2.12.	Reduktion zum Amin	165
5.2.12.1.	Methyl-2-amino-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-(R)-S-oxid	
	(104a)	166
5.2.12.2.	Methyl-3-amino-2,5-anhydro-3-desoxy-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid (123a)	166
5.2.12.3.	Methyl-2-amino-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid (124a)	167
5.2.13.	Umsetzung mit Phenylchlorthioformiat	168
5.2.13.1.	Methyl-3,5-anhydro-2-O-phenoxythiocarbonyl-3-thio- $\alpha$ -D-xylo-furanosid-S-diox	id
	(83a)	168
5.2.14.	Versuch der Desoxygenierung	169
5.2.15.	Verknüpfung zu einem Nucleosid	170
5.2.15.1.	$1-[2',5'-Anhydro-3'-azido-3'-desoxy-2'-thio-\alpha-D-lyxofuranosyl]thymin (96a)$	170
5.2.15.2.	1-[3',5'-Anhydro-2'-desoxy-3'-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosyl]thymin (120a) und 1-[3',5'-	-
	Anhydro-2'-desoxy-3'-thio-β-D-lyxofuranosyl]thymin (120b)	171
5.3. Tabelle	en der Kristalldaten	173
5.3.1. N	fethyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\beta$ -D-ribofuranosid-S-dioxid (87b)	173
5.3.2. N	fethyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\alpha$ -D-ribofuranosid-S-dioxid (87a)	174
5.3.3. N	flethyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-(S)-S-oxid (108a)	175
5.3.4. N	lethyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-S-dioxid (110a)	176
5.3.5. N	lethyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\beta$ -D-lyxofuranosid-S-dioxid (110b)	177
5.3.6. N	lethyl-3,5-anhydro-2-O-benzolsulfonyl-3-thio-β-D-xylofuranosid-( $R$ )-S-oxid (99b)	.178
5.3.7. N	fethyl-3,5-anhydro-3-thio- $\alpha$ -D-xylofuranosid-S-dioxid (82a)	179
5.3.8. N	lethyl-3,5-anhydro-3-thio-β-D-xylofuranosid-S-dioxid (82b)	180
5.4. Gefahr	enhinweise	181
5.4.1. G	Gefahrenabschätzung der hergestellten Verbindungen	181
5.4.2. S	icherheitsdaten der verwendeten Chemikalien	181
Literaturverz	zeichnis	183

6.

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Ac	Acetyl
AIBN	Azoisobutyronitril
Ar	Aryl
AZT	3'-Azido-3'-deoxythymidin
b	breit
Bs	Benzolsulfonyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
COSY	Correlation Spectroscopy
DC	Dünschichtchromatographie, Dünnschichtchromatogramm
d	Dublett
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIAD-H <sub>2</sub>	Diisopropylhydrazindicarboxylat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMT	Dimethoxytriphenylmethyl
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Equivalent
Et	Ethyl
HF	Hartree Fock
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMDS	Hexamethyldisilazan
IR	Infrarot-Spektroskopie, Infrarot-Spektrum
LCAO	linear combination of atomic orbitals
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MCPBA	meta Chlorperbenzoesäure
Ме	Methyl
Mesyl, Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrum
NMR	Kernresonanzspektroskopie, Kernresonanzspektrum
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Ph	Phenyl
R <sub>F</sub>	ratio of fronts (Retentionsfaktor)
q	Quartett
S	Singulett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
Thy, T	Thymin
TMS	Trimethylsilan
Tosyl, Ts	p-Toluolsulfonyl
Triflat	Trifluormethansulfonat
Trityl, Trt	Triphenylmethyl
UV	Ultraviolett-Licht

## 1. Einleitung

Der Schwefel verdankt viele wichtige Einsatzmöglichkeiten in der präparativen Organischen Chemie seiner Fähigkeit, negative Ladungen an einem benachbarten Carbanion zu stabilisieren. Bei analogen Sauerstoffverbindungen wird diese Eigenschaft nicht beobachtet. Die Stabilisierung von Anionen durch Schwefel in der  $\alpha$ -Position wird durch zahlreiche Experimente belegt. So reagiert zum Beispiel Methoxybenzol **1** bei Behandlung mit Butyllithium unter ortho-Metallierung zum 2-Lithium-1-methoxybenzol **2**, während im Methylthiobenzol **3** die Methylgruppe metalliert wird, so dass man die Methylenverbindung **4** erhält (*Abbildung 1*).





Die Ursache dieser Fähigkeit des Schwefels wird kontrovers diskutiert. Naheliegend ist es, die Verfügbarkeit der unbesetzten 3d-Orbitale zur Stabilisierung des nichtbindenden Elektronenpaares am Carbanion als Erklärung heranzuziehen. Je nach Autor wurde diese Theorie aber durch ab-initio Rechnungen bestätigt beziehungsweise widerlegt. Streitwieser<sup>[95]</sup>, Lehn<sup>[56]</sup> and Bernardi<sup>[12]</sup> errechneten, dass keine Stabilisierung durch d-Orbitale des Schwefels erfolgt. Sie sahen vielmehr eine Polarisierung als Ursache für die Stabilisierung. Wolfe et al.<sup>[116][117]</sup> widerlegten diese Berechnungen und sahen einen Fehler in den früheren Arbeiten darin, dass keine Geometrieoptimierung durchgeführt wurde und somit eine (d-p) $\pi$ -Bindung aufgrund eines zu grossen Abstandes zwischen Schwefel und Kohlenstoff unmöglich war. Die wohl wichtigste und wertvollste aus dieser Eigenschaft resultierende Anwendung ist die Umpolung eines elektrophilen Carbonylkohlenstoffatoms in ein Nukleophil. Dadurch lassen sich zum Beispiel C-C-Verknüpfungen oder Reduktionen von Carbonylverbindungen durchführen. Die bekannteste Umpolung ist die Bildung von 1,3-Dithianen **5** nach Corey und Seebach<sup>[25][26]</sup>. Bedingt durch die Anwesenheit gleich zweier Schwefelatome sind diese Dithioacetale mit starken Basen besonders leicht deprotonierbar. Die gebildeten Acylanionen-Äquivalente **6** können daraufhin mit geeigneten Elektrophilen (Beispiel in *Abbildung 2*: Acetaldehyd) zu Verbindungen vom Typ **7** reagieren.



Die stabilisierende Eigenschaft des Schwefels wurde auch in unserer Arbeitsgruppe bei der Verwendung von semicyclischen Dithioacetalen<sup>[14][84]</sup> **8** ausgenutzt (*Abbildung* 3).



Abbildung 3

Allgemein wird sie verstärkt durch eine Oxidation des Schwefels zum Sulfoxid<sup>[93]</sup> **10** oder, noch ausgeprägter, zum Sulfon<sup>[40]</sup> **11**. Unsymmetrische Sulfoxide sind von besonderem Interesse, da es sich bei ihnen um chirale Verbindungen handelt: der einfach oxidierte Schwefel stellt aufgrund seines freien Elektronenpaares ein weiteres Asymmetriezentrum dar.



Abbildung 4: Stabilisierende Wirkung auf das  $\alpha$ -Acylanion

Die Dithioacetal-*S*-oxide **10** sind jedoch auf herkömmlichem Wege nur als Racemate darstellbar<sup>[20]</sup>. Will man sie auch für asymmetrische Synthesen, zum Beispiel zur stereoselektiven C-C-Verknüpfung einsetzen, muß man enantiomerenreine Verbindungen zur Verfügung haben<sup>[14][15][20][21]</sup>.

Hierfür sind chirale Ausgangsverbindungen unerlässlich. Die ökonomischste Variante zur Erzeugung geeigneter chiraler Edukte ist die Verwendung von Ausgangsverbindungen aus dem sogenannten "Chiral Pool", zu denen selbstverständlich auch die Kohlenhydrate gehören. Die Herstellung von Schwefel enthaltenden Kohlenhydraten wird schon seit langer Zeit betrieben. Die ersten derartigen Synthesen vermeldeten Schwarz<sup>[88]</sup> und Adley<sup>[3]</sup> bereits 1961.

Von J.-S. Brunck<sup>[20]</sup> erstmalig durchgeführt, war die Zuwendung zum Chiral Pool also nur die folgerichtige Weiterentwicklung der Arbeiten mit Thiolanderivaten in Bezug auf die Anforderungen moderner stereoselektiver organischer Chemie.

Um die Stereoselektivität der Umsetzungen mit derartigen chiralen Verbindungen auch möglichst eindeutig gestalten zu können, sollten bicyclische Systeme hergestellt werden. Die Stereoselektivität einer Synthese ist nämlich um so höher, je konformationsstabiler, also starrer, das chirale Edukt ist. Bicyclische Verbindungen zeichnen sich durch eine besonders hohe Konformationsstabilität aus. Eine Darstellung von bicyclischenThiolanderivaten aus Zuckerbausteinen gelang J.-S. Brunck nicht, da die Reaktionsbedingungen des Cyclisierungsschrittes noch nicht optimiert waren. Stattdessen kam es durch die Anwesenheit von Sauerstoff zur Bildung des Disulfids **13** (siehe *Abbildung 5*).



Abbildung 5

Die von J.-S. Brunck vermutete sterische Hinderung des Angriffes des Thiolatanions an C-2 durch die Methoxygruppe an C-3 war dagegen wahrscheinlich nicht der Hauptgrund, wie die erfolgreiche Synthese der Azide **14a** und **14b** sowie der Mesylate **15a** und **15b** in dieser Arbeit zeigt (siehe *Abbildung 6* sowie 2.1.7 und 2.1.8.2). Es gelang Brunck aber, die prinzipielle Anwendbarkeit dieses Synthesekonzeptes durch die Herstellung eines Bicyclooctansystems aufzuzeigen<sup>[2]</sup>.



C. Birk<sup>[15]</sup> stellte unter anderem zu den Dithioacetalen analoge 1,4-Dithiofuranoside her, mit denen der Versuch unternommen wurde, Deprotonierungen an der C-1-Position durchzuführen. Leider schlug dies fehl, es kam vielmehr zu Nebenreaktionen in Form von Eliminierungen (siehe *Abbildung 7*) oder zu Deprotonierungen an ungewünschter Position.



Abbildung 7

Anknüpfend an C. Birk's Ergebnissen zur Herstellung von 1,4-Dithiofuranosiden arbeitete J. Wirsching<sup>[112][113][114]</sup> an der Synthese einer Vielzahl von 4'-Thionucleosiden, die durch Umsetzung von 4-Thiofuranosiden mit Nucleobasen gewonnen werden können (siehe Beispiele in *Abbildung 8*).



Abbildung 8

O. Schulze<sup>[85][86][87]</sup> verfolgte den Weg J.-S. Bruncks mit ausführlichen Arbeiten zur Synthese und Folgechemie verschiedener bicyclischer Thiozucker vom Typ 20 und
21 (siehe *Abbildung 9*), später auch Selenozucker (wie 22 und 23).



Abbildung 9

Während O. Schulze von Pentosen ausging, beschäftigte sich K. Polchow<sup>[2][73]</sup> mit der Synthese bicyclischer Thioverbindungen ausgehend von natürlichen Hexosen (siehe *Abbildung 10*).



#### Abbildung 10

Der Schwerpunkt lag bei beiden auf der Seite der Synthese solcher Verbindungen, Deprotonierungen und deren Folgereaktionen waren nicht Bestandteil dieser Forschungen.

In der hier vorliegenden Arbeit sollte auch wieder der Bogen zur ursprünglichen, als Ausgangspunkt des "Exkurses" in die Welt der Kohlenhydrate dienenden Intention zur Verwendung dieser Verbindungen als chirale Auxiliarien für stereoselektive Carbanionenchemie gespannt werden.

In den letzten Jahren wurden auch von anderen Arbeitsgruppen Deprotonierungen oder Pummerer-Reaktionen<sup>[68][69]</sup> an Sulfoxiden von 4-Thiozuckern oder gar 4'-Thionucleosiden<sup>[59][119]</sup> durchgeführt. Jedoch handelte es sich hierbei nicht um (gespannte) bicyclische Systeme.

Mit bicyclischen Thiozuckern beschäftigen sich viele andere Arbeitsgruppen <sup>[51][74][104][118]</sup>. Yoshimura et al. nutzten den Umweg über bicyclische Thiozucker, um aus billigen Rohstoffen wie D-Glucose monocyclische 2'-Deoxy-4'-Thiocytidine zu erhalten<sup>[119][120]</sup>. Savage et al. stellten Nucleoside mit bicyclischen Thioglucofuranose-bausteinen her<sup>[61]</sup> und bei den "locked" LNA-Bausteinen von Wengel et al. handelt es sich ebenfalls um Bicyclen, sowohl mit Sauerstoff oder auch Schwefel in der Verbrückung<sup>[92]</sup>.

Bicyclische Thiofuranoside sind neben ihrem möglichem Einsatz als Ausgangsverbindungen für Deprotonierungsreaktionen auch aufgrund biochemischer Gesichtspunkte interessant. Einzelne Thiozucker, bei denen der Ringsauerstoff durch Schwefel ersetzt ist, besitzen vor allem als Bestandteil eines Nucleosids durchaus physiologische Wirksamkeiten<sup>[4][40][47][61][100][120]</sup>. Derartige 4´-Thionucleoside werden zum Beispiel bereits seit längerem vielversprechend in der Virologie als Hemmer der Reversen Transkriptase zur Bekämpfung von Retroviren (auch HIV) eingesetzt.

Das Potenzial für eine biogene Wirkung der Zielmoleküle sowie die Möglichkeit für interessante Folgechemie sollte durch die Einführung einer Azidogruppe erhöht werden. Azidozucker zeigen eine teilweise beträchtliche pharmakologische Wirksamkeit<sup>[4][18]</sup>. Der wohl bekannteste Vertreter dieser Substanzklasse, das AZT (3'-Azido-3'-deoxythymidin) **26**, ist einer der stärksten bekannten Blocker der Reversen Transkriptase des HI-Virus<sup>[83]</sup>. Es war das erste Medikament, das gegen AIDS klinisch eingesetzt wurde<sup>[54]</sup>. Anfang der 90er Jahre wurde bereits das Schwefel-Analogon zum AZT, das 4'-Thio-AZT **27** synthetisiert. Auch das 3TC (3'-Thiacytidine) **28**, ein Schwefel enthaltendes L-Thionucleosid, weist eine beachtliche Aktivität gegenüber dem HI-Virus auf und wurde als AIDS-Medikament zugelassen (*Abbildung 11*).



Abbildung 11

Aber nicht nur die Azide, auch die leicht aus ihnen herstellbaren Aminozucker und -Nucleoside, die in der Natur viel häufiger vorkommen, besitzen beträchtliche biologische Wirkungen<sup>[111]</sup>.

Ausgehend von kommerziell leicht erhältlichen Pentosen wie D-Ribose, D-Xylose oder 2-Desoxy-D-ribose sollten in der vorliegenden Arbeit aus den oben genannten Gründen eine Vielzahl bicyclischer Systeme mit einer Thiolan- bzw. Thietanstruktureinheit synthetisiert werden (siehe *Abbildung 12*). Hauptsächlich sollten Azide hergestellt werden ( $R=N_3$ ), jedoch ist der synthetische Aufwand zu deren Herstellung um ein Vielfaches höher als der für einfache Bicyclen mit anderem Substituenten (R =z.B. OH, OTs...). Da für die Versuche zur Folgechemie der Bicyclen (z.B. Deprotonierung, Oxidation) sehr viel Substanzmenge benötigt wurde, wurden auch solche Bicyclen für Testzwecke hergestellt.

- Thiolan-Derivate (2-Oxa-5-thiabicyclo[2.2.1]heptane)
- Thietan-Derivate (2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.0]heptane)

x = 0,1,2R = H, OH, OMe, N<sub>3</sub>, OMs, OTs, OBs

Abbildung 12



∽∙OMe

# 2. Allgemeiner Teil

Dieses Kapitel ist in vier Abschnitte unterteilt. Zuerst sollen die verschiedenen Synthesewege, die zur Herstellung der Bicyclen aus den freien Pentosen durchgeführt wurden, beschrieben werden (siehe 2.1 [ausgehend von D-Xylose und D-Ribose] und 2.2 [ausgehend von 2-Desoxy-D-ribose]).

Anschließend werden die Umsetzungen und Untersuchungen dargestellt, die mit den erhaltenen bicyclischen Verbindungen durchgeführt wurden. Dies umfasst unter anderem die Oxidation, die Versuche zur Deprotonierung mit anschließender Reaktion des Carbanions mit einem Elektrophil sowie die weitere Derivatisierung (2.3).

Zuletzt soll näher auf die Strukturen der erhaltenen Zielmoleküle eingegangen werden. Soweit taugliche Kristalle dieser Verbindungen zur Verfügung standen, wurden Röntgenstrukturanalysen angefertigt. Außerdem wurden für alle hergestellten bicyclischen Systeme DFT-Rechnungen durchgeführt und die Ergebnisse mit den vorhandenen Röntgenergebnissen sowie mit NMR-Daten verglichen. (2.4).

## 2.1. Synthesen der Bicyclen

Zunächst soll ein allgemeiner Überblick über die möglichen Synthesewege gegeben werden, anschließend werden die einzelnen Reaktionen genauer beschrieben.

#### 2.1.1. Allgemeine Strategie

Es gibt selbstverständlich eine Vielzahl theoretisch möglicher Wege, um zu den bicyclischen Zielverbindungen dieser Arbeit zu gelangen. In der Syntheseplanung erschien es zunächst sinnvoll, die Azidogruppe vor dem Ringschluss einzuführen. Einerseits würde der unter Spannung stehende Bicyclus die extremen Bedingungen der Azid-Einführung höchstwahrscheinlich nicht überstehen, andererseits bietet es sich auch an, durch eine vorherige Umsetzung einer der beiden konkurrierenden Positionen 2 oder 3 eine Selektivität der Cyclisierung zu unterstützen, wie im Beispiel in *Abbildung 13* verdeutlicht wird. Hierbei können die Abgangsgruppen X, X' auch identisch oder ein verbrücktes System wie ein Epoxid oder ein cyclisches Sulfit sein.



Abbildung 13

Die Einführung der Azidogruppe sollte unter diesen Gesichtspunkten also sinnvollerweise vor der Cyclisierung stattfinden. Es bestätigte sich zudem während der Arbeiten, dass nicht nur bei der Cyclisierung der Anhydrozucker **30b**, wo dies bereits bekannt war<sup>[85]</sup>, sondern erwartungsgemäß auch bei anderen potentiellen Kandidaten wie dem Dimesylat **31b** beziehungsweise Ditosylat **32b** oder bei den cyclischen Sulfiten **29b** kein Thiolan-Derivat (siehe), sondern bestenfalls das durch Reaktion des Thiolatanions mit der C-3-Position entstehende Thietan erhalten werden kann.









Abbildung 14

Insofern ist es für die Herstellung von bicyclischen Thiolanen sogar absolut notwendig, zunächst die reaktivere 3-Position zum Beispiel mit Azid umzusetzen, damit zu einem späteren Zeitpunkt der Ringschluss mit einer Abgangsgruppe an der 2-Position gelingt. Entscheidend war also die Herstellung von Furanosiden mit geeigneten Abgangsgruppen X, die anschließend direkt cyclisiert oder aber zuerst mit Azid umgesetzt werden können.

Auf die typischen angewandten Synthesen zur Herstellung der Bicyclen soll im Folgenden näher eingegangen werden. Dies betrifft die Einführung der Azidgruppe, die Einführung des Schwefelatoms in den Zucker sowie den Ringschluss zu den bicyclischen Thioverbindungen. Andere Standardreaktionen wie sämtliche Einführungen oder Abspaltungen von Schutzgruppen (Trityl, Benzoyl, Isopropyliden...) oder auch Abgangsgruppen (Mesyl, Tosyl...) sind in der Literatur ausführlich beschrieben und werden nicht näher erläutert.

#### 2.1.2. Synthesen über Epoxide

#### 2.1.2.1. Darstellung von Epoxiden

In der vorangegangenen Diplomarbeit<sup>[70]</sup> und vor allem bei O. Schulze<sup>[85]</sup> wurde bereits ein Syntheseweg beschrieben, durch den in recht guten Ausbeuten bicyclische Azidothiofuranoside hergestellt werden können. Hierbei wird, ausgehend von D-Xylose 33, durch einfache Schutzgruppenchemie zunächst in sieben Stufen das Methyl-2,3-anhydro-D-ribofuranosid 40 hergestellt (Abbildung 15), dessen Epoxid-Gruppe anschließend zum Beispiel mit Azid geöffnet werden kann. Einige Vorteile dieser Synthese sind die durchweg guten Ausbeuten der einzelnen Stufen, die zudem nicht unbedingt alle aufgereinigt werden müssen, sondern durchaus als Rohprodukte für die nächste Reaktion eingesetzt werden können. Bei einigen Stufen ist außerdem eine relativ einfache Reinigung durch Umkristallisation möglich. Hierdurch lassen sich auch recht große Substanzmengen umsetzen, was bei einer notwendigen säulenchromatographischen Reinigung nur sehr aufwendig zu handhaben wäre. Der beträchtliche Nachteil dieser Synthese liegt vor allem in der Anzahl der notwendigen Reaktionsschritte (mit dem Herstellen der Epoxide bzw. der entsprechenden Azide ist man ja noch lange nicht beim Bicyclus). Die Synthesen, vorher nur mit dem  $\alpha$ -Anomer ausgeführt, wurden in dieser Arbeit auch mit dem jeweiligen  $\beta$ -Anomer vollzogen. Die Ausbeuten bei der Synthese der Epoxide waren vergleichbar, das Verhältnis  $\alpha/\beta$  wird erwartungsgemäß durch die Acetalbildung im ersten Reaktionsschritt festgelegt und beträgt etwa 1:1.



Abbildung 15

Die erste Stufe dieser Synthese, die Methylglycosidierung des Ausgangsmaterials, ist auch bei allen noch folgenden Synthesen stets die "Auftaktreaktion" und soll deshalb kurz beleuchtet werden. Nach Anker et al.<sup>[98]</sup> wird statt mit dem schwierig handhabbaren HCI mit katalytischen Mengen Acetylchlorid in Methanol gearbeitet, wobei

sich das benötigte HCI in der Lösung bildet. Ein allgemeines Problem bei dieser Reaktion stellt die abschließende Neutralisation der Säure dar. Bei der Verwendung des gängigen Natriumhydrogencarbonats entstehen in großen Mengen Salze, die im Lösungsmittel Methanol gut löslich sind und beim Abdestillieren desselben ausfallen. Bei der Verwendung eines Überschusses an Carbonat (was zu empfehlen ist) verbleibt so bei relativ hohen Temperaturen mit zunehmender Konzentration basisches Carbonat. Die Durchführung einer Säulenchromatographie wird durch das entstehende Sirup-Salz-Gemisch sehr erschwert. Bei der Verwendung von schwerlöslichen Salzen wie Silbercarbonat treten diese Komplikationen nicht auf, jedoch sprechen ökologische und ökonomische Aspekte gegen diese Variante. Deshalb wurde in dieser Arbeit folgender praktikabler Kompromiss angewendet: Zunächst wird ¾ der erforderlichen Menge in Form von Natriumhydrogencarbonat und nach dessen Reaktion der Rest (mit einem geringen Überschuss) Silbercarbonat zugegeben. Die Ausbeuten liegen je nach eingesetztem Zucker zwischen 90 und 100 % (bzw. 85 und 95 % nach Anomerentrennung per Säulenchromatographie)

Eine Trennung der Anomeren nach dieser ersten Stufe ist nur unter großem Aufwand und einigen Verlusten möglich und erschien deshalb wenig sinnvoll. Da sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Anomer benötigt wurden, erfolgte bei größeren Ansätzen erst am Ende der Synthesesequenz, auf der Stufe der Anhydrozucker **40a** und **40b**, eine Reinigung durch Säulenchromatographie. Alternativ ist an dieser Stelle auch eine destillative Anomerentrennung möglich.

Einige Versuche wurden unternommen, kürzere Synthesen für das Anhydrofuranosid **40** zu entwickeln. Eine Umsetzung von **58b** mit Acetoxy-isobuttersäurebromid über die trans-Bromoacetate, wie sie von Moffatt et al.<sup>[37]</sup> für Ribonucleoside des Typs **41b** beschrieben wird (*Abbildung 16*), liefert im Falle des Methylfuranosids nur mangelhafte Ausbeuten und kam daher nicht in Frage.





#### 2.1.2.2. Umsetzung der Epoxide mit Azid

Während man bei der Reaktion des  $\alpha$ -Anomeren des Epoxids **40a** mit NaN<sub>3</sub> beide der zwei möglichen entstehenden Regioisomere **43a** und **44a** im Verhältnis 2 : 3 erhält, ist dies beim  $\beta$ -Anomer **40b** nicht der Fall. Es entsteht nur das xylo-Derivat **43b**, nicht jedoch das ebenfalls erwünschte  $\beta$ -arabino-Produkt (*Abbildung 17*).



Abbildung 17

Die Regioselektivität von nukleophilen Substitutionen an 2,3-Anhydropentofuranosiden wird ganz allgemein von zwei unterschiedlichen, in manchen Fällen gegenläufigen Effekten bestimmt<sup>[65][101][102]</sup>: Die Reaktivität an den beiden Kohlenstoffatomen sowie der sterische und elektronische Einfluss von benachbarten Substituenten. Zunächst ist in der Konkurrenz zwischen den beiden potenziellen Reaktionszentren bei den Furanosiden (nicht nur bei den Epoxiden) in der Regel die 3-Position die reaktionsfähigere (die Reaktivität der 2-Position ist durch die Nachbarstellung zur Acetalgruppe geschwächt<sup>[76]</sup>). Eindrucksvoll zeigt dies die Reaktion des  $\beta$ -lyxo-Epoxids **45b** mit Lithiumazid. Bei dieser Reaktion können sterische Einflüsse anderer Substituenten ausgeschlossen werden. Es entsteht mit 87 % Ausbeute ausschließlich das 3-Azido-arabino-Produkt **46b**<sup>[111]</sup> (*Abbildung 18*).



Abbildung 18

Trotzdem spielen sterische Effekte ebenfalls eine entscheidende Rolle, insbesondere wenn es sich wie in diesem Falle um eine Reaktion mit der zwar linearen, dennoch räumlich nicht anspruchslosen Azidogruppe handelt. Höchstwahrscheinlich liegt auch eine elektronische Abstoßung zwischen dem angreifenden Nukleophil und dem Sauerstoff der Methoxygruppe vor. Bei **40b** spricht folglich alles für eine Ringöffnung durch das Azid-Anion an C-3, denn die sterische und elektronische Hinderung bei C-2 durch die  $\beta$ -Methoxygruppe ist viel stärker als die Behinderung an der C-3-Position durch die Hydroxymethylengruppe.

Ein vergleichbares Beispiel ist die Umsetzung des  $\alpha$ -lyxo-Epoxides **47a**, bei dessen Reaktion mit Ammoniumazid ausschließlich **48a** mit 75 % Ausbeute entsteht<sup>[35]</sup> (*Abbildung 19*). Hinzu kommt, dass in den Reaktionsprodukten mit  $\alpha$ -arabino-Konfiguration (wie **48a**) alle Substituenten in begünstigter trans-Stellung zu den benachbarten Gruppen stehen.



Abbildung 19

Bei den Reaktionen der  $\alpha$ -Anomeren der Anhydroribofuranoside dagegen gibt es keine Behinderung durch die Methoxygruppe. Hier zeigt sich deutlich die Auswirkung der sterischen Verhältnisse gegenüber den allgemeinen Reaktivitäten der beiden möglichen Positionen. Ohne eine Betrachtung der räumlichen Gegebenheiten würde man eine begünstigte Reaktion an C-3 erwarten. Doch reicht offenbar schon die Anwesenheit der (5)CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe in **40a** sowie die günstige trans-Anordnung der Substituenten in der  $\alpha$ -arabino-Konfiguration aus, um das Isomerenverhältnis der Produkte mit 3 : 2 zugunsten der arabino-Reihe zu gestalten (siehe *Abbildung 20*).



Edukt		Produkte					
Epoxid	R	xylo-	R	Rel.	arabino-	R	
40a	ОН	43a	ОН	2:3	44a	ОН	
49a	OBn	50a	OBn	5:13	51a	OBn	
52a	OBz	53a	OBz	1:6	54a	OBz	
55a	OTs	-		- :1	56a	N <sub>3</sub>	

### Abbildung 20: Produktzusammensetzung bei der Reaktion verschiedener $\alpha$ -Anhydroribofuranoside mit Azidionen<sup>[101]</sup>

In der Literatur lassen sich zahlreiche Reaktionen finden, die diese Schlussfolgerungen bestätigen<sup>[101]</sup>. So wird bei Reaktionen mit vergleichbaren Molekülen bei zunehmender räumlicher und elektronischer Behinderung durch einen Substituenten an der 5-Position die Produktzusammensetzung zunehmend auf die Seite der 2-Azido-(-xylo)-Produkte verschoben, wie man der Tabelle in *Abbildung 20* entnehmen kann. Bei dem Tosylat **55a** reagiert sogar (neben der primären Tosylgruppe) nur noch die C-2-Position und man erhält ausschließlich **56a**<sup>[101]</sup>. Die Gesamtausbeuten fallen allerdings in dieser Reihe ebenfalls zunehmend schlechter aus und die Reaktionszeiten müssen erhöht werden, was durch die geringere Reaktivität an diesem Kohlenstoff auch zu erwarten ist.

Aus den genannten Gründen ist es durch eine einfache Reaktion der Epoxide mit Azidanionen nicht möglich, das entsprechende  $\beta$ -arabino-Azid herzustellen und damit einen einfachen Zugang zu den davon abzuleitenden bicyclischen Azidothiolanen zu bekommen. In der weiteren Syntheseplanung musste somit hierfür noch ein anderer Weg gefunden werden (siehe dazu Kapitel 2.1.3).

Die Umsetzung der Epoxide wird standardmäßig mit Ammoniumazid durchgeführt, welches sich in einer wässrigen ethanolischen Lösung aus Natriumazid und Ammoniumchlorid bildet. Als Alternative bietet sich der alleinige Einsatz von Natriumazid oder des reaktiveren Lithiumazids an. Lithiumazid ist jedoch schwer zu beschaffen, lediglich eine wässrige Lösung wird von den gängigen Lieferanten in Deutschland angeboten. Testversuche mit Lithiumazid ergaben keine signifikanten Verbesserungen in der Ausbeute, wenn auch die Reaktionszeiten ein wenig kürzer ausfielen. Die direkte Verwendung dieser Salze ist außerdem durch ihre schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln stark limitiert. Die Rückflusstemperatur des Lösungsmittelsystems Ethanol-Wasser von etwa 80° C reicht für Reaktionen mit den reinen Salzen nicht aus.

Die besten Ausbeuten bei der Azid-Synthese lieferten die Umsetzungen der Epoxide mit Ammoniumazid unter Rückfluss im Lösungsmittelgemisch Ethanol-Wasser 4:1. Sie betragen 75 % bei der Herstellung von **43b** aus **40b** sowie 80 % bei der Reaktion von **40a** zu **43a** und **44a**.

#### 2.1.3. Alternativen zu den Epoxiden: Mesylate und Tosylate

Zur aufwendigen Synthese über die Epoxide wurden alternative, eventuell schnellere oder mit besseren Ausbeuten verlaufende Synthesewege für die bicyclischen Zielverbindungen gesucht.

Außerdem sollte für die über die Anhydrozucker nicht zugängliche 2-Azidoverbindung mit β-Arabinokonfiguration andere Synthese-Möglichkeiten gefunden werden. Durch die Verwendung unterschiedlicher Abgangsgruppen wurde versucht, die Reaktivität zu variieren und damit möglicherweise die Regioselektivität der Subaktivität zu variieren und damit möglicherweise die Regioselektivität der Substitution zu beeinflussen.

Es existierten eine ganze Reihe von Möglichkeiten, Organo-Azide herzustellen. Die besten Ausbeuten bei überschaubarem präparativem Aufwand versprechen neben der bereits beschriebenen Reaktion von Epoxiden mit Azidanionen die Umsetzung von Sulfonaten, cyclischen Sulfaten beziehungsweise Sulfiten oder eine Azido-Mitsunobu-Reaktion. Die Mitsunobu-Variante wird in 2.1.5 diskutiert, die Substitution von cyclischem Sulfit in 2.1.4.

Als Abgangsgruppen wurde zunächst auf klassische Sulfonate zurückgegriffen, die p-Toluolsulfonate (Tosylate) und die Methylsulfonate (Mesylate). Im Vergleich zu den Trifluormethansulfonaten (Triflaten) besitzen sie zwar eine eher bescheidene Tendenz, als Abgangsgruppe zu fungieren, doch relativiert sich dies in einem Vergleich zu einigen Halogeniden (*Tabelle 1*)

Me H H						
Х	k <sub>rel</sub>	Х	k <sub>rel</sub>			
Triflat	14.000.000	lodid	91			
Tosylat	37.000	Bromid	14			
Mesylat	30.000	Chlorid	1			

Tabelle 1: Relative Solvolyseraten von Phenylethylestern<sup>[94]</sup>

Da das Azidanion ein relativ starkes Nukleophil ist, sollten diese Gruppen für eine Substitution hinreichend geeignet sein. In der Literatur werden dementsprechend bei der Umsetzung von Tosylaten und Mesylaten mit Natriumazid in DMF oder DMSO bei von den sterischen Verhältnissen her optimal geeigneten Molekülen (primäre oder in Nachbarstellung unsubstituierte sekundäre Sulfonate) Ausbeuten von bis zu 95 % erzielt<sup>[27][82]</sup>. Die Wahl zwischen diesen beiden Abgangsgruppen fiel aus mehreren Gründen meistens auf die Tosylgruppe:

- Die höhere Wahrscheinlichkeit der Kristallisation des Produktes (für Reinigungs- oder Analysezwecke) bei aromatischem Rest
- Die höhere Reaktivität als Abgangsgruppe

- Die geringere Polarität des Produktes war in einigen Fällen wichtig für eine Reinigung vom polaren DIAD-H<sub>2</sub> im Anschluss an Mitsunobu-Reaktionen (siehe hierzu 2.1.5).
- Leichteres Handling des Feststoffes Tosylchlorid gegenüber der Flüssigkeit Mesylchlorid

Lediglich bei gleichzeitiger Umsetzung der beiden Hydroxygruppen OH-2 und OH-3 wurde Mesylchlorid verwendet, da man bei der Tosylierung vermutlich aus sterischen Gründen in hohen Anteilen einfach tosyliertes Produkt erhält.

Mit **35b** läge bereits eine optimal geschützte Ausgangsverbindung vor, die nach Tosylierung nur noch mit Azid umgesetzt zu werden bräuchte (wobei es zweifelhaft erscheint, dass letzteres erfolgreich gewesen wäre. Der Angriff an C-2 wäre räumlich von beiden Seiten abgeschirmt). Allerdings besitzt **35b** die falsche Konfiguration am C-3, eine spätere Cyclisierung an diesem Kohlenstoff wäre nicht möglich.

Die Reaktion von **40b** mit Azid lief, wie in 2.1.2.2 beschrieben, auch wegen der höheren Reaktivität der 3-Position, vor allem aber aus sterischen Gründen nicht an der 2-Position ab. Die sterischen Verhältnisse sollten durch Einführung einer voluminösen Gruppe in der 5-Position zugunsten einer Verschiebung der Reaktion nach C-2 verändert werden. Hierfür wurde die Triphenylmethyl-Schutzgruppe als ideal angesehen. Ebenfalls die Thioacetylgruppe, die aufgrund ihrer Empfindlichkeit eigentlich erst nach der Azideinführung in das Molekül eingebaut werden sollte, könnte ein sterisch anspruchsvoller Substituent sein, da das im Vergleich zum Sauerstoff größere Schwefelatom direkt an C-5 geknüpft ist (siehe hierzu 2.1.8).

Es wurde zunächst das Dimesylat **60b** hergestellt, welches in drei Stufen aus D-Ribose **57** erhältlich ist (*Abbildung 21*). Idealerweise (im Sinne einer möglichen Synthese des angestrebten  $\beta$ -arabino-Azids) entstehen bei der Herstellung des Methylribofuranosids **58b** die Anomeren im Verhältnis 3 : 1 zugunsten des  $\beta$ -Anomers, welches vom  $\alpha$ -Anomer abgetrennt wird. Die Reaktionsbedingungen der beiden folgenden Syntheseschritte sind nahezu identisch, weshalb diese nacheinander ohne aufwendige Reinigung erfolgen können.

Problematisch erschienen hierbei die erforderlichen schwach sauren Reaktionsbedingungen bei der später notwendigen Abspaltung der Tritylgruppe. Jedoch wurde in einem Vorversuch mit **59b** bereits festgestellt, dass das anomere Zentrum nicht nur



Abbildung 21

eine Abspaltung mit Bortrifluorid-Methanol-Komplex, sondern sogar mit verdünnter Schwefelsäure unbeschadet, also ohne Anomerisierung überstehen würde (wenn auch nur mit eher ernüchternden Ausbeuten). Die leichter abzuspaltende Dimethoxy-tritylgruppe wurde ebenfalls ausprobiert, die Ausbeuten waren hierbei aber zu gering und bereits die Verbindung **61b** war sehr instabil (*Abbildung 22*).



61b

Abbildung 22

Statt des Ethanol-Wasser-Gemisches bei den Epoxiden werden die aprotischen Lösungsmittel Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei der Substitution von Mesylaten und Tosylaten eingesetzt. Diese gestatten die Verwendung der notwendigen hohen Temperaturen, um die Azidionen in Lösung zu bringen und die Reaktion zu ermöglichen. Jedoch sind auch hier Grenzen gesetzt: die Lösungseigenschaften nehmen zwar mit der Temperatur zu, jedoch ist die Reaktionstemperatur nach oben nicht beliebig wählbar. Ab etwa 120° C kommt es, je nach Reaktionsdauer, zu mehr oder weniger deutlichen Zersetzungserscheinungen der Kohlenhydrate (sichtbar im DC und an der Braunfärbung der Reaktionslösung).

Die Reaktion von **60b** mit Natriumazid in Dimethylformamid ergab in 34 %-iger Ausbeute ausschließlich das 3-Azido-Produkt **62b** (*Abbildung 23*).



Abbildung 23

Die sperrige Tritylgruppe verhalf also nicht zu einem Angriff an der anderen Position. Die niedrige Ausbeute zeigt aber, dass der Angriff wohl erschwert ist. Um einen Vergleichswert zu haben, wurde aus **60b** zuerst die Tritylgruppe abgespalten und das erhaltene **64b** anschliessend mit Natriumazid umgesetzt. Hierbei wurde wiederum nur **63b** in 44 % Ausbeute erhalten (*Abbildung 24*).





Aus **63b** kann in zwei Schritten der Bicyclus **14b** hergestellt werden (*Abbildung 25*). Insgesamt werden also lediglich sieben Stufen bis zum Azido-Thiolan (statt elf Stufen via Epoxid) benötigt.





Führt man die entsprechende Reaktion der tritylierten Verbindung **59b** statt mit Mesylchlorid mit Tosylchlorid durch, so erhält man sowohl das Ditosylat **66b** als auch das nur an der reaktiveren 3-Position umgesetzte **67b** (*siehe Abbildung 26*).



Abbildung 26

Ursache ist wahrscheinlich der im Vergleich zur Mesylgruppe größere Raumbedarf der Tosylgruppe. Mit der eingesetzten Menge Tosylchlorid und der Reaktionsdauer kann das Verhältnis der beiden Produkte beeinflusst werden. Der Verlauf der Umsetzung ist Dünnschichtchromatographisch leicht zu verfolgen. Während der Reaktion mit Mesylchlorid konnte das einfach umgesetzte Produkt nur ganz schwach detektiert werden, außerdem liegen die R<sub>F</sub>-Werte des einfach und des zweifach mesylierten Produktes nicht so weit auseinander wie die der tosylierten Produkte.

Da die möglichen folgenden Reaktionen, sei es die Umsetzung mit Azid oder die Cyclisierung (nach Abspaltung von Trityl und Umsetzung mit Thioessigsäure an C-5), sowieso beide an der C-3-Position ablaufen, bietet **67b** bezüglich der Regioselektivität leider keinen Vorteil gegenüber dem Dimesylat **64b**. Zwar ist die Ausbeute bei der Umsetzung von **67b** mit Azid besser als bei derselben Reaktion von **64b** (vergleiche *Abbildung 24* und *Abbildung 26*), aber es muss im Falle des Produktes **69b** anschließend eine zusätzliche Reaktion zur Einführung einer Abgangsgruppe durchgeführt werden, um letztendlich die intramolekulare Cyclisierung zu ermöglichen.

Die Sulfonat-Gruppe an der 2-Position widersetzt sich auch unter diesen Bedingungen erneut einer Substitution. Einen Eindruck, welch Energieaufwand dafür nötig ist, gibt die von I. A. Mikhailopulo et al. durchgeführte Reaktion des Tosylats **70b** mit NaN<sub>3</sub> in DMSO (*Abbildung 27*). Eine Reaktion zum Azid **71b** erfolgte erst bei 180° C, wobei auch gleich die Benzoylschutzgruppe verloren ging<sup>[63]</sup>.



Abbildung 27

#### 2.1.4. Umsetzung von cyclischem Sulfit mit Azid

Eine hervorragende Abgangsgruppe für nukleophile Substitutionen an cis-Diolen ist das cyclische Sulfat. Es kann in sehr guten Ausbeuten durch Reaktion eines Diols mit Thionylchlorid bei Anwesenheit von Triethylamin und anschließende Oxidation des entstandenen cyclischen Sulfits mit anorganischen Oxidationsmitteln hergestellt werden<sup>[9]</sup>. Zunehmend werden auch cyclische Sulfite selbst für eine regioselektive nukleophile Substitution mit Lithium- oder Natriumazid eingesetzt<sup>[29][53][58][91]</sup>. Eine sehr gute Übersicht findet man bei Lohray<sup>[57]</sup>.

Mit sehr guten Ausbeuten wurde aus **59b** durch Reaktion bei – 15° C **72b** hergestellt. In immerhin 50 %iger Ausbeute konnte hieraus **69b** gewonnen werden, wiederum entstand aber kein Arabino-Azid.

Doch ist dies immerhin eine kürzere Synthese für ein Methyl-3-azidoxylofuranosid als die achtstufige Synthese über die Epoxide **40**.



Abbildung 28

#### 2.1.5. Einführung von Azid durch die Mitsunobu-Reaktion

Azide können auch durch Reaktion eines Alkohols mit Stickstoffwasserstoffsäure hergestellt werden, was für diese Arbeit eine weitere interessante Anwendung der Mitsunobu-Reaktion bedeuten würde. Eine Thio-Variante wird für die Einführung des Schwefels in den Zucker verwendet und in 2.1.6 näher erläutert.

Bei den hier umzusetzenden Hydroxygruppen handelt es sich allerdings ausschließlich um sekundäre, also für eine Mitsunobu-Reaktion aus sterischen Gründen nicht unbedingt in Frage kommende Positionen.

So kann zwar in endständigen 1,2- und 1,3-Diolen R-CHOH-(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>OH zumindest bei nicht anspruchsvollen Resten R (z.B. unverzweigten Alkylketten) stets auch die sekundäre OH-Gruppe umgesetzt werden, dies ist jedoch bei voluminöserem R (z.B. in Kohlenhydraten) nicht mehr möglich<sup>[43]</sup>. Nicht nur der Angriff des Azidions ist dann total blockiert, auch die notwendige vorherige Bildung eines Alkoxyphosphoniumsalzes ist bei abgeschirmten sekundären Hydroxygruppen erschwert (vgl. *Abbildung 29*).

In letzter Zeit wurden verschiedene Reaktionssysteme entwickelt, welche die Einführung von Azidgruppen mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion auch in Kohlenhydrate ermöglichen sollen<sup>[80]</sup>. Doch auch diese sind nur auf die besonders reaktive anomere Position oder auf speziell geeignete, z.B. in Nachbarstellung zur umzusetzenden Hydroxygruppe ungesättigte Kohlenhydrate oder Deoxyverbindungen<sup>[4]</sup> beschränkt.

#### 2.1.6. Einführung von Schwefel: Die Thio-Mitsunobu-Reaktion

Im weiteren Verlauf der Synthesen wird zunächst unter Verwendung einer Thio-Variante<sup>[52][105]</sup> der Mitsunobu-Reaktion eine Thioacetylgruppe an der primären 5-OH-Gruppe eingeführt. Bei der Mitsunobu-Reaktion<sup>[48][64]</sup> handelt es sich um die Kondensation eines Alkohols an eine Protonensäure. Ermöglicht wird dies durch eine Redoxreaktion, bei der Triphenylphosphin oxidiert und ein Dialkylazodicarboxylat dihydriert wird (siehe *Abbildung 29*).

Die Mitsunobu-Reaktion verläuft mit guten bis sehr guten Ausbeuten unter milden und neutralen Bedingungen, was ihr zu einer überaus vielseitigen Einsatzmöglichkeit verhilft. Es gibt zahlreiche Anwendungsbeispiele<sup>[64]</sup>, wobei sie nicht nur intermolekular, sondern bei geeigneten Edukten auch intramolekular ablaufen kann. Zudem ist sie außerordentlich selektiv, und zwar sowohl regioselektiv bzw. chemoselektiv (z.B. an der primären OH-Gruppe von komplett ungeschützten Kohlenhydraten, bedingt durch die voluminöse


#### Abbildung 29

Triphenylphosphingruppe) als auch stereospezifisch (z.B. unter Inversion bei entsprechenden Alkoholen). Wegen ihrer hohen Selektivität und der guten Ausbeuten wurde die Mitsunobu-Reaktion anderen Methoden, den Schwefel in das Zuckermolekül einzuführen, vorgezogen. Andere Gruppen nutzen einfache Reaktionen mit Schwefelwasserstoff<sup>[33]</sup>, Natriumhydrogensulfid<sup>[74]</sup>, Natriumsulfid<sup>[68][81]</sup> oder Kaliumthioacetat<sup>[19][50][60][61]</sup>.

Volante<sup>[105]</sup> modifizierte die Mitsunobu-Reaktion zu der hier verwendeten Thio-Variante. Als Säure wird Thioessigsäure eingesetzt, man erhält eine Thioacetylgruppe. Andere Klassen von Thioverbindungen lassen sich ebenfalls mit dieser Reaktion herstellen, wie zum Beispiel Thiozucker/Heterocyclen-Hybride unter Verwendung von heterocyclischen Thiolen<sup>[13]</sup>. Auch die Thio-Mitsunobu-Reaktion ist absolut stereospezifisch. Um in einem ungeschützten Kohlenhydrat neben der primären auch noch eine sekundäre Hydroxygruppe umzusetzen, bedarf es schon recht drastischer Bedingungen (drei Stunden bei 110° C)<sup>[28]</sup>.

Als Azodicarboxylat finden in der Regel Diethylazodicarboxylat ("DEAD") oder Diisopropylazodicarboxylat ("DIAD") Verwendung. Es werden trockene, aprotische Lösungsmittel (vorzugsweise Tetrahydrofuran) benutzt, die Reaktion wird außerdem bei Raumtemperatur oder kühler durchgeführt. Als Beispiel sei eine Umsetzung mit dem Methyl-3-azido-3-deoxy- $\beta$ -D-xylofuranosid (**43b**) erläutert, bei dem die ungeschützte sekundäre Hydroxygruppe nicht angegriffen wird (*Abbildung 29*): In trockenem Tetrahydrofuran wird zunächst Triphenylphosphin mit Diisopropylazodicarboxylat umgesetzt, zu dem entstehenden quartären Phosphoniumbetain werden ein Gemisch aus der Säure und dem Zucker gegeben. Aus dem sich daraufhin bildenden Alkoxyphosphoniumsalz entsteht durch eine S<sub>N</sub>2-artige Reaktion der beiden Ionen das Kondensationsprodukt.

Doch hat auch die Mitsunobu-Reaktion ihre Tücke. Die Bildung von Triphenylphosphinoxid sowie von Diisopropylhydrazodicarboxylat (DIAD-H<sub>2</sub>) bedeuten für die Reinigung der Reaktionsprodukte eine erhebliche Komplikation. Das unpolare Triphenylphosphinoxid fällt in sehr großen (Volumen-)Mengen an und beeinträchtigt die Trennung auf der Kieselgelsäule. Es lässt sich aber recht gut auskristallisieren, wodurch man bereits vor der Säule erhebliche Mengen abtrennen kann. Dies ist sogar deshalb dringend erforderlich, da zwangsläufig ausfallendes Triphenylphosphinoxid beim Abdestillieren des Lösungsmittels vor der Säulentrennung eine quantitative Auftragung der konzentrierten Lösung ohne erneute Zugabe von Lösungsmittel (was eine dramatische Minderung der Trennwirkung bedeuten würde) unmöglich macht.

Ferner besitzt das entstandene DIAD-H<sub>2</sub> häufig ähnliche bis sehr ähnliche Retentionszeiten in der Chromatographie wie das gewünschte Produkt. Dieses Phänomen wird aber nur in Laufmittelsystemen, die Ethylacetat enthalten, beobachtet. Normalerweise gelingt deshalb die Trennung durch die Verwendung eines anderen Laufmittels. Statt des häufig benutzten Ethylacetat-Petrolether-Systems bietet sich hier ein vergleichbar polares Dichlormethan-Methanol-Gemisch an, in dem der R<sub>F</sub>- Wert des DIAD-H<sub>2</sub> (in der Regel aber nicht der des Kohlenhydrates), eine andere Größenordnung annehmen.

In einigen Fällen waren zwei oder mehr Säulenchromatographien unvermeidlich, um die Nebenprodukte komplett abzutrennen. Jedoch war dieser Aufwand nicht immer notwendig. Es folgen auf die Mitsunobu-Reaktion in dieser Arbeit in der Regel nur zwei Arten von Reaktion: Die Einführung einer Abgangsgruppe (z.B. Mesylat oder insbesondere für diesen Zweck Tosylat, siehe 2.1.3 und 2.1.8.1) oder die direkte Cyclisierung (siehe 2.1.7). Durch beide Reaktionen wird die Polarität des Moleküls so entscheidend verringert, dass spätestens nach dieser Folgestufe eine komplette Abtrennung des (polaren!) Hydrazodicarboxylates erfolgen kann. Die Ausbeuten bei beiden Reaktionen werden durch die Anwesenheit des DIAD-H<sub>2</sub> nicht signifikant negativ beeinflusst.

Um eine säulenchromatographische Trennung vom DIAD-H<sub>2</sub> noch etwas zu erleichtern, wurde die Umsetzung auch mit Thiobenzoesäure statt Thioessigsäure durchgeführt. Der R<sub>F</sub>-Wert des hierbei erhaltenen Produktes sollte sich, da das Molekül durch den aromatischen Rest weniger polar ist, noch stärker vom DIAD-H<sub>2</sub> unterscheiden. Leider waren jedoch die Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion mit der Thiobenzoesäure drastisch schlechter als mit der Thioessigsäure, so dass ein möglicher positiver Effekt bei der Trennung dies nicht wieder aufheben könnte. Da außerdem die Geruchsbelästigung durch die Thiobenzoesäure deutlich stärker war, wurde auf Ihre weitere Verwendung verzichtet.

Durch die hohe Selektivität und erfreulichen Ausbeuten gibt es für die Einführung des Schwefelatoms in die Kohlenhydrate dieser Arbeit keine ernsthafte Konkurrenz für die Mitsunobu-Reaktion.

### 2.1.7. Cyclisierung

Nachdem die Thioacetylgruppe erfolgreich in das Molekül eingeführt war, stand der Herstellung von Bicyclen nichts mehr im Wege. Je nach Syntheseweg wurden eventuelle freie OH-Gruppen in der 2- bzw. 3-Position mit Mesylchlorid oder Tosylchlorid in bessere Abgangsgruppen überführt. Anschliessend wurden die Thioester mit Base (NaHCO<sub>3</sub>) in Methanol gespalten. Hierbei handelt es sich um eine Modifikation<sup>[104]</sup> der Synthese von R. A. Boigegrain und B. Gross<sup>[17]</sup>, die mit Natriumacetat in einem Ethylenglycolmonomethylether - Wasser - Gemisch arbeiteten. Es entsteht in beiden Fällen ein intermediäres Thiolat-Anion. Dieses starke Nukleophil greift die zuvor eingeführte Abgangsgruppe an C-2 oder C-3 in einer intramolekularen S<sub>N</sub>2-Reaktion an, es kommt zum Ringschluss unter Inversion der Konfiguration am angegriffenen Kohlenstoffatom (*Abbildung 30*).



Abbildung 30

Bei der Reaktion muss sorgfältig auf den Ausschluss von Sauerstoff geachtet werden, da dieser das Thiolation oxidieren würde. Durch Reaktion mit einem weiteren oxidierten Thiolat würde es zu einer Disulfidbindung kommen, wie von J.-S. Brunck beobachtet<sup>[20]</sup>. Die Reaktionslösung wurde deshalb gründlich mit Stickstoff entgast. Dank der beschriebenen Maßnahme konnte bei den durchgeführten Reaktionen mit einer Ausnahme (siehe 2.1.8.3) keine Disulfidbildung beobachtet werden.

Eine alternative Cyclisierungsreaktion führten Wong et al. durch<sup>[118]</sup>. Unter Iodierungsbedingungen setzten sie mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol 5-Benzylthioether um. Die Ausbeuten sind aber nicht zufriedenstellend, der Grund hierfür ist sicherlich im sterisch anspruchsvollen Übergangszustand beim Angriff des Triphenylphosphins zu suchen.

Die Bildung der Bicyclen lässt sich sowohl im <sup>1</sup>H-NMR- als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum gut nachvollziehen. Deutlich sichtbar sind als Folge der Thioether-Bindung das C-3-Signal in Thietanen und das C-2-Signal in Thiolanen hochfeldverschoben. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum fällt der durch die Ringspannung verursachte große Abstand zwischen den H-5- und H-5'- Protonen auf, vor allem in den Thietanen.

Weitere Cyclisierungsreaktionen werden in den folgenden Kapiteln beschrieben. Die Ausbeuten liegen zwischen 70 und 80 %, wenn keine Störungen wie sterische Hinderungen vorliegen.

# 2.1.8. Frühere Einführung der Thioacetylgruppe

## 2.1.8.1. Cyclisierung mit Methyl-2,3-di-tosyl-ribofuranosiden

Eine weitere erhebliche Verkürzung der Synthese einfacher Bicyclen würde eine direkte Umsetzung von **58b** nach Mitsunobu mit Thioessigsäure zu **74b** bedeuten. Die Einführung und Abspaltung der Tritylgruppe könnte dadurch eingespart werden. Analog zur entsprechenden Reaktion des tritylierten **59b** konnte auch **74b** einfach zu **75b** und doppelt zu **32b** tosyliert werden (*Abbildung 31*).



Abbildung 31

Während ein daran anschließender intramolekularer Ringschluss mit **75b** überhaupt nicht möglich war (wahrscheinlich Bildung des 2-O--Anions), konnte **32b** in immerhin 37 %-iger Ausbeute in das Thietan **76b** übergeführt werden. Damit gelang, ausgehend von D-Ribose **57**, die Darstellung eines bicyclischen Zielmoleküls in vier Stufen. Dies Gesamtausbeute liegt aber mit 8 % für einen "Nicht-Azido"-Bicyclus extrem niedrig. Problematisch ist die Entstehung von **75b** als Hauptprodukt der Tosylierung. Hier würde sich, vermutlich aus sterischen Gründen, eher eine Reaktion mit Mesylchlorid anbieten (siehe 2.1.3).

Die Versuchung war groß, auf diesem Wege auch zu probieren, Azidobicyclen herzustellen. Neben der Einsparung der beiden Reaktionsschritte für Einführung und Abspaltung der Tritylschutzgruppe war auch interessant, inwiefern die Thioacetylgruppe eine Verschiebung der Regioselektivität hin zu einer Reaktion am C-2 verursachen könnte (vergleiche 2.1.3). Es war allerdings bereits bekannt, dass Bicyclen eine nucleophile Substitution mit Azid unter den beschriebenen drastischen Reaktionsbedingungen (siehe oben) nicht überstehen<sup>[85]</sup>. Wie sich bei Versuchen mit **75b** und **32b** zeigte, darf man leider auch die Thioacetylgruppe nicht diesen Bedingungen aussetzen. Die Dunkelbraunfärbung der Reaktionslösung und das Verschwinden des Eduktes auf dem DC waren deutliche Anzeichen für eine Zersetzung des eingesetzten Materials.

### 2.1.8.2. Cyclisierung von Methyl-2,3-di-mesyl-xylofuranosiden

Da die Deprotonierungen sich als schwierig erwiesen, wurden weitere schnelle und effektive Syntheserouten zu anderen bicyclischen Thiozuckern gesucht, um nicht die aufwendig und mit schlechten Ausbeuten herzustellenden Azidobicyclen für weitere Testsynthesen verbrauchen zu müssen.

Ein einfacher Weg ist die direkte Umsetzung des Methyl-D-xylofuranosids **34** mit Thioessigsäure, wie in 2.1.8.1 bereits für das Methyl-β-D-ribofuranosid **58b** beschrieben. Während bei letzterem das nach Tosylierung entstandene Ditosylat **32b** bei der Cyclisierung ausschliesslich (erwartungsgemäss) ein Thietan ergab, müssten bei Xyloderivaten aufgrund der Konfiguration ausschliesslich Thiolane entstehen. Die Cyclisierung verlief mit akzeptablen Ausbeuten, wenn man bedenkt, dass wiederum lediglich vier Stufen nötig waren. Die Anomerentrennung erfolgte erneut erst auf der Stufe der Bicyclen (siehe *Abbildung 32*).



Abbildung 32

#### 2.1.8.3. Cyclisierung von Methyl-2,3-sulfinyl-ribofuranosiden

Da sich die bereits in 2.1.4 erwähnten cyclischen Sulfite als gute Abgangsgruppen erwiesen<sup>[57]</sup>, sollten auch mit ihnen Cyclisierungsreaktionen ausprobiert werden. Die Ausbeute am Thietan **80b** war bei dieser Reakton allerdings schlecht. Als Hauptprodukt konnte vielmehr **81b** als eines von wahrscheinlich mehreren entstandenen Disulfiden isoliert werden. Da dies die einzige Umsetzung war, bei der ein Disulfid erhalten wurde, ist anzunehmen, dass die Sulfinylgruppe intermediär gebildete Thiolationen oxidiert und somit die Reaktion in die falsche Richtung lenkt (*Abbildung 33*).









# 2.2. Synthesen von 2-Desoxy-Bicyclen

Die bisher dargestellten bicyclischen Zielmoleküle erwiesen sich leider später als ungeeignet für eines der Hauptziele dieser Arbeit, die Deprotonierungen in α-Position zu den Sulfoxid- bzw. Sulfongruppen. Die angestrebten Anionen waren nicht stabil und zerfielen beziehungsweise stabilisierten sich durch Eliminierungen (siehe 2.3.2). Um diese Ausweichmöglichkeit zu erschweren, musste eine wesentlich schlechtere Abgangsgruppe, z.B. Wasserstoff, eingeführt werden. Hierfür sollten entsprechende 2-Desoxyverbindungen hergestellt werden. Um nicht alle Bicyclen erneut synthetisieren zu müssen, wurde zunächst versucht, die bestehenden Produkte zu desoxygenieren.

### 2.2.1. Desoxygenierung der bereits synthetisierten Bicyclen

Für die Überführung von 2'-Hydroxynucleosiden in 2'-Desoxynucleoside stehen seit einigen Jahren geeignete Verfahren zur Verfügung. Alle beruhen auf demselben Prinzip: zunächst wird eine spezielle Thiocarbonylverbindung mit der zu reduzierenden 2'-Hydroxyverbindung umgesetzt, das Addukt wird anschliessend mit Tri-n-Butylzinnhydrid an der C(2)-O-Bindung homolytisch, also radikalisch gespalten, wobei die 2'-Desoxyverbindung entsteht. S<sub>N</sub>2-Reaktionen scheiden wegen der sterischen Behinderung in Nucleosiden aus, für S<sub>N</sub>1-Reaktionen ist die Elektronendichte am C-2 durch die Nachbarstellung zum anomeren Zentrum nicht ausreichend<sup>[76]</sup>. Somit bleibt als einzige Möglichkeit die homolytische C(2')-O-Bindungsspaltung, übrigens der gleiche Weg, der bei der Umwandlung von Nukleotiden zin Desoxynukleotide durch Ribonukleotid-Reduktasen in der Natur beschritten wird. 1975 veröffentlichten D.H.R. Barton et al. die erste Synthese dieser Art<sup>[10]</sup>. Sie verwendeten Thiobenzoate, später unter anderem auch S-Methyldithiocarbonate<sup>[1][11]</sup>. Bei den genannten Methoden wurden leider zwei Nebenreaktion beobachtet, die teilweise auch zur Hauptreaktion werden konnten<sup>[1][78]</sup>. Einerseits wurde die Rückbildung der Hydroxygruppe (siehe auch ) und andererseits die Reduktion der Thiocarbonylgruppe beobachtet, was im Falle der Thiobenzoate zu Benzylethern führte. Ein stark verbessertes Reagenz stellte das 1981 von Robins et al. erstmalig vorgestellte Phenoxythiocarbonylchlorid dar<sup>[77]</sup>. Vorteil war neben der schnelleren Reaktion mit sekundären Alkoholen unter milden Bedingungen auch die selektiver verlaufende homolytische Hydrogenolyse der entstandenen Thionocarbonate. Als Radikalinitiator wird außerdem Azoisobutyronitril zugesetzt. Die Reaktion wurde mit dem Sulfon **82a** durchgeführt, die Synthese von **83a** verlief problemlos und in 80 %iger Ausbeute (siehe *Abbildung* **34**).





#### Abbildung 34

Die radikalische Abspaltung des Phenylthionocarbonates gelang dagegen nicht. Aus einer großen Zahl entstandener Produkte konnte nur das in der vorherigen Reaktion eingesetzte **82a** isoliert werden. Dessen Entstehung lässt sich durch eine der bereits in der Literatur skizzierten Nebenreaktionen erklären. Zur Vermeidung dieser Nebenreaktion wurde die Umsetzung in großer Verdünnung durchgeführt, um im ersten Schritt die Fragmentierung gegenüber der Wasserstoffanlagerung zu bevorzugen (siehe *Abbildung 35*). Doch auch hiermit wurde lediglich **82a** zurückgewonnen.

Die Reaktion ist optimiert für Nucleoside, die zudem an der 3'- und 5'-Position mit einer Tetraisopropyldisiloxan-Schutzgruppe versehen sind. Die Verbindung **83a** weist statt der Nukleobase eine Methoxygruppe auf und statt der Siloxan-Schutzgruppe die Sulfono-Verbrückung. Es liegt nahe, dass dieses Schwefelatom ebenfalls von den Zinnradikalen angegriffen wird und auf diese Weise an der falschen Stelle im Molekül Radikale erzeugt werden. Leider konnte also die gewünschte Desoxyverbindung auf diesem Wege nicht aus den zur Verfügung stehenden bicyclischen Verbindungen hergestellt werden. Es wurde deshalb eine komplette neue Synthese, ausgehend von Desoxyribose **89**, durchgeführt (siehe 2.2.2).



Abbildung 35

# 2.2.2. Synthese von 2-Desoxy-Bicyclen aus 2-Desoxyribose

Für die Synthese von 2-desoxybicyclischen Verbindungen, ausgehend von 2-Desoxyribose, wurde sich einer in Kapitel 2.1.8 bereits auf das D-Methylribofuranosid **58b** angewendeten Strategie bedient. Die Synthese der Bicyclen umfasst dann ebenfalls lediglich vier Stufen (siehe *Abbildung 36*).



Abbildung 36

Zunächst wird 2-Desoxy-D-ribose zu den Methylfuranosiden umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen bei dieser Umsetzung müssen im Falle der Desoxyverbindungen sehr genau eingehalten werden. Man erhält nur bei niedrigen Temperaturen und kurzen Umsetzungen die kinetisch bevorzugten Furanoside, bei höheren Temperaturen verbunden mit längeren Reaktionszeiten entstehen dagegen die stabileren Pyranoside<sup>[31][34][49][109]</sup>. Das Verhältnis  $\alpha$ : $\beta$  der Furanoside beträgt bei kurzen Reaktionszeiten ca. 3:2 (Motawia et al.<sup>[66]</sup>) bis 1:1 (Volpini et al.<sup>[106]</sup>). Bei längerer Reaktion (über Nacht) bei 4° C erhielten Chenault et al. dagegen ein  $\alpha$ : $\beta$ -Verhältnis von 4:1<sup>[24]</sup>.

Da in dieser Arbeit beide Anomere im möglichst gleichen Verhältnis entstehen sollten, um Zugang zu allen sechs möglichen oxidierten Bicyclen zu erhalten, wurde eine sehr kurze Reaktionsdauer gewählt. Es entstanden bei einer Reaktionszeit von 20 Minuten die Anomeren in einem Verhältnis  $\alpha$ : $\beta$  von 55:45 (laut <sup>1</sup>H-NMR).

Die folgenden Synthesen wurden mit beiden Anomeren zusammen durchgeführt, um nicht alle Reaktionen doppelt ausführen zu müssen. Aufgrund der Erfahrungen bei den Trennungen der 2-Oxyfuranoside wurde erwartet, dass sich auch bei diesen Verbindungen nach der Bildung des Bicyclusses die deutlichsten Unterschiede in der Polarität zwischen den Anomeren ergeben. In einem Vorversuch mit einer kleinen Menge wurde geprüft, ob sich die beiden Produkte säulenchromatographisch trennen lassen würden. Dies bestätigte sich, **92a** und **92b** mit R<sub>F</sub>-Werten von 0.50 und 0.58 lasen sich recht gut trennen.

Im Anschluss an die Methoxylierung wurde im Methyl-2-desoxy-D-ribofuranosid zunächst an der primären 5-Position die Thioacetylgruppe problemlos eingeführt.

Durch die fehlende 2-OH-Gruppe verläuft die anschliessende Tosylierung deutlich besser als im Diol **74b**. Auch ist die resultierende 3-Tosylgruppe in Nachbarstellung zur 2-Methylengruppe in **91** deutlich reaktiver als im Ditosylat **32b**.

Die Ausbeuten sind demzufolge höher als bei den Reaktionen der entsprechenden 2-Hydroxyverbindungen, die Cyclisierung zu den Thietanen **92a** und **92b** verläuft mit einer Ausbeute von 69 %. Derartige Ausbeuten erreicht man bei den 2-Oxo-Verbindungen nur mit Epoxiden.

Die Gesamtausbeute für **92a** und **92b** über alle Stufen beträgt etwas mehr als 51 %. Erst auf der Stufe der beiden Bicyclen **92a** und **92b** wurden die Anomeren separiert. Die 69 % Gesamtausbeute der Cyclisierung bestanden zu 58 % aus **92b** und zu 42 % aus **92a**. Hierbei wurde eine kleine Mischfraktion entsprechend der Zusammensetzung laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beiden Molekülen zu gleichen Teilen zugeordnet. Die Zuordnung, ob es sich bei den jeweiligen Produkten um das  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Anomer handelt, erfolgte anhand der Aufspaltung des Signals der beiden H-5-Protonen. Diese ist bei den  $\beta$ -Anomeren deutlich grösser als bei den  $\alpha$ -Anomeren.

Zusätzlich konnte diese Zuordnung durch <sup>1</sup>H-NOESY-Untersuchungen bestätigt werden: Eine NOE-Kopplung zwischen H-1 und H-3 ist im  $\beta$ -Anomer **92b** sehr deutlich zu beobachten, während sie im NOE von **92a** fehlt (siehe *Abbildung 37*).



Abbildung 37: <sup>1</sup>H-NOESY von 92a

0

92a

ÓMe

S

Den endgültigen Nachweis lieferten nachträglich die Röntgenstrukturaufnahmen der jeweiligen Sulfone **87a** und **87b** (*Abbildung 38*, siehe auch 2.3.1.5).



Abbildung 38: ORTEP Plots (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **87a** und **87b** 

# 2.3. Reaktionen der Bicyclen

## 2.3.1. Oxidation

Durch Oxidation der Bicyclen können sowohl Sulfoxide als auch Sulfone entstehen. Die Sulfone lassen sich neben ihrer geringeren Polarität (und damit auch durch ihre chromatographischen Eigenschaften) spätestens durch ihre NMR-Daten von den Sulfoxiden unterscheiden. Ein charakteristischer Parameter ist die chemische Verschiebung des C-5-Kohlenstoffatoms im <sup>13</sup>C-NMR. So wurde für Sulfone dieser Arbeit stets ein Wert um die 70 ppm gemessen, während die C-5-Atome der Sulfoxide zwischen 50 und 60 ppm liegen.

Bei den in dieser Arbeit aus chiralen bicyclischen Kohlenhydraten hergestellten Sulfoxiden handelt es sich um Diastereomere, denn am Schwefel entsteht bei der einfachen Oxidation aufgrund des verbleibenden freien Elektronenpaares ein neues, zusätzliches Asymmetriezentrum. In der Regel möchte man also aus den in dieser Arbeit verwendeten enantiotopen Thioethern auch bevorzugt die Sulfoxide herstellen, da man mit ihnen theoretisch diastereoselektive Synthesen durchführen kann<sup>[30]</sup>. Von den Sulfoxiden entsteht meistens, wenn auch mit unterschiedlichen Selektivitäten, das (*R*)-Sulfoxid im Überschuss. Dies hat wahrscheinlich sterische Gründe, ein Angriff von der Seite der 1-Methoxygruppe scheint erschwert zu sein.

Es stehen unzählige Oxidationsmethoden zur Verfügung. Einen sehr guten Überblick, insbesondere über die zur Verfügung stehenden Oxidationsmethoden für die stereoselektive Synthese von Sulfoxiden aus Thioethern, findet man bei E. G. Mata<sup>[62]</sup>. Neben den klassischen Oxidationsmitteln stehen viele anorganische Katalysatoren zur Verfügung<sup>[46]</sup>.

In dieser Arbeit wurden zur Oxidation der hergestellten bicyclischen Thiozucker drei verschiedene Oxidationsmittel verwendet:

- Wasserstoffperoxid
- KMnO<sub>4</sub> mit Benzoesäure und Phasentransferkatalysator
- meta-Chlorperbenzoesäure (MCPBA)

Dabei bietet sich je nachdem, ob man nur Sulfoxide, nur Sulfone oder ein Gemisch von allen Verbindungen erhalten will, eine andere Methode an.

# 2.3.1.1. Oxidationen mit Wasserstoffperoxid

Bei Verwendung von Wasserstoffperoxid dauern die Reaktionen am längsten, und um Sulfone zu erhalten müsste tagelang gerührt werden sowie mit großen Überschüssen gearbeitet werden. Insbesondere die Reaktionen mit Aziden verliefen äusserst langsam.

Mit  $H_2O_2$  wurde entsprechend den Erkenntnissen aus Testansätzen nur dann gearbeitet, wenn lediglich die Sulfoxide erhalten werden sollten. Diese erschienen aufgrund ihrer möglichen Diastereoselektivität bei Folgereaktionen zunächst als die erstrebenswerteren Oxidationsprodukte. Da die gewünschten Deprotonierungen allerdings mit ihnen nicht gelangen, wurde bei späteren Reaktionen MCPBA eingesetzt, um neben den Sulfoxiden auch die Sulfone zu erhalten. Die Ausbeuten der durchgeführten Reaktionen mit  $H_2O_2$  zeigt *Tabelle 2*.

Edukt	Produkte									
	( <i>R</i> )-Sulfoxid	(S)-Sulfoxid	Sulfon	Gesamtausbeute						
S N <sub>3</sub>	105a	125a	126a							
• <b>——</b> *OMe 93a	53.0 %	-	-	53.0 %						
OMe S	99b	98b	127b							
OBs 94b	39.2 %	13.1 %	-	52.3 %						
OMe S	100b	106b	128b							
ОН <b>80</b> b	79.7 %	10.3 %	-	90.0 %						
	102a	-	-							
S OMs 95a	58.5 %	-	-	58.5 %						

Tabelle 2: Oxidationen mit Wasserstoffperoxid

## 2.3.1.2. Oxidation mit Kaliumpermanganat / Benzoesäure

Das Kaliumpermanganat, das in wässriger Lösung zugesetzt wird, wirkt nicht direkt als oxidierende Spezies<sup>[5]</sup>. Es verwandelt vielmehr die ebenfalls zugegebene Benzoesäure zu Perbenzoesäure, welche dann als Oxidationsmittel in der organischen Phase aktiv wird. Die Reaktion verläuft deutlich schneller als mit Wasserstoffperoxid, außerdem entsteht eher Sulfon. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht geklärt und wahrscheinlich etwas komplizierter<sup>[5]</sup>, denn wenn direkt Perbenzoesäure zugesetzt wird, hat man sowohl eine geringere Selektivität als auch eine niedrigere Ausbeute.

Dieses Oxidationssystem wurde bei dem Thiolan **14b** verwendet. Die Reaktionszeit betrug 12 Stunden, die Ausbeute war gut. Es wurden zudem alle drei möglichen Produkte erhalten (siehe *Tabelle 3*)

Edukt	Produkte								
	(R)-Sulfoxid	(S)-Sulfoxid	Sulfon	Gesamtausbeute					
OMe	109b	108b	110b						
14b	75.0 %	3.7 %	6.9 %	85.6%					

Tabelle 3: Oxidation mit KMnO4 und Benzoesäure

# 2.3.1.3. Oxidationen mit meta-Chlorperbenzoesäure

Die m-Chlorperbenzoesäure verfügt über das stärkste Oxidationspotential der hier verwendeten Reagenzien. Die Ausbeuten sind vergleichbar und die Reaktion verläuft nochmals deutlich schneller als mit KMnO<sub>4</sub>. Oft sind die Umsetzungen bereits nach 20 Minuten beendet. Das Verhältnis Sulfoxid/Sulfon kann sehr gut durch die molaren Mengen an Oxidationsmittel beeinflusst werden, man kann auf diese Art auch recht selektiv ausschliesslich die Sulfoxide<sup>[120]</sup> oder die Sulfone herstellen<sup>[40][54]</sup>.

Aufgrund der genannten Vorteile und der unproblematischen präparativen Handhabung wurde bevorzugt mit 70 %iger m-Chlorperbenzoesäure gearbeitet. Beim Einsatz äquimolarer Mengen erhält man in der Regel sowohl die beiden Sulfoxide als auch das Sulfon (siehe *Tabelle 4*).

Edukt	Produkte									
	( <i>R</i> )-Sulfoxid	(S)-Sulfoxid	Sulfon	Gesamtausbeute						
O N <sub>3</sub> S	109a	108a	110a							
14a	34.1 %	8.2 %	39.7 %	82.0 %						
OMe	109b	108b	110b							
14b	50.5 %	-	-	50.5 %						
S S	-	106a	82a							
ОМе ОН <b>80а</b>	-	3.3 %	55.2 %	58.5 %						
o s	101a	107a	87a							
<b>√′</b> ÓMe 92a	30.7 %	30.7 %	25.5 %	86.9 %						
OMe	101b	107b	87b							
92b	5.1 %	18.0 %	62.9 %	86.0 %						
	102a	-	-							
S OMs 95a	81.8 %	-	-	81.8 %						
	-	97a	-							
	-	73.8 %	-	73.8 %						

Tabelle 4: Oxidationen mit m-Chlorperbenzoesäure

Bei den Ausbeuten fällt auf, dass selbst bei der Oxidation von **14a** in großem Überschuss das (R)-Sulfoxid **109a** entsteht, was nicht mehr mit sterischen Aspekten erklärt werden kann, denn danach müsste eher das (S)-Sulfoxid **108a** entstehen. Ansonsten sind die Ausbeuten an Sulfoxiden nicht mehr so einheitlich zur Seite der (R)-Verbindungen verschoben wie bei den erstgenannten Oxidationsmitteln.

Wahrscheinlich spielen noch zusätzliche Wechselwirkungen zwischen Substituenten und Reagenz eine Rolle. Einen Einfluss auf die Stereoselektivität könnte die mögliche Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Reagenz und bicyclischem System haben<sup>[5]</sup>.

Einen weiteren Hinweis hierauf liefert das Resultat der Oxidation des Nucleosids 96a. Vergleicht man die Ergebnisse der Reaktionen von 14a und 96a, so überrascht die absolut (stereo-)selektiv zum (*S*)-Sulfoxid führende Oxidation des Nucleosids. Bei der Reaktion von 14a entstand -den übrigen Erfahrungen entsprechend- neben dem Sulfon 110a als Hauptprodukt das (*R*)-Sulfoxid 109a. Beide Umsetzungen wurden mit einem vergleichbarem Überschuss an Oxidationsmittel durchgeführt, so dass für das Nucleosid eine vergleichbare Produktverteilung erwartet wurde. Es entstanden aber weder Sulfon noch (*R*)-Sulfoxid. Die ausschliessliche Bildung des (*S*)-Sulfoxids 97a könnte durch die bereits angesprochen Möglichkeit der p-Chlorperbenzoesäure zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken erklärt werden. In diesem Falle handelt es sich sicherlich um Wasserstoffbrücken zur Nucleobase, die dafür sorgen, dass das Oxidationsmittel von der Seite des anomeren Zentrums angreift.



Abbildung 39

### 2.3.1.4. Sulfoxide

Es lässt sich anhand der spektroskopischen Daten nicht beweisen, welches der beiden möglichen diastereomeren Sulfoxide jeweils vorliegt. Allerdings kann man bei den oxidierten Thietanen durch einen Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten die Sulfoxide anhand ihrer chemischen Verschiebungen, vor allem der in direkter Nachbarposition liegenden 2-H- und 4-H-Protonen, eindeutig in zwei Gruppen unterteilen. Die Zuordnung zu einer der beiden möglichen Strukturen gelingt eindeutig und erscheint plausibel, wenn man eine Tieffeld-Verschiebung der "endo"-Protonen voraussetzt, also der Protonen, in deren Richtung das Sulfoxidsauerstoffatom zeigt. Diese Protonen erfahren aufgrund des Anisotropieeffektes der S=O-Gruppe eine geringere Abschirmung, wodurch sie bei tieferem Feld absorbieren. Diese Schlussfolgerungen und damit die Zuordnung der beiden aufgrund ihrer NMR-Daten gebildeten Gruppen in (R)- und (S)-Sulfoxide wurden durch die Aufnahme einer Röntgenstruktur des (S)-Sulfoxides **98b** (siehe *Abbildung 40*) bestätigt.

In *Tabelle 5* und *Tabelle 6* sind die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten der hergestellten Thietan-Sulfoxide zusammengestellt. Die 4-H-Protonen der Thietan-(*R*)-Sulfoxide besitzen eine chemische Verschiebung von über 5.19 - 5.65 ppm, die der Thietan-(*S*)-Sulfoxide dagegen nur von 4.65 - 4.82 ppm. Wie erwartet ist es bei den 2-H-Protonen genau andersherum: die Werte der (*S*)-Diastereomere liegen deutlich höher (mindestens ca. 0.4 ppm) als die der entsprechenden (*R*)-Verbindungen. Aufgrund der unterschiedlichen Substituenten an dieser Position kann man hier aber nur ähnliche Moleküle miteinander vergleichen.



Abbildung 40: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **98b** 

Auch die Aufspaltung des H-5-Signals fällt bei den (*S*)-Sulfoxiden in der Regel deutlicher aus. So liegen die beiden Signale H-5 und H-5' mindestens um 0.5 ppm auseinander, in zwei Fällen sogar um über 1 ppm. Die entsprechenden Signale der (R)-Sulfoxide sind dagegen um maximal 0.5 ppm voneinander getrennt.

Außerdem ist bei den 2-Desoxyverbindungen der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden H-2-Protonen bei den (*S*)-Isomeren größer. Dies gilt insbesondere für die  $\beta$ -Anomeren, wo jetzt zwei Sauerstoffatome auf der gleichen Seite zum oberhalb des Kohlenstoffringes stehenden Wasserstoff stehen.

OMo	1	2	2'	3	4	5	5'	OMe
	5,29 d	5,45 dd		4,28 M	4,82 ddd	3,33 ddd	3,92 ddd	3,38 s
OBs 98b	111,85	81	,28	66,46	72,63	60	,00	56,27
	5,34 d	5,61 m		3,95 M	4,77 M	2,51 ddd	3,58 d	3,38 s
OMe 98a <sup>OBs</sup>	102,96	85	,02	65,21	76,79	58	,99	57,74
	5,25 d	5,03 dd		4,25 ddd	4,78 ddd	3,41 ddd	3,98 ddd	3,50 s
106b <sup>OH</sup>	114,44	74	,28	70,04	71,64	60	,08	56,22
	5,38 dd	2,56 ddd	2,87 ddd	4,33 ddd	4,65 ddd	3,42 ddd	3,96 ddd	3,47 s
107a	109,07	29	,19	63,00	70,95	59	,46	56,05
OMe S=0	5,29 d	2,17 dd	2,87 ddd	4,28 M	4,77 ddd	2,79 ddd	3,91 ddd	3,34 s
107b	105,77	29	,32	71,93	57,42	56	,28	54,92



	1	2	2'	3	4	5	5'	OMe
o S O Me O Me	5,22 s	5,13 s		3,73 d	5,62 ddd	3,21 dd	3,60 dd	3,41 s
OBs 99b	109,34	81	,87	69,13	77,08	58	,07	55,37
	5,10 s	4,59 s		3,76 d	5,65 ddd	3,23 ddd	3,62 dd	3,43 s
100b <sup>OH</sup>	111,69	76	,43	72,24	76,79	58	,14	55,06
0 = s	5,27 d	2,25 ddd	2,51 d	3,83 m	5,54 ddd	3,20 ddd	3,65 ddd	3,43 s
101a	107,44	37	,13	63,31	77,34	58	,10	55,21
OMe	5,26 dd	2,37 ddd	2,66 ddd	3,87 m	5,19 ddd	3,17 ddd	3,66 ddd	3,33 s
101b	107,55	38	,17	73,77	67,77	53	,13	55,02
	5,22 d	5,14 dd		4,00 ddd	5,47 ddd	3,24 ddd	3,72 ddd	3,56 s
O=S OMs 102a	101,92	75	,67	66,84	74,14	57	,38	55,55
	5,15 s	4,18 s		3,81 d	5,61 ddd	3,24 dd	3,61 dd	3,44 s
103b OMe	109,75	85	,60	69,08	76,97	58	,24	55,09
$O = SH_2N$	4,79 d	3,85 dd		3,91 dd	5,22 ddd	3,18 dd	3,67 dd	3,30 s
<u>ک</u> OMe 104a	114,30	61	,03	75,75	74,35	53	,18	55,82
	5,05 d	4,42 dd		3,95 ddd	5,23 ddd	3,17 ddd	3,66 ddd	3,36 s
•—— <sup>•</sup> OMe 105a	110,89	68	,90	71,85	74,48	53	,06	55,73

*Tabelle 6:* <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten [ $\delta$  in ppm] der Thietan-(*R*)-Sulfoxide

Eine derartige Einteilung fällt bei den Sulfoxiden der Thiolane schwer. Es fehlt ein in direkter Nachbarschaft zum Sulfoxidsauerstoff und zusätzlich in gleicher Richtung stehendes Proton, an dem man eine vergleichbare Tieffeldverschiebung beobachten könnte. An der entsprechenden 3-Position befindet sich stattdessen die Azidogruppe. Das H-1-Proton in den  $\alpha$ -anomeren Verbindungen, das aufgrund seiner räumlichen Lage eigentlich einen vergleichbaren Effekt aufweisen müsste, zeigt leider kein derartiges Verhalten im <sup>1</sup>H-NMR. Bei den beiden diastereomeren Sulfoxiden **108a** und **109a** sind die chemischen Verschiebungen des H-1-Signals sogar absolut identisch! Grund hierfür ist wohl die Tatsache, dass diese Acetalprotonen schon von zwei anderen Sauerstoffatomen umgeben sind und bereits hierdurch einen recht hohen Wert  $\delta$  von 5,41 ppm aufweisen. Eine eindeutige Zuteilung gelang deshalb nur mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse von **108a** (siehe *Abbildung 41*).



Abbildung 41: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **108a** 

Von den  $\beta$ -Anomeren **108b** und **109b** lagen leider keine geeigneten Kristalle für eine Röntgenaufnahme vor. Da aber **109b** bei der Oxidation mit dem System KMnO<sub>4</sub>/Benzoesäure im großen Überschuss und bei einem Testansatz mit MCPBA sogar ausschließlich entstand, wurde davon ausgegangen, dass es sich hierbei um das (*R*)-Sulfoxid handelt. Denn selbst bei der Synthese der  $\alpha$ -anomeren Verbindungen ist **109a** im deutlichen Überschuss entstanden, obwohl unter rein sterischen Ge-

	1	2	3	4	5	5'	OMe
O N <sub>3</sub> SO OMe	5,41 s	4,79 m	4,04 d	4,84 m	2,54 d	3,61 dd	3,46 s
108a	99,82	58,75	64,78	80,02	55	,09	56,40
O N <sub>3</sub> OS	5,41 s	4,74 s	3,99 s	4,74 s	2,49 d	3,35 dd	3,46 s
OMe 109a	98,72	65,91	63,21	77,88	55	,15	56,42
OMe	5,30 d	3,70 m	4,71 m	4,70 m	3,43 m	3,44 m	3,54 s
108b	103,62	62,06	63,31	77,20	59	,58	58,41
OMe	5,36 s	3,67 m	4,99 m	4,76 m	3,18 ddd	3,28 ddd	3,44 s
109b	102,31	64,75	63,43	77,17	56	,66	56,31
O N <sub>3</sub> SO	6,40 s	4,45 d	4,89 dd	5,07 dd	2,54 dd	3,63 dd	
Yungara Sanatan Sanat	80.31	61.88	64.07	79.41	55	.31	-

*Tabelle 7:* <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten [ $\delta$  in ppm] der Thiolan-Sulfoxide

sichtspunkten eine Bevorzugung von **108a** erwartet wurden war. Wegen der störenden 1-Methoxygruppe sollte dann bei der Reaktion des  $\beta$ -Anomeren erst recht kaum eine Oxidation zu **108b** stattfinden. *Tabelle 7* zeigt die NMR-Daten der hergestellten Thiolan-Sulfoxide.

Beim oxidierten Nucleosid **97a** fand dagegen eine deutliche Tieffeldverschiebung am H-1 auf 6.40 ppm (+ 0.6 ppm gegenüber **96a**) statt, weshalb von der Entstehung des (*S*)-Sulfoxides ausgegangen wurde.

### 2.3.1.5. Sulfone

Nachdem die Deprotonierungen an den C-2- bzw. C-3-Brückenköpfen mit den Sulfoxiden gescheitert waren, wurden bevorzugt Sulfone hergestellt, die eine stärkere stabilisierende Wirkung für eine benachbarte negative Ladung besitzen als Sulfoxide. Wie bereits erwähnt, lassen sie sich recht leicht im <sup>13</sup>C-NMR von den Sulfoxiden unterscheiden, da ihr C-5-Atom sehr verlässlich bei etwa 70 ppm liegt. Eine Ausnahme stellt das Thiolan **110b** dar: der 5-Kohlenstoff hat eine chemische Verschiebung von lediglich 53.59 ppm, was eigentlich für das Vorliegen eines Sulfoxides sprechen würde. Beim  $\alpha$ -Anomer **110a** dagegen liegt dieser Wert erwartungsgemäß bei 72.11 ppm. Dennoch gibt es keinen Zweifel an der Tatsache, dass es sich auch bei **110b** um ein Sulfon handelt. Zunächst erscheinen im IR bei 1153 und 1319 cm<sup>-1</sup> die nach der N<sub>3</sub>-Bande bei 2121 cm<sup>-1</sup> intensivsten Banden, was für ein Sulfon spricht (Sulfoxide haben lediglich eine intensive Bande bei ca. 1050 cm<sup>-1</sup>)<sup>[44]</sup>. Letztlich bewiesen wurde die Zuordnung aber durch die Aufnahme einer Röntgenstruktur (*Abbildung 42*).



Abbildung 42: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **110b** 

	1	2	2'	3	4	5	5'	OMe
O N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	5,35 d	4,30 dd		4,89 ddd	5,04 dd	4,18 dd	4,31 ddd	3,47 s
<b>∖∨</b> <sub>ÓMe</sub> 110a	110,67	67	,36	64,81	83,36	72	,11	56,99
	5,19 d	4,97 m		4,69 ddd	4,81 ddd	3,98 ddd	4,23 ddd	3,51 s
82a <sup>OH</sup>	105,85	74	,47	87,56	63,71	69	,96	56,07
	5,26 dd	2,31 ddd	2,67 dd	4,79 m	5,11 ddd	4,06 ddd	4,31 ddd	3,42 s
<b>V</b> ∕OMe 87a	105,43	33	,06	68,17	76,06	67	,81	56,44
OMe SO <sub>2</sub>	5,33 d	2,29 ddd	2,89 ddd	4,97 m	4,79 ddd	4,01 ddd	4,28 ddd	3,34 s
87b	108,46	34	,97	80,99	64,11	69	,65	55,08
OMe N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	5,07 d	5,01 dd		4,38 dd	4,88 ddd	3,25 dd	3,42 dd	3,46 s
110b	107,74	84	,51	65,75	75,73	53	,59	57,03
	5,23 d	4,57 dd		4,76 m	4,83 ddd	4,01 ddd	4,26 ddd	3,48 s
111a <sup>OMe</sup>	105,66	82	,97	84,86	62,94	69	,84	55,83
83a 0 \$02	5,58 d	5,96 dd		5,08 m	4,92 ddd	4,07 ddd	4,31 ddd	3,49 s
OPh 83a S	105,16	81	,01	84,22	63,99	69	,75	56,23

Tabelle 8: <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten [ $\delta$  in ppm] der Sulfone

# 2.3.2. Deprotonierungen

Wie in Kapitel 1 dargestellt, war die selektive Deprotonierung der hergestellten bicyclischen Sulfoxide und Sulfone in  $\alpha$ -Position, also entweder am C-5 oder an den Brückenköpfen C-2 bzw. C-3 eines der Ziele dieser Arbeit. Letzlich war dies sogar nicht nur Ziel dieser Arbeit, sondern eine konsequente Fortsetzung der Entwicklung der Arbeiten in unserem Arbeitskreis auf dem Gebiet der Thiolan-*S*-oxide (siehe 1).

Die Deprotonierungen wurden sowohl mit Thiolanen ([2.2.1]-Bicyclen) als auch Thietanen ([3.2.0]-Bicyclen) durchgeführt. Zunächst wurden jeweils Sulfoxide eingesetzt, da sie aus stereochemischen Gesichtspunkten die weitaus interessanteren Verbindungen darstellen als die Sulfone (siehe 2.3.1).

Um unerwünschte Deprotonierungen an anderer Stelle im Molekül möglichst zu vermeiden, wurde in **80b** die 2-OH-Gruppe substituiert. Einfach einzuführen sind die Sulfonate. Da aber sowohl Methansulfonyl- als auch Toluolsulfonylgruppe über leicht zu deprotonierenden Methylwasserstoff verfügen, wurde stattdessen die Benzolsulfonylgruppe gewählt. Das resultierende **94b** wurde mit Wasserstoffperoxid oxidiert (um nur die Sulfoxide zu erhalten) **98b** und **99b** entstanden im Verhältnis 1:3 (siehe *Abbildung 43*).



Als wichtigste Methode zur Erzeugung schwefelstabilisierter Carbanionen hat sich die Deprotonierung mit starken Lithium-Basen wie n-Butyllithium (n-BuLi) oder Lithiumdiisopropylamid (LDA) etabliert. Es verbleibt ein Lithium-Kation als Gegenion zum Carbanion im Molekül, die Bindung ist grösstenteils ionisch. Jedoch konnte mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen durch <sup>6</sup>Li-<sup>13</sup>C-Kopplung ein zumindest teilweiser kovalenter Anteil nachgewiesen werden<sup>[89]</sup>. Das Lithiumdiisopropylamid wurde jeweils frisch aus Diisopropylamin und n-Butyllithium hergestellt. In wenigen Fällen wurde auch gekauftes LDA eingesetzt. Eine Reaktion wurde mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin statt mit Diisopropylamin durchgeführt.

Neben den erwähnten Lithium-Basen kamen auch Natriumhydrid und Kalium-tertbutanolat zum Einsatz.

Als Elektrophile sind besonders Aldehyde interessant, da bei ihrer Kopplung an das Carbanion ein neues Asymmetriezentrum entsteht. Neben Acetaldehyd wurden bei den Versuchen zunächst die extrem starken Elektrophile Iodmethan, D<sub>2</sub>O und MeOD eingesetzt. Das Problem beim Arbeiten mit D<sub>2</sub>O war, dass Wasser unter den Reaktionsbedingungen nicht flüssig vorliegt, deshalb wurde auch deuteriertes Methanol (und Mischungen) benutzt.

Die Durchführung ist mit allen Basen ähnlich:

Zunächst wird bei –70° C (Ausnahme: Verwendung von Natriumhydrid, siehe 5.2.11.5) das Sulfoxid bzw. Sulfon mit der Base deprotoniert. Anhand der charakteristischen Färbung des Reaktionsgemisches kann der Verlauf der Umsetzung gut verfolgt werden<sup>[30]</sup>: bei der Zugabe der Base nimmt die Lösung eine gelbe Färbung an, die mit der zunehmenden Entstehung des Carbanions in orange übergeht.

Nach Zugabe des Elektophils bei –78° C entfärbt sich die Lösung allmählich wieder, bis sie am Ende der Reaktion wieder gelb ist.

Leider konnte dieser Reaktionsverlauf bei keiner Reaktion mit einem der in dieser Arbeit hergestellten Bicyclen beobachtet werden.

Bei der Verwendung von n-Butyllithium verfärbte sich die Lösung nach Zugabe der Base sehr schnell über orange nach braun. Dünnschichtchromatographisch konnte der optische Eindruck leider nie widerlegt werden: das Molekül hatte sich zersetzt. Die Deprotonierung mit n-Butyllithium wurde mit verschiedenen Bicyclen und unter verschiedenen Bedingungen (Temperatur, Dauer) durchgeführt, immer kam es rasch zur Zersetzung des Moleküls. Folglich scheint das n-Butyllithium eine zu starke Base zu sein.

Mit Lithiumdiisopropylamid konnte die Reaktion etwas länger positiv gestaltet werden, diese Base greift also den Bicyclus nicht sofort an. Auch konnte die in der Literatur beschriebene Orangefärbung beobachtet werden (wobei natürlich nicht genau gesagt werden kann, ob es sich um die Färbung in Folge der Carbanionbildung handelt oder lediglich eine langsamere Zersetzung stattfand).

Spätestens bei der Zugabe des Elektrophils setzte die gefürchtete Braunfärbung ein, von Entfärbung war leider nie etwas zu sehen (auch dünnschichtchromatographisch sprach alles für eine Zersetzung).

Statt des Diisopropylamins wurde auch eine Reaktion mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin durchgeführt, doch war das Ergebnis hier identisch mit den Umsetzungen mit n-BuLi: es kam zur spontanen Braunfärbung.

Während die Erklärung beim n-BuLi noch recht einfach war (Base zu stark), fällt eine Erklärung des Verhaltens gegenüber LDA schwerer. Aufgrund der Färbung soll zunächst davon ausgegangen werden, dass sich Anionen gebildet haben. Die schnelle Zersetzung nach Zugabe des Elektrophils könnte verschiedene Ursachen haben. Eine mögliche Erklärung wäre, dass der gebildete Lithium-Anionen Komplex eine hohe Stabilität aufweist. Das reaktive Elektrophil reagiert auf irgendeine andere Weise mit dem Bicyclus, was mit hoher Wahrscheinlichkeit zu dessen Zersetzung führt. Da die Stabilität auch vom Kation abhängig sein wird, wurde versucht, mit anderen Basen (die ein anderes Kation enthalten), eine Deprotonierung durchzuführen. Es wurde mit Natriumhydrid und Kalium-tert-butanolat gearbeitet. Die Reaktionen verliefen ebenfalls nicht erfolgreich, es setzte bereits bei Basenzugabe eine bräunliche Verfärbung ein.

Aufgrund der auschliesslich unter Zersetzung verlaufenden Reaktionen musste überprüft werden, ob die erforderlichen Reaktionsbedingungen überhaupt eingehalten werden. Hierzu wurde eine Standardreaktion mit einem Thiolan-*S*-oxid-Derivat, dem 2-(Ethylthio)thiolan-1-oxid, durchgeführt. Die Umsetzung mit Iodmethan zum 2-(Ethylthio)-2-methylthiolan-1-oxid **114** (*Abbildung 44*) verlief vollkommen unproblematisch und mit 89 %iger Ausbeute. Deutlich waren die beschriebenen Färbungen



#### Abbildung 44

auszumachen. Hierbei fiel auf, dass die Orangefärbung deutlich heller ausfiel als bei den Deprotonierungen der Bicyclen durch LDA, so dass zu befürchten ist, dass auch letzteres durch Zersetzungen hervorgerufen wurde.

Bei den umgesetzten Thietanen ist wahrscheinlich die grosse Ringspannung, unter der der Vierring steht, der Hauptgrund für die Instabilität des Anions. So wird auch von Hassner<sup>[41][42]</sup> beschrieben, dass ein Angriff von Nukleophilen an Thietanen zur Ringöffnung führt, während Basen neben Ringzerstörungen auch zu Eliminierungen führen können.

In ganz wenigen Fällen konnten aus der grossen Zahl entstandener Zerfallsprodukte einzelne Substanzen isoliert werden. In einem Fall gelang die Identifizierung eines Alkens, vermutlich **116b**.



Abbildung 45

Bei den Thiolanen gelang es öfter und in grösseren Mengen, die Edukte zurückzugewinnen. Vermutlich aufgrund der geringeren Ringspannung ist das System nicht so instabil wie die Thietane. Selten konnten aus der Vielzahl der entstandenen Zersetzungsprodukte einzelne Substanzen halbwegs isoliert werden. Aufgrund der Daten aus dem <sup>1</sup>H-NMR konnte man aber davon auszugehen, dass es zu Eliminierungen gekommen war. In einem Falle konnte die Struktur aufgeklärt werden. Es handelt sich um eine Deprotonierung von **108b** mit LDA, bei der aus der Lithiumverbindung **117b** Azid eliminiert wurde (*Abbildung 46*).



#### Abbildung 46

In den wenigen Fällen, in denen konkrete Eliminierungsprodukte identifiziert werden konnten, war es also zu einer 1,2-Eliminierung mit dem Substituenten an der 2- bzw. 3-Position gekommen. Für die gebildeten Carbanionen waren Substituenten wie die Sulfonatgruppen oder auch Azid also geeignete Abgangsgruppen für eine Stabilisierung im Sinne einer E1cB-Eliminierung.

Um den offensichtlich gebildeten Carbanionen diese Möglichkeit der Stabilisierung zu erschweren, wurden die in 2.2 beschriebenen 2-Desoxybicyclen hergestellt. Die Wasserstoffatome sollten weniger geeignet für derartige Eliminierungen sein.

In Kapitel 5.2.11 im Experimentellen Teil befindet sich in *Tabelle 12* eine Übersicht über einige typische durchgeführte Versuche sowie alle für die Deprotonierungsreaktionen eingesetzten bicyclischen Edukte.

## 2.3.3. Synthese von Nucleosiden

Die klassische Hilbert-Johnson Synthese<sup>[45]</sup> von Nucleosiden aus Furanosiden und silylierten Nucleobasen wurde bis in die 80er Jahre standardmässig mit Friedel-Crafts-Katalysatoren wie SnCl<sub>4</sub> durchgeführt<sup>[100]</sup>. Derartige Lewis-Säuren sind notwendig, um den Kohlenhydratbaustein in die erforderlichen Furanose-Kationen zu überführen.

Es wurden allerdings bei derartigen Umsetzungen häufig Nebenreaktionen wie die Bildung der nicht angestrebten, da unnatürlichen *N*-3-Nucleoside beobachtet. Vorbrüggen et al. zeigten, dass diese unerwünschte Reaktion auf die Bildung von σ-Komplexen zwischen SnCl<sub>4</sub> und Nukleobase zurückzuführen sind<sup>[110]</sup>. Sie sind umso stabiler, je basischer die beteiligte Nukleobase ist.

Sie fanden als neue Lewissäuren verschiedene Trimethylsilylderivate wie Trimetylsilyltriflat oder -perchlorat, mit denen bedeutsam höhere Ausbeuten erreicht werden konnten<sup>[107][108][109]</sup>. Der Grund hierfür liegt in ihrer besseren Selektivität: sie besitzen eine geringere Lewis-Acidität als z.B. SnCl<sub>4</sub>, die aber genau ausreicht, um die für die Nucleosid-Synthese notwendigen Furanose-Kationen zu erzeugen. Der Vorteil liegt darin, dass sie aufgrund ihrer niedrigeren Acidität eine geringere Tendenz zur Ausbildung von  $\sigma$ -Komplexen mit den silylierten Nukleobasen besitzen<sup>[109]</sup>. Damit kommt es seltener zu oben genannter Nebenreaktion, ausserdem verlaufen die Umsetzungen schneller.

Durch die erhöhte Selektivität der Trimethylsilyl-Katalysatoren kann für eine Umsetzung sogar ein Gemisch aus Furanosiden und Pyranosiden eingesetzt werden. Denn aus dem Gleichgewicht reagieren nur die Furanoside, die Überführung von Pyranosiden in ihre Kationen würde deutlich stärkere Lewis-Säuren erfordern<sup>[34]</sup> (ein Vorteil, der in dieser Arbeit allerdings nicht genutzt wurde, da nur mit eindeutig getrennten Isomeren gearbeitet wurde).

Ein weiterer Fortschritt der Trimethylsilylkatalysatoren ist, dass bei der Aufarbeitung im Gegensatz zu Reaktionen mit SnCl<sub>4</sub> keine schwer trennbaren Emulsionen entstehen.

Als optimales Lösemittel für diese Reaktion hat sich aufgrund der Polarität, des Lösevermögens und des Siedepunktes Acetonitril erwiesen<sup>[107]</sup>.

Die Nukleobasen werden entsprechend Wittenburg<sup>[115]</sup> zunächst mit 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) unter Zusatz katalytischer Mengen Ammoniumsulfat silyliert, da das protonierte N-1 nicht reagieren würde. Als Ausgangsverbindung haben sich auf Seiten der Kohlenhydrate peracetylierte Verbindungen etabliert. Die Acidität von Trimethylsilyltriflat reicht aber glücklicherweise aus, um auch Alkylfuranoside in die entsprechenden Kationen zu überführen<sup>[35][99][110]</sup>, so dass auch Methylfuranoside als Edukte taugen. Allerdings muss wegen ihrer geringeren Reaktivität mit etwas schlechteren Ausbeuten gerechnet werden, die in der Regel bei insgesamt maximal 60 % liegen<sup>[83][108]</sup>. Da Volpini et al. berichten, dass eine solche Reaktion mit  $\alpha$ -Methylfuranosiden gelingt, bei der entsprechenden  $\beta$ -Verbindung dagegen die Methoxygruppe auf diese Weise nicht abgespalten werden kann<sup>[106]</sup>, wurde zunächst nur **92a** umgesetzt.

Die Anomerie der Produkte wird hiervon selbstverständlich nicht beeinflusst, da zunächst das elektrophile Zucker-Kation **119** entsteht (siehe *Abbildung 47*).





Das Verhältnis  $\alpha$ : $\beta$  ist bei 2-Desoxyfuranosiden schwer vorhersagbar, bei 2-Oxyribofuranosiden erzielt man je nach Substituent in der 2-Position mehr oder weniger selektiv Überschüsse an  $\beta$ -Nucleosid. Während einige Substituenten lediglich einen sterischen Einfluss ausüben können, zeigen andere, wie z.B. Benzoylschutzgruppen, durch Bildung eines 1,2-Acyloxoniumions einen stabilisierenden Einfluss auf das Kation. Durch dessen Ausbildung kann der Angriff der silylierten Nukleobase nur von oben erfolgen, so dass ausschliesslich  $\beta$ -Nucleoside entstehen.

Bei der Reaktion von **92a** entstanden die Anomere in einem Verhältnis  $\alpha$ : $\beta$  von 10:1. Wahrscheinlich spielen sterische Gegebenheiten die Hauptrolle, ein Angriff der voluminösen Nukleobase von oben (Variante **b** in *Abbildung 47*) wird durch die Thioverbrückung behindert. Die Frage der Anomerie konnte erneut durch NOESY-Untersuchungen geklärt werden. Im NOESY von **120a** zeigt sich deutlich eine Kopplung zwischen den Protonen H-6 und H-4', ausserdem zwischen H-1' und den beiden H-5'<sub>a</sub> und H-5'<sub>b</sub> Protonen. Entsprechende Signale sind im NOESY-Spektrum von **120b** nicht zu finden.

Ausserdem gelang es, eine Röntgenstrukturanalyse von **120a** aufzunehmen (siehe *Abbildung 48*).



Abbildung 48: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **120a**  Neben den [2.2.1]-Nucleosiden **120a** und **120b** wurde auch ein [3.2.0]-Nucleosid hergestellt. Erwartungsgemäss ist hierbei der Angriff der Nukleobase von oben, welcher zum  $\beta$ -Anomer führen würde, durch die Thioetherbrücke an der 2-Position noch stärker behindert. Es wurde dementsprechend bei der Umsetzung von **14a** kein  $\beta$ -Nucleosid erhalten (siehe *Abbildung 49*).



#### Abbildung 49

Die Ausbeute am  $\alpha$ -Produkt **96a** betrug 54 %, auch hier konnte die  $\alpha$ -Anomerie durch NOESY-Messungen nachgewiesen werden. Das H-6 der Base koppelt mit den Kohlenhydratprotonen H-2', H-3' und H-4', welche alle unterhalb der Ringebene des Zuckers stehen. Leider konnten von dieser Verbindung keine Kristalle erzeugt werden, mit denen eine röntgenspektroskopische Untersuchung möglich gewesen wäre. Da die Oxide, insbesondere die Sulfone, eher zur Bildung von Kristallen neigen, wurde **96a** mit p-Chlorperbenzoesäure oxidiert. Trotz deutlichen Überschusses an Oxidationsmittel wurde in 74 %iger Ausbeute äusserst selektiv lediglich das (*S*)-Sulfoxid **97a** erhalten (siehe 2.3.1.3 und 2.3.1.4), welches leider ebenfalls nicht kristallisierte. Die Glycosylierung mit N-1 der Nukleobase Thymin wurde für alle synthetisierten Nucleoside mittels UV-Spektroskopie bestätigt. Die maximale Absorption bei etwa

266 nm ist ein sicheres Indiz für eine Kopplung an N-1<sup>[16]</sup>.
# 2.3.4. Reduktion der Azide

Zwar sind auch die Azide in Hinblick auf eventuelle physiologische Wirksamkeiten potentiell durchaus interessante Verbindungen (vergleiche 1.), jedoch sind in der Natur die Aminozucker verbreitet. Die hergestellten Verbindungen sollten deshalb zu den entsprechenden Aminen reduzierbar sein, was an drei verschiedenen Bicyclen exemplarisch durchgeführt wurde.

Für die Reduktion von Aziden zu Aminen steht eine breite Palette an Reagenzien zur Verfügung<sup>[42]</sup>. Es handelt sich hierbei um die häufigste präparative Anwendung der Azide, sie ist als unproblematisch zu bezeichnen. Bei der Reduktion bleibt die Konfiguration der Verbindung erhalten.

Die gebräuchlichsten Reduktionsmittel sind Hydride<sup>[79]</sup> (speziell Lithiumalanat). Sie benötigen aber lange Reaktionszeiten und reduzieren recht unspezifisch, was die Anwendung auf die hergestellten bicyclischen Sulfoxide und Sulfone ausschließt. Zahlreiche katalytische Systeme wurden entwickelt<sup>[36][39]</sup>, welche zu schnelleren und selektiveren Umsetzungen führen. Auch die häufig verwendete katalytische Hydrierung, die zwar deutlich selektiver als die Reduktion mit Lithiumalanat verläuft, würde die oxidierten Schwefelverbindungen reduzieren.



Abbildung 50

Äußerst chemoselektiv an organischen Aziden und trotzdem mit guten Ausbeuten um 60 – 90 % verlaufen dagegen Reduktionen mit Phosphornukleophilen<sup>[71][91][103]</sup>. Selbst Nucleoside können eingesetzt werden<sup>[67]</sup>. Es bildet sich zunächst über einen Azid-Phosphan-Komplex<sup>[55]</sup> in einer Staudinger-Reaktion ein Iminophosphoran (**122a**), das schließlich ohne weitere Aufarbeitung zum Amin hydrolisiert werden kann (*Abbildung 50*). Wird das Iminophosphoran nicht wässrig, sondern mit Essigsäureanhydrid gespalten, sind die entsprechenden N-Acetylverbindungen leicht zugänglich<sup>[38][67]</sup>.

Es wurden beispielhaft drei verschiedene Azido-Bicyclen reduziert, die Ausbeuten liegen jeweils um die 60 % (siehe *Tabelle 9*).

Edukt	Ausbeute	Produkt	<sup>1</sup> H-NMR (NH <sub>2</sub> )
N <sub>3</sub> S OMe 14a	64%	NH <sub>2</sub> S OMe 123a	1.48 ppm
93a	64%	O SH <sub>2</sub> N OMe 124a	1.68 ppm
O O S O Me 105a	69%	O SH <sub>2</sub> N OMe 104a	2.02 ppm

Tabelle 9: Ausbeuten der Reduktionen der Azide und chemische Verschiebung [ $\delta$  in ppm] der Aminoprotonen im <sup>1</sup>H-NMR

Das Fehlen der charakteristischen Azidbande im IR-Spektrum (bei ca. 2100 cm<sup>-1</sup>) und das Auftreten von Aminbanden (bei ca. 3300 – 3400 cm<sup>-1</sup>) deuten auf einen erfolgreichen Reaktionsverlauf.

Die Tatsache, dass es sich um des freie Amin und nicht das Hydrochlorid handelt, kann man dem <sup>1</sup>H-NMR entnehmen. Protonierte  $NH_3^+$ -Gruppen besitzen eine chemische Verschiebung von ca. 6.6 – 8.7 ppm<sup>[44]</sup>, die gemessenen Werte (siehe *Tabelle 9*) liegen dagegen genau im Bereich der freien  $NH_2$ -Gruppen, die typischerweise zwischen 1 und 3 ppm zu finden sind<sup>[44]</sup>.

# 2.4. Struktur der Bicyclen

#### 2.4.1. Konformation von Furanosen

Furanoseringe liegen aufgrund der tetraedrischen Anordnung der vier an einen gesättigten Kohlenstoff gebundenen Atome nicht planar vor. Im flachen Pentagon müsste der Bindungswinkel zwischen den Kohlenstoffatomen 108° betragen, im Tetraeder liegt er aber bei 109°28'. So liegen alle natürlichen Ribose-, Desoxyriboseund alle anderen Furanoseringe in einer leicht verbogenen Form vor. Hierbei ragen ein oder zwei Atome aus der Ebene der restlichen Ringatome heraus. Man unterscheidet envelope-(E)-Konformationen, bei denen ein Kohlenstoff in Richtung des C-5-Atoms nach oben (endo) oder in Gegenrichtung des C-5-Atoms nach unten (exo) aus der Ebene ragen von twisted-(T)-Konformationen, bei denen ein Atom nach oben und eines nach unten zeigt<sup>[6][7]</sup>. Auch die Wechselwirkungen zwischen den Substituenten sind auf diese Weise geringer. Theoretisch sind 20 verschiedene derartiger Konformationen möglich, die Energieunterschiede zwischen ihnen sind sehr klein und abhängig von den Substituenten, dem Gauche- und dem Anomeren Effekt<sup>[72]</sup>. Die Furanoseringe können sich deshalb leicht in die verschieden Konformationen umwandeln; dieses Vorliegen in verschiedenen Konformationen wird als Pseudorotation bezeichnet.

Bekanntestes und am besten untersuchtes Beispiel sind selbstverständlich die Nukleinsäuren. In Nucleosiden und Nukleotiden ist C2'-endo die häufigste Konformation. Man unterscheidet verschiedene DNA-Typen nach der Konformation Ihres Desoxyribosegerüstes:

- B-DNA ("normale" DNA): C2'-endo (= <sup>2</sup>E)
- A-DNA: C3'-endo (=  ${}^{3}E$ )
- Z-DNA: Purine: C3'-endo (=<sup>3</sup>E), Pyrimidine: C2'-endo (= <sup>2</sup>E)
- RNA: C3'-endo (=  ${}^{3}E$ )

Die endo-Atome liegen etwa 0.05 nm ausserhalb der Ringebenen. Bei den Desoxynukleinsäuren mit C3'-endo Konformation hat dies für die Struktur der Doppelhelices dramatische Folgen, denn an den 3'-Hydroxygruppen sind die einzelnen Ribosebzw. Desoxyribose-Einheiten über Phosphodiesterbindungen mit der 5'-Hydroxygruppe des nächsten Nucleosids verbunden. Dies verursacht bei den C3'- endo-Formen eine Neigung der Basenpaare um 19° zur Helixachse gegenüber der Senkrechten.

Diese Flexibilität, durch die bei kleinstem Energieaufwand derart weitreichende Konsequenzen letztlich auch für die biologische Funktion des gesamten DNA-Moleküls resultieren, waren eventuell ein Grund für die Selektion der Furanosen gegenüber den in der Natur ansonsten viel häufiger vertretenen Pyranosen als Bausteine für die Nukleinsäuren<sup>[96]</sup>.

Von den in dieser Arbeit hergestellten bicyclischen Systemen wurde erwartet, dass es sich im Vergleich zu den monocyclischen Furanosiden um starrere Gebilde handelt. Dies sollte insbesondere für die [2.2.1]-Bicyclen gelten, bei denen die Thioetherbrücke (bzw. Sulfoxid- oder Sulfonbrücke) das C-5 und C-2-Kohlenstoffatom verbindet.

Die Strukturen der hergestellten bicyclischen Thiozucker wurden quantenmechanisch berechnet. Von allen Bicyclen, bei denen es gelang, geeignete Kristalle zu erzeugen, wurden außerdem Röntgenkristallstrukturen aufgenommen und mit den berechneten Daten verglichen.

# 2.4.2. Theorie der quantenmechanischen Berechnungen

Die Struktur eines Moleküls, also die energetisch günstigste Anordnung seiner Atome, lässt sich mit Hilfe verschiedener mehr oder weniger geeigneter Methoden theoretisch berechnen. Sie lassen sich grundsätzlich in zwei verschiedene Verfahrensarten einteilen: in die molekülmechanischen und in die quantentheoretischen Methoden.

Die molekülmechanischen Methoden basieren auf den Gesetzen der klassischen Physik. Hierbei wird das Molekül als aus seinen Atomen, die durch Bindungsabstände, Bindungswinkel und Diederwinkel miteinander verbunden sind, bestehend angesehen. Die Energie eines Moleküls ergibt sich aus der Summe aller Bindungsabstandsterme, Bindungswinkelterme, Dieederwinkelterme sowie aus allen Wechselwirkungen für nicht gebundene Atome. Die verschiedenen molekülmechanistischen Methoden unterscheiden sich in diesen angewendeten Termen sowie in den in jedem einzelnen Energieterm enthaltenen empirisch ermittelten Parametern, beides wird als Kraftfeld bezeichnet. Molekülmechanische Berechnungen benötigen im Vergleich zu quantenmechanischen deutlich weniger Rechenzeit und wurden in dieser Arbeit zur Voroptimierung der Geometrien benutzt. Als gut geeignet hierfür erwies sich die *sybyl force field*-Methode, die im verwendeten Programm *Spartan* integriert ist.

Für anspruchsvollere Berechnungen müssen allerdings quantenmechanische Modelle herangezogen werden. Da die Schrödinger-Gleichung für komplexe Moleküle nicht exakt gelöst werden kann, wurden verschiedene mathematische Näherungsverfahren entwickelt. Die verschiedenen Methoden lassen sich nach der Art dieser Näherung in Klassen einteilen.

Die *semi-empirischen* Modelle vereinfachen die Schrödinger-Gleichung, indem sie nur die Valenzelektronen berücksichtigen und verwenden außerdem experimentell gewonnene Daten.

Das andere Extrem sind die *ab initio*-Methoden, denen ausschließlich quantenmechanische Berechnungen (mit entsprechendem Rechenaufwand) ohne Berücksichtigung experimenteller Daten zugrunde liegen. Eine ab initio Methode ist die *Hartree-Fock (HF)-Näherung*, bei ihr wird das Molekülorbital als Linearkombination einzelner Atomorbitale formuliert (LCAO-Methode). Hierbei wird allerdings die Korrelation der Bewegung eines Elektrons mit der Bewegung aller anderen Elektronen vernachlässigt.

Ein zwischen den beiden Extremen *semi-empirisch* und *ab initio* liegender Ansatz ist die *Dichtefunktionaltheorie (DFT)*, die trotz deutlich geringeren Aufwandes mit den *ab initio*-Methoden vergleichbare Ergebnisse hervorbringt. In *DFT*-Rechnungen werden die Wellenfunktionen der Elektronen in der Schrödinger-Gleichung durch die sehr viel einfacher beschreibbare Elektronendichte ersetzt. Die elektronische Gesamtenergie lässt sich hierbei als Summe aus der kinetischen Energie, der potentiellen Energie der Kern-Elektron-Wechselwirkung und der Kern-Kern-Abstoßung, der Elektron-Elektron-Wechselwirkung sowie der sogenannten Austausch-Korrelations-Energie (dies ist die Austauschenergie aus der Antisymmetrie der Wellenfunktionen sowie die bei der *HF*-Näherung bereits erwähnte dynamische Korrelation der Bewegung individueller Elektronen) beschreiben. Durch eine Kombination aus *HF*- und *DFT*-Rechnungen lässt sich ein Hybrid-Funktional erstellen, das den Austausch-Korrelationsterm ersetzt und somit die Vorteile beider Näherungen zusammenbringt. Ein solches Dichtefunktional-Hybrid stellt das in dieser Arbeit verwendete *pBP*-Funktional dar.

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms *Spartan* durchgeführt. Ausgehend von den mit molekülmechanischen Methoden berechneten Startgeometrien wurden die aufwendigeren quantenmechanischen Berechnungen durchgeführt. Die Ergebnisse werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

# 2.4.3. Struktur der [2.2.1]-Bicyclen

Die [2.2.1]-Bicyclen enthalten sowohl ein Thiolan- als auch einen Furan-System. Die Berechnungen ergaben, dass diese beiden Fünfringe jeweils abgeknickt mit einer gemeinsamen Ebene, die von den Kohlenstoffatomen C-2, C-3 und C-4 gebildet wird, vorliegen.



Abbildung 51: Schematische Darstellung der Struktur der [2.2.1]-Bicyclen. Rechts der Blick von "vorne" auf das Molekül mit den drei Winkeln  $\varphi$ ,  $\lambda$  und  $\kappa$  zwischen den drei "Flügeln" des bicyclischen Systems

Ein Vergleich aller berechneten Strukturen zeigt, dass man die beiden verbleibenden "Flügel", die im Thiolan durch die Atome C-2, S, C-5, C-4 und im Furan durch die Atome C-2, C-1, O, C-4 aufgespannt werden, ebenfalls jeweils als unverdrillte Ebene ansehen kann. Abweichungen hiervon sind minimal und kaum auszumachen. Die vier Atome der genannten Verbrückungen liegen bei allen untersuchten Systemen also jeweils annähernd in einer Ebene. Von Interesse sind nun die Winkel, die zwischen diesen genannten drei Flügeln liegen):  $\varphi$  (C1-C2-C3),  $\lambda$  (C1-C2-S) und  $\kappa$  (C3-C2-S). Die Winkel  $\varphi$  und  $\lambda$  sollten durch die Anomerie beeinflusst werden, anderer-

Molekül	φ	к	λ
14a	130,01	119,17	110,82
123a	128,34	119,68	111,98
96a	128,76	120,91	110,32
15a	130,46	119,30	110,24
108a	130,32	119,22	110,45
109a	125,87	123,37	110,77
110a	131,68	120,26	108,06
14b	125,81	118,93	115,27
96b	124,26	120,74	115,00
15b	125,82	120,79	113,39
108b	129,26	114,87	115,87
109b	128,41	120,35	111,24
110b	125,16	120,45	114,39

Tabelle 10: Winkel  $\varphi$ ,  $\lambda$  und  $\kappa$  aller berechneten [2.2.1]-Bicyclen



Abbildung 52: Graphische Darstellung der berechneten Winkel  $\varphi$ ,  $\lambda$  und  $\kappa$  aus Tabelle 10 (links  $\alpha$ -, rechts  $\beta$ -Anomere).

Seits sind Effekte auf  $\kappa$  und  $\lambda$  durch die Anwesenheit von Sauerstoffatomen am Schwefel in den Sulfoxiden und Sulfonen zu erwarten. Von besonderem

Interesse wären Aussagen über die Position des einen Sauerstoffatoms in den Sulfoxiden.

Wie man den Werten in *Tabelle 10* und der *Abbildung 52* entnehmen kann, lassen sich einige allgemeine Tendenzen ausmachen. Der Wert des Winkels  $\varphi$  liegt zwischen 124° und 132° und ist damit stets der größte aller drei Winkel (die in der Summe ja 360° Grad ergeben müssen). Der kleinste Winkel ist immer  $\lambda$  (eine Ausnahme stellt lediglich **108b** dar), der zwischen 108° und 116° schwankt. Erwartungsgemäß ist der Winkel  $\varphi$  bei den  $\alpha$ -Anomeren größer als bei den  $\beta$ -Anomeren, umgekehrt ist  $\lambda$  bei den  $\beta$ -Anomeren größer als bei den  $\alpha$ -Anomeren.

Insgesamt ist bei den  $\alpha$ -Anomeren  $\phi$  also besonders groß und  $\lambda$  besonders klein, hervorgerufen durch die räumliche Beanspruchung des Substituenten an der anomeren Position, der je nach Lage eine größere Abstoßung des benachbarten Molekülteils bewirkt.

Die Werte für  $\kappa$  liegen sehr konstant zwischen 119° und 121°, lediglich die Winkel für die Sulfoxide **109a** und **108b** fallen (jeweils in anderer Richtung) etwas aus diesem Rahmen heraus. Dies lässt sich mit der unterschiedlichen Position der Sulfoxid-Sauerstoffatome erklären: In **108b** steht der Sauerstoff auf der Seite des Furanringes und führt so zu einer Vergrößerung des entsprechenden Winkels  $\lambda$  zwischen diesen beiden "Flügeln". Zwangsläufig ist in diesem Falle  $\kappa$  kleiner als bei nicht oxidierten Thiolanen. In **109a** zeigt der Sulfoxid-Sauerstoff vom Furan weg und verursacht erwartungsgemäß einen größeren Winkel  $\kappa$ . Ein Einfluss der Anomerie auf  $\kappa$  lässt sich nicht feststellen.

Insgesamt gibt es keine besonders großen Unterschiede in der Molekülgeometrie bezüglich der hier betrachteten Lage der Verbrückungen zueinander. Es liegen bei allen hergestellten [2.2.1]-Bicyclen ausschliesslich C3-exo-(<sub>3</sub>E)-Konformationen vor. Dieses bicyclische System ist somit als recht starr zu bezeichnen, eine wichtige Vorraussetzung für die Möglichkeit, stereoselektive Reaktionen mit diesen Verbindungen durchzuführen.

76

## 2.4.4. Struktur der [3.2.0]-Bicyclen

Eine genauere Betrachtung der berechneten Strukturen der Thietan-Systeme ergab, dass es vier mögliche prinzipielle Anordnungen (Konformationen) des Fünfringes gibt. Im Unterschied zu der von Altona et al.<sup>[7]</sup> vorgeschlagenen Vorgehensweise wird hier die von den beiden Brückenköpfen C-3 und C-4 sowie dem Kohlenstoffatom C-1 gebildete Ebene als Grundlage für die Betrachtungen gewählt. Ausgehend von dieser Ebene lassen sich die Winkel zu den übrigen Ringatomen O und C-2 einfach berechnen.

Aus der Ebene der erwähnten drei Ringatome (C-3, C-4, C-1) ragen der Sauerstoff und das C-2-Kohlenstoffatom nach oben oder unten heraus. Hieraus ergeben sich die vier in *Abbildung 53* dargestellten verschiedenen möglichen Konformationen. Bei den meisten [3.2.0]-Systemen liegen beide genannten Atome oberhalb dieser Ebene. Dieses scheint die bevorzugte, energetisch günstigste Anordnung zu sein (siehe Struktur IV in *Abbildung 53* sowie *Tabelle 11*).







Abbildung 53: Schematische Darstellung der vier beobachteten Konformationen I - IV bei den berechneten [3.2.0]-Bicyclen

Molekül	Schwefel	Subst. an C2	Winkel zum C2	Winkel zum O	ТҮР
93a	S	Azid	-1,61	-26,89	l
87a	O=S=O	deoxy	-4,76	-27,83	I
124a	S	NH2	-20,25	-5,80	I
125a	S=O	Azid	-21,07	-5,34	I
80b	S	ОН	-21,26	-3,54	I
104a	S=O	NH2	-22,31	-11,86	I
100a	O=S	ОН	18,94	-1,05	II
99a	O=S	OBs	17,61	-1,85	II
105a	O=S	Azid	12,17	-4,47	II
120b	S	deoxy	-21,77	2,06	III
129a	O=S	NH2	18,71	2,38	IV
82a	O=S=O	ОН	18,01	17,34	IV
80a	S	ОН	17,92	2,92	IV
120a	S	deoxy	17,13	10,69	IV
101a	O=S	deoxy	16,90	1,42	IV
100b	O=S	ОН	16,26	18,08	IV
106a	S=O	ОН	16,02	7,21	IV
92a	S	deoxy	16,00	4,52	IV
83a	O=S=O	OPTF	15,48	4,62	IV
111a	O=S=O	OMe	15,17	10,31	IV
101b	O=S	deoxy	15,15	12,39	IV
98a	S=O	OBs	14,07	11,42	IV
107a	S=O	deoxy	13,40	9,46	IV
128b	O=S	OMe	13,34	14,44	IV
99b	O=S	OBs	12,89	13,91	IV
76b	S	OTs	10,07	19,14	IV
94b	S	OBs	9,96	18,56	IV
92b	S	deoxy	9,00	21,26	IV
82b	O=S=O	ОН	8,49	26,18	IV
127b	O=S=O	OBs	8,19	21,58	IV
98b	S=O	OBs	6,11	23,23	IV
106b	S=O	ОН	4,35	23,81	IV
103b	S=O	OMe	2,56	26,07	IV
107b	S=O	deoxy	1,95	27,22	IV
87b	O=S=O	deoxy	0,04	15,65	IV

Tabelle 11: Übersicht über die Winkel, um die die C2- und Sauerstoffatome aus der Ebene (C3, C4, C1) herausragen (negativer Winkel = Atom liegt unterhalb; positiver Winkel = Atom liegt oberhalb der Ebene C3-C4-C1)

Die Einteilung in diese vier Typen ist zwar sehr grob, eine weitere Verfeinerung z.B. nach Größe des Winkels bringt aber keine weiteren Erkenntnisse. Die Werte schwanken recht erheblich, Gesetzmäßigkeiten sind keine, höchstens einigeTendenzen auszumachen, die sich durch sterische und elektronische Gegebenheiten erklären lassen.

- Von den 35 verschiedenen hergestellten bzw. hier berechneten [3.2.0]-Bicyclen liegen nur vier Moleküle in einer twisted-Konformation vor: die beiden genannten Atome liegen nicht auf der gleichen Seite, das heißt eins liegt oberhalb und eins unterhalb der von den übrigen drei Kohlenstoffen gebildeten Ebene (Struktur II und III in *Abbildung 53*).
- Deutlich sind die Winkel zum Kohlenstoffatom C-2 bei den α-anomeren Verbindungen größer als bei den β-Anomeren (bzw. positiv statt negativ). Dies ist aus sterischen Gesichtspunkten auch zu erwarten. Ein Substituent in β-Stellung sollte einem großen positiven Wert für diesen Winkel eher im Wege stehen. Im Extremfall wie bei den Nucleosiden **120a** und **120b**, die mit der Nucleobase einen sehr sperrigen Substituenten an dieser Position tragen, ist dies besonders gut auszumachen.
- Gleiches gilt f
  ür Einfl
  üsse des Sauerstoffes am Schwefel bei den oxidierten Bicyclen. Zeigt bei den Sulfoxiden der Sauerstoff in Richtung des Furanringes, sind die Winkel zum C-2 eher klein oder gar negativ (C-2 liegt also nur wenig oberhalb des Furanringes bzw. unterhalb).
- Dies trifft allerdings nicht auf den Wert f
  ür den Winkel zum Ringsauerstoff zu. Im Gegenteil, liegen hierf
  ür sogar bei solchen Sulfoxiden die h
  öchsten Werte vor. Dies ließe sich dadurch erkl
  ären, dass der Sulfoxid-Sauerstoff eher zum C-2 als zum Ringsauerstoff zeigt. Da der Winkel zwischen diesen beiden Atomen nicht beliebig sein kann, f
  ührt eine "Herabsenkung" des C-2 automatisch zu einer "Anhebung" des Ringsauerstoffes (siehe leicht 
  übertriebene Darstellung in Abbildung 54).



Abbildung 54: Übertriebene Darstellung des Effektes des Sulfoxidsauerstoffes

 Liegt ein Substituent an der 2-Position vor, der oberhalb der Ringebene steht, liegen sowohl C-2 als auch der Sauerstoff unterhalb der Ringebene (nur eine Ausnahme). Besonders deutlich wird dies bei den sterisch anspruchsvollen Aziden (93a, 105a, 125a).

## In Abbildung 55 und

Abbildung **56** sind die Winkel zwischen der Ebene (C3,C4,C1) und den beiden übrigen Ringatomen C2 und O aus *Tabelle 11* graphisch dargestellt.



*Abbildung 55*: Graphische Darstellung der Werte aus *Tabelle 11* für die α-Anomeren



Abbildung 56: Graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 11 für die  $\beta$ -Anomeren

# 2.4.5. Vergleich der Ergebnisse der Rechnungen mit gemessenen Röntgenstrukturen

Für die Moleküle, bei denen geeignete Kristalle für die Röntgenspektroskopie erzeugt werden konnten, lassen sich die so gemessenen Strukturen direkt mit den Resultaten der DFT-Rechnungen vergleichen. An dieser Stelle sollen nur die Winkel miteinander verglichen werden, die auch in den vorherigen Kapiteln von Interesse waren. Wie die folgenden Tabellen zeigen, sind die Ergebnisse der DFT-Berechnungen häufig erfreulich nahe an den gemessenen Werten aus der Röntgenspektroskopie. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Berechnungen nur isolierte, einzelne Moleküle berücksichtigen, ohne Wechselwirkungen mit benachbarten Molekülen des Kristallgitters einzubeziehen.

Abweichungen liegen in der Regel innerhalb von wenigen Grad, teilweise stimmen sogar nur die Kommastellen nicht überein. Da selbst die Ergebnisse der Röntgenstrukturmessungen um bis zu 2 Grad schwanken können (festgestellt beim doppelten Vermessen des selben Moleküls), ist dieses Ergebnis akzeptabel. Eine Ausnahme stellt der Vergleich der Werte für **82a** dar, bei dem die Werte absolut nicht zusammenpassen, teilweise sogar verschiedene Vorzeichen besitzen.

Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid-(S)-S-oxid
 (108a)



Abbildung 57: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **108a** 

Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio- $\alpha$ -D-lyxofuranosid-S-dioxid (110a)



Abbildung 58: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von 110a

Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-S-dioxid • (110b)

Winkel [°]	DFT	Roe	021
(H1,C1,C2,H2)	53.74	52.46	N31 C4
(H2,C2,C3,H3)	-67.06	-71.48	
(C4,C3,C2,C1)	-54.84	-54.83	
(C4,C3,C2,S)	59.55	58.41	
			N33

Abbildung 59: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von 110b

ν́c΄



• Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-ribofuranosid-S-dioxid (87a):

Abbildung 60: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **87a** 

• Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-ribofuranosid-S-dioxid (**87b**):

Winkel [°]	DFT	Roe
(H1,C1,C2,H2)	-3.73	-20.76
(H2,C2,C3,H3)	10.45	21.16
(H1,C1,C2,H2')	115.19	103.59
(H2',C2,C3,H3)	-110.18	-110.27
(C3,C4,C1,O1)	15.65	22.66
(C3,C4,C1,C2)	0.04	6.16



C11

011

Abbildung 61: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **87b** 

Methyl-3,5-anhydro-2-O-benzolsulfonyl-3-thio-β-D-xylofuranosid-(*R*)-S-oxid
 (99b):

Winkel [°]	DFT	Roe
(H1,C1,C2,H2')	99.00	99.77
(H2',C2,C3,H3)	-98.90	-98.35
(C3,C4,C1,O1)	23.23	25.78
(C4,C3,C2,S)	6.11	0.80



Abbildung 62: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **99b** 

• Methyl-3,5-anhydro-3-thio-α-D-xylofuranosid-S-dioxid (**82a**):

Winkel [°]	DFT	Roe
(H1,C1,C2,H2')	-42.50	37.14
(H2',C2,C3,H3)	-83.86	-126.19
(C3,C4,C1,O1)	17.34	-34.53
(C3,C4,C1,C2)	18.01	-9.80



Abbildung 63: ORTEP Plot (Ellipsoide mit 50 %iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit) der Molekularstruktur von **82a** 

## 2.4.6. Vergleich mit NMR-Daten

Bei der Interpretation von NMR-Daten steht man bei Furanosen nicht selten vor der Fragestellung, um welches Anomer es sich bei dem untersuchten Molekül handelt. Im Gegensatz zu Pyranosen, bei denen sich häufig mit recht großer Sicherheit die Konfiguration am anomeren Kohlenstoff mit Hilfe der Kopplungskonstanten J<sup>3</sup><sub>H1,H2</sub> vorhersagen lässt, kann man bei den Furanosen anhand dieses Wertes keine allgemeinen Aussagen machen<sup>[4]</sup>. Der Grund hierfür ist in der Molekülgeometrie zu finden. Während die Pyranosen im Allgemeinen in Sessel- oder Boot-Anordnung vorliegen und sich hierbei die Torsionswinkel zwischen zwei benachbarten Protonen bei unterschiedlichen Substituenten nicht stark voneinander unterscheiden, sind die Verhältnisse in den Furanosen komplizierter. Je nach Kohlenhydrat und Substituenten können andere Ringatome aus der Ebene herausragen, was zu stark schwankenden Winkeln und damit verbundenen Kopplungskonstanten führt (siehe 2.4.1).

Für die in dieser Arbeit angefertigten bicyclischen Thiozucker hatte man sich eine gewisse Stabilität bezüglich der Konformation der Fünfringe erhofft. Wie man Kapitel 2.4.3 entnehmen kann, trifft dies für die [2.2.1]-Bicyclen auch durchaus zu. Allerdings ist die Anzahl der möglichen Geometrien bei den [3.2.0]-Bicyclen schon deutlich größer (siehe 2.4.4). Hinzu kommen eine Vielzahl verschiedener Substituenten mit unterschiedlichen elektronenziehenden und sterischen Eigenschaften, was jeweils Auswirkungen auf den Torsionswinkel und die Kopplungskonstante hat.

Idealerweise würden diese verschiedenen Winkel und Kopplungskonstanten in einem Zusammenhang stehen, der der Karplus-Beziehung entspräche. Diese gilt aber streng genommen nur für Cyclohexansysteme (also auch für Pyranosen) und erlaubt eine Zuordnung der gemessenen Kopplungskonstanten zu dem entsprechenden Torsionswinkel zwischen den beteiligten Protonen und damit eventuell auch die Zuordnung zu einem bestimmten Anomer.

Während sich das Molekül bei den gemessen Röntgenstrukturen im Kristallverband befindet und bei den Berechnungen lediglich isoliert betrachtet wird, befindet es sich während der NMR-Messungen inmitten von umgebenden Lösemittelmolekülen. Letztere üben selbstverständlich einen Einfluss auf das von ihnen solvatisierte Molekül aus. Zumal es sich bei dem in dieser Arbeit standardmässig für die NMR-Spektroskopie verwendeten Lösemittel um Chloroform oder noch polarere Substanzen handelt. Korrelationen in den Ergebnissen sind deshalb nicht zwangsläufig zu erwarten. Jegliche Gegenüberstellung der Rückschlüsse aus experimentellen NMR-Daten mit denen aus Strukturberechnungen hat deshalb von vornherein unter ständiger Vergegenwärtigung dieser Tatsache zu erfolgen. Es erscheint sogar sehr unwahrscheinlich, dass die Werte der vicinalen Kopplungskonstanten <sup>3</sup>J, die ja stark vom Torsionswinkel der betreffenden Protonen und damit von der gerade vorliegenden Konformation des Furanringes abhängen, durch die direkten oder indirekten Wechselwirkungen mit den Lösemittelmolekülen nicht beeinflusst werden.

Entsprechend konnten für die bicyclischen Verbindungen keine zwingenden Zusammenhänge zwischen den gemessenen Kopplungskonstanten  $J^{3}_{H1,H2}$  und den berechneten Torsionswinkel (H1,H2) festgestellt werden. Lediglich für eine spezielle Gruppe, die  $\alpha$ -Anomeren [3.2.0]-Bicyclen, erhält man eine Kurve, die einer solchen Beziehung ähnelt (*Abbildung 64*).



Abbildung 64:  $J_{H1,H2}$  Kopplungskonstanten der  $\alpha$ -anomeren Thietane [Hz]

Für die anderen hergestellten Gruppen bicyclischer Systeme lässt sich kein vergleichbarer Zusammenhang ausfindig machen. Betrachtet man die gemessenen bzw. berechneten Torsionswinkel und die ermittelten Kopplungskonstanten, so fällt lediglich auf, dass sich bestimmte Winkel bevorzugt einstellen. Dies wird besonders bei den  $\alpha$ -Anomeren deutlich (siehe *Abbildung 65*), bei denen man eine Häufung im Bereich von 30°, 90° und 150° feststellen kann.



Abbildung 65:  $J_{H1,H2}$  Kopplungskonstanten der  $\alpha$ -anomeren Bicyclen [Hz]

Bei den entsprechenden  $\beta$ -Anomeren lässt sich derartiges nicht in der gleichen Deutlichkeit beobachten (siehe *Abbildung 66*).



Abbildung 66:  $J_{H1,H2}$  Kopplungskonstanten der  $\beta$ -anomeren Bicyclen [Hz]

# 3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten aus einfachen Kohlenhydraten wie D-Ribose oder D-Xylose eine möglichst große Vielfalt von bicyclischen Azidothiozuckern mit Thiolanoder Thietanstruktur hergestellt werden. Diese Bicyclen sollten zu den diastereomeren Sulfoxiden und zum Sulfon oxidiert werden, mit denen stereoselektive Kopplungsreaktionen nach Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zum Schwefel durchgeführt werden sollten.

Ausserdem sind die bicyclischen Thiozucker durchaus von pharmakologischem Interesse, vor allem wenn sie durch Kopplung an eine Nukleobase als Nucleosid vorliegen. Dies gilt insbesondere für die Azido- und Aminoderivate.

Es wurden zwölf verschiedene bicyclische Azidothioverbindungen hergestellt, und zwar die Thioether 14a, 14b und 93a, die Sulfoxide 105a, 108a, 108b, 109a und 109b, die Sulfone 110a und 110b sowie die Nucleoside 96a und 97a.

Hauptsächlich handelt es sich um 3-Azidoverbindungen, da eine Einführung von Azid in der 2-Position aufgrund der deutlich geringeren Reaktivität gegenüber der 3-Position erschwert ist. Das  $\beta$ -Anomer **93b** mit all-cis-Konfiguration war deshalb mit den hier beschriebenen Synthesen überhaupt nicht herstellbar.

Neben dem klassischen Weg über die entsprechenden Epoxide, die sich sehr effektiv mit anoganischen Aziden umsetzen lassen, aber nur unter grossem Aufwand herzustellen sind, konnten einfachere Synthesen für die Zielmoleküle entwickelt werden. Über cyclische Sulfite, Dimesylate oder Tosylate lassen sich die Azidobicyclen in sieben statt elf Stufen mit guten Ausbeuten herstellen.

Die Einführung des Schwefels erfolgt über eine bewährte Thio-Variante der Mitsunobu-Reaktion, die äusserst stereo- und regioselektiv gestaltet werden kann.

Einfache Bicyclen, die keine Azidogruppen enthalten, können dank der Selektivität der Mitsunobu-Reaktion in vier Stufen hergestellt werden. Dies wurde für diverse weitere Systeme durchgeführt, unter anderem für die Herstellung der 2-Desoxybicyclen 92a, 92b, 107a, 107b, 101a, 101b, 87a und 87b.

Derartige Verbindungen wurden synthetisiert, um grössere Mengen an Testsubstanzen für die vielfältigen Folgestufen zur Verfügung zu haben. Alle bicyclischen Verbindungen wurden anomerenrein getrennt, Reaktionen mit Bicyclen wurden grundsätzlich nicht mit Isomerengemischen durchgeführt.

Für die Oxidation der Bicyclen wurden zwei Standardreaktionen gefunden, mit denen je nach Bedarf Sulfoxide (mit Wasserstoffperoxid) oder Sulfone beziehungsweise durch Einsatz entsprechender molarer Mengen ein Gemisch von allen dreien Oxidationsprodukten, also den zwei diastereomeren Sulfoxiden und dem Sulfon (mit m-Chlorperbenzoesäure) erhalten werden können.

Mit den Bicyclen und Ihren Oxiden wurden weitere Reaktionen durchgeführt. Der Zugang zu Aminozuckern wie **104a**, **123a** und **124a** wurde durch die selektive Reduktion der Azide ermöglicht. Diese Reduktion mit Triphenylphosphin verläuft chemoselektiv an der Azidogruppe, Sulfoxidgruppen werden nicht angegriffen.

Auch die Verknüpfung mit Nukleobasen verlief erfolgreich. Mit dem Azidozucker **14a** wurde das Nucleosid **96a** hergestellt, und der 2-Desoxyzucker **92a** zu den Nucleosiden **120a** und **120b** umgesetzt.

Das 3'-Azidonucleosid 96a wurde ausserdem noch zum Sulfoxid 97a oxidiert.

Den Deprotonierungsreaktionen widersetzten sich die hergestellten Bicyclen allerdings. Der Vierring der Thietane steht zu stark unter Spannung, der Kontakt zu starken Basen wird zur spontanen Ringöffnung genutzt. Bei der Verwendung weniger starker Basen entsteht zwar höchstwahrscheinlich das gewünschte Carbanion, dieses reagiert aber ebenfalls unter Zersetzung oder Eliminierung ab. Einige Hinweise auf Eliminierungen unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 konnten gewonnen werden.

Die Fünfringe der Thiolane stehen naturgemäss weniger unter Spannung, allerdings besteht auch bei ihnen eine starke Zersetzungstendenz unter den Reaktionsbedingungen der Deprotonierung. Bedingt wird dies wohl durch die Nähe des Anions zur Acetalfunktion am C-1, dessen Methoxygruppe sehr leicht abgespalten werden kann.

Durch Verwendung von 2-Desoxybicyclen sollte die Möglichkeit der Eliminierung reduziert werden. Das eingesetzte Carbanion des Sulfons **87b** bewies auch eine gewisse Stabilität, ging aber trotzdem keine Kopplungsreaktion mit einem Elektrophil ein.

Die in dieser Arbeit hergestellten Bicyclen scheinen daher für die Deprotonierungen nicht geeignet. Einer der Vorteile und Gründe, warum man sie sich für derartige Reaktionen aus dem Chiral Pool ausgesucht hatte, nämlich durch die hohe Funktionalität eine reichhaltige Folgechemie zu ermöglichen, verwirklichte sich leider bereits zu einem zu frühen Zeitpunkt.

Die Strukturen der hergestellten Zielmoleküle wurden beim Vorliegen geeigneter Kristalle durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Ausserdem wurden für alle hergestellten bicyclischen Moleküle quantenmechanische Berechnungen durchgeführt und gegebenenfalls mit den Ergebnissen der Röntgenstrukturanalyse verglichen. Berücksichtigt man hierbei, dass Moleküle im Kristallgitter mit all seinen intermolakularen Wechselwirkungen mit isolierten, einzelnen Molekülen verglichen werden, so sind die Ergebnisse größtenteils erfreulich übereinstimmend.

Wie vermutet, konnte ausserdem für die bicyclischen Thiolane eine ausgeprägte Konformationsstabilität festgestellt werden. Durch die bicylische Verbrückung liegen die Furanringe aller untersuchten Thiolane in einer C3-exo-Konformation vor.

Bei den bicyclischen Thietanen dagegen liegen die Furanoseringe in mindestens vier verschiedenen Konformationen vor.

In der Zusammenfassung erwähnte Substanzen:













92a







107b

OMe



101a



123a





ÒМе







124a



Abbildung 67: In der Zusammenfassung erwähnte Substanzen

# 4. Summary

The objective of the present thesis was the synthesis of a large variety of bicyclic azidothiosugars with thiolane or thietane structure, starting from simple carbohydrates such as D-ribose and D-xylose. These bicyclic thiosugars should be oxidized to the corresponding diastereomeric sulfoxides and sulfones, enabling the possibility of stereoselective coupling with electrophiles after deprotonation at the  $\alpha$ -position of the oxidized sulfur.

In addition, the bicyclic thiosugars are of interest from a pharmacological point of view, especially after coupling of azido- and aminoderivatives with nucleobases to nucleosides.

Twelve different bicyclic azidothiocompounds were obtained: the thioethers 14a, 14b and 93a, the sulfoxides 105a, 108a, 108b and 109b, the sulfones 110a and 110b and the nucleosides 96a and 97a.

Because the 3-position in furanosides is much more reactive as compared with the 2position, most of the mentioned target-molecules are 3-azidoderivatives. For this reason and because of it is all-cis-configuration the  $\beta$ -anomeric **93b** could not be synthesized at all with the methods used in this thesis.

Beside the classical route via the epoxides, which give good overall yields but need many reaction steps to be synthesized, more effective syntheses could be developed. The use of cyclic sulfites, dimesylates and tosylates made possible the synthesis of some target bicyclic azidothiosugars in seven instead of eleven reaction steps with satisfying yields.

For the introduction of sulfur, a thio-variant of the Mitsunobu reaction is well-established to give good yields combined with a high stereo- and regioselectivity.

Simple bicyclic thiosugars (without azido groups) can be synthesized much easier in only four steps from the starting compounds because of the selectivity of the Mitsunobu reaction. These products were prepared to make sufficient quantities available for testing purposes for the large number of the following synthesis steps.

Among others, the 2-desoxybicyclic compounds **92a**, **92b**, **107a**, **107b**, **101a**, **101b**, **87a** and **87b** were obtained in only four steps starting from 2-desoxy-D-ribose.

93

The anomers of all bicyclic products were separated. No mixtures of any isomers were used for any reaction of a bicyclic compound.

The oxidation-step was carried out by two standard procedures. The less powerful hydrogen peroxide was used when only sulfoxides were desired. With m-chloroperbencoic acid also the sulfones could be synthesized quickly and in good yields. The ratio of the two diastereomeric sulfoxides and the sulfone can be controlled by the molecular amount of oxidation agent.

Further reactions were carried out with the bicyclic thiosugars. Bicyclic aminothiosugars **104a**, **123a** and **124a** were synthesized by chemoselective reduction of the azido group. This reduction with triphenylphosphine did not influence the sulfoxide group.

Some nucleosides were synthesized with the nucleobase thymine. It's silvlated derivative was added to the azide **14a** resulting in **96a** and to the desoxysugar **92a** to give both anomers **120a** and **120b**.

The 3'-Azidonucleoside 96a was oxidized to give the sulfoxide 97a.

The deprotonation reactions of the bicyclic target molecules were not successful. Under the influence of the strong bases, which has to be used, the thietanes were decomposed spontaneously because of the pronounced strain in the four-membered ring system. Besides decomposition some eliminations have been observed, identified by the resulting double bond between C-2 and C-3.

Also the more stable five-membered thiolane systems tend to decomposition and elimination, especially because of the neighbouring reactive acetalgroup at 1-position.

These side-reactions should be prevented by using 2-desoxybicyclic thiosugars. The used carbanion of sulfone **87b** showed an increased stability but still did not react with the added electrophiles.

The synthesized bicyclic compounds seem to be not suitable for deprotonation reaction and subsequent coupling with an electrophile. One advantage of the carbohydrates, which was one of the reasons why these molecules were chosen from the chiral pool, is the high functionalization which makes a variety of follow-up reaction steps possible. Unfortunately, this follow-up chemistry takes place a little too early.

The structures of the target-molecules were investigated by X-ray structural analyses, if suitable crystals were obtained. In addition, the structures of all synthesized bicyclic products were calculated and compared with the results of the X-ray spectroscopy. If the fact is considered that in the X-ray structures the molecules are under the influence of intermolecular interactions whereas in calculations only single, isolated molecules are treated, the results are in good conformity.

As expected, the bicyclic thiolanes exhibit stable conformations, resulting in a C3exo-conformation for the furane-ring in all investigated thiolanes.

On the other hand, at least four different conformations were found for the bicyclic thietanes.

Compounds mentioned in this summary:











97a



92a







107b



101a







 $\mathbf{C}$ 

 $H_2$ 

87b

ÓMe





123a

104a

124a



Abbildung 68: Compounds mentioned in the summary

# 5. Experimenteller Teil

# 5.1. Allgemeines

# 5.1.1. Geräte und Methoden

## Dünnschichtchromatographie

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Untersuchungen wurden mit Kieselgel auf Aluminiumfolie PF<sub>254</sub> der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte nach folgenden Methoden:

-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: Eintauchen der DC-Folie in 20 % Schwefelsäure in Ethanol und anschliessendes Erhitzen der Folie

-Anisaldehyd: Als Tauchreagenz diente eine Lösung von 4 ml Anisaldehyd, 2 ml konz. Schwefelsäure und 0.5 ml Eisessig in 80 ml Ethanol

-UV : Die Substanzen wurden durch UV-Absorption detektiert.

## Säulenchromatographie

Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel 60 (70-230 mesh) der Firma Merck durchgeführt. Die jeweils benutzten Laufmittelsysteme sind bei den einzelnen Durchführungen angegeben. Die hierfür verwendeten Lösungsmittel wurden vorher am Rotationsverdampfer destilliert.

#### **NMR-Spektroskopie**

Die NMR-Spektren wurden mit den Geräten AMX 400 (<sup>1</sup>H-NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 100.62 MHz) der und DRX 500 (<sup>1</sup>H-NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 126 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben, als interner Standard wurde Tetramethylsilan (0.00 ppm) zugesetzt. Um die Auflösung der <sup>1</sup>H-Spektren zu erhöhen, wurden sie aus den jeweiligen FID-Dateien neu berechnet. Dies geschah mit Hilfe des Programmes WinNMR der Firma Bruker-Franzen.

Zur eindeutigen Zuordnung der Signale wurden in der Regel <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-COSY-, NOESY- sowie <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelte DEPT-Experimente durchgeführt. Die jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind bei den NMR-Daten angegeben.

Folgende Abkürzungen wurden zur Beschreibung der <sup>1</sup>H-Spektren verwendet: s = Singulett, b = verbreitertes Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

#### **IR-Spektroskopie**

Die IR-Spektren wurden an einem Genesis Series FT-IR-Gerät der Firma ATI-Mattson Instruments aufgenommen. Flüssigkeiten und sirupöse Substanzen wurden als Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten aufgenommen, Feststoffe wurden mit Kaliumbromid zu einem KBr-Preßling verarbeitet. Die Angaben der IR-Daten erfolgt in [cm<sup>-1</sup>].

#### **Optische Rotation**

Die Drehwerte wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 341 (Natrium D-Linie, 589 nm, Küvettenlänge 10 cm, Temperatur 20° C) gemessen.

#### Massenspektren

Die El-Massenspektren wurden im Direkteinlaßverfahren mit dem Massenspektrometer der Firma Finnegan, Modell MAT 311 A aufgenommen. Die Elektronenanregungsenergie betrug 70 eV.

#### Elementaranlysen

Die Elementaranalysen wurden von der Mikroanalytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

#### **UV-Spektroskopie**

Die UV-Spektren wurden auf dem UV-Visible Spectrometer Varian Cary 1 E bei 25° C aufgenommen. Die Messungen erfolgten in Quarzglasküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm. Es werden die Wellenlängenmaxima und das Minimum in [nm] angegeben.

#### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Electrothermal Melting Point Apparatus bestimmt. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

#### Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturen wurden auf einem Kappa CCD-Diffraktometer der Firma Nonius am Mineralogisch-Petrographischen Institut der Universität Hamburg gemessen. Eine Verfeinerung der Strukturen erfolgte mit dem Programm SHELXL-97<sup>[90]</sup>. Zur graphischen Bearbeitung der Röntgenstrukturen wurde das Computerprogramm ORTEP benutzt. Die Kristalldaten werden hinterlegt beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), Cambridge, UK. Email: deposit@ccdc.cam.ac.uk

# 5.1.2. Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien stammmen von den Firmen Merck, Sigma-Aldrich und Fluka. Gleiches gilt für die benutzten Lösungsmittel, die je nach Bedarf destilliert oder nach gängigen Labormethoden<sup>[8]</sup> absolutiert wurden. Folgende spezielle Verfahren wurden angewandt:

- DMF : Fraktionierte Destillation mit Wasser und Benzol, anschließend zweite Destillation über Calciumhydrid.

- THF : Mehrtägiges Vortrocknen über Kaliumhydroxid, dann Kochen unter Rückfluß und Destillation über Kalium.

Die Thioessigsäure wurde vor der Benutzung viermal umkondensiert.

# 5.2. Versuchsvorschriften

## 5.2.1. Glycosylierung

Katalytische Mengen bis 0.5 äquiv. Acetylchlorid werden in Methanol (p.a.) gelöst und 20 Minuten gerührt. Dann wird Furanose hinzugegeben, die sich je nach Zucker in einigen Minuten vollständig löst. Es wird bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Anschließend wird die zur Neutralisation notwendige Menge Carbonat (hiervon zunächst etwa 2/3 der erforderlichen Menge in Form von Natriumhydrogencarbonat, der Rest anschließend als Silbercarbonat, wobei ein geringfügiger Überschuss zugesetzt wird) zugegeben. Nach Rühren unter Lichtausschluss wird über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, es verbleibt ein farbloser Sirup, der noch etwas Natriumchlorid enthält. Zur Reinigung wird eine Säulenchromatographie an Kieselgel durchgeführt. Eine kleine Menge der Anomeren wird für die Spektroskopie getrennt.

#### 5.2.1.1. Methyl- $\alpha$ -D-xylofuranosid (34a) und Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (34b):

Ansatz: 25.00 g (166.51 mmol) D-(+)-Xylose 33

6.00 ml (84.08 mmol) Acetylchlorid

500 ml Methanol (p.a.)

6.30 g (75.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

3.03 g (11.00 mmol) Silbercarbonat

Reaktionszeit: 6 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Ethanol 4:1

Ausbeute: 23.33 g (142.09 mmol, 85.3 %) **34a** und **34b** (Lit.: 100 %<sup>[98]</sup>) Im Verhältnis  $\alpha$ : $\beta \sim 1$ : 1 (laut <sup>1</sup>H-NMR)



Farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.34 (Aceton/Ethylacetat 2:1)

34a

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS), δ[ppm]:

55.15 (OMe); 61.00 (C-5); 75.35 (C-3); 77.84 (C-2); 79.15 (C-4); 102.48 (C-1).



#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS), δ[ppm]:

3.24 (s, 3H, OMe; 3.48 (ddd, 1H, H-5); 3.63 (ddd, 1H, H-5'); 3.81 (ddd, 1H, H-2); 3.88 (ddd, 1H, H-3); 4.02 (m, 1H, H-4); 4.39 (t, 1H, OH-5); 4.61 (d, 1H, H-1); 4.68 (d, 1H, OH-3); 5.27 (d, 1H, OH-2).  $J_{1,2}$ = 1.11;  $J_{2,OH-2}$ = 4.23;  $J_{2,3}$ = 2.07;  $J_{3,OH-3}$ = 5.22;  $J_{3,4}$ = 5.17;  $J_{4,5}$ = 6.69;  $J_{4,5}$ = 5.42;  $J_{5,5}$ = 11.35;  $J_{5,OH-5}$ = 5.66 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS), δ[ppm]:

54.46 (OMe); 60.58 (C-5); 75.52 (C-3); 80.72 (C-2); 82.40 (C-4); 109.31 (C-1).

#### 5.2.1.2. Methyl- $\alpha$ -D-ribofuranosid (58a) und Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (58b):

Ansatz: 20.00 g (133.22 mmol) D-(+)-Ribose **57** 4.00 ml (54.67 mmol) Acetylchlorid 400 ml Methanol (p.a.) 4.00 g (47.61 mmol) Natriumhydrogencarbonat 2.50 g (9.07 mmol) Silbercarbonat

Reaktionszeit: 3 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Ethanol 3:1

Ausbeute: 5.28 g (32.12 mmol, 24.1 %) 58a

16.24 g (98.78 mmol, 74.1 %) 58b



Farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.38 (Aceton/Ethylacetat 1:1)

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS), δ[ppm]:

3.29 (s, 3H, OMe); 3.42 (dd, 1H, H-5); 3.43 (dd, 1H, H-5'); 3.76 (m, 1H, H-3); 3.80 (m, 1H, H-4); 3.83 (dd, 1H, H-2); 4.22 (d, 1H, OH-2); 4.56 (d, 1H, OH-3); 4.71 (t, 1H, OH-5); 4.72 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 4.35;  $J_{2,OH}$ = 8.87;  $J_{3,OH}$ = 5.79;  $J_{4,5}$ = 4.5;  $J_{4,5}$ = 4.1;  $J_{5,5}$ = 11.8;  $J_{5,OH}$ = 5.7 Hz.  $\frac{1^{3}$ C-NMR (100.62 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS),  $\delta$ [ppm]:

54.42 (OMe); 61.65 (C-5); 69.21 (C-3); 71.24 (C-2); 84.91 (C-4); 102.71 (C-1).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS), δ[ppm]:

3.23 (s, 3H, OMe); 3.34 (ddd, 1H, H-5); 3.51 (ddd, 1H, H-5'); 3.71 (ddd, 1H, H-2); 3.75 (ddd, 1H, H-4); 3.83 (ddd, 1H, H-3); 4.60 (t, 1H, OH-5); 4.62 (d, 1H, H-1); 4.77 (d, 1H, OH-3); 4.97 (d, 1H, OH-2).  $J_{1,2}$ = 1.08;  $J_{2,3}$ = 4.80;  $J_{2,OH}$ = 4.48;  $J_{3,4}$ = 6.4;  $J_{3,OH}$ = 6.67;  $J_{4,5}$ = 6.0;  $J_{4,5}$ = 3.8;  $J_{5,5}$ = 11.60;  $J_{5,OH}$ = 5.72 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TMS), δ[ppm]:

54.14 (OMe); 63.09 (C-5); 70.86 (C-3); 74.13 (C-2); 83.49 (C-4); 107.95 (C-1).

# 5.2.1.3. Methyl-2-desoxy-α-D-ribofuranosid (89a) und Methyl-2-desoxy-β-D-ribofuranosid (89b):

Ansatz: 2.50 g (18.64 mmol) D-(+)-Desoxyribose 88

0.30 ml (4.20 mmol) Acetylchlorid

0.25 g (3.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

0.55 g (2.00 mmol) Silbercarbonat

Reaktionszeit: 20 Minuten

Reaktionstemperatur: 10° C (Abweichung von der allg. Vorschrift, siehe 2.2.2)

102

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Ethanol 3:1 Ausbeute: 2.60 g (17.55 mmol, 94.2 %) **89a** und **89b** Im Verhältnis  $\alpha$ : $\beta$  = 1.2 : 1 (laut <sup>1</sup>H-NMR)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO), δ[ppm]:

1.66 (ddd, 1H, H-2); 2.29 (ddd, 1H, H-2'); 3.26 (s, 3H, OMe); 3.35 (m, 1H, H-5); 3.72 (m, 1H, H-4); 3.95 (m, 1H, H-3); 4.93 (dd, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 2.42;  $J_{1,2'}$ = 5.76;  $J_{2,2'}$ = 13.57;  $J_{2,3}$ = 4.7;  $J_{2',3}$ = 8.3 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, DMSO),  $\delta$ [ppm]: 41.35 (C-2); 54.62 (OMe); 63.50 (C-5); 70.40 (C-3); 85.29 (C-4); 104.45 (C-1).



Farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.51 (Ethylacetat/Ethanol 3:1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO), δ[ppm]:

1.90 (ddd, 1H, H-2); 2.01 (ddd, 1H, H-2'); 3.23 (s, 3H, OMe); 3.46 (m, 1H, H-5); 3.71 (m, 1H, H-4); 4.12 (m, 1H, H-3); 5.01 (dd, 1H, H-1).

 $J_{1,2}{=}\;5.41;\,J_{1,2}{:=}\;2.57;\,J_{2,2}{:=}\;13.29;\,J_{2,3}{=}\;5.4;\,J_{2',3}{=}\;6.7\;Hz.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, DMSO), δ[ppm]:

41.41 (C-2); 54.58 (OMe); 61.71 (C-5); 71.17 (C-3); 87.30 (C-4); 104.90 (C-1).

## 5.2.2. Tritylierung

#### 5.2.2.1. Methyl-5-*O*-triphenylmethyl-β-D-ribofuranosid (59b):

Eine Lösung von 11.00 g (67.01 mmol) des Furanosids **58b** in 200 ml wasserfreiem Pyridin wird bei 0° C mit 25.90 g (90.00 mmol) Triphenylmethylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird die Eiskühlung entfernt und die hellbraune Suspension über Nacht gerührt. Danach ist normalerweise dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch mit Ethylacetat.

Ausbeute: 21.78 g (53.58 mmol, 79.9 %) 59b



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.6 (bs, 2H, 2OH); 3.28 (dd, 1H, H-5); 3.30 (dd, 1H, H-5'); 3.33 (s, 3H, OMe); 4.03 (d, 1H, H-2); 4.10 (m, 1H, H-4); 4.27 (dd, 1H, H-3); 4.88 (s, 1H, H-1); 7.23 (m, 3H, H-*E*); 7.30 (m, 6H, H-*D*); 7.48 (m, 6H, H-*C*).  $J_{2,3} = 4.83; J_{3,4} = 6.55; J_{4,5} = 5.25; J_{4,5'} = 4.73; J_{5,5'} = 9.8$  Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{55.28 (OMe); 64.97 (C-5); 72.46 (C-3); 75.19 (C-2); 82.14 (C-4); 86.66 (C-$ *A*); 108.20 (C-1); 127.04 (C-*E*); 127.84 (C-*D*); 128.71 (C-*C*); 143.90 (C-*B*).
## 5.2.3. Tosylierung & Mesylierung

Die Hydroxyverbindung wird in trockenem Pyridin gelöst und bei -10° C unter Rühren mit Toluolsulfonsäurechlorid bzw. Methansulfonsäurechlorid versetzt. Nach einer Stunde bei -10° C wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Chloroform zugegeben und nacheinander dreimal mit (3M) Natriumhydrogensulfat-Lösung, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Chloroform abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

## 5.2.3.1. Methyl-2,3-bis-(*O*-toluolsulfonyl)-5-triphenylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (66b) und Methyl-3-*O*-toluolsulfonyl-5-triphenylmethyl- $\beta$ -D-ribofuranosid (67b):

Ansatz: 1.40 g (3.44 mmol) **59b** 2.00 g (10.5 mmol) Tosylchlorid 25 ml Pyridin

Reaktionszeit: 87 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 960 mg (1.71 mmol, 49.6 %) 67b

860 mg (1.20 mmol, 35.0 %) 66b



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.45 (Ethylacetat/Petrolether 1:2) <u>IR: (als Film): v = 3461, 2930, 1736, 1492, 1449, 1372, 1244, 1191, 1179, 1034, 983, 952, 844, 706, 671, 633 cm<sup>-1</sup>.</u>

## <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (s, 3H, Me-Tosyl), 2.43 (d, 1H, OH), 2.95 (dd, 1H, H-5), 3.19 (dd, 1H, H-5<sup>'</sup>), 3.33 (s, 3H, OMe), 4.25 (m, 1H, H-4), 4.29 (m, 1H, H-2), 4.86 (dd, 1H, H-3), 4.91 (bs, 1H, H-1), 7.18 (d, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.25 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.28 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.34 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.68 (d, 2H, H<sub>ar</sub>). J<sub>2.3</sub> = 4.34, J<sub>3.4</sub> = 6.70, J<sub>4.5</sub> = 4.48, J<sub>4.5</sub> = 3.84, J<sub>5.5</sub> = 10.27 Hz.

#### <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

21.68 (<u>Me</u>-tosyl); 55.45 (OMe); 63.18 (C-5); 74.17 (C-2); 79.16 (C-4); 79.56 (C-3); 86.52 (C<sub>quart(Trityl)</sub>); 107.86 (C-1); 127.02, 127.26, 127.78, 128.11, 128.63, 130.00, 143.73, 146.00 (C<sub>arom</sub>) ppm.



#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.36 (s, 3H, <u>Me</u>-Tosyl); 2.45 (s, 3H, <u>Me</u>-Tosyl'); 2.80 (dd, 1H, H-5); 3.20 (m, 1H, H-5'); 3.32 (s, 3H, OMe); 4.25 (m, 1H, H-4); 4.89 (dd, 1H, H-2); 4.95 (dd, 1H, H-3); 5.08 (d, 1H, H-1); 7.09 (m, 2H,  $H_{ar(Tosyl)}$ ); 7.22 - 7.34 (m, 15H,  $H_{ar(Trityl)}$ ); 7.36 (m, 2H,  $H_{ar(Tosyl')}$ ); 7.56 (m, 2H,  $H_{ar(Tosyl)}$ ); 7.82 (m, 2H,  $H_{ar(Tosyl')}$ ). J<sub>1,2</sub> = 3.8, J<sub>2,3</sub> = 4.6, J<sub>3,4</sub> = 6.9, J<sub>4,5</sub> = 4.3, J<sub>4,5'</sub> = 2.6, J<sub>5,5'</sub> = 10.5 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

21.66 (Me-Tosyl); 21.74 (1C, <u>Me</u>-Tosyl'); 55.90 (OMe); 62.57 (C-5); 75.38 (C-3); 79.28 (C-4); 79.51 (C-2); 86.56 (C<sub>quart(Trityl)</sub>); 105.42 (C-1); 127.02, 127.26, 127.78, 127.82, 128.06, 128.11, 128.63, 129.87, 130.00, 143.62, 145.21 (C<sub>arom.</sub>)

## 5.2.3.2. Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-bis-(*O*-toluolsulfonyl)-β-Dribofuranosid (32b) und Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-3-*O*-toluolsulfonyl-β-Dribofuranosid (75b):

- Ansatz: 4.91 g (22.09 mmol) **74b** 
  - 8.00 g (41.96 mmol) Tosylchlorid

150 ml Pyridin

- Reaktionszeit: 22 Stunden, Tosylchlorid-Zugabe: Bei Reaktionsstart 5.00 g, nach 17 Stunden weitere 3.00 g
- Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1
- Ausbeute: 3.68 g (6.93 mmol, 31.4 %) **32b** 
  - 4.64 g (12.33 mmol, 55.8 %) **75b**



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.29 (s, 3H, Me-AcS); 2.46 (s, 6H, 2x Me-Ts); 2.80 (dd, 1H, H-5); 3.10 (dd, 1H, H-5); 3.29 (s, 3H, OMe); 4.22 (ddd, 1H, H-4); 4.73 (dd, 1H, H-3); 4.77 (d, 1H, H-2); 4.91 (s, 1H, H-1); 7.35 (m, 4H, H<sub>ar</sub>-Ts); 7.80 (m, 4H, H<sub>ar</sub>-Ts);.  $J_{2,3}$ = 4.74;  $J_{3,4}$ = 6.93;  $J_{4,5}$ = 6.87;  $J_{4,5}$ = 4.66;  $J_{5,5}$ = 13.98 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{22.03 (Me-Ts); 22.14 (Me-Ts'); 30.83 (Me-AcS); 32.15 (C-5); 55.93 (OMe);$ 77.90 (H-3); 78.69 (C-4); 79.93 (C-2); 105.76 (C-1); 128.27, 128.57, 130.23,

130.37,132.62, 132.73, 145.08, 145.80 (Car-Ts); 194.47 (C=O).



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.51 (Ethylacetat/Petrolether 1:1)

75b

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.30 (s, 3H, Me-AcS); 2.47 (s, 3H, Me-Ts); 2.95 (dd, 1H, H-5); 3.10 (dd, 1H, H-5');

3.34 (s, 3H, OMe); 4.21 (d, 1H, H-2); 4.25 (ddd, 1H, H-4); 4.66 (dd, 1H, H-3);

4.83 (s, 1H, H-1).

 $J_{2,3}$ = 4.45;  $J_{3,4}$ = 6.41;  $J_{4,5}$ = 6.65;  $J_{4,5'}$ = 5.31;  $J_{5,5'}$ = 13.91 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

22.15 (Me-Ts); 30.85 (Me-AcS); 32.56 (C-5); 55.71 (OMe); 74.77 (C-2); 78.69 (C-4); 81.79 (C-3); 108.35 (C-1); 128.61, 130.55, 132.64, 132.73, 146.17 (C<sub>ar</sub>-Ts); 194.83 (C=O).

### 5.2.3.3. Methyl-5-acetylthio-2-desoxy-3-O-toluolsulfonyl- $\alpha$ -D-ribofuranosid (91a) und Methyl-5-acetylthio-2-desoxy-3-O-toluolsulfonyl-β-D-ribofuranosid (91b):

Ansatz: Rohprodukt aus 5.2.8.3 (angenommene Ausbeute dort 100 %) somit ~34.98 mmol 90a und 90b eingesetzt. 11.44 g (60.00 mmol) Tosylchlorid

350 ml Pyridin (p.A.)

Reaktionszeit: 20 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 3:1

Ausbeute: 9.94 g (27.58 mmol, 78.8 % über zwei Stufen ausgehend von 89a und 89b) 91a und 91b



gelblicher Sirup R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Ethylacetat)

91a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

2.03 (ddd, 1H, H-2); 2.26 (ddd, 1H, H-2'); 2.33 (s, 3H, Me-AcS); 2.46 (s, 3H, Me-Ts); 3.05 (dd, 1H, H-5); 3.11 (dd, 1H, H-5'); 3.30 (s, 3H, OMe); 4.30 (ddd, 1H, H-4); 4.63 (ddd, 1H, H-3); 5.00 (m, 1H, H-1); 7.32 (d, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.79 (d, 2H, H<sub>ar</sub>).  $J_{1,2}=0.99; J_{1,2}=5.40; J_{2,3}=2.29; J_{2',3}=8.17; J_{3,4}=3.91; J_{4,5}=5.4; J_{4,5'}=5.3;$  $J_{5.5} = 13.95$  Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

21.42 (Me-Ts); 30.88 (Me-AcS); 31.08 (C-5); 39.60 (C-2); 55.43 (OMe); 81.01 (C-4); 81.73 (C-3); 104.85 (C-1); 128.38, 128.43, 130.32, 149.44 (Car).



gelblicher Sirup R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Ethylacetat)

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.28 (m, 1H, H-2); 2.31 (s, 3H, Me-AcS); 2.42 (m, 1H, H-2'); 2.46 (s, 3H, Me-Ts); 2.91 (dd, 1H, H-5); 3.08 (m, 1H, H-5'); 3.20 (s, 3H, OMe); 4.14 (m, 1H, H-4); 4.87 (ddd, 1H, H-3); 5.08 (dd, 1H, H-1); 7.34 (d, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.83 (d, 2H, H<sub>ar</sub>).  $J_{1,2}$ = 3.8;  $J_{1,2}$ = 4.2;  $J_{2,3}$ = 5.4;  $J_{2',3}$ = 5.7;  $J_{3,4}$ = 2.7;  $J_{4,5}$ = 7.0;  $J_{5,5'}$ = 13.89 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz, CDCl}_{3}), \delta[ppm]}{21.42 (Me-Ts); 30.83 (Me-AcS); 32.52 (C-5); 39.87 (C-2); 55.81 (OMe); 82.76 (C-4);$ 

83.16 (C-3); 105.78 (C-1); 128.38, 128.43, 130.32, 149.44 (C<sub>ar</sub>).

## 5.2.3.4. Methyl-2,3-bis-(*O*-methylsulfonyl)-5-*O*-triphenylmethyl-β-D-ribofuranosid (60b)

- Ansatz: 250 mg (0.62 mmol) **59b** 0.05 ml (0.65 mmol) Mesylchlorid 5 ml Pyridin Reaktionszeit: 66 Stunden
- Reinigung: Aufgearbeitetes Rohprodukt lässt sich nicht in für Säule geeigneter Lösungsmittelmenge lösen. Alle Ethylacetat-, Petrolether-, Ethanol-, Aceton-Mischungen ausprobiert. Produkt gereinigt durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Petrolether.
- Ausbeute: 290 mg (0.52 mmol, 84.6 %) 60b

TrtO-OMe **ÓMs ÓMs** 

gelblicher Sirup R<sub>F</sub>-Wert: 0.56 (Ethylacetat/Petrolether 1:1)

60b

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.86 (s, 3H, Ms); 3.13 (s, 3H, Ms'); 3.14 (dd, 1H, H-5); 3.49 (s, 1H, OMe); 3.54 (dd, 1H, H-5'); 4.31 (m, 1H, H-4); 5.09 (dd, 1H, H-2); 5.15 (d, 1H, H-1); 5.28 (dd, 1H, H-3); 7.23 – 7.34 (m, 9H, H<sub>ar</sub>); 7.44 – 7.48 (m, 6 H, H<sub>ar</sub>).

 $J_{1,2}$ = 1.72;  $J_{2,3}$ = 4.61;  $J_{3,4}$ = 6.46;  $J_{4,5}$ = 3.18  $J_{4,5'}$ = 3.46;  $J_{5,5'}$ = 10.71 Hz.

### <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

37.84 (Ms); 38.39 (Ms'); 56.13 (OMe); 61.96 (C-5); 76.70 (C-3); 79.61 (C-4); 80.01 (C-2); 86.98 (C<sub>quart</sub>); 105.76 (C-1); 127.26, 127.30, 127.98, 143.33 (C<sub>ar</sub>).

## 5.2.3.5. Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-bis-(*O*-methylsulfonyl)-α-D-xylo-furanosid (79a) und Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-bis-(*O*-methylsulfonyl)β-D-xylofuranosid (79b)

- Ansatz: 2.42 g (10.89 mmol) **78a** und **78b** (1:1) 3.12 ml (40.00 mmol) Mesylchlorid 45 ml Pyridin Reaktionszeit: 38 Stunden Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1
- Ausbeute: 2.85 g (7.53 mmol, 69.1 %) **79a** und **79b** Im Verhältnis  $\alpha$ : $\beta \sim$  1 : 1 (laut <sup>1</sup>H-NMR)

AcS  $\cap$ ÓMs OMe **OMs** 79a

gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.42 Ethylacetat/Petrolether 1:1

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (s, 3H, Me-AcS); 3.13 (s, 3H, Ms); 3.16 (s, 3H, Ms); 3.22 (d, 1H, H-5); 3.24 (d, 1H, H-5'); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.42 (ddd, 1H, H-4); 5.10 (s, 1H, H-1); 5.11 (d, 1H, H-2); 5.16 (dd, 1H, H-3).  $J_{2,3}$ = 1.70;  $J_{3,4}$ = 5.63;  $J_{4,5}$ = 7.66;  $J_{4,5}$ = 6.58 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{28.10 (C-5); 30.52 (Me-AcS); 38.34 (Ms); 38.64 (Ms); 55.78 (OMe); 79.19 (C-4); 79.58 (C-3); 84.86 (C-2); 99.82 (C-1); 194.42 (C=O).$ 



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.42 Ethylacetat/Petrolether 1:1

#### 79b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (s, 3H, Me-AcS); 3.15 (s, 3H, Ms); 3.18 (s, 3H, Ms); 3.18 (d, 1H, H-5); 3.29 (d, 1H, H-5'); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.43 (ddd, 1H, H-4); 5.05 (s, 1H, H-1); 5.06 (d, 1H, H-2); 5.31 (dd, 1H, H-3).  $J_{2,3}$ = 4.82;  $J_{3,4}$ = 6.45;  $J_{4,5}$ = 6.48;  $J_{4,5'}$ = 5.95;  $J_{5,5'}$ = 14.05 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{2}$ 

29.04 (C-5); 30.52 (Me-AcS); 38.64 (Ms); 38.80 (Ms); 55.94 (OMe); 74.48 (C-4); 80.38 (C-3); 81.12 (C-2); 106.71 (C-1); 194.63 (C=O).

## 5.2.3.6. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-*O*-toloulsulfonyl-5-*O*-triphenylmethyl-β-Dxylofuranosid (68b)

Ansatz:	13.81 g (32.01 mmol) <b>69b</b>
	13.35 g (70.00 mmol) Mesylchlorid
	200 ml Pyridin
	Reaktionszeit: 44 Stunden
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 13.69 g (23.37 mmol, 73.0 %) 68b



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.57 (Ethylacetat/Petrolether 1:1) <u>IR</u> (Film): 3058, 3033, 2996, 2958, 2929, 2883, 2109, 1594, 1490, 1448, 1375, 1190, 1174, 1080, 1066, 980, 812, 706, 654, 571, 528 cm<sup>-1</sup>.

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.47 (s, 3H, Ts-Me); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.67 (dd, 1H, H-5); 3.73 (dd, 1H, H-5'); 4.21 (dd, 1H, H-3); 4.36 (ddd, 1H, H-4); 4.81 (dd, 1H, H-2); 4.92 (d, 1H, H-1);

7.20-7.34 (m, 17H, H<sub>ar</sub>); 7.83 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).

 $J_{1,2}{=}\ 1.72;\ J_{2,3}{=}\ 4.48;\ J_{3,4}{=}\ 7.28;\ J_{4,5}{=}\ 4.10;\ J_{4,5'}{=}\ 4.04;\ J_{5,5'}{=}\ 12.53\ Hz.$ 

### <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

21.84 (Ts-Me); 56.25 (OMe); 61.78 (C-5); 64.95 (C-3); 80.90 (C-4); 85.84 (C-2); 86.81 (C<sub>quart</sub>); 106.88 (C-1); 127.07, 127.26, 127.84, 128.11, 128.65, 143.64, 146.78 (C<sub>ar</sub>).

## 5.2.3.7. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3,5-didesoxy-2-*O*-methylsulfonyl-α-Dxylofuranosid (65a)

Ansatz: 2.32 g (9.38 mmol) **73a** 0.93 ml (1.37 g, 12.00 mmol) Mesylchlorid 60 ml Pyridin Reaktionszeit: 16 Stunden Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:3 Ausbeute: 2.54 g (7.82 mmol, 83.4 %) **65a** 



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (s, 3H, Me-CO-SR); 3.06 (dd, 1H, H-5); 3.13 (s, 3H, Ms); 3.21 (dd, 1H, H-5'); 3.45 (s, 3H, OMe); 4.37 (m, 1H, H-4); 4.39 (m, 1H, H-3); 4.82 (dd, 1H, H-2); 5.03 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2} = 4.19; J_{2,3} = 6.00; J_{4,5} = 6.1; J_{4,5'} = 5.5; J_{5,5'} = 13.9$  Hz.  $\frac{1^3C-NMR (100.62 \text{ MHz, CDCl}_3), \delta[\text{ppm}]:}{29.54 (C-5); 30.51 (Me-CO-SR); 38.74 (Ms); 55.71 (OMe); 64.25 (C-3); 75.04 (C-4); 81.31 (C-2), 99.90 (C-1); 194.66 (C=O).$ 

## 5.2.3.8. Methyl-5-acetylthio-2-azido-2,5-didesoxy-2-*O*-methylsulfonyl-α-Darabinofuranosid (130a)

Ansatz:	2.97 g (12.0 mmol) <b>134a</b>
	1.20 ml (1.76 g, 15.4 mmol) Mesylchlorid
	65 ml Pyridin
	Reaktionszeit: 17 Stunden
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:3
Ausbeute:	3.30 g (10.14 mmol 84.5 %) <b>130a</b>



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.40 (s, 3H, Me-CO-SR); 3.17 (s, 3H, Ms); 3.27 (dd, 1H, H-5); 3.32 (dd, 1H, H-5'); 3.39 (s, 3H, OMe); 4.16 (dd, 1H, H-2); 4.30 (m, 1H, H-4); 4.61 (dd, 1H, H-3); 4.89 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2} = 1.16; J_{2,3} = 2.73; J_{3,4} = 5.69; J_{4,5} = 5.44; J_{4,5'} = 5.09; J_{5,5'} = 14.35 \text{ Hz}.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.19 (C-5); 30.52 (Me-CO-SR); 38.45 (Ms); 55.22 (OMe); 70.36 (C-2); 79.59 (C-4); 83.42 (C-3); 106.67 (C-1); 194.95 (C=O).

## 5.2.3.9. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3,5-didesoxy-2-*O*-methylsulfonyl-β-Dxylofuranosid (65b)

Ansatz: 1.76 g (7.10 mmol) **73b** 

0.68 ml (8.80 mmol) Mesylchlorid

50 ml Pyridin

Reaktionszeit: 16 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 1.87 g (5.75 mmol, 81.0 %) 65b



gelblicher Sirup

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Ethylacetat/Petrolether 1:1)

### 65b

## <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.38 (s, 3H, Me-CO-SR); 3.12 (s, 3H, Ms); 3.17 (d, 1H, H-5); 3.19 (d, 1H, H-5'); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.31 (dd, 1H, H-3); 4.39 (m, 1H, H-4); 4.98 (dd, 1H, H-2); 5.01 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 1.02;  $J_{2,3}$ = 2.40;  $J_{3,4}$ = 5.94;  $J_{4,5}$ = 1.27 Hz.  $\frac{1^{3}$ C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]: 29.95 (C-5); 30.50 (Me-AcS); 38.51 (Ms); 56.00 (OMe); 65.57 (C-3); 79.69 (C-4); 85.54 (C-2); 106.65 (C-1); 194.91 (C=O).

## 5.2.3.10. Methyl-3,5-anhydro-3-thio-2-O-toluolsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (76b)

Ansatz: 100 mg (0.62 mmol) 80b

248 mg (1.30 mmol) Toluolsulfonylchlorid

20 ml Pyridin (p.a.)

Reaktionszeit: 18 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 155 mg (0.49 mmol, 79.0 %) 76b



## <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.46 (m, 4H, Me-Ts+H-5); 2.64 (dd, 1H, H-5'), 3.30 (s, 3H, OMs), 4.27 (ddd, 1H, H-4), 4.74 (d, 1H, H-2), 4.83 (dd, 1H, H-3), 4.94 (s, 1H, H-1); 7.35 (m, 2H, H<sub>ar</sub>-Ts); 7.75 (m, 2H, H<sub>ar</sub>-Ts). J<sub>2,3</sub>= 4.80; J<sub>3,4</sub>= 7.15; J<sub>4,5</sub>= 7; J<sub>4,5'</sub>= 4.15; J<sub>5,5'</sub>= 13.28 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100,62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

22.14 (Me-Ts); 34.79 (C-5); 56.04 (OMe); 77.99 (C-3); 79.89 (C-2 + C-4); 105.82 (C-1); 128.58, 130.37, 132.83, 145.76 (C<sub>ar</sub>-Ts).

## 5.2.3.11. Methyl-3,5-anhydro-2-O-phenylsulfonyl-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid (94b)

Ansatz: 450 mg (2.77 mmol) 80b

0.76 ml (5.87 mmol) Benzolsulfonylchlorid

50 ml Pyridin (p.a.)

Reaktionszeit: 14 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 770 mg (2.55 mmol, 92.1 %) 94b



gelblicher Sirup  $\underline{R_{F}}$ -Wert: 0.62 (Ethylacetat) Produkt wurde nicht weiter charakterisiert, sondern direkt oxidiert (siehe 5.2.10.1.2)

94b

## 5.2.3.12. Methyl-3,5-anhydro-2-*O*-phenylsulfonyl-3-sulfoxo- $\beta$ -D-xylofuranosid (98b)

Ansatz: 100 mg (0.364 mmol) **106b** 0.10 ml (0.80 mmol) Benzolsulfonylchlorid 50 ml Pyridin (p.a.)

Reaktionszeit: 14 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 41 mg (0.128 mmol, 35.2 %) 98b

Charakterisierung: siehe 5.2.10.1.2

## 5.2.3.13. Methyl-3,5-anhydro-2-*O*-phenylsulfonyl-3-sulfoxo-α-D-xylofuranosid (98a)

Ansatz: 28 mg (0.16 mmol) **106a** 

0.05 ml (0.40 mmol) Benzolsulfonylchlorid

R<sub>F</sub>-Wert: 0.33 (Ethylacetat)

20 ml Pyridin (p.a.)

Reaktionszeit: 16 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 2:1

farbloser Sirup

Ausbeute: 38 mg (0.12 mmol, 74.6 %) 98a



98a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.51 (ddd, 1H, H-5); 3.38 (s, 3H, OMe); 3.58 (d, 1H, H-5'); 3.95 (m, 1H, H-3); 4.77 (m, 1H, H-4); 5.34 (d, 1H, H-1); 5.61 (m, 1H, H-2); 7.61 (m, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.71 (m, 1H, H<sub>ar</sub>); 7.97 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).

 $J_{1,2}$ = 3.31;  $J_{3,5}$ = 1.7;  $J_{4,5}$ = 2.80;  $J_{5,5}$ = 14.02 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

57.74 (OMe); 58.99 (C-5); 65.21 (C-3); 76.79 (C-4); 85.02 (C-2); 102.96 (C-1); 128.4, 130.0, 134.9, 135.9 (C<sub>ar</sub>).

## 5.2.4. Epoxid-Bildung

100 mmol des Mesylats werden in 550 ml eines Gemisches aus Toluol und Methanol (1:1) gegeben und bei 40° C gerührt, bis eine klare (gelb-braune) Lösung entsteht. Hierzu werden 275 ml Methanol, in denen 2.20 g (96 mmol) Natrium unter Bildung von Natriummethanolat gelöst sind, getropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 40° C weitergerührt, bis nach drei Stunden dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 550 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit 275 ml Toluol ausgeschüttelt. Der Anhydrozucker befindet sich ausschließlich in der wäßrigen Phase, die eingeengt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Dichlormethan wiederholt extrahiert wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Dichlormethan abgezogen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

## 5.2.4.1. Methyl-2,3-anhydro-α-D-ribofuranosid (40a)

Ansatz:	34.20 g (69.03 mmol) <b>39a</b>
	380 ml Toluol/Methanol 1:1
	1.52 g (66.11 mmol) Natrium in 190 ml Methanol
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 2:1
Ausbeute:	7.44 g (50.91 mmol, 73.7 %) <b>40a</b>



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.53 (s, 3H, OMe), 3.68 (dd, 1H, H-5), 3.72 (d, 1H, H-3), 3.77 (dd, 1H, H-5'),

3.80 (dd, 1H, H-2), 4.35 (ddd, 1H, H-4), 5.21 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2} = 0.82; J_{2,3} = 2.90; J_{4,5} = 4.05; J_{4,5} = 4.08; J_{5,5} = 11.76$  Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

56.86 (C-2); 57.27 (C-3); 57.36 (OMe); 63.54 (C-5); 79.44 (C-4); 103.15 (C-1).

## 5.2.4.2. Methyl-2,3-anhydro-β-D-ribofuranosid (40b)

Ansatz: 15.31 g (30.90 mmol) 39b

200 ml Toluol/Methanol 1:1

0.66 g (28.71 mmol) Natrium in 100 ml Methanol

Säule:Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 2:1Ausbeute:3.25 g (22.24 mmol, 72.0 %)**40b** 



40b

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.50 (s, 3H, OMe), 3.69 (dd, 1H, H-5), 3.72 (d, 1H, H-3), 3.77 (dd, 1H, H-5'), 3.78 (d, 1H, H-2), 4.31 (dd, 1H, H-4), 4.98 (s, 1H, H-1).  $J_{2,3}$ = 2.74;  $J_{4,5}$ = 2.83;  $J_{4,5'}$ = 2.61;  $J_{5,5'}$ = 12.56 Hz.  $\frac{1^{3}\text{C-NMR} (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{55.46 (C-2); 56.53 (OMe); 56.68 (C-3); 63.28 (C-5); 80.16 (C-4); 102.64 (C-1).}$ 

## 5.2.5. Cyclisches Sulfit

Eine Lösung von 1 mmol des cis-Diols wird zusammen mit 4 mmol Triethylamin in Tetrahydrofuran gelöst und bei -17° C gerührt. Es wird so langsam Thionylchlorid (2 mmol) zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen –15° C und –10° C liegt. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei diesen Temperaturen wird mit Ethylacetat versetzt und zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeengt und an Kieselgel gereinigt.

# 5.2.5.1. Methyl-5-acetylthio-5-desoxy-2,3-*O*-(*S*)-sulfinyl-β-D-ribofuranosid (29b*S*) und Methyl-5-acetylthio-2,3-*O*-(*R*)-sulfinyl-β-D-ribofuranosid (29b*R*):

Ansatz:	2.33 g (10.48 mmol) <b>74b</b>
	5.81 ml (41.92 mmol) Triethylamin
	1.52 ml (20.96 mmol)Thionylchlorid
	100 ml Tetrahydrofuran
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 2.05 g (7.64 mmol, 72.9 %) **29b***S* und **29b***R* 40 mg (0.15 mmol, 1.4 %) **29b***S* 100 mg (0.37 mmol, 3.5 %) **29b***R* Gesamtausbeute: 77.8 %



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.38 (s, 3H, Me-AcS); 3.10 (dd, 1H, H-5); 3.22 (dd, 1H, H-5'); 3.41 (s, 3H, OMe); 4.31 (dd, 1H, H-4); 5.09 (s, 1H, H-1); 5.34 (m, 2H, H-2 + H-3).  $J_{2,3}$ = 6.1;  $J_{4,5}$ = 6.77;  $J_{4,5}$ = 8.99;  $J_{5,5}$ = 13.89 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

31.02 (Me-AcS); 32.50 (C-5); 55.86 (OMe); 85.03 (C-4); 87.12 (C-2); 88.28 (C-3); 108.78 (C-1); 189.40 (C=O).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.39 (s, 3H, Me-AcS); 3.08 (dd, 1H, H-5); 3.24 (dd, 1H, H-5'); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.57 (ddd, 1H, H-4); 5.11 (m, 2H, H-2 + H-3); 5.30 (s, 1H, H-1).  $J_{3,4}$ = 0.92;  $J_{4,5}$ = 6.71;  $J_{4,5'}$ = 8.77;  $J_{5,5'}$ = 13.86 Hz.

### <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.99 (Me-AcS); 32.80 (C-5); 55.89 (OMe); 85.70 (C-4); 89.95 (C-2); 91.43 (C-3); 109.19 (C-1); 189.80 (C=O).

## 5.2.5.2. Methyl-5-desoxy-2,3-*O*-sulfinyl-5-*O*-triphenylmethyl-β-D-ribofuranosid (72b):

Ansatz: 3.30 g (8.13 mmol) **59b** 4.60 ml (33.19 mmol) Triethylamin 1.20 ml (16.55 mmol)Thionylchlorid 40 ml Tetrahydrofuran Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1 Ausbeute: 3.47 g (7.67 mmol, 94.3 %) **72b** 



### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.51 (s, 3H, OMe); 3.73 (dd, 1H, H-5); 3.76 (dd, 1H, H-5'); 4.79 (dd, 1H, H-4); 5.10 (d, 1H, H-3); 5.31 (d, 1H, H-2); 5.35 (s, 1H, H-1); 7.25 – 7.33 (m, 15H, H<sub>ar</sub>).  $J_{4,5}$ = 2.56;  $J_{4,5'}$ = 2.37;  $J_{5,5'}$ = 12.80 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{56.12 (OMe)}$ ; 63.55 (C-5); 85.46 (C-2); 87.15 (H-4); 88.04 (C-3); 108.63 (C-1);

127.26, 127.72, 127.93, 146,86 (Car).

### 5.2.6. Detritylierung

#### 5.2.6.1. Mit 0.5 M Schwefelsäure

## 5.2.6.1.1. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-*O*-toloulsulfonyl-β-D-xylofuranosid (131b)

13.56 g (23.07 mmol) **68b** (M=585.69 g/Mol) werden in 120 ml Dioxan gelöst, mit 60 ml verdünnter Schwefelsäure (0.5 M) versetzt und drei Stunden bei 100<sup>o</sup>C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird 100 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (350g, Laufmittel: Petrolether - Ethylacetat 1:1) gereinigt. Ausbeute: 6.24 g (18.17 mmol, 78.8 %) **131b** 



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.47 (s, 3H, Ts-Me); 3.32 (s, 3H, OMe); 3.68 (dd, 1H, H-5); 3.73 (dd, 1H, H-5'); 4.21 (dd, 1H, H-3); 4.36 (ddd, 1H, H-4); 4.81 (dd, 1H, H-2); 4.92 (d, 1H, H-1); 7.40 (m, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.85 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).  $J_{1,2}$ = 1.68;  $J_{2,3}$ = 4.42;  $J_{3,4}$ = 7.32;  $J_{4,5}$ = 4.26;  $J_{4,5}$ = 4.07;  $J_{5,5}$ = 12.46 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100,62 \text{ MHz, CDCl}_{3}), \delta[ppm]:}{21.73 (Ts-Me); 56.24 (OMe); 61.80 (C-5); 64.95 (C-3); 80.91 (C-4); 86.81 (C-2); 106.89 (C-1); 128.04, 128.22, 130.19, 145.82 (C<sub>ar</sub>).$ 

### 5.2.6.2. Mit Methanol-Bortrifluorid

1 mol des tritylierten Kohlenhydrats wird in Dichlormethan gelöst und mit 1.25 mol Methanol-Bortrifluorid-Komplex (20% BF<sub>3</sub> in Methanol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt und verfärbt sich dabei leicht gelblich. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

## 5.2.6.2.1. Methyl-2,3-bis-(*O*-methylsulfonyl)-β-D-ribofuranosid (64b)

Ansatz: 39.13 g (69.54 mmol) 60b
60 ml (106.92 mmol) Bortrifluorid-Methanol Komplex (20 %) in Methanol
500 ml Dichlormethan
Reaktionszeit: 60 Stunden
Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1
Ausbeute: 9.93 g (31.00 mmol, 44.6 %) 64b



64b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

1.93 (bs, 1H, OH); 3.14 (s, 3H, OMs); 3.16 (s, 3H, OMs); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.73 (dd, 1H, H-5); 3.87 (dd, 1H, H-5'); 4.33 (ddd, 1H, H-4); 5.00 (dd, 1H, H-2); 5.10 (d, 1H, H-1); 5.24 (dd, 1H, H-3.  $J_{1,2}$ = 1.43;  $J_{2,3}$ = 4.89;  $J_{3,4}$ = 6.26;  $J_{4,5}$ = 3.16;  $J_{4,5}$ = 3.27;  $J_{5,5}$ = 12.46 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]: 38.14 (OMs); 38.53 (OMs); 56.26 (OMe); 61.41 (C-5); 75.37 (C-3); 79.87 (C-2); 81.29 (C-4); 105.98 (C-1).

## 5.2.6.2.2. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-*O*-methylsulfonyl-β-D-xylofuranosid (63b)

Ansatz:	6.93 g (13.60 mmol) <b>62b</b>
	10 ml (17.82 mmol) Bortrifluorid-Methanol Komplex (20 %) in Methanol
	50 ml Dichlormethan
	Reaktionszeit: 40 Stunden
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1
Ausbeute:	1.96 g (7.33 mmol, 54.0 %) <b>63b</b>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.56 (Ethylacetat/Petrolether 2:1)

HO N<sub>3</sub> OMs

63b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.45 (bs, 1H, OH); 3.14 (s, 3H, OMs); 3.48 (s, 3H, OMe); 3.76 (dd, 1H, H-5);

3.81 (dd, 1H, H-5'); 4.36 (dd, 1H, H-3); 4.43 (m, 1H, H-4); 5.07 (d, 1H, H-1); 5.08 (dd, 1H, H-2).

 $J_{1,2}{=}\;2.1;\,J_{2,3}{=}\;4.57;\,J_{3,4}{=}\;7.22;\,J_{4,5}{=}\;4.13;\,J_{4,5}{'=}\;4.01;\,J_{5,5}{'=}\;12.46\;Hz.$ 

gelblicher Sirup

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

38.37 (OMs); 56.43 (OMe); 61.79 (C-5); 64.80 (C-3); 80.85 (C-4); 86.06 (C-2); 106.69 (C-1).

## 5.2.7. Einführung von Azid

Das Edukt wird gelöst und nach Zusatz eines anorganischen Azides sowie eventuell Ammoniumchlorid, welches durch Bildung von Ammoniumazid die Löslichkeit des Azides erhöht, unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionszeit variiert stark und hängt sowohl von Edukt und Reagenz als auch vom Lösungsmittel (und damit der Temperatur) ab. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand wässrig aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch.

## 5.2.7.1. Methyl-3-azido-3-desoxy-β-D-xylofuranosid (43a) und Methyl-2-azido-2-desoxy-β-D-arabinofuranosid (44a)

5.60 g (38.32 mmol) <b>40a</b>
8.47 g (130.29 mmol) Natriumazid
6.56 g (122.62 mmol) Ammoniumchlorid
196 ml Wasser und 46 ml Ethanol
Reaktionstemperatur: 80° C
Reaktionszeit: 3 Tage
Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 3.2
2.32 g (12.26 mmol, 32.0 %) <b>43a</b>
3.49 g (18.45 mmol, 48.1 %) <b>44a</b>



farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.23 (Ethylacetat/Petrolether 3:2) <u>IR: (als Film): v = 3399, 3390, 3369, 2936, 2840, 2111, 1267, 1105, 1054, 1031, 993, cm<sup>-1</sup>.</u></u>

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.83 (bs, 1H, OH), 3.36 (bs, 1H, OH), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.72 (d, 2H, H-5 und H-5'), 4.13 (m, 1H, H-3), 4.25 (m, 1H, H-2), 4.27 (m, 1H, H-4), 4.91 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2} = 4.45; J_{3,4} = 7; J_{4,5} = 4; J_{4,5'} = 4$  Hz.

## <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

55.50 (OMe), 61.72 (C-5), 66.50 (C-3), 76.85 (C-2), 76.99 (C-4), 101.25 (C-1).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.13 (bs, 1H, OH); 3.43 (s, 3H, OMe); 3.75 (dd, 1H, H-5); 3.84 (dd, 1H, H-5');

3.92 (dd, 1H, H-2); 3.95 (bs, 1H, OH); 4.02 (m, 1H, H-4); 4.08 (m, 1H, H-3); 4.87 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2} = 2.0; J_{2,3} = 3.99; J_{4,5} = 4.15; J_{4,5'} = 3.50; J_{5,5'} = 12.17 \text{ Hz}.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

55.35 (OMe); 61.48 (C-5); 71.81 (C-2); 75.41 (C-3); 83.87 (C-4); 106.61 (C-1).

#### 5.2.7.2. Methyl-3-azido-3-desoxy-β-D-xylofuranosid (43b)

Ansatz:	2.56 g (17.52 mmol) <b>40b</b>
	4.02 g (61.84 mmol) Natriumazid
	3.04 g (56.83 mmol) Ammoniumchlorid
	90 ml Ethanol, 20 ml Wasser
	Reaktionstemperatur: 80° C
	Reaktionszeit: 12 Tage
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 2:1
Ausbeute:	2.47 g (13.06 mmol, 74.5 %) <b>43b</b>



43b

farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.27 (Ethylacetat/Petrolether 2:1)

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.80 (bs, 2H, OH); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.73 (dd, 1H, H-5); 3.78 (dd, 1H, H-5'); 4.11 (dd, 1H, H-3); 4.36 (dd, 1H, H-2); 4.39 (m, 1H, H-4); 4.86 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2}=2.29; J_{2,3}=4.92; J_{3,4}=7.09; J_{4,5}=4.48; J_{4,5'}=4.23; J_{5,5'}=12.27$  Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz, CDCl}_{3}), \delta[ppm]:}{20.04 (20.02)}$ 

56.21 (OMe); 62.13 (C-5); 66.70 (C-3); 80.11 (C-2); 80.49 (C-4); 109.26 (C-1).

## 5.2.7.3. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-*O*-methylsulfonyl-5-*O*-triphenylmethyl-β-Dxylofuranosid (62b)

Ansatz: 22.73 g (40.40 mmol) **60b** 

12.93 g (198.88 mmol) Natriumazid

120 ml Dimethylformamid

Reaktionstemperatur: 110° C

Reaktionszeit: 43 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 6.93 g (13.60 mmol, 34.0 %) 62b



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.06 (s, 3H, Ms); 3.33 (dd, 1H, H-5); 3.37 (s, 3H, OMe); 3.40 (dd, 1H, H-5');

4.28 (dd, 1H, H-3); 4.45 (ddd, 1H, H-4); 4.99 (dd, 1H, H-2); 5.01 (d, 1H, H-1); 7.20 - 7.49 (m, 15H, H<sub>ar</sub>).

 $J_{1,2}\text{=}\ 1.55;\ J_{2,3}\text{=}\ 2.80;\ J_{3,4}\text{=}\ 5.91;\ J_{4,5}\text{=}\ 5.59;\ J_{4,5}\text{=}\ 5.85;\ J_{5,5}\text{=}\ 9.98\ Hz.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

38.43 (Ms); 56.04 (OMe); 62.83 (C-5); 64.66 (C-3); 79.87 (C-4); 85.09 (C-2); 87.30 (C<sub>tert</sub>); 106.57 (C-1); 127.04, 127.86, 128.69, 143.63 (C<sub>ar</sub>).

### 5.2.7.4. Methyl-3-azido-3-desoxy-5-*O*-triphenylmethyl-β-D-xylofuranosid (69b)

Ansatz:	1.12 g (2.47 mmol) <b>72b</b>	
	0.66 g (10.16 mmol) Natriumaz	id
	15 ml Dimethylsulfoxid	
	Reaktionstemperatur: 130° C	Reaktionszeit: 40 Stunden
Säule:	Laufmittel Ethylacetat/Petroleth	er 1:2
Auchauta	520  mm (4.02  mm  ol (40.0  0))	

Ausbeute: 530 mg (1.23 mmol, 49.8 %) 69b



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.46 (d, 1H, OH); 3.29 (dd, 1H, H-5); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.39 (dd, 1H, H-5'); 3.95 (d, 1H, H-3); 4.23 (m, 1H, H-2); 4.49 (ddd, 1H, H-4); 4.81 (d, 1H, H-1); 7.2-7.5 (m, 15H, H<sub>ar</sub>).  $J_{1,2}$ = 1.12;  $J_{2,OH}$ = 3.62;  $J_{2,3}$ = 2.46;  $J_{3,4}$ = 5.60;  $J_{4,5}$ = 5.66;  $J_{4,5}$ = 6.26  $J_{5,5}$ = 9.79 Hz.  $\frac{1^{3}$ C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]: 56.19 (OMe); 62.14 (C-5); 66.76 (C-3); 80.41 (C-2); 80.55 (C-4); 87.06 (C<sub>quart</sub>);

109.27 (C-1); 127.27, 127.72, 127.93, 146.86 (C<sub>ar</sub>).

#### 5.2.7.5. Methyl-3-azido-3-desoxy-2-*O*-methylsulfonyl-β-D-xylofuranosid (63b)

Ansatz: 220 mg (0.69 mmol) **64b** 0.66 g (10.16 mmol) Natriumazid 13 ml Dimethylformamid

Reaktionstemperatur: 110° C Reaktionszeit: 72 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 3:1

Ausbeute: 80 mg (0.30 mmol, 44.0 %) 63b

Charakterisierung: siehe 5.2.6.2.2

## 5.2.8. Thio-Mitsunobu-Reaktion

Eine Lösung von 1.15 äquiv. Triphenylphosphin in trockenem Tetrahydrofuran wird bei 0° C unter Argonatmosphäre gerührt und mit 1.20 äquiv. Diisopropylazodicarboxylat versetzt. Die hierbei entstehende weiße Suspension wird 30 Minuten bei 0° C gerührt. Dann wird langsam eine gelbe Lösung von 1.00 äquiv. des Kohlenhydrates sowie 1.25 äquiv. Thioessigsäure (zur Reinigung vorher dreifach umkondensiert) in Tetrahydrofuran zugetropft. Hierbei entsteht zunächst eine klare gelbe Lösung, die sich langsam grün verfärbt und schließlich eine grüngelbe Suspension bildet. Nach 30 Minuten wird auf Raumtemperatur erwärmt, hierbei bildet sich wieder eine gelbe klare Lösung. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

## 5.2.8.1. Methyl-5-acetylthio-5-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosid (74b)

Ansatz: 6.80 g (41.42 mmol) 58b

3.70 ml (51.98 mmol) Thioessigsäure9.56 ml (49.49 mmol) Diisopropylazodicarboxylat12.70 g (48.41 mmol) Triphenylphosphin

250 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 2 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat

Ausbeute: 6.04 g (27.18 mmol, 65.6 %) 74b.



74b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (s, 3H, Me-AcS); 3.12 (dd, 1H, H-5); 3.26 (dd, 1H, H-5'); 3.55 (s, 3H, OMe); 4.03 (dd, 1H, H-2); 4.06 (m, 1H, H-4); 4.09 (m, 1H, H-3); 4.72 (s, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 0.64;  $J_{2',3}$ = 4.74;  $J_{4,5}$ = 6.36;  $J_{4,5'}$ = 4.75;  $J_{5,5'}$ = 13.80 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.99 (Me-AcS); 33.31 (C-5); 55.58 (OMe); 74.55 (C-3); 75.77 (C-2); 81.94 (C-4); 108.62 (C-1); 196.56 (C=O).

### 5.2.8.2. Methyl-5-acetylthio-2,3-anhydro 5-desoxy-β-D-ribofuranosid (132b)

Ansatz: 1.25 g (8.55 mmol) 40b

0.77 ml (10.73 mmol) Thioessigsäure

1.97 ml (10.22 mmol) Diisopropylazodicarboxylat

2.62 g (10.00 mmol) Triphenylphosphin

50 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 15 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 3:2

Ausbeute: 1.27 g (6.24 mmol, 72.9 %) **132b**.



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.57 (Ethylacetat)

132b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.38 (s, 3H, SAc); 3.01 (dd, 1H, H-5); 3.09 (dd, 1H, C-5'); 3.41 (s, 3H, OMe);

3.70 (s, 2H, H-2, H-3); 4.16 (dd, 1H, H-4); 4.96 (s, 1H, H-1).

 $J_{4,5}{=}\ 7.20;\ J_{4,5}{=}\ 7.38;\ J_{5,5}{=}\ 13.76\ Hz.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.53 (Me-AcS); 31.20 (C-5); 55.52 (OMe); 55.75 (C-3); 56.09 (C-2); 77.26 (C-4); 102.53 (C-1).

## 5.2.8.3. Methyl-5-acetylthio-2,5-didesoxy-α-D-ribofuranosid (90a) und Methyl-5-acetylthio-2-desoxy-β-D-ribofuranosid (90b):

Ansatz: 5.18 g (34.98 mmol) **89a** und **89b** 3.11 ml (42.75 mmol) Thioessigsäure 8.11 ml (42.00 mmol) Diisopropylazodicarboxylat 10.56 g (40.25 mmol) Triphenylphosphin 220 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 90 Minuten

- Säule: Laufmittel Gradient Ethylacetat/Petrolether 1:1 -> Ethylacetat/ Petrolether 4:1, nur grobe Reinigung
- Ausbeute: Produkt mit DIAD-H<sub>2</sub> verunreinigt, Ausbeute deshalb nicht ermittelbar. Gemisch problemlos direkt in Tosylierung (5.2.3.3) einsetzbar.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.01 (ddd, 1H, H-2); 2.18 (ddd, 1H, H-2'); 2.36 (s, 3H, Me-AcS); 3.01 (dd, 1H, H-5); 3.05 (dd, 1H, H-5'); 3.38 (s, 3H, OMe); 3.97 (m, 1H, H-3); 4.17 (ddd, 1H, H-4); 5.07 (dd, 1H, H-1).

 $J_{1,2}{=}\;0.70;\,J_{1,2}{=}\;4.73;\,J_{2,2}{=}\;13.92;\,J_{2,3}{=}\;1.75;\,J_{2',3}{=}\;6.29;\,J_{3,4}{=}\;2.1;\,J_{4,5}{=}\;6.45;$ 

 $J_{4,5} = 6.00; J_{5,5} = 13.86 \text{ Hz}.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.99 (Me-AcS); 31.93 (C-5); 40.82 (C-2); 55.49 (OMe); 74.69 (C-3); 85.82 (C-4); 105.75 (C-1).



### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.10 (ddd, 1H, H-2); 2.25 (ddd, 1H, H-2'); 2.37 (s, 3H, Me-AcS); 3.08 (dd, 1H, H-5); 3.17 (dd, 1H, H-5'); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.97 (ddd, 1H, H-3); 4.29 (ddd, 1H, H-4); 5.50 (dd, 1H, H-1). J<sub>1,2</sub>= 5.47; J<sub>1,2</sub>= 1.91; J<sub>2,2</sub>= 13.57; J<sub>2,3</sub>= 6.23; J<sub>2',3</sub>= 6.71; J<sub>3,4</sub>= 4.29; J<sub>4,5</sub>= 6.45;

J<sub>4,5</sub> = 6.14; J<sub>5,5</sub> = 13.86 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.99 (Me-AcS); 33.10 (C-5); 41.78 (C-2); 55.38 (OMe); 74.55 (C-3); 85.01 (C-4); 105.47 (C-1).

## 5.2.8.4. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3,5-didesoxy-2-*O*-toluolsulfonyl-β-Dxylofuranosid (77b)

Ansatz: 3.20 g (9.32 mmol) 131b

0.83 ml (11.69 mmol) Thioessigsäure

2.10 ml (10.89 mmol) Diisopropylazodicarboxylat

2.92 g (11.14 mmol) Triphenylphosphin

60 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 16 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 2.75 g (6.85 mmol, 73.5 %) 77b.



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.56 (Ethylacetat/Petrolether 1:1) <u>IR</u> (Film): 2935, 2112, 1693, 1371, 1192, 1178, 1106, 1028, 978, 816, 669, 553 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.35 (s, 3H, Ac-SR); 2.48 (s, 3H, Ts-Me); 3.12 (d, 2H, H-5); 3.30 (s, 3H, OMe); 4.13 (dd, 1H, H-3); 4.31 (dt, 1H, H-4); 4.75 (d, 1H, H-2); 4.82 (d, 1H, H-1); 7.40 (m, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.83 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).  $J_{1,2}$ = 0.80;  $J_{1,2}$ = 1.59;  $J_{2,3}$ = 2.04;  $J_{3,4}$ = 5.88;  $J_{4,5}$ = 7.1 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

21.74 (Ts-Me); 29.93 (C-5); 30.48 (Ac-SR); 55.86 (OMe); 65.58 (C-3); 79.74 (C-4); 86.37 (C-2); 106.75 (C-1); 128.11, 130.24, 145.88 (C<sub>ar</sub>); 194.80 (C=O).

## 5.2.8.5. Methyl-3-azido-5-benzoylthio-3-desoxy-2-*O*-methylsulfonyl-β-Dxylofuranosid (133b)

Ansatz: 0.56 g (2.10 mmol) 63b

0.31 ml (2.63 mmol) Thiobenzoesäure

0.48 ml (2.45 mmol) Diisopropylazodicarboxylat

0.65 g (2.49 mmol) Triphenylphosphin

12 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 18 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 90 mg (0.23 mmol, 11.1 %) **133b**.



133b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.12 (s, 3H, Ms); 3.39 (d, 2H, H-5); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.35 (dd, 1H, H-3);

4.50 (dt, 1H, H-4); 5.02 (d, 1H, C-2); 5.04 (s, 1H, H-1); 7.91 (m, 1H, H<sub>ar</sub>);

7.97 (m, 2H,  $H_{ar}$ ); 8.09 (m, 2H,  $H_{ar}$ ).

 $J_{2,3}$ = 2.25;  $J_{3,4}$ = 5.98  $J_{4,5}$ = 7.06 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

29.72 (C-5); 38.53 (Ms); 56.05 (OMe); 65.65 (C-3); 79.79 (C-4); 85.51 (C-2); 106.71 (C-1); 127.34, 128.16, 128.73, 134.41 (C<sub>ar</sub>); 186.10 (C=O).

## 5.2.8.6. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3-desoxy-2-*O*-methylsulfonyl-β-Dxylofuranosid (65b)

Ansatz: 180 mg (0.67 mmol) **63b** 0.06 ml (0.80 mmol) Thioessigsäure 0.15 ml (0.79 mmol) Diisopropylazodicarboxylat 0.21 g (0.80 mmol) Triphenylphosphin 14 ml getrocknetes Tetrahydrofuran Reaktionszeit: 16 Stunden Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1 Ausbeute: 180 mg (0.55 mmol, 81.6 %) **65b**.

Charakterisierung: siehe 5.2.3.9

## 5.2.8.7. Methyl-5-acetylthio- $\alpha$ -D-xylofuranosid (78a) und Methyl-5-acetylthio- $\beta$ -D-xylofuranosid (78b)

Ansatz: 8.35 g (50.9 mmol) **34a** und **34b** 

4.5 ml (63.8 mmol) Thioessigsäure

11.5 ml (59.4 mmol) Diisopropylazodicarboxylat

15.84 g (60.5 mmol) Triphenylphosphin

280 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 4.5 Stunden

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Aceton 1:1. Nur grobe Reinigung, Produkt war anschliessend noch mit DIAD-H<sub>2</sub> verunreinigt.

Ausbeute: Nicht bestimmbar, Produkt direkt in nächster Reaktion (siehe 5.2.3.5 eingesetzt.

AcS ЭΗ OMe OH

gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.48 (Ethylacetat/Aceton 1:1)

78a

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.36 (s, 3H, SAc); 3.00 (dd, 1H, H-5); 3.31 (dd, 1H, H-5'); 3.39 (s, 3H, OMe); 4.10 (dd, 1H, H-3); 4.15 (s, 1H, H-2); 4.20 (m, 1H, H-4); 5.05 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 4.30;  $J_{2,3}$ = 2.77;  $J_{3,4}$ = 3.97;  $J_{4,5}$ = 5.57;  $J_{4,5}$ = 8.26;  $J_{5,5}$ = 14.04 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]: 27.48 (C-5); 30.53 (Me-AcS); 55.23 (OMe); 76.24 (C-2); 77.71 (C-3); 79.77 (C-4);

102.36 (C-1); 195.74 (C=O).



gelblicher Sirup R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Ethylacetat/Aceton 1:1)

78b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (s, 3H, SAc); 3.20 (dd, 1H, H-5); 3.24 (dd, 1H, H-5'); 3.50 (s, 3H, OMe); 4.01 (d, 1H, H-3); 4.21 (s, 1H, H-2); 4.37 (m, 1H, H-4); 4.84 (s, 1H, H-1).

 $J_{3,4}{=}\;4.01;\,J_{4,5}{=}\;7.06;\,J_{4,5}{=}\;7.28;\,J_{5,5}{=}\;15.99\;Hz.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

29.13 (C-5); 30.50 (Me-AcS); 56.16 (OMe); 76.19 (C-3); 78.82 (C-2); 81.89 (C-4); 108.74 (C-1); 197.42 (C=O).

## 5.2.8.8. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3-desoxy-α-D-xylofuranosid (73a) und Methyl-5-acetylthio-2-azido-2-desoxy-α-D-arabinofuranosid (134a)

Ansatz: 5.81 g (30.71 mmol) 43a und 44a

2.93 g (2.74 ml, 38.54 mmol) Thioessigsäure

7.26 g (6.93 ml, 35.89 mmol) Diisopropylazodicarboxylat

9.62 g (36.69 mmol) Triphenylphosphin

190 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 16 Stunden

Säule: Laufmittel Gradient Ethylacetat/Petrolether 1:4 bis 1:2

Ausbeute: 2.01 g (8.13 mmol, 26.5 %) 73a

3.32 g (13.43 mmol, 43.7 %) 134a

(Gesamtausbeute 70.2 %)



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.26 (Ethylacetat/Petrolether 1:3) <u>IR: (als Film): v = 3470, 3459, 3442, 3386, 3371, 2981, 942, 2110, 1692, 1133, 1107, 1047cm<sup>-1</sup>.</u></u>

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.36 (s, 3H, Me-CO-SR); 2.88 (bs, 1H, OH); 3.07 (dd, 1H, H-5); 3.13 (dd, 1H, H-5´); 3.49 (s, 3H, OMe); 3.99 (dd, 1H, H-3); 4.24 (m, 1H, H-2); 4.28 (m, 1H, H-4); 4.94 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2} = 4.52, J_{2,3} = 4.45, J_{3,4} = 5.84, J_{4,5} = 6.30, J_{4,5'} = 6.99, J_{5,5'} = 13.80$  Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

29.27 (C-5); 30.51 (<u>Me</u>-CO-SR); 55.92 (OMe); 68.03 (C-3); 76.41 (C-4); 76.97 (C-2); 101.34 (C-1); 194.91 (C=O).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.40 (s, 3H, Me-CO-SR); 3.06 (bs, 1H, OH); 3.16 (dd, 1H, H-5); 3.25 (dd, 1H, H-5<sup>'</sup>); 3.40 (s, 3H, OMe); 3.79 (dd, 1H, H-3); 3.91 (dd, 1H, H-2); 4.10 (m, 1H, H-4); 4.83 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2} = 2.1; J_{2,3} = 4.42; J_{3,4} = 5.5; J_{4,5} = 5.28; J_{4,5'} = 5.24; J_{5,5'} = 14.30$  Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.57 (<u>Me</u>-CO-SR); 30.78 (C-5); 55.51 (OMe); 71.05 (C-2); 77.67 (C-3); 82.00 (C-4); 106.51 (C-1); 196.67 (C=O)

### 5.2.8.9. Methyl-5-acetylthio-3-azido-3-desoxy- $\beta$ -D-xylofuranosid (73b)

Ansatz: 1.46 g (7.72 mmol) 43b

0.69 ml (9.69 mmol) Thioessigsäure

1.74 ml (9.02 mmol) Diisopropylazodicarboxylat

2.42 g (9.22 mmol) Triphenylphosphin

50 ml getrocknetes Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 20 Stunden

Säule: Laufmittel(Ethylacetat/Petrolether 1:1)

Ausbeute: 1.50 g (6.07 mmol, 78.6 %) 73b



farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.36 (Ethylacetat/Petrolether 1:1)

73b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.36 (s, 3H, Me-CS); 2.88 (bs, 1H, OH); 3.07 (dd, 1H, H-5); 3.13 (dd, 1H, H-5');

3.49 (s, 3H, OMe); 3.99 (dd, 1H, H-3); 4.24 (d, 1H, H-2); 4.28 (m, 1H, H-4);

4.94 (s, 1H, H-1).

 $J_{1,2}{=}\;4.52;\,J_{2,3}{=}\;4.45;\,J_{3,4}{=}\;5.84;\,J_{4,5}{=}\;6.30;\,J_{4,5}{=}\;6.99;\,J_{5,5}{=}\;13.80.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

30.33 (C-5); 30.51 (Me-AcS); 55.75 (OMe); 67.46 (C-3); 79.58 (C-4); 80.16 (C-2); 109.40 (C-1).

## 5.2.9. Cyclisierung

In einer sorgfältig ausgeheizten und mit Argon durchspülten Apparatur wird die Thioacetylkomponente in Methanol oder Ethylenglycolmonomethylether gelöst. Nachdem die Lösung zwei Stunden mit Argon durchströmt wurde, erfolgt die Zugabe von 2 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat. Nach weiteren 30 Minuten wird der Argonstrom abgeschaltet und die Lösung unter Rückfluss (Ölbadtemperatur 75° C) gekocht. Der Verlauf der Reaktion wird per Dünnschichtchromatographie beobachtet, nach zwei Stunden ist das Edukt in der Regel vollständig umgesetzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und überschüssiges Natriumhydrogencarbonat abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Dichlormethans wird das Reaktionsgemisch schließlich durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

## 5.2.9.1. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid (14a)

Ansatz: 7.63 g (23.46 mmol) 65a

4.20 g (50.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

600 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 3 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:3

Ausbeute: 3.30g (17.63 mmol, 75.1 %) 14a

14a

farbloser Sirup

<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.58 (Ethylacetat/Petrolether 1:3)

<u>IR (in KBr):</u> ν = 2959, 2945, 2912, 2853, 2109, 1630, 1347,

1317, 1195, 1146, 1014, 996, 971, 954, 857 cm<sup>-1</sup>.

<u>Drehwert [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 47 (c = 0.90 CHCl<sub>3</sub>)</u>

<u>MS:</u>  $m/z = 187 [M^+]$ 

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.75 (dd, 1H, H-5), 2.91 (dd, 1H, H-5), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.30 (m, 1H, H-2), 4.43 (m 1H, H-4), 4.44 (s, 1H, H-3), 4.86 (s, 1H, H-1).

 $J_{4,5}$ = 1.02;  $J_{4,5}$ = 1.2;  $J_{5,5}$ = 10.4 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100,62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

33.59 (C-5); 48.38 (C-2); 54.01 (OMe); 63.07 (C-3); 75.88 (C-4); 108.54 (C-1).

### 5.2.9.2. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid (14b)

Ansatz: 1.50 g (4.61 mmol) 65b

0.77 g (9.22 mmol) Natriumhydrogencarbonat

120 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:3

Ausbeute: 0.69 g (3.68 mmol, 79.8 %) 14b

OMe

farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.40 Ethylacetat/Petrolether 1:2

14b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.9 (s, 2H, H-5+H-5'), 3.4 (s, 3H, OMe), 3.5 (m, 1H, H-2), 4.3 (m 1H, H-3),

4.5 (m, 1H, H-4), 5.2 (s, 1H, H-1).

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

34.75 (C-5); 51.21 (C-2); 56.71 (OMe); 64.92 (C-3); 78.84 (C-4); 106.67 (C-1).

### 5.2.9.3. Methyl-3,5-anhydro-2-azido-2-desoxy-3-thio-α-D-lyxofuranosid (93a)

Ansatz: 3.06 g (9.40 mmol) **130a** 

1.41 g (16.78 mmol) Natriumhydrogencarbonat

340 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 3 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 1.00g (5.34 mmol, 56.8 %) 93a

	farbloser Sirup
S N <sub>31</sub>	<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.71 (Ethylacetat/Petrolether 1:2)
	<u>IR (in KBr):</u> v = 2992, 2942, 2838, 2107, 1297, 1264, 1193,
93a	1168, 1108, 1100, 1038, 985, 968 cm⁻¹.
	<u>Drehwert <math>[\alpha]_{D}</math></u> : 26 (c = 1.40 CHCl <sub>3</sub> )
	MS: m/z = 156 [M <sup>+</sup> - OMe]

### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.08 (dd, 1H, H-5), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.47 (dd, 1H, H-5'), 3.93 (dd, 1H, H-2), 4.20 (dd 1H, H-3), 5.13 (ddd, 1H, H-4), 5.32 (d, 1H, H-1) ppm;  $J_{1,2} = 3.09, J_{2,3} = 6.93, J_{3,4} = 6.3, J_{4,5} = 2.99, J_{4,5'} = 6.33, J_{5,5'} = 10.57$  Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100,62 \text{ MHz, CDCl}_{3}), \delta[ppm]:}{31.88 (1C, CH_{2}-5), 45.80 (1C, CH-3), 56.25 (1C, OCH_{3}), 67.22 (1C, CH-2), 79.52}$ 

(1C, CH-4), 107.99 (1C, CH-1)

### Elementaranalyse:

## 5.2.9.4. Methyl-2,5-anhydro-3-*O*-methylsulfonyl-2-thio-α-D-lyxofuranosid (15a) und Methyl-2,5-anhydro-3-*O*-methylsulfonyl-2-thio-β-D-lyxofuranosid (15b)

Ansatz: ca. 2.67 g (7.06 mmol) 79a und 79b (1:1 Gemisch, verunreinigt mit Nebenprodukten aus Mitsunobu-Reaktion)
1.18 g (14.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat
300 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 3 Stunden

- Säule 1: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1 (Reinigung von Verunreinigung)
- Säule 2: Laufmittel Gradient Ethylacetat/Petrolether 1:3 1:1 (Trennung der Anomeren)

Ausbeute: 0.41 g (1.71 mmol, 24.2 %) **15a** 

0.36 g (1.50 mmol, 21.2 %) **15b** 

gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.61 (Ethylacetat/Petrolether 1:1)

15a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.87 (dd, 1H, H-5), 3.02 (ddd, 1H, H-5 ), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.49 (d, 1H, H-2),

4.67 (ddd, 1H, H-4), 4.94 (s, 1H, H-1), 5.32 (dd, 1H, H-3).

$$\begin{split} J_{2,3} &= 2.4; \ J_{3,4} = 3.0; \ J_{4,5} = 1.4; \ J_{4,5'} = 1.7; \ J_{5,5'} = 10.68 \ \text{Hz}. \\ \hline \frac{1^3\text{C-NMR} \ (100,62 \ \text{MHz}, \ \text{CDCl}_3), \ \delta[\text{ppm}]:}{36.30 \ (\text{C-5}); \ 48.90 \ (\text{C-2}); \ 55.10 \ (\text{OMe}); \ 75.96 \ (\text{C-4}); \ 78.16 \ (\text{C-3}); \ 109.01 \ (\text{C-1}). \end{split}$$

OMe farbloser Sirup OMs S R<sub>F</sub>-Wert: 0.56 (Ethylacetat/Petrolether 1:1)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.88 (d, 1H, H-5), 3.05 (d, 1H, H-5 ), 3.13 (s, 3H, OMs), 3.17 (d, 1H, H-2),

3.37 (s, 3H, OMe), 4.67 (m, 1H, H-4), 4.94 (s, 1H, H-1), 5.32 (m, 1H, H-3).

 $J_{2,3}$ = 2.6;  $J_{5,5}$ = 10.6 Hz.

(Probe zersetzte sich leider vor der Aufnahme des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums)

## 5.2.9.5. Methyl-3,5-anhydro-3-thio-2-O-toluolsulfonyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (76b)

Ansatz: 2.60 g (4.90 mmol) **32b** 

0.84 g (10.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat 100 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 4 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:2

Ausbeute: 180 mg (0.57 mmol, 11.6 %) **76b** Charakterisierung siehe 5.2.3.10

## 5.2.9.6. Methyl-3,5-anhydro-3-thio-β-D-xylofuranosid (80b)

## 5.2.9.6.1. Aus 29b

Ansatz: 2.05 g (7.64 mmol) **29b** 1.01 g (12.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

200 ml Ethylenglycolmonomethylether

Reaktionszeit: 3 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

140
Ausbeute: 120 mg (0.74 mmol, 9.7 %) **80b** (Charakterisierung siehe 5.2.9.6.2) 40 mg **81b (Methyl-5-desoxy-β-D-ribofuranosid-5-yl)-(methyl-5desoxy-2,3-O-sulfinyl-β-D-ribofuranosid-5-yl)disulfid** 



leicht gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.48 (Ethylacetat/Petrolether 2:1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO), δ[ppm]:

(a = OH-freies Furanosid, b = Sulfinylfuranosid)

2.87 (dd, 1H, H-5a); 2.98 (dd, 1H, H-5b); 3.04 (dd, 1H, H-5b'); 3.11 (dd, 1H, H-5a'); 3.26 (s, 3H, OMe-b); 3.34 (s, 3H, OMe-a); 3.79 (dd, 1H, H-2a); 3.92 (dd, 1H, H-3a); 4.00 (m, 1H, H-4a); 4.48 (dd, 1H, H-4b); 4.68 (s, 1H, H-1a); 5.07 (d, 1H, OH-3a); 5.19 (s, 1H, H-1b); 5.20 (d, 1H, OH-2a); 5.45 (d, 1H, H-2b); 5.70 (d, 1H, H-3b).  $J_{2a,OH-2a}$ = 4.48;  $J_{2a,3a}$ = 4.55;  $J_{3a,OH-3a}$ = 6.71;  $J_{4a,5a}$ = 7.81;  $J_{4a,5a'}$ = 4.22;  $J_{5a,5a'}$ = 13.48;  $J_{2b,3b}$ = 5.91;  $J_{4b,5b}$ = 7.36;  $J_{4b,5b'}$ = 7.85;  $J_{5b,5b'}$ = 13.77 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, DMSO), δ[ppm]: (a=OH-freies Furanosid, b=cyclisches Sulfit)
40.85 (C-5b); 43.97 (C-5a); 54.77 (OMe-b); 55.18 (OMe-a); 74.09 (C-3a);
74.69 (C-2a); 80.97 (C-4a); 83.82 (C-4b); 87.25 (C-3b); 87.92 (C-2b); 107.94 (C-1b);
108.66 (C-1a).

#### 5.2.9.6.2. Aus 132b

Ansatz: 1.77 g (8.67 mmol) **132b** 1.01 g (12.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat 200 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 1.17 g (7.21 mmol, 83.2 %) 80b



2.42 (s, 1H, OH); 3.20 (dd, 1H, H-5); 3.44 (dd, 1H, H-5'); 3.56 (s, 3H, OMe);

3.77 (d, 1H, H-3); 4.48 (s, 1H, H-2); 5.23 (s, 1H, H-1); 5.38 (ddd, 1H, H-4).

 $J_{3,4}{=}\;6.61;\,J_{4,5}{=}\;3.48;\,J_{4,5}{=}\;7.18;\,J_{5,5}{=}\;10.36\;Hz.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

34.81 (C-5); 49.69 (C-3); 56.53 (OMe); 82.03 (C-2); 82.82 (C-4); 114.93 (C-1).

# 5.2.9.6.3. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-ribofuranosid (92a) und Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-ribofuranosid (92b)

Ansatz: 5.86 g (16.26 mmol) **91a** und **91b**. 3.4 g (40.00 mmol) Natriumhydrogencarbonat 600 ml Methanol (p.a.)

Reaktionszeit: 3 Stunden

- 1. Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:3 (zur Reinigung von Nebenprodukten und restlichen Verunreinigungen aus der Mitsunobu-Reaktion)
- 2. Säule: Laufmittel Gradient Ethylacetat/Petrolether 1:5 bis 1:3 (zur Trennung der Anomeren)
- Ausbeute: 720 mg (4.92 mmol, 30.3 %) **92b** 450 mg (3.08 mmol, 18.9 %) **92a** 480 mg (3.28 mmol, 20.2 %) Gemisch aus **92a** und **92b**. (Gesamtausbeute 69.4 %)



2.33 (ddd, 1H, H-2); 2.40 (m, 1H, H-2'); 3.35 (dd, 1H, H-5); 3.47 (dd, 1H, H-5'); 3.54 (s, 3H, OMe); 3.99 (ddd, 1H, H-3); 5.23 (ddd, 1H, H-4); 5.36 (dd, 1H, H-1).  $J_{1,2}=5.15; J_{1,2}=1.06; J_{2,2}=14.47; J_{2,3}=8.10; J_{2',3}=1.59; J_{3,4}=6.90; J_{4,5}=3.88; J_{4,5}=7.20; J_{5,5}=10.20$  Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

34.76 (C-5); 42.10 (C-2); 43.17 (C-3); 56.46 (OMe); 82.23 (C-4); 109.74 (C-1).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.29 (ddd, 1H, H-2); 2.47 (ddd, 1H, H-2'); 3.06 (dd, 1H, H-5); 3.38 (s, 3H, OMe);

3.46 (dd, 1H, H-5'); 4.03 (ddd, 1H, H-3); 5.11 (ddd, 1H, H-4); 5.47 (dd, 1H, H-1).

 $J_{1,2}=2.41; J_{1,2}=4.93; J_{2,2}=13.79; J_{2,3}=8.04; J_{2',3}=4.2; J_{3,4}=6.4; J_{4,5}=2.8; J_{4,5'}=6.2; J_{5,5'}=10.40 \text{ Hz}.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

31.48 (C-5); 41.46 (C-3); 43.82 (C-2); 55.69 (OMe); 81.17 (C-4); 107.18 (C-1).

## 5.2.10. Oxidation

#### 5.2.10.1. Mit Wasserstoffperoxid

Der bicyclische Thiozucker wird in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird langsam ein starker Überschuss einer 30 %igen wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösung zugegeben. Nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Wasser (mit Natriumchlorid gesättigt) gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über einer Kieselgelsäule gereinigt.

# 5.2.10.1.1. Methyl-3,5-anhydro-2-azido-2-desoxy-3-thio-α-D-lyxofuranosid-(*R*)-S-oxid (105a)

Ansatz:

660 mg (3.53 mmol) **93a** 5 ml (~90 mmol) Wasserstoffperoxid (30 %ige Lösung) 50 ml Methanol

Reaktionszeit: 3 Tage

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 380 mg (1.87 mmol, 53.0 %) **105a** 



Farblose Kristalle Schmelzpunkt: 163° C R<sub>F</sub>-Wert: 0.22 (Ethylacetat/Petrolether 2:1)

#### 105a

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.17 (ddd, 1H, H-5); 3.36 (s, 3H, OMe); 3.66 (ddd, 1H, H-5'); 3.95 (dddd, 1H, H-3); 4.42 (dd, 1H, H-2); 5.05 (d, 1H, H-1); 5.23 (ddd, 1H, H-4).  $J_{1,2}$ = 1.01;  $J_{2,3}$ = 7.50;  $J_{3,4}$ = 5.91;  $J_{3,5}$ = 0.9;  $J_{3,5'}$ = 1.1;  $J_{4,5}$ = 5.7;  $J_{4,5'}$ = 1.1;  $J_{5,5'}$ = 13.00 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

53.06 (C-5); 55.73 (OMe); 68.90 (C-2); 71.85 (C-3); 74.48 (C-4); 110.89 (C-1).

5.2.10.1.2. Methyl-3,5-anhydro-2-*O*-benzolsulfonyl-3-thio-β-D-xylofuranosid-(*S*)-*S*-oxid (98b), Methyl-3,5-anhydro-2-*O*-benzolsulfonyl-3-thio-β-D-xylofuranosid-(*R*)-*S*-oxid (99b)

Ansatz: 770 mg (2.55 mmol) **94b** 4 ml (~72 mmol) Wasserstoffperoxid (30 %ige Lösung) 10 ml Methanol

Reaktionszeit: 2 Tage

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 62 mg (0.19 mmol, 13.1 %) **98b** 320 mg (1.00 mmol, 39.2 %) **99b** (Gesamtausbeute 52.3 %)



Farblose, nadelförmige Kristalle Schmelzpunkt: 139° C <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.23 (Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.33 (ddd, 1H, H-5); 3.38 (s, 3H, OMe); 3.92 (ddd, 1H, H-5'); 4.28 (m, 1H, H-3); 4.82 (ddd, 3H, H-4); 5.29 (d, 1H, H-1); 5.45 (dd, 1H, H-2); 7.62 (m, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.72 (m, 1H, H<sub>ar</sub>); 7.99 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).  $J_{1,2}$ = 1.2;  $J_{2,3}$ = 1.72;  $J_{3,5}$ = 1.56;  $J_{3,5'}$ = 3.69;  $J_{4,5}$ = 5.15;  $J_{4,5'}$ = 6.65;  $J_{5,5'}$ = 14.14 Hz.  $\frac{1^{3}$ C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]: 56.27 (OMe); 60.00 (C-5); 66.46 (C-3); 72.63 (C-4); 81.28 (C-2); 111.85 (C-1);

128.83, 130.02, 134.97, 136.74 (C<sub>ar</sub>).



Farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.20 (Ethylacetat)

3.21 (dd, 1H, H-5); 3.41 (s, 3H, OMe); 3.60 (dd, 1H, H-5'); 3.73 (d, 1H, H-3); 5.13 (s, 1H, H-2); 5.22 (s, 1H, H-1); 5.62 (ddd, 1H, H-4); 7.62 (m, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.74 (m, 1H, H<sub>ar</sub>); 7.94 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).  $J_{3,4}$ = 7.0;  $J_{3,5}$ = 0.92;  $J_{3,5'}$ = 2;  $J_{4,5}$ = 7.82;  $J_{4,5'}$ = 2.4;  $J_{5,5'}$ = 14.23 Hz.  $\frac{1^{3}$ C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]: 55.37 (OMe); 58.07 (C-5); 69.13 (C-3); 77.08 (C-4); 81.87 (C-2); 109.34 (C-1);

128.31, 130.10, 135.04, 136.05 (C<sub>ar</sub>).

# 5.2.10.1.3. Methyl-3,5-anhydro-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-(*S*)-*S*-oxid (106b), Methyl-3,5-anhydro-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-(*R*)-*S*-oxid (100b)

Ansatz: 620 mg (3.80 mmol) 80b

1 ml (~18 mmol) Wasserstoffperoxid (30 %ige Lösung)

15 ml Methanol

Reaktionszeit: 2 Tage

Säule: Laufmittel Ethylacetat

Ausbeute: 70 mg (0.39 mmol, 10.3 %) **106b** 540 mg (3.03 mmol, 79.7 %) **100b** (Gesamtausbeute 90.0 %)



farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.16 (Ethylacetat/Ethanol 3:1) <u>Drehwert</u> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 58 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.41 (ddd, 1H, H-5); 3.50 (s, 3H, OMe); 3.80 (bs, 1H, OH); 3.98 (ddd, 1H, H-5'); 4.25 (ddd, 1H, H-3); 4.78 (ddd, 1H, H-4); 5.03 (dd, 1H, H-2); 5.25 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 1.40;  $J_{2,3}$ = 2.1;  $J_{3,4}$ = 6.65;  $J_{3,5}$ = 1.46;  $J_{3,5}$ = 3.91;  $J_{4,5}$ = 5.24;  $J_{4,5}$ = 6.55;  $J_{5,5}$ = 13.86 Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCl}_{3}), \delta[\text{ppm}]:}{1 + 1^{3}}$ 

56.22 (OMe); 60.08 (C-5); 70.04 (C-3); 71.64 (C-4); 74.28 (C-2); 114.44 (C-1).



farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.09 (Ethylacetat/Ethanol 3:1) <u>IR</u> (Film): 3348, 3321, 2985, 2933, 2835, 1446, 1392, 1352, 1089, 1008, 974, 642, 588 cm<sup>-1</sup>.

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.23 (ddd, 1H, H-5); 3.43 (s, 3H, OMe); 3.62 (dd, 1H, H-5'); 3.76 (d, 1H, H-3); 3.96 (bs, 1H, OH); 4.59 (s, 1H, H-2); 5.10 (s, 1H, H-1); 5.65 (ddd, 1H, H-4). J<sub>3,5</sub>= 1.1; J<sub>3,5</sub>:= 2; J<sub>4,5</sub>= 7.79; J<sub>4,5</sub>:= 2; J<sub>5,5</sub>:= 14.17 Hz. <u><sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:</u> 55.06 (OMe); 58.14 (C-5); 72.24 (C-3); 76.43 (C-2); 76.79 (C-4); 111.69 (C-1).

# 5.2.10.1.4. Methyl-3,5-anhydro-2-*O*-methylsulfonyl-3-thio-β-L-lyxofuranosid-(*R*)-*S*-oxid (102)

Ansatz: 20 mg (0.08 mmol) 95

0.5 ml (~9 mmol) Wasserstoffperoxid (30 %ige Lösung) 5 ml Methanol

Reaktionszeit: 18 Stunden

Ausbeute: 12 mg (0.05 mmol, 58.5 %) 102



(Charakterisierung: siehe 5.2.10.2.6)

#### 5.2.10.2. Mit m-Chlorperbenzoesäure

Zu einer Lösung des zu oxidierenden Bicyclusses in Dichlormethan wird eine Lösung von ebenfalls in Dichlormethan gelöster meta-Chlorperbenzoesäure zugetropft. Die Menge des Oxidationsmittels richtet sich hierbei nach der gewünschten Produktzusammensetzung aus Sulfoxiden und Sulfon. Nach 30 Minuten ist die Reaktion beendet und es wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben. Das Gemisch wird kurz gerührt und anschließend dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt sowie über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

# 5.2.10.2.1. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid-(*S*)-S-oxid (108a), Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid-(*R*)-S-oxid (109a) und Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-Dlyxofuranosid-S-dioxid (110a)

Ansatz: 1.00 g (5.34 mmol) 14a

2.70 g (11.0 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %) 150 ml Dichlormethan

Reaktionszeit: 30 Minuten

Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether Gradient 1:1 bis 2:1

Ausbeute: 90 mg (0.44 mmol, 8.2 %) **108a** 430 mg (2.12 mmol, 34.1 %) **109a** 400 mg (1.82 mmol, 39.7 %) **110a** (Gesamtausbeute 82.0 %)

N<sub>3</sub>SO OMe farblose Kristalle Schmelzpunkt 119° C <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.63 (Ethylacetat) <u>IR</u> (Film): 3371, 2848, 2360, 2341, 2121, 1321, 1276, 976, 922, 897, 862, 836, 757, 667, 605, 507, 476 cm<sup>-1</sup>.

108a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.54 (d, 1H, H-5); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.61 (dd, 1H, H-5'); 4.04 (d, 1H, H-3);

4.79 (m, 1H, H-2); 4.84 (m, 1H, H-4); 5.41 (s, 1H, H-1).

 $J_{3,4}$ = 2.05;  $J_{4,5}$ = 2.16;  $J_{5,5'}$ = 13.36 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

55.09 (C-5); 56.40 (OMe); 58.75 (C-2); 64.78 (C-3); 80.02 (C-4); 99.82 (C-1).



farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.37 (Ethylacetat)

109a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.49 (d, 1H, H-5); 3.35 (dd, 1H, H-5'); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.99 (s, 1H, H-3);

4.74 (s, 2H, H-2 + H-4); 5.41 (s, 1H, H-1).

 $J_{4,5} = 1.46; J_{5,5} = 13.26 \text{ Hz}.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

55.15 (C-5); 56.42 (OMe); 63.21 (C-3); 65.91 (C-2); 77.88 (C-4); 98.72 (C-1).



Farblose Kristalle Schmelzpunkt: 142° C <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.56 (Ethylacetat)

110a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.47 (s, 3H, OMe); 4.18 (dd, 1H, H-5); 4.30 (dd, 1H, H-2); 4.31 (ddd, 1H, H-5');

4.89 (ddd, 1H, H-3); 5.04 (dd, 1H, H-4); 5.35 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2}$ = 3.23;  $J_{2,3}$ = 7.9;  $J_{3,4}$ = 6.1;  $J_{4,5}$ = 1.95;  $J_{4,5}$ = 6.05;  $J_{5,5}$ = 14.14 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

56.99 (OMe); 64.81 (C-3); 67.36 (C-2); 72.11 (C-5); 83.36 (C-4); 110.67 (C-1).

Elementaranalyse:

# 5.2.10.2.2. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-(*R*)-S-oxid (109b)

- Ansatz: 22 mg (0.12 mmol) **14b** 69 mg (0.4 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %) 15 ml Dichlormethan
- Reaktionszeit: 2 Stunden
- Säule: Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1
- Ausbeute: 13 mg (0.06 mmol, 50.5 %) **109b** Charakterisierung siehe 5.2.10.3.1

# 5.2.10.2.3. Methyl-3,5-anhydro-3-thio-α-D-xylofuranosid-(*S*)-*S*-oxid (106a) und Methyl-3,5-anhydro-3-thio-α-D-xylofuranosid-*S*-dioxid (82a)

Ansatz: 780 mg (4.80 mmol) **80a** 2.47 g (10.0 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %) 150 ml Dichlormethan

Reaktionszeit: 3 Stunden

- Säule: Laufmittel Ethylacetat
- Ausbeute: 28 mg (0.16 mmol, 3.3 %) **106a** 
  - 515 mg (2.65 mmol, 55.2 %) **82a**



farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.33 (Ethylacetat) Kein NMR aufgenommen, direkt umgesetzt mit BsCl, siehe 5.2.3.13

<b>\_</b> 0_	farblose Kristalle
OMe OH 82a	Schmelzpunkt: 100° C
	<u>Drehwert</u> $[\alpha]_{D} = + 133^{\circ} (c = 1.0, CHCl_{3})$
	<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.39 (Ethylacetat)
	<u>IR</u> (KBr): 3479, 2360, 2341, 1321, 1194, 1139, 1114, 1093
	1022, 793, 503, 474 cm <sup>-1</sup> .

2.80 (d, 1H, OH); 3.51 (s, 3H, OMe); 3.98 (ddd, 1H, H-5); 4.23 (ddd, 1H, H-5'); 4.69 (dddd, 1H, H-3); 4.81 (ddd, 1H, H-4); 4.97 (m, 1H, H-2); 5.19 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 4.58;  $J_{2,OH}$ = 7.47;  $J_{2,3}$ = 1.59;  $J_{3,4}$ = 6.55;  $J_{3,5}$ = 1.5;  $J_{3,5}$ = 1.97;  $J_{4,5}$ = 1.68;  $J_{4,5}$ = 6.39;  $J_{5,5}$ = 14.33 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

56.07 (OMe); 63.71 (C-4); 69.96 (C-5); 74.47 (C-2); 87.56 (C-3); 105.85 (C-1). <u>Elementaranalyse:</u>

 $C_6H_{10}O_5S$ M = 194.21 g/molBerechnet:C: 37.11 %H: 5.19 %S: 16.51 %Gefunden:C: 37.34 %H: 5.17 %S: 15.94 %

5.2.10.2.4. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-ribofuranosid-(S)-S-oxid (107a), Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-ribofuranosid-(R)-S-oxid (101a) und Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-ribofuranosid-S-dioxid (87a)

Ansatz: 200 mg (1.37 mmol) **92a** 414 mg (2.4 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %) 20 ml Dichlormethan

Reaktionszeit: 20 Minuten

- Säule: Laufmittel: Ethylacetat Die sulfoxide 107a und 101a konnten nicht vollständig voneinander getrennt werden. Das Mengenverhältnis von 1:1 wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR ermittelt.
- Ausbeute: 68 mg (0.42 mmol, 30.7 %) **107a** 68 mg (0.42 mmol, 30.7 %) **101a** 62 mg (0.35 mmol, 25.5 %) **87a** (Gesamtausbeute 86.9 %)



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.10 (Ethylacetat)

#### 107a

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.56 (ddd, 1H, H-2); 2.87 (ddd, 1H, H-2'); 3.42 (ddd, 1H, H-5); 3.47 (s, 3H, OMe); 3.96 (ddd, 1H, H-5'); 4.33 (dddd, 1H, H-3); 4.65 (ddd, 1H, H-4); 5.38 (dd, 1H, H-1).  $J_{1,2}=5.91$ ;  $J_{1,2'}=1.69$ ;  $J_{2,2'}=15.32$ ;  $J_{2,3}=11.83$ ;  $J_{2',3}=3.27$ ;  $J_{3,4}=6.56$ ;  $J_{3,5}=1.40$ ;  $J_{3,5'}=3.85$ ;  $J_{4,5}=5.30$ ;  $J_{4,5'}=6.58$ ;  $J_{5,5'}=13.79$  Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz}, \text{CDCI}_{3}), \delta[\text{ppm}]}{2}$ :

29.19 (C-2); 56.05 (OMe); 59.46 (C-5); 63.00 (C-3); 70.95 (C-4); 109.07 (C-1).



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.10 (Ethylacetat)

101a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.25 (ddd, 1H, H-2); 2.51 (d, 1H, H-2'); 3.20 (ddd, 1H, H-5); 3.43 (s, 3H, OMe); 3.65 (ddd, 1H, H-5'); 3.83 (m, 1H, H-3); 5.27 (d, 1H, H-1); 5.54 (ddd, 1H, H-4).  $J_{1,2}$ = 4.57;  $J_{2,2}$ = 14.56;  $J_{2,3}$ = 9.09;  $J_{3,4}$ = 7.55;  $J_{3,5}$ = 2.00;  $J_{3,5'}$ = 1.72;  $J_{4,5}$ = 7.90;  $J_{4,5'}$ = 2.51;  $J_{5,5'}$ = 14.10 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

37.13 (C-2); 55.21 (OMe); 58.10 (C-5); 67.31 (C-3); 77.34 (C-4); 107.44 (C-1).

0_	Farblose Kristalle
$\left\langle SO_{2}\right\rangle$	Schmelzpunkt: 128° C
Olive	<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.45 (Ethylacetat)
87a	IR (Film): 3834, 2358, 2341, 1303, 1240, 1217, 1203, 1145,
	1134 cm⁻¹.

2.31 (ddd, 1H, H-2); 2.67 (dd, 1H, H-2'); 3.42 (s, 3H, OMe); 4.06 (ddd, 1H, H-5); 4.31 (ddd, 1H, H-5'); 4.79 (m, 1H, H-3); 5.11 (ddd, 1H, H-4); 5.26 (dd, 1H, H-1).  $J_{1,2}=0.5; J_{1,2}=5.23; J_{2,2}=14.47; J_{2,3}=8.82; J_{3,4}=6.1; J_{3,5}=1.27; J_{3,5}=1.78; J_{4,5}=1.8; J_{4,5}=6.0; J_{5,5}=13.95$  Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

33.06 (C-2); 56.44 (OMe); 67.81 (C-5); 68.17 (C-3); 76.06 (C-4); 105.43 (C-1).

#### Elementaranalyse:

 $C_6H_{10}O_4S$ M = 178.21 g/molBerechnet:C: 40.44 %H: 5.66 %S: 17.99 %Gefunden:C: 40.88 %H: 5.73 %S: 17.62 %

5.2.10.2.5. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-ribofuranosid-(S)-S-oxid (107b), Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-ribofuranosid-(R)-S-oxid (101b) und Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-β-D-ribofuranosid-S-dioxid (87b)

Ansatz: 300 mg (2.05 mmol) **92b** 690 mg (4.0 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %) 50 ml Dichlormethan

Reaktionszeit: 30 Minuten

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 60 mg (0.37 mmol, 18.0 %) **107b** 17 mg (0.10 mmol, 5.1 %) **101b** 230 mg (1.29 mmol, 62.9 %) **87b**. (Gesamtausbeute 86.0 %)

OMe

gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.19 (Ethylacetat)

2.17 (dd, 1H, H-2); 2.79 (ddd, 1H, H-5); 2.87 (ddd, 1H, H-2'); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.91 (ddd, 1H, H-5'); 4.28 (m, 1H, H-3); 4.77 (ddd, 1H, H-4); 5.29 (d, 1H, H-1).  $J_{1,2'}= 4.89; J_{2,2'}= 14.02; J_{2,3}= 10.1; J_{2',3}= 6.55; J_{4,5}= 2.60; J_{4,5'}= 5.85; J_{5,5'}= 14.33$  Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz, CDCl}_{3}), \delta[ppm]:$ 

29.32 (C-2); 54.92 (OMe); 56.28 (C-5); 57.42 (C-4); 71.93 (C-3); 105.77 (C-1).



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.19 (Ethylacetat)

101b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.37 (ddd, 1H, H-2); 2.66 (ddd, 1H, H-2'); 3.17 (ddd, 1H, H-5); 3.33 (s, 3H, OMe); 3.66 (ddd, 1H, H-5'); 3.87 (m, 1H, H-3); 5.19 (ddd, 1H, H-4); 5.26 (dd, 1H, H-1).  $J_{1,2}$ = 1.33;  $J_{1,2}$ = 5.34;  $J_{2,2}$ = 14.88;  $J_{2,3}$ = 8.83;  $J_{2',3}$ = 3.05;  $J_{3,4}$ = 6.0;  $J_{4,5}$ = 6.04;  $J_{4,5'}$ = 1.1;  $J_{5,5'}$ = 13.10 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

38.17 (C-2); 53.13 (C-5); 55.02 (OMe); 67.77 (C-4); 73.77 (C-3); 107.55 (C-1).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.28 (ddd, 1H, H-2); 2.89 (ddd, 1H, H-2'); 3.33 (s, 3H, OMe); 4.00 (ddd, 1H, H-5); 4.28 (ddd, 1H, H-5'); 4.79 (ddd, 1H, H-4); 4.96 (dddd, 1H, H-3); 5.33 (dd, 1H, H-1).  $J_{1,2}= 0.35; J_{1,2'}= 5.08; J_{2,2'}= 14.24; J_{2,3}= 9.70; J_{2',3}= 4.56; J_{3,4}= 6.61; J_{3,5}= 1.35;$  $J_{3,5'}= 1.97; J_{4,5}= 1.59; J_{4,5'}= 6.20; J_{5,5'}= 14.21$  Hz.  $\frac{1^{3}C-NMR (100.62 \text{ MHz, CDCl}_{3}), \delta[ppm]:}{34.97 (C-2); 55.08 (OMe); 64.11 (C-4); 69.65 (C-5); 80.99 (C-3); 108.46 (C-1).}$ 

#### 5.2.10.2.6. Methyl-3,5-anhydro-2-O-methylsulfonyl-3-thio-B-L-lyxofuranosid-(S)-S-oxid (102)

Ansatz: 590 mg (2.45 mmol) 95

1.23 g (5.00 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %)

20 ml Dichlormethan

Reaktionszeit: 1 Stunde

Ausbeute: 515 mg (2.01 mmol, 81.8 %) 102



farblose Kristalle R<sub>F</sub>-Wert: 0.16 (Ethylacetat)

102

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

3.18 (s, 3H, Ms); 3.24 (ddd, 1H, H-5); 3.56 (s, 3H, OMe); 3.72 (ddd, 1H, H-5'); 4.00 (dddd, 1H, H-3); 5.14 (dd, 1H, H-2); 5.22 (d, 1H, H-1); 5.47 (ddd, 1H, H-4).  $J_{1,2}=4.00; J_{2,3}=8.11; J_{3,4}=6.88; J_{3,5}=1.85; J_{3,5}=1.69; J_{4,5}=7.98; J_{4,5}=2.0; J_{5,5}=1.69; J$ 14.25 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

38.71 (Ms); 55.55 (OMe); 57.38 (C-5); 66.84 (C-3); 74.14 (C-4); 75.67 (C-2); 101.92 (C-1).

(Zum Vergleich werden hier die NMR-Daten der Ausgangssubstanz 95, welche freundlicherweise von Herrn O. Schulze zur Verfügung gestellt wurde, dargestellt.)



farblose Kristalle

R<sub>F</sub>-Wert: 0.66 (Ethylacetat)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

3.17 (s, 3H, Ms); 3.27 (m, 1H, H-5); 3.50 (m, 1H, H-5'); 3.64 (s, 3H, OMe); 4.23 (dd, 1H, H-3); 5.07 (dd, 1H, H-2); 5.16 (m, 1H, H-4); 5.29 (d, 1H, H-1). J<sub>1.2</sub>= 4.87; J<sub>2.3</sub>= 7.98; J<sub>3.4</sub>= 6.80 Hz.

33.10 (C-5); 39.11 (Ms); 43.57 (C-3); 57.33 (OMe); 76.66 (C-2); 79.14 (C-4); 104.02 (C-1).

# 5.2.10.2.7. 1-[2',5'-Anhydro-3'-azido-2'-thio-α-D-lyxofuranosyl]thymin-(S)-Soxid (97a)

Ansatz: 32 mg (mmol) **96a** 49 mg (0.20 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (70 %) 10 ml Dichlormethan

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol 3:1

Reaktionszeit: 1 Stunde

Ausbeute: 25 mg (0.08 mmol, 73.8 %) 97a



farblose Kristalle <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.51 (Ethylacetat/Ethanol 3:1) <u>UV (25° C):</u>  $\lambda_{max}$  (Abs.) = 211 (0.6718), 266 (0.7645),  $\lambda_{min}$  (Abs.) = 235 (0.1970) nm. <u>IR</u> (Film): 3429, 3269, 2121, 1697, 1676, 1444, 1384, 1351, 1326, 1267, 1147, 1097, 1058, 1037, 1002, 989, 786 cm<sup>-1</sup>.

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ[ppm]:

1.93 (d, 3H, Me); 2.54 (dd, 1H, H-5'<sub>a</sub>); 3.63 (dd, 1H, H-5'<sub>b</sub>); 4.45 (d, 1H, H-2'); 4.89 (dd, 1H, H-3'); 5.07 (dd, 1H, H-4'); 6.40 (s, 1H, H-1'); 7.63 (q, 1H, H-6).  $J_{2',3'}= 2.23; J_{3',4'}= 5.56; J_{4',5'a}= 2.07; J_{4',5'b}= 2.28; J_{5'a,5'b}= 14.01; J_{6,Me}= 1.17$  Hz.

#### <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ[ppm]:

11.23 (Me); 55.31 (C-5'); 61.88 (C-2'); 64.07 (C-3'); 79.41 (C-4'); 80.31 (C-1'); 111.69 (C-5); 136.10 (C-6); 151.23 (C=O-2); 164.44 (C=O-4).

## 5.2.10.3. Mit Kaliumpermanganat

Der Thioether wird in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Benzoesäure und Benzyltriethylammoniumchlorid wird 10 Minuten gerührt, bevor eine wässrige Lösung von KMnO<sub>4</sub> zugegeben wird. Die beiden Phasen werden über Nacht heftig gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> zugegeben, woraufhin sich das Reaktionsgemisch entfärbt. Nach Filtration über Celite wird die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels wird per Säulenchromatographie gereinigt.

# 5.2.10.3.1. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-(*R*)S-oxid (108b), Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid(*S*)-*S*-oxid (109b) und Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-S-dioxid (110b)

Ansatz: 200 mg (1.07 mmol) **14b** 131 mg (1.07 mmol) Benzoesäure 338 mg (2.14 mmol) Kaliumpermanganat 24.4 mg (0.11 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid 10 ml Dichlormethan 20 ml Wasser Reaktionszeit: 12 Stunden

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 8 mg (0.04 mmol, 3.7 %) **108b** 163 mg (0.80 mmol, 75.0 %) **109b** 16 mg (0.07 mmol, 6.9 %) **110b** (Gesamtausbeute 85.6 %)



108b

Farbloser Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.22 (Ethylacetat/Petrolether 2:1) <u>MS:</u> m/z = 218 [M<sup>+</sup>] <u>IR</u> (Film): 3446, 3031, 2994, 2956, 2929, 2912, 2348, 2129, 1352, 1324 cm<sup>-1</sup>.

3.43 (m, 1H, H-5); 3.44 (m, 1H, H-5'); 3.54 (s, 3H, OMe); 3.70 (m, 1H, H-2); 4.70 (m, 1H, H-4); 4.71 (m, 1H, H-3); 5.30 (d, 1H, H-1).

J<sub>1,2</sub>= 2.35 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

58.41 (OMe); 59.58 (C-5); 62.06 (C-2); 63.31 (C-3); 77.20 (C-4); 103.62 (C-1).



109b

Farbloser bis leicht gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.23 (Ethylacetat/Petrolether 2:1) <u>IR</u> (Film): 3031, 2360, 2131, 1352, 1325, 1084, 1053, 970, 542, 513, 494, 484, 468 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.18 (ddd, 1H, H-5); 3.28 (ddd, 1H, H-5'); 3.44 (s, 3H, OMe); 3.67 (m, 1H, H-2);

4.76 (m, 1H, H-4); 4.99 (m, 1H, H-3); 5.36 (s, 1H, H-1).

 $J_{2,5}$ = 1.4;  $J_{2,5'}$ = 0.71;  $J_{4,5}$ = 1.46;  $J_{4,5'}$ = 2.13;  $J_{5,5'}$ = 12.69 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

56.31 (OMe); 56.66 (C-5); 63.43 (C-3); 64.75 (C-2); 77.17 (C-4); 102.31 (C-1).

	Farblose kompakte Kristalle
110b	<u>Schmelzpunkt</u> : 157° C
	<u>Drehwert</u> $[\alpha]_{D} = +40$ (c = 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
	R <sub>F</sub> -Wert: 0.32 (Ethylacetat:Petrolether 2:1)
	<u>IR (in KBr):</u> v = 3008, 2985, 2956, 2941, 2121, 1319, 1275,
	1219, 1153, 1115, 997, 976, 941, 928, 835, 616 cm <sup>-1</sup> .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.25 (dd, 1H, H-5); 3.42 (dd, 1H, H-5'); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.38 (dd, 1H, H-3);

4.88 (ddd, 1H, H-4); 5.01 (dd, 1H, H-2); 5.07 (d, 1H, H-1).

 $J_{1,2}$ = 1.11;  $J_{2,3}$ = 2.19;  $J_{3,4}$ = 5.72;  $J_{4,5}$ = 3.3;  $J_{4,5'}$ = 8.9;  $J_{5,5'}$ = 14.85 Hz.

53.59 (C-5); 57.03 (OMe); 65.75 (C-3); 75.73 (C-4); 84.51 (C-2); 107.74 (C-1).

#### Elementaranalyse:

	$C_6H_9O_4N_3S$	M = 2	19.23 g/mol	
Berechnet:	C: 32.87 %	H: 4.14 %	N: 19.17 %	S: 14.63 %
Gefunden:	C: 32.78 %	H: 4.09 %	N: 19.22 %	S: 14.59 %

## 5.2.11. Deprotonierungen

Aufgrund der nicht sehr erfolgreichen Umsetzungen werden lediglich einige typische durchgeführte Versuche in *Tabelle 12* zusammengefasst.

## 5.2.11.1. Mit frisch hergestelltem Lithiumdiisopropylamid

#### a) Zubereitung des Lithiumdiisopropylamids

In ausgeheizter Apparatur werden 1.1 Äquivalente trockenes Diisopropylamin unter Argonatmosphäre in absolutem, frisch destilliertem Tetrahydrofuran bei – 30° C gerührt. Zu der Lösung werden 1.1 Äquivalente einer 15 %igen n-Butyllithium Lösung gegeben und weitere 30 Minuten gerührt.

#### b) Deprotonierung

Zur Bildung des Carbanions wird 1 Äquivalent Sulfoxid bzw. Sulfon zugegeben und weitere zwei Stunden bei – 30° C bis –10° C gerührt.

#### c) Umsetzung mit Elektrophil

Nach Abkühlung auf – 78° C wird 1 Äquivalent des frisch destillierten Elektrophils (Iodmethan, D<sub>2</sub>O oder Aldehyd) langsam zugetropft und unter allmählicher Erwärmung auf Raumtemperatur weitergerührt.

#### d) Aufarbeitung

Zum Abruch der Reaktion wird Methanol zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert (gegebenenfalls unter DC-Kontrolle). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

#### 5.2.11.2. Mit gekauftem Lithiumdiisopropylamid

Durchführung wie unter 5.2.11.1 beschrieben, jedoch statt a) 1.1 Äquivalent einer gekauften 2 molaren Lösung Lithiumdiisopropylamid bei –30° C vorgelegt.

#### 5.2.11.3. Mit n-Butyllithium

#### a) Deprotonierung

Unter Argonatmosphäre wird das Sulfoxid bzw. das Sulfon bei –78° C in trockenem, frisch destilliertem Tetrahydrofuran gerührt. Es wird 1.1 Äquivalent n-Butyllithium zugegeben und zwischen –70° C und –30° C eine Stunde gerührt.

#### b) Umsetzung mit Elektrophil

Nach Abkühlung auf – 78° C wird 1 Äquivalent des frisch destillierten Elektrophils (Iodmethan, D<sub>2</sub>O oder Aldehyd) langsam zugetropft und unter allmählicher Erwärmung auf Raumtemperatur weitergerührt.

#### c) Aufarbeitung

Zum Abruch der Reaktion wird Methanol zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert (gegebenenfalls unter DC-Kontrolle). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

#### 5.2.11.4. Mit Kalium-tert-butanolat

Durchführung genau wie unter 5.2.11.3 beschrieben. Statt 1.1 Äquivalent n-Butyllithium wird 1.1 Äquivalent Kalium-tert-butanolat eingesetzt.

#### 5.2.11.5. Mit Natriumhydrid

#### a) Deprotonierung

Unter Argonatmosphäre wird 1.1 Äquivalent Natriumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe des Sulfoxids bzw. Sulfons wird zwei Stunden auf 40° - 50° C erwärmt.

#### b) Umsetzung mit Elektrophil

Nach Abkühlung auf – 78° C wird 1 Äquivalent des frisch destillierten Elektrophils (Iodmethan, D<sub>2</sub>O oder Aldehyd) zugetropft und nach zügiger Erwärmung eine Stunde unter Rückfluss gekocht.

#### c) Aufarbeitung

Zum Abruch der Reaktion wird Methanol zugegeben und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Dichlor-

methan extrahiert (gegebenenfalls unter DC-Kontrolle). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

Edukt	Base	T1 [°C]	t1	Elektrophil	T2 [°C]	Ergebnis
105a	LDA*	-30	1h	Acetaldehyd	-78	30 % Edukt
105a	LDA	-30	3h	D <sub>2</sub> O	-78	Edukt
105a	LDA*	-30 -> -5	1h	Mel	-78	15 % Edukt
105a	n-BuLi	-78 -> -10	1h	D <sub>2</sub> O	-70	50 % Edukt
100b	n-BuLi	-65 -> -40	2h	D <sub>2</sub> O	-70	
98b	n-BuLi	-65	30 min	MeOD	-65	
100b	LDA	-70 -> -60	30 min	D <sub>2</sub> O	-70	
100b	LDA	-6530	1h	MeOD + D <sub>2</sub> O	-30	
98b	LDA	-70	20 min	MeOD	-7025	20 % Edukt
98b	LDA	-30	30 min	Mel	-65	/ Edukt
108b	LDA	-60	1h	Mel	-50	
108b	LDA	-70	3h	Mel	-70	118b
98b	KOtBu	-70	30 min	Mel	-70	135b
100b	LTMP	-70	1h	Benzaldehyd	-70	
100b	NaH	-30 - +50	1h	Mel	-70	103b
103b	NaH	RT - +50	1h	Mel	-75	?
82a	NaH	RT	30	Mel	-70	111a
108b	NaH	-5070	12h	Mel	-70	
87b	NaH	-3050	1h	Mel	-65	50 % Edukt
87b	LDA	-7060	2h	Mel	-70	Edukt
87b	LDA	-7050	2h	MeOD + D <sub>2</sub> O	-60	Edukt

Tabelle 12: Überblick über einige durchgeführte Deprotonierungen

*T1* = *Temperatur bei Deprotonierung, t1* = *Dauer der Deprotonierung* 

T2 = Temperatur bei der Zugabe des Elektrophils

LDA\* = gekauftes LDA



Abbildung 69: Bei den Deprotonierungen in Tabelle 12 eingesetzte Bicyclen

#### 5.2.11.5.1. 2-(Ethylthio)-2-methylthiolan-1-oxid (114)

Ansatz: 50 mg (0.304 mmol) 2-(Ethylthio)thiolan-1-oxid (**112)** 33.88 mg (= 0.047 ml) (0.335 mmol) Diisopropylamin 21.45 mg (= 0.209 ml) (0.335 mmol) n-Butyllithium-Lösung 43.15 mg (= 0.019 ml) (0.304 mmol) lodmethan 6 ml Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: Deprotonierung: 30 Minuten

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol 3:1

Ausbeute: 49 mg (0.27 mmol, 88.8 %) **114** 

Beide Stereoisomeren im Verhältnis 1:1 (DC)



# 5.2.11.5.2. Methyl-3,5-anhydro-2-methoxy-3-thio-β-D-xylofuranosid-(*R*)-*S*-oxid (103b)



Säule: Laufmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 11 mg (0.057 mmol, 51.1 %) 103b

Farbloser Sirup



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ[ppm]:

3.24 (dd, 1H, H-5); 3.39 (s, 3H, OMe-2); 3.44 (s, 3H, OMe-1); 3.61 (dd, 1H, H-5');

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Ethylacetat/Ethanol 3:1)

3.81 (d, 1H, H-3); 4.18 (s, 1H, H-2); 5.15 (s, 1H, H-1); 5.61 (ddd, 1H, H-4).

 $J_{3,4}$ = 7.02;  $J_{4,5}$ = 7.82;  $J_{4,5}$ = 2.48;  $J_{5,5}$ = 13.99 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

55.09 (OMe-1); 57.84 (OMe-2); 58.24 (C-5); 69.08 (C-3); 76.97 (C-4); 85.60 (C-2); 109.75 (C-1).

# 5.2.11.5.3. Methyl-3,5-anhydro-2-methoxy-3-thio-α-D-xylofuranosid-*S*-dioxid (111a)

Ansatz: 30 mg (0.154 mmol) **82a** 14 mg (0.339 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension) 43.7 mg (0.308 mmol) Iodmethan 4 ml Tetrahydrofuran Reaktionszeit: Deprotonierung: 30 Minuten bei -20° C bis RTSäule:Laufmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1Ausbeute:11 mg (0.057 mmol, 51.1 %) **111a** 



farblose Kristalle <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.42 (Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ[ppm]:

3.46 (s, 3H, OMe-2); 3.48 (s, 3H, OMe-1); 4.01 (ddd, 1H, H-5); 4.26 (ddd, 1H, H-5'); 4.57 (dd, 1H, H-2); 4.76 (m, 1H, H-3); 4.83 (ddd, 1H, H-4); 5.23 (d, 1H, H-1). J<sub>1.2</sub>= 4.26; J<sub>2.3</sub>= 4.20; J<sub>3.4</sub>= 6.7; J<sub>3.5</sub>= 1.82; J<sub>3.5'</sub> = 2.16; J<sub>4.5</sub>= 1.85; J<sub>4.5'</sub>= 6.62; J<sub>5.5'</sub>=

14.40 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

55.83 (OMe-1); 59.35 (OMe-2); 62.94 (C-4); 69.84 (C-5); 82.97 (C-2); 84.86 (C-3); 105.66 (C-1).

# 5.2.12. Reduktion zum Amin

Das Azid wird in Tetrahydrofuran gelöst und Triphenylphosphin zugegeben. Bei Raumtemperatur wird über Nacht gerührt und anschliessend die Vollständigleit der Reaktion zum Iminophosphoran per Dünnschichtchromatographie festgestellt.

Zur Hydrolyse wird Wasser zugetropft und auf 60° C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird bis zur kompletten Freisetzung des Amins ca. 5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und säulenchromatographisch gereinigt.

# 5.2.12.1. Methyl-2-amino-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-lyxofuranosid-(*R*)-*S*-oxid (104a)

Ansatz: 22 mg (0.108 mmol) **105a** 33 mg (0.124 mmol) Triphenylphosphin 4 µl (0.21 mmol) Wasser 2 ml Tetrahydrofuran Reaktionszeit: 16 Stunden bei RT, Hydrolyse: 5 Stunden bei 60° C

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol 3:1 (mit wenig NH<sub>3</sub>)

Ausbeute: 13.3 mg (0.075 mmol, 69.4 %) 104a

Farbloser Sirup

<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.24 Ethylacetat/Ethanol 3:1 (mit wenig NH<sub>3</sub>)

```
104a
```

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ[ppm]:

2.02 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.18 (dd, 1H, H-5); 3.30 (s, 3H, OMe); 3.67 (dd, 1H, H-5');

3.85 (dd, 1H, H-2); 3.91 (dd, 1H, H-3); 4.79 (d, 1H, H-1); 5.22 (ddd, 1H, H-4).

 $J_{1,2}$ = 1.38;  $J_{2,3}$ = 7.29;  $J_{3,4}$ = 5.71;  $J_{4,5}$ = 5.76;  $J_{4,5'}$ = 0.83;  $J_{5,5'}$ = 12.89 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

53.18 (C-5); 55.82 (OMe); 61.03 (C-2); 74.35 (C-4); 75.75 (C-3); 114.30 (C-1).

#### 5.2.12.2. Methyl-3-amino-2,5-anhydro-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid (123a)

Ansatz: 100 mg (0.53 mmol) **14a** 

168 mg (0.64 mmol) Triphenylphosphin

40 µl (2 mmol) Wasser

5 ml Tetrahydrofuran

Reaktionszeit: 15 Stunden bei RT, Hydrolyse: 2 Stunden bei 60° C, 64 Stunden bei RT

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol 3:1 (mit wenig NH<sub>3</sub>)

Ausbeute: 55 mg (0.34 mmol, 64.2 %) 123a

Farbloser Sirup



123a

<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.39 (Ethylacetat/Ethanol 3:1 (mit wenig NH<sub>3</sub>)) <u>IR</u> (Film): 3371, 3324, 3289, 3225, 3156, 3087, 3068, 2933, 2830, 1360, 1216, 1192, 1139, 1079, 1014, 995, 970, 950, 912, 885, 858, 798, 748 cm<sup>-1</sup>.

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ[ppm]:

1.68 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.95 (dd, 1H, H-5); 3.33 (dd, 1H, H-2); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.50 (dd, 1H, H-5'); 4.18 (ddd, 1H, H-3); 5.05 (dd, 1H, H-1); 5.10 (ddd, 1H, H-4).  $J_{1,2}$ = 3.78;  $J_{1,3}$ = 0.41;  $J_{2,3}$ = 7.24;  $J_{3,4}$ = 6.33;  $J_{4,5}$ = 2.67;  $J_{4,5'}$ = 6.36;  $J_{5,5'}$ = 10.68 Hz. <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ [ppm]:

31.44 (C-5); 48.86 (C-3); 56.53 (OMe); 58.36 (C-2); 79.30 (C-4); 110.99 (C-1).

#### 5.2.12.3. Methyl-2-amino-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-lyxofuranosid (124a)

Ansatz:	20 mg (0.107 mmol) <b>93a</b>
	34 mg (0.128 mmol) Triphenylphosphin
	4 µl (0.21 mmol) Wasser
	2 ml Tetrahydrofuran
Reaktions	zeit: 16 Stunden bei RT, Hydrolyse: 6 Stunden bei 60° C

Säule: Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol 3:1 (mit wenig NH<sub>3</sub>)

Ausbeute: 11 mg (0.07 mmol, 63.8 %) **124a** 



124a

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ[ppm]:

1.48 (bs, 3H, NH<sub>3</sub>+); 2.76 (dd, 1H, H-5); 2.88 (dd, 1H, H-5'); 3.10 (d, 1H, H-2); 3.36 (s, 3H, OMe); 3.92 (m, 1H, H-3); 4.27 (ddd, 1H, H-4); 4.89 (s, 1H, H-1).  $J_{2,3}$ = 2.04;  $J_{3,4}$ = 2.89;  $J_{4,5}$ = 1.37;  $J_{4,5'}$ = 1.75;  $J_{5,5'}$ = 10.73 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

33.94 (C-5); 52.69 (C-2); 54.85 (OMe); 56.73 (C-3); 78.28 (C-4); 109.59 (C-1).

#### 5.2.13. Umsetzung mit Phenylchlorthioformiat

# 5.2.13.1. Methyl-3,5-anhydro-2-*O*-phenoxythiocarbonyl-3-thio-α-D-xylofuranosid-S-dioxid (83a)

Getrocknetes **82a** (50 mg, 0.26 mmol) wird in trockenem Acetonitril gelöst und mit 247 mg (2.2 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) versetzt. Nach Abkühlen auf -5° C wird 0.05 ml (0.37 mmol) Phenylchlorthioformiat zugetropft und bei Raumtemperatur weitergerührt. Es bildet sich schnell eine gelbe Suspension. Nach zwei Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Zur Reinigung wird eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1 verwendet.

Ausbeute: 68 mg (0.21 mmol, 80.1 %) 83a



gelblicher Sirup <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.59 (Ethylacetat)

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.49 (s, 3H, OMe); 4.07 (ddd, 1H, H-5); 4.31 (ddd, 1H, H-5'); 4.92 (ddd, 1H, H-4); 5.08 (m, 1H, H-3); 5.58 (d, 1H, H-1); 5.96 (dd, 1H, H-2); 7.12 (m, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.31 (m, 1H, H<sub>ar</sub>); 7.43 (m, 2H, H<sub>ar</sub>). J<sub>1,2</sub>= 4.36; J<sub>2,3</sub>= 3.7; J<sub>3,4</sub>= 6.36; J<sub>3,5</sub> = 1.68; J<sub>3,5</sub> = 0.98; J<sub>4,5</sub>= 1.37; J<sub>4,5</sub> = 6.30; J<sub>5,5</sub> = 14.37 Hz.

#### <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

56.23 (OMe); 63.99 (C-4); 69.75 (C-5); 81.01 (C-2); 84.22 (C-3); 105.16 (C-1); 122.08 (C<sub>ar</sub>); 127.31 (C<sub>ar</sub>); 130.10 (C<sub>ar</sub>); 153.81 (C<sub>q,ar</sub>); 194.12 (C=S).

# 5.2.14. Versuch der Desoxygenierung

47 mg (0.143 mmol) **83a** werden in 4 ml Toluol gelöst, unter Rühren wird langsam eine Lösung von 5 mg (0.028 mmol) Azoisobutyronitril und 0.21 ml (0.21 mmol) Tributylzinnhydrid in Toluol zugegeben. Die Reaktionslösung wird eine halbe Stunde mit Argon gespült, anschließend wird zwei Stunden auf 75° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand unter Verwendung einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1).

Ausbeute: 23 mg **136a** (siehe 2.2.1)

Sowie 3 mg zurückgeonnenes 82a

Charakterisierung 136a:

gelblicher Sirup

<u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.57 (Dichlormethan/Methanol 50:1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

3.48 (s, 3H, OMe); 4.07 (dd, 1H, H-5); 4.31 (ddd, 1H, H-5'); 4.89 (dd, 1H, H-4);

5.02 (m, 1H, H-3); 5.49 (d, 1H, H-1); 5.57 (dd, 1H, H-2); 7.20 (m, 2H, H<sub>ar</sub>);

7.27 (m, 1H, H<sub>ar</sub>); 7.40 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).

 $J_{1,2}$ = 4.36;  $J_{2,3}$ = 3.71;  $J_{3,4}$ = 6.30;  $J_{4,5'}$ = 6.32;  $J_{5,5'}$ = 14.34 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

56.19 (OMe); 63.42 (C-4); 69.95 (C-5); 77.33 (C-2); 83.85 (C-3); 105.57 (C-1);

121.18 (C<sub>ar</sub>); 126.84 (C<sub>ar</sub>); 130.02 (C<sub>ar</sub>); 158.5 (C<sub>q,ar</sub>).

(Ein Signal für das quartäre Kohlenstoffatom im C=S ist im <sup>13</sup>C-Spektrum leider nicht zu lokalisieren, durch die geringe Intensität ist es eventuell auch nur im Rauschen untergetaucht.)

## 5.2.15. Verknüpfung zu einem Nucleosid

#### 1.) Darstellung der silylierten Nukleobase

1.5 mmol Thymin wird mit katalytischen Mengen Ammoniumsulfat in Hexamethyldisilazan (HMDS) gelöst und drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Aus der anfänglichen Suspension wird bereits nach zwei Stunden eine klare Lösung. Anschließend wird überschüssiges HMDS unter Argonatmosphäre abdestilliert und dreimal mit Xylol kodestilliert. Der Rückstand wird mit Acetonitril aufgenommen. Da die silylierten Basen extrem feuchtigkeitsempfindlich sind, muss streng unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet werden.

#### 2.) Verknüpfung

Das Acetal (1.0 mmol) wird in Acetonitril gelöst und zu dem Rückstand aus 1.) gegeben. Die entstandene Lösung wird auf -40° C abgekühlt und unter starkem Rühren mit 1.3 mmol Trimethylsilyltriflat versetzt. Zwei Stunden wird bei -40° bis -30° C gerührt, bevor die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht weitergerührt wird. Zur Aufarbeitung wird mit das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen und mit kalter gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel gereinigt.

# 5.2.15.1. 1-[2',5'-Anhydro-3'-azido-3'-desoxy-2'-thio-α-D-lyxofuranosyl]thymin (96a)

Ansatz:	100 mg (0.534 mmol) <b>14a</b>
	100 mg (0.793 mmol) Thymin
	2 ml Hexamethyldisilazan
	0.13 ml (0.694 mmol) Trimethylsilyltriflat
	4 ml Acetonitril
Säule:	Laufmittel Ethylacetat
Ausbeute:	81.6 mg (0.29 mmol, 54.3 %) <b>96a</b>



1.95 (d, 3H, Me); 3.03 (dd, 1H, H-5'<sub>a</sub>); 3.11 (dd, 1H, H-5'<sub>b</sub>); 3.92 (d, 1H, H-2'); 4.15 (dd, 1H, H-3'); 4.76 (ddd, 1H, H-4'); 5.80 (s, 1H, H-1'); 7.28 (q, 1H, H-6); 9.30 (bs, 1H, NH).

 $J_{2',3'}=2.20; \ J_{3',4'}=2.82; \ J_{4',5'a}=1.34; \ J_{4',5'b}=1.82; \ J_{5'a,5'b}=10.97; \ J_{6,Me}=1.24 \ Hz.$ 

# <sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

12.75 (Me); 34.62 (C-5'); 50.00 (C-2'); 62.28 (C-3'); 79.04 (C-4'); 92.46 (C-1'); 110.32 (C-5); 133.93 (C-6); 150.01 (C=O-2); 163.78 (C=O-4).

# 5.2.15.2. 1-[3',5'-Anhydro-2'-desoxy-3'-thio-α-D-lyxofuranosyl]thymin (120a) und 1-[3',5'-Anhydro-2'-desoxy-3'-thio-β-D-lyxofuranosyl]thymin (120b)

Ansatz:	150 mg (1.03 mmol) <b>92a</b>
	180 mg (1.43 mmol) Thymin
	5 ml Hexamethyldisilazan
	0.24 ml (1.34 mmol) Trimethylsilyltriflat
	15 ml Acetonitril
Säule:	Laufmittel Ethylacetat
Ausbeute:	113 mg (0.47 mmol, 45.7 %) <b>120a</b>
	42 mg (0.17 mmol, 17.0 %) 2:1 Gemisch aus <b>120a</b> und <b>120b</b>
	Gesamtausbeute: 62.7 % ( $\alpha$ : $\beta$ insgesamt 10:1)



120a

farblose Kristalle <u>Schmelzpunkt:</u> 126° C <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.41 (Ethylacetat) <u>Drehwert</u> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 52° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) <u>UV (25° C):</u>  $\lambda_{max}$  (Abs.) = 209 (2.5742), 266 (2.7903),  $\lambda_{min}$  (Abs.) = 234 (0.5507) nm. <u>IR</u> (Film): 3049, 2981, 2948, 1689, 1469, 1294, 1275, 1111, 1036, 731, 557, 494, 471 cm<sup>-1</sup>.

1.92 (d, 3H, Me); 2.05 (ddd, 1H, H-2'a); 2.60 (dd, 1H, H-2'b); 3.14 (dd, 1H, H-5'a);
3.55 (dd, 1H, H-5'b); 4.30 (dd, 1H, H-3'); 5.31 (ddd, 1H, H-4'); 6.88 (dd, 1H, H-1');
7.08 (q, 1H, H-6); 9.00 (bs, 1H, NH).

 $J_{1',2'a} = 7.92; \ J_{1',2'b} = 5.47; \ J_{2'a,2'b} = 13.92; \ J_{2'a,3'} = 6.84; \ J_{3',4'} = 6.36; \ J_{4',5'a} = 2.48;$ 

 $J_{4',5'b} {=}~ 6.32; \, J_{5'a,5'b} {=}~ 11.12; \, J_{6,Me} {=}~ 1.24 \,\, Hz.$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

12.97 (Me); 32.76 (C-5'); 39.96 (C-2'); 43.78 (C-3'); 81.99 (C-4'); 86.49 (C-1'); 111.95 (C-5); 135.68 (C-6); 150.72 (C=O-2); 164.02 (C=O-4).



farblose Kristalle <u>R<sub>F</sub>-Wert:</u> 0.35 (Ethylacetat)

120b

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

2.02 (d, 3H, Me); 2.32 (ddd, 1H, H-2'a); 2.80 (dd, 1H, H-2'b); 3.01 (dd, 1H, H-5'a); 3.58 (dd, 1H, H-5'b); 4.19 (m, 1H, H-3'); 5.08 (m, 1H, H-4'); 6.42 (dd, 1H, H-1'); 8.10 (q, 1H, H-6); 8.90 (bs, 1H, NH).

 $\begin{array}{l} J_{1',2'a} = 7.7; \ J_{1',2'b} = 4.9; \ J_{2'a,2'b} = 15.1; \ J_{2'a,3'} = 2.5; \ J_{3',4'} = 6.2; \ J_{4',5'a} = 1.7; \ J_{4',5'b} = 5.5; \\ J_{5'a,5'b} = 11.0; \ J_{6,Me} = 1.24 \ Hz. \end{array}$ 

<sup>13</sup>C-NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ[ppm]:

13.14 (Me); 30.24 (C-5'); 41.35 (C-2'); 41.93 (C-3'); 84.09 (C-4'); 88.11 (C-1'); 136.45 (C-6).

C-5 und Carbonyl-C im <sup>13</sup>C leider nicht nachweisbar (zu geringe Intensität der Signale)

# 5.3. Tabellen der Kristalldaten

# 5.3.1. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio- $\beta$ -D-ribofuranosid-S-dioxid (87b)

Identification code	87b
Empirical formula	C6 H10 O4 S
Formula weight	178.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0 71073 A
	0.71073  A
Crystal system, space group	Orthomomblic, $P_2(1)_2(1)_2(1)$
Unit cell dimensions	a = 5.6470(10) A alpha = 90 deg.
	b = 7.5590(10) A beta = 90 deg.
	c = 18.8020(10) A gamma = 90 deg.
Volume	802.58(18) A^3
Z, Calculated density	4,1.475 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.367 mm^-1
F(000)	376
Crystal size	0.31mm x 0.27 x 0.22 mm
Theta range for data collection	2.17 to 27.10 deg.
Index ranges	0<=h<=7, 0<=k<=9, 0<=l<=24
Reflections collected / unique	13561 / 1062 [R(int) = 0.049]
Completeness to 2theta = 27.10	100.0%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1062 / 0 / 129
Goodness-of-fit on F^2	1.116
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0423, wR2 = 0.0989
R indices (all data)	R1 = 0.0629, wR2 = 0.1320
Absolute structure parameter	0.4(2)
Extinction coefficient	0.069(11)
Largest diff. peak and hole	0.398 and -0.298 e.A^-3



87b

Tabelle 13: Kristalldaten für 87b

Identification code	87a
Empirical formula	C6 H10 O4 S
Formula weight	178.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(10
Unit cell dimensions	a = 5.1300(10) A alpha = 90 deg.
	b = 7.2090(10) A beta = 94.100(10) deg.
	c = 10.9440(10) A gamma = 90 deg.
Volume	403.70(10) A^3
Z, Calculated density	2, 1.466 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.365 mm^-1
F(000)	188
Crystal size	0.35mm x 0.28 x 0.24 mm
Theta range for data collection	1.87 to 27.45 deg.
Index ranges	0<=h<=6, 0<=k<=9, -14<=l<=14
Reflections collected / unique	5365 / 1000 [R(int) = 0.036]
Completeness to 2theta = 27.45	99.8%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1000 / 1 / 129
Goodness-of-fit on F^2	1.088
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.0996
R indices (all data)	R1 = 0.0581, wR2 = 0.1319
Absolute structure parameter	0.08(17)
Extinction coefficient	0.36(5)
Largest diff. peak and hole	0.406 and -0.390 e.A^-3

# 5.3.2. Methyl-3,5-anhydro-2-desoxy-3-thio-α-D-ribofuranosid-S-dioxid (87a)



87a

Tabelle 14: Kristalldaten für 87a

# 5.3.3. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid-(*S*)-*S*oxid (108a)

Identification code	108a
Empirical formula	C6 H9 N3 O3 S
Formula weight	203.22
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 5.4940(10) A alpha = 90 deg.
	b = 10.9440(10) A beta = 90 deg.
	c = 14.2650(10) A gamma = 90 deg.
Volume	857.70(18) A^3
Z. Calculated density	4, 1.574 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.356 mm^-1
F(000)	424
Crystal size	0.33mm x 0.25 x 0.16 mm
Theta range for data collection	2.35 to 27.48 deg.
Index ranges	0<=h<=7, 0<=k<=14, 0<=l<=18
Reflections collected / unique	9348 / 1169 [R(int) = 0.047]
Completeness to $2$ theta = $27.48$	99.8%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1169 / 0 / 143
Goodness-of-fit on F^2	1.036
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0268, wR2 = 0.0739
R indices (all data)	R1 = 0.0318, wR2 = 0.0770
Absolute structure parameter	0.39(10)
Extinction coefficient	0.015(5)
Largest diff. peak and hole	0.156 and -0.198 e.A^-3



108a

Tabelle 15: Kristalldaten für 108a

# 5.3.4. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-α-D-lyxofuranosid-Sdioxid (110a)

Identification code	110a
Empirical formula	C6 H9 N3 O4 S
Formula weight	219.22
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)
Unit cell dimensions	a = 6.7060(10) A alpha = 90 deg.
	b = 8.5220(10) A beta = 110.690(10) deg.
	c = 8.3850(10) A gamma = 90 deg.
Volume	448.29(10) A^3
Z, Calculated density	2, 1.624 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.355 mm^-1
F(000)	228
Crystal size	0.37mm x 0.27 x 0.23 mm
Theta range for data collection	2.60 to 30.02 deg.
Index ranges	0<=h<=9, 0<=k<=11, -11<=l<=11
Reflections collected / unique	3565 / 1376 [R(int) = 0.026]
Completeness to 2theta = 30.02	98.7%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1376 / 1 / 152
Goodness-of-fit on F^2	1.016
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0432, wR2 = 0.1051
R indices (all data)	R1 = 0.0497, wR2 = 0.1100
Absolute structure parameter	-0.06(13)
Extinction coefficient	0.43(3)
Largest diff. peak and hole	0.582 and -0.631 e.A^-3



110a

Tabelle 16: Kristalldaten für 110a
# 5.3.5. Methyl-2,5-anhydro-3-azido-3-desoxy-2-thio-β-D-lyxofuranosid-Sdioxid (110b)

Identification code	110b
Empirical formula	C6 H9 N3 O4 S
Formula weight	219.22
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 8.7600(10) A alpha = 90 deg.
	b = 10.2090(10) A beta = 90 deg.
	c = 10.3450(10) A gamma = 90 deg.
Volume	925.16(17) A^3
Z, Calculated density	4,1.574 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.344 mm^-1
F(000)	456
Crystal size	0.33mm x 0.28 x 0.15 mm
Theta range for data collection	2.80 to 30.02 deg.
Index ranges	0<=h<=12, 0<=k<=14, 0<=l<=14
Reflections collected / unique	9913 / 1565 [R(int) = 0.033]
Completeness to 2theta = 30.02	99.9%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1565 / 0 / 152
Goodness-of-fit on F^2	1.003
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0324, wR2 = 0.0769
R indices (all data)	R1 = 0.0457, wR2 = 0.0837
Absolute structure parameter	0.20(10)
Extinction coefficient	0.037(4)
Largest diff. peak and hole	0.166 and -0.211 e.A^-3



110b

Tabelle 17: Kristalldaten für 110b

# 5.3.6. Methyl-3,5-anhydro-2-O-benzolsulfonyl-3-thio-β-D-xylofuranosid-(*R*)-S-oxid (99b)

Identification code	99b
Empirical formula	C12 H14 O6 S2
Formula weight	318.35
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)
Unit cell dimensions	a = 8.3770(10) A alpha = 90 deg.
	b = 8.1030(10) A beta = 103.830(10) deg.
	c = 10.4820(10) A gamma = 90 deg.
Volume	690.88(14) A^3
Z, Calculated density	2, 1.530 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.407 mm^-1
F(000)	332
Crystal size	0.37mm x 0.33 x 0.23 mm
Theta range for data collection	2.00 to 30.04 deg.
Index ranges	0<=h<=11, 0<=k<=11, -14<=l<=14
Reflections collected / unique	12924 / 2154 [R(int) = 0.035]
Completeness to 2theta = 30.04	99.9%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2154 / 1 / 226
Goodness-of-fit on F^2	1.090
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0396, wR2 = 0.1081
R indices (all data)	R1 = 0.0486, wR2 = 0.1168
Absolute structure parameter	-0.15(10)
Extinction coefficient	0.119(12)
Largest diff. peak and hole	0.418 and -0.248 e.A^-3



Tabelle 18: Kristalldaten für 99b

## 5.3.7. Methyl-3,5-anhydro-3-thio-α-D-xylofuranosid-S-dioxid (82a)

lale a tific e tiere de ale	00-
Identification code	82a
Empirical formula	C6 H10 O5 S
Formula weight	194.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 7.5230(10) A alpha = 90 deg.
	b = 9.1970(10) A beta = 90 deg.
	c = 11.7560(10) A gamma = 90 deg.
Volume	813.39(16) A^3
Z, Calculated density	4, 1.586 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.379 mm^-1
F(000)	408
Crystal size	0.37mm x 0.29 x 0.27 mm
Theta range for data collection	2.81 to 30.01 deg.
Index ranges	0<=h<=10, 0<=k<=12, 0<=l<=16
Reflections collected / unique	10164 / 1385 [R(int) = 0.031]
Completeness to 2theta = 30.01	99.9%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1385 / 0 / 138
Goodness-of-fit on F^2	1.014
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0298, wR2 = 0.0817
R indices (all data)	R1 = 0.0422, wR2 = 0.0913
Absolute structure parameter	0.29(11)
Extinction coefficient	0.027(5)
Largest diff. peak and hole	0.183 and -0.217 e.A^-3



Tabelle 19: Kristalldaten für 82a

## 5.3.8. Methyl-3,5-anhydro-3-thio- $\beta$ -D-xylofuranosid-S-dioxid (82b)

Identification code	82b
Empirical formula	C6 H10 O5 S
Formula weight	194.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 7.5230(10) A alpha = 90 deg.
	b = 9.1950(10) A beta = 90 deg.
	c = 11.7540(10) A gamma = 90 deg.
Volume	813.07(16) A^3
Z, Calculated density	4, 1.586 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.379 mm^-1
F(000)	408
Crystal size	0.36mm x 0.31 x 0.26 mm
Theta range for data collection	2.81 to 30.00 deg.
Index ranges	0<=h<=10, 0<=k<=12, 0<=l<=16
Reflections collected / unique	7969 / 1383 [R(int) = 0.034]
Completeness to 2theta = 30.00	99.8%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1383 / 0 / 138
Goodness-of-fit on F^2	0.970
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0867
R indices (all data)	R1 = 0.0427, wR2 = 0.0937
Absolute structure parameter	0.48(12)
Extinction coefficient	0.038(6)
Largest diff. peak and hole	0.179 and -0.221 e.A^-3



Tabelle 20: Kristalldaten für 82b

## 5.4. Gefahrenhinweise

#### 5.4.1. Gefahrenabschätzung der hergestellten Verbindungen

Das Gefahrenpotential der neu hergestellten Substanzen ist nicht bekannt, man kann aber ähnliche Verbindungen zur ungefähren Abschätzung heranziehen. Sowohl Azido- als auch Thiozucker können über eine nicht unwesentliche physiologische Wirkung verfügen, wie bereits in der Einleitung beschrieben wurde. Diese erhoffte Eigenschaft der Zielverbindungen bedeutet aber gleichzeitig, dass sie ein gewisses Gefahrenpotential besitzen, über dessen Ausmaß sich jedoch keine Aussage machen lässt. Dies gilt natürlich auch für alle anderen in dieser Arbeit hergestellten Kohlenhydrat-Derivate. Eine potentielle Gefahr geht auch von den leicht unter Freisetzung von Methanol abspaltbaren, glycosidischen Methoxygruppen aus, über die fast alle Verbindungen verfügen.

#### 5.4.2. Sicherheitsdaten der verwendeten Chemikalien

Die Sicherheitsdaten (Gefahrensymbole, R- und S-Sätze) der verwendeten Lösungsmittel und Chemikalien sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt.

			Gefahrst
Substanz	R-Sätze	S-Sätze	symbol
Acetaldehyd	12-36/37-40	16-33-36/37	F+, Xn
Aceton	11-36-66-67	9-16-26	F, Xi
Acetonitril	11-20/21/22-36	16-36/37	F, Xn
Acetylchlorid	11-14-34	9-16-26-45	F, C
Ammoniumchlorid	22-36	2	Xn
Ammoniumsulfat	36/37/38	26-36	Xi
Azoisobutyronitril	2-11-20/22-52/53	39-41-47-61	E, Xn
Benzoesäure	22-37/38-41-42/43	22-26-36/37/39-45	Xn
Benzolsulfonylchlorid	20/22-34-42/43	23-26-36/37/39-45	С
Benzyltriethylammoniumchlorid	36/37/38	26-36	Xi
Bortrifluorid-Methanol Komplex			
(20 %) in Methanol	23/24/25-39	36/37-45	Т
n-Butyllithium (15 %) in Hexan	14/15-17-34-48/20-51/53-62	6.3-16-26-36/37/39-45-61-62	F, C, N
m-Chlorperbenzoesäure (70 %)	5-8-36/37/38	17-26-36	O, Xi
Dichlormethan	40	23-24/25-36/37	Xn
Diisopropylamin	11-20/22-34	16-26-36/37/39-45	F, C

			Gefahrst
Substanz	R-Sätze	S-Sätze	symbol
Diisopropylazodicarboxylat	36/38-51/53	26-60	Xi, N
4-(Dimethylamino)pyridin			
(DMAP)	25-27-34	26-28.2-36/37/39-45	T+
Dimethylformamid	20/21-36-61	45-53.1	Т
Dimethylsulfoxid	36/37/38	23.3-26-36	Xi
Dioxan	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46	F, Xn
Ethanol	11	7-16	F
Ethylacetat	11-36-66-67	16-26-33	F, Xi
Ethylenglycolmonomethylether	10-20/21/22.1-60-61	45-53.1	т
Hexamethyldisilazan (HMDS)	11-21/22-34	16-26-36/37/39-45	F, T
Iodmethan	21-23/25-37/38-40	36/37-38-45	т
Kaliumpermanganat	8-22-50/53	60-61	O, Xn
Lithiumdiisopropylamid (2 mola-			
re Lösung)	11-34-50/53-65-67	16-26-33-36/37/39-60-61-62	F, C, N
Mesylchlorid	25-26-35-37	26-28.1-36/37/39-45	T+
Methanol	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45	F, T
Natrium	14/15-34	8-43.12-45	F, C
Natriumazid	28-32-50/53	28-45-60-61	T+, N
Natriumhydrid	15-36	7/8-24/25-26-43.11	F, Xi
Petrolether	11-51/53-65-67	16-60-62	F, Xn, N
Phenylchlorthioformiat	34	26-36/37/39-45	С
Pyridin	11-20/21/22	26-28	F, Xn
Schwefelsäure (0.5 M)	35	26-30-45	С
Silbercarbonat	36/37/38	26-36	С
Tetrahydrofuran	11-19-36/37	16-29-33	F, Xi
Thioessigsäure	11-34	9-16-26-36/37/39-45	F, C
Thionylchlorid	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45	С
Thymin	-	22-24/25	-
Toluol	11-20	16-25-29-33	F, Xn
Tosylchlorid	34	26-36/37/39-45	-
Tributylzinnhydrid	21-25-36/38-48/23/25-50/53	35-36/37/39-45-60-61	T, N
Triethylamin	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45	F, C
Trimethylsilyltriflat	11	16-23-24/25	F
Triphenylphosphin	22-43-48/20/22-50/53	26-36/37/39-61	Xn, N
Wasserstoffperoxid (30 %ige			
Lösung)	34	28.1-36/39-45	С
Xylol	10-20/21-38	25	Xn

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] E. M. Acton, R. N. Goerner, H. S. Uh, K. J. Ryan, D. W. Henry "Improved Antitumor Effects in 3'-Branched Homologues of 2'-Deoxythioguanosine. Synthesis and Evaluation of Thioguanine Nucleosides of 2,3-Dideoxy-3-(hydroxymethyl)-D-erythro-pentofuranose" *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 518-525.
- [2] G. Adiwidjaja, J.-S. Brunck, K. Polchow, J. Voss "Preparation of Methyl 2,3-di-Omesyl-4,6-thioanhydro-α-D-galactopyranoside and Methyl 2-O-mesyl-4,6-thioanhydro-α-Dgulopyranoside" *Carbohydr. Res.* **2000**, *325*, 237-244.
- [3] T. C. Adley, L. N. Owen "Thio-sugars with Sulphur in the Ring" *Proc. Chem. Soc.* 1961, 418.
- H. Ait-sir, N.-E. Fahmi, G. Goethals, G. Ronco, B. Tber, P. Villa, D. F. Ewing,
  G. Mackenzie "Synthesis and Configurational Assignments of 3-Substituted 2-Deoxy-4-thio-D-erythro-pentofuranose Derivatives" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1665-1671.
- [5] R. A. Aitken, S. T. E. Mesher, F. C. Ross, B. M. Ryan "Effect of Added Benzoic Acid on the Phase-Transfer Catalysed Permanganate Oxidation of Organosulfur Compounds" *Synthesis* **1997**, 787-791.
- [6] C. Altona, M. Sundaralingam "Conformational Analysis of the Sugar Ring in Nucleosides and Nucleotides. A New Description Using the Concept of Pseudorotation" J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 8205-8212.
- [7] C. Altona, M. Sundaralingam "Conformational Analysis of the Sugar Ring in Nucleosides and Nucleotides. Improved Method for the Interpretation of Proton Magnetic Resonance Coupling Constants" J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 2333-2344.
- [8] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig **1996**, 685-708
- [9] F. Badalassi, P. Crotti, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, "Improved Stereoselective Synthesis of Both Methyl α- and β-Glycosides Corresponding to the Amino Sugar Component of the E Ring of Calicheamicin γ<sub>1</sub> and Esperamicin A<sub>1</sub>", *Tetrahedron* **1997**, 53, 14369-14380.
- [10] H. R. Barton, S. W. McCombie "A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.

- [11] H. R. Barton, R. Subramanian "Reactions of Relevance to the Chemistry of Aminoglycoside Antibiotics. Part 7. Conversion of Thiocarbonates into Desoxysugars" J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1977, 1718-1723.
- [12] F. Bernardi, I. Csizmadia, A. Mangine, H. B. Schlegel, M.-H. Whangbo, S. Wolfe "The Irrelevance of d-Orbital Conjugation. I. The α-Thiocarbanion. A Comparative Quantum Study of the Static and Dynamic Properties and Proton Affinities of Carbanions Adjacent to Oxygen and to Sulfur" *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2209-2218.
- T. Besson, M. Al Neirabeyeh, M. Viaud, P. Rollin "Mitsunobu Thiofunctionalization Part 2. An Expedient Synthesis of Aza-Heterocycle/Thiosugar Hybrids" *Synth. Commun.* 1990, 20, 1631-1639.
- [14] C. Birk, J. Voß "C-C-Coupling with Sulfur-Stabilized Carbanions 6. Preparation and Electrophilic Substitution of 1-[3-Methyl-2-(2-thiolanylthio)-butyl]piperidine and Dethioacetalization of Semicyclic Dithioacetals" *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12745-12760.
- [15] C. Birk "Synthese chiraler, semicyclischer Thioacetale, Umsetzung ihrer Carbanionen mit Elektrophilen und Dethioacetalisierung der Produkte" *Dissertation*, Universität Hamburg 1995.
- [16] V. A. Bloomfield, D. M. Crothers, I. Tinoco jr., *Physical Chemistry of Nucleic Acids*, Harper & Row, New York **1974**, 22-27.
- [17] R.-A. Boigegrain, B. Gross "Synthése du Méthyl-3,4,6-tridéoxy-3,4-épithio-2-O-methylsulfonyl-α-D-allopyranoside et des 1,2,3-tri-O-acétyl-4-S-acétyl-6-desoxy-4-thio-α- et β-D-glucopyranoses" *Carbohydr. Res.* 1975, *41*, 135-142.
- [18] É. Bozó, S. Boros, J. Kuszmann "Synthesis of 4-Cyanophenyl 2-azido-2-deoxy- and 3azido-3-deoxy-1,5-dithio-β-D-xylopyranosides" *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 23-32.
- [19] É. Bozó, S. Boros, J. Kuszmann "Synthesis of 4-Cyanophenyl and 4-nitrophenyl-1,5dithio-D-ribopyranosides as well as their 2-deoxy- and 2,3-didesoxy derivatives possessing antithrombotic activity" *Carbohydr. Res.* **1999**, *321*, 52-66.
- [20] J.-S. Brunck "Untersuchungen zur stereoselektiven Addition schwefelstabilisierter Carbanionen" *Dissertation*, Universität Hamburg **1993**.
- [21] J.-S. Brunck, B. Deicke, J. Voss "C-C-Coupling with Sulfur-Stabilized Carbanions 7. Diastereoselectivity in the Addition of Electrophiles to the Carbanions of 2-(Alkylthio)thiolane 1-Oxides" *Tetrahedron* **1997**, 53, 2459-2474.
- [22] J. G. Buchanan, D. R. Clark "Action of Ammonia on the Methyl 2,3-anhydro-Dribofuranosides and Treatment of the Products with Nitrous acid" *Carbohyd. Res.* 1977, 57, 85-96.

- [23] S. Cabiddu, C. Floris, S. Melis, P. P. Piras, F. Sotgiu "Metalation Reactions VII. Metalation of Benzylalkyl and β-Phenylalkyl Sulfides" *J. Organomet. Chem.* **1982**, *236*, 149-156.
- [24] H. K. Chenault, R. F. Mandes "Synthesis of Bis-Abasic Cyclic Dinucleotide, Bis-(3->5)-Cyclic Bis(1,4-Anhydro-2-Deoxy-D-*erythro*-Pentitol-3-Phosphate), an Inhibitor of HIV-1 Integrase" *Tetrahedron*, **1997**, *32*, 11033-11038.
- [25] E. J. Corey, D. Seebach "Carbanionen der 1,3-Dithiane, Reagentien zur C-C-Verknüpfung durch nucleophile Substitutionen oder Carbonyl-Addition" *Angew. Chem.* 1965, 77, 1134-1135.
- [26] E. J. Corey, D. Seebach "Synthese von 1,n-Dicarbonylverbindungen mit Carbanionen der 1,3-Dithiane" *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1135-1136.
- [27] P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi "An Efficient Stereoselective Synthesis of the Amino Sugar Component (E Ring) of Calicheamicin γ<sub>1</sub>" *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 779-786.
- [28] I. Dancy, L. Laupichler, P. Rollin, J. Thiem "Synthesis of 6-Deoxy and 3,6-Dideoxy Derivatives from Unprotected Glycosides Employing the Mitsunobu Reaction" *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 343-350.
- [29] P. Dauban, A. Chiaroni, C. Riche, R. H. Dodd "Synthesis of Optically Pure 3,4-Disubstituted L-Glutamates from a Novel 2,3-Aziridino-γ-lactone 4-Carboxylate Derivative" J. Org. Chem. 1996, 61, 2488-2496.
- [30] E. V. Dehmlow, S. Pieper, B. Neumann, H.-G. Stammler "Stereoselective Alkyation of Sulfoxides and Sulfones Derived from (*R*)-Cysteine" *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1013-1018.
- [31] R. E. Deriaz, W. G. Overend, M. Stacey, L. F. Wiggins "Deoxy-sugars. Part VI. The Constitution of β-Methyl-2-deoxy-L-ribopyranoside and of αβ-Methyl-2-deoxy-L-ribofuranoside" *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 2836-2841.
- [32] J. Drabowicz, P. Kielbasinsky, M. Mikolajczyk in "The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides" S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Sterling, Eds. (John Wiley and Sons, New York, 1988), Chapter 8, 233-378.
- [33] H. Driguez, J. C. McAuliffe, R. V. Stick, D. M. G. Tilbrook, S. J. Williams "A New Approach to Some 1,6-Dideoxy 1,6-Epithio Sugars" *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 343-348.
- [34] R. J. Ferrier "Newer Observations on the Synthesis of O-Glycosides " *Top. Curr. Chem.* 1970, *14*, 389-429.

- [35] M. A. Forestier, A. I. Ayi, R. Condom, B. P. Boyode, J. N. Colin, J. Selway, R. Challand, R. Guedj "Synthesis of some New Nucleoside Analogues as Potential Antiviral Agents" *Nucleosides & Nucleotides* **1993**, *12*, 915-924.
- [36] F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, "Cobalt(II) Chloride Catalyzed Chemoselective Sodium Bororhydride Reduction of Azides in Water" Synthesis 2000, 5, 646-650.
- [37] S. Greenberg, J. G. Moffatt "Reactions of 2-Acyloxyisobutyl Halides with Nucleosides. I.
  Reactions of Model Diols and of Uridine" *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4016-4025
- [38] C. Hager, R. Miethchen, H. Reinke "Epimerisation of Carbohydrates and Cyclitols, 17. Synthesis of Glycosyl Azides and N-Acetyl Glycosyl Amines of Rare Monosaccharides" Synthesis 2000, 2, 226-232.
- [39] M. Hadeyatullah, A. Guy "Synthese et Reduction d'Azidosulfates d'Aryle" *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2455-2458.
- [40] E. L. Hancox, R. T. Walker "Some Reactions of 4'-Thionucleosides and their Sulfones" *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, *15*, 135-148.
- [41] A. Hassner "Small Ring Heterocycles. Part 3." in *The Chemistry of Heterocyclic compounds* (Ed.: A. Weisenberger, E. C. Taylor) J. Wiley & Sons, New York **1987**, 466-470.
- [42] A. Hassner "Organische Stickstoffverbindungen Teil 2. Reduktion von Aziden" in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Herausgeber: Dieter Klamann, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1990, Band E16a, 1275-1283.
- [43] L. He, M. Wanunu, H. Byun, R. Bittman "Regioselective and Stereospecific Azidation of 1,2- and 1,3-Diols by Azidotrimethylsilane via a Mitsunobu Reaction" *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 6049-6055.
- [44] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie" Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 4. Auflage, 52.
- [45] G. Hilbert, T. B. Johnson "Researches on Pyrimidines. CXVII. A Method for the Synthesis of Nucleotides" J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 4489-4494.
- [46] M. Hirano, S. Yakabe, J. H. Clark, T. Morimoto "Synthesis of Sulfoxides by the Oxidation of Sulfides with Sodium Chlorite Catalysed by Manganese(III) acetylacetonate in Acetone in the Presence of Alumina" *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1996**, 2693-2698.
- [47] D. J. Hoffman, R. L. Whistler "Synthesis and Properties of Nucleotides Containing 4-Thio-D-ribofuranose" *Biochemistry*, **1970**, *11*, 2367-2372.
- [48] D. L. Hughes "The Mitsunobu Reaction" Organic Reactions **1992**, *42*, 335-639.
- [49] D. L. Ingles, R. L. Whistler "Preparation of Several Methyl-D-Pentothiapyranosides" J. Org. Chem. 1962, 27, 3896-3898.

- [50] I. Izquierdo, M. T. Plaza, F. Aragón "Enantiospecific synthesis of 8-O-Methylthioswainsonine from a Derivative of D-Glucose" *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *9*, 2567-2575.
- [51] I. Izquierdo, M. T. Plaza, A. Ramírez, F. Aragón "3,6-Thioanhydro Sugar Derivatives. An Enantiospecific Synthesis of (2R,3R,4S)-3-Benzyloxy-4-hydroxy-2-[(*R*)-1-benzyloxy-4-hydroxybutyl]thiolane as the Key Intermediate for Thioswainsonine" *J. Heterocyclic Chem.* 1996, 33, 1239-1242.
- [52] S. H. Kawai, J. Chin, G. Just "Branched-Chain Thiosugars: Temperature Effects in the Acetolytic Deacetalation of Furanose Sugars" *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 245-260.
- [53] C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams et al. "Influenza Neuraminidase Inhibitors Posessing a Novel Hydrophobic Interaction in the Enzyme Active Site: Design, Synthesis, and Structural Analysis of Carbocyclic Sialic Acid Analogues with Potent Anti-Influenza Activity" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690.
- [54] D.-K. Kim, J. Gam, Y.-W. Kim, J. Lim, H.-T. Kim, K. H. Kim "Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of a Series of 1-Alkoxy-5-alkyl-6-(arylthio)uracils" *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2363-2373.
- [55] P. Laszlo, E. Polla "Facile Conversions of Hydrazines to Iminophosphoranes" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4651-4654.
- [56] J.-M. Lehn, G. Wipff "Stereoelectronic Properties, Stereospecificity, and Stabilization of α Oxa and α-Thia Carbanions" *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7498-7505.
- [57] B. B. Lohray "Cyclic Sulfites and Cyclic Sulfates: Epoxide like Synthesis 1992, 1035-1052.
- [58] B. B. Lohray, J. R. Ahuja "Syntesis of Homochiral Amino Alcohols, Aziridines and Diamines via Homochiral Cyclic Sulphites" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 95-97.
- [59] A. C. MacCulloch, P. L. Coe, R. T. Walker "Stereoselective Synthesis of Novel 1'substituted 2'-deoxy-4-thionucleosides" *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1999, 335-339.
- [60] H. Mack, R. Brossner "Synthese von 6-Thiosialinsäuren" *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4521-4538.
- [61] R. L. Marshall, N. K. Dalley, P. B. Savage "Synthesis of Novel 3',6'-Dideoxy-3',6' Epithio and 2',6'-Dideoxy-2',6'-Epithio Nucleosides" *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3923 3926.
- [62] E. G. Mata "Recent Advances in the Synthesis of Sulfoxides From Sulfides" *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1996**, *117*, 231-286.

- [63] I. A. Mikhailopulo, N. E. Poopeiko, T. I. Pricota, G. G. Sivets, E. I. Kvasyuk, J. Balzarini, E. De Clercq "Synthesis and Antiviral and Cytostatic Properties of 3'-Deoxy-3'-fluoro- and 2'-Azido-3'-fluoro-2',3'-dideoxy-D-ribofuranosides of natural Heterocyclic Bases" *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2195-2202.
- [64] O. Mitsunobu "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products" *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [65] J. A. Montgomery, M. C. Thorpe, S. D. Clayton, H. J. Thomas "Some Observations on the Reaction of Ammonia with Methyl-2,3-anhydro-α-D-ribofuranoside" *Carbohyd. Res.* 1974, 32, 404-407.
- [66] M. S. Motawia, E. B. Pedersen "A New Route to 2',3'-Dideoxycytidine" Liebigs Ann. Chem. 1990, 599-602.
- [67] W. S. Mungall, G. L. Greene, G. A. Heavner, R. L. Letsinger "Use of the Azido Group in the Synthesis of 5' Terminal Aminodeoxythymidine Oligonucleotides" *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1659-1662.
- [68] N. Nishizono, N. Koike, Y. Yamagata, S. Fujii, A. Matsuda "Nucleosides and Nucleotides. 159. Synthesis of Thietane Nucleosides Via the Pummerer Reaction as a Key Step" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *42*, 7569-7572.
- [69] I. A. O'Neil, K. M. Hamilton "A Novel Method for the Coupling of Nucleoside Bases with Tetramethylene Sulphoxide" *Synlett*, **1992**, 791-792.
- [70] D. Otzen, *Diplomarbeit*, Universität Hamburg **1997**
- [71] S. Pilard, M. Vaultier "A Stereospecific Synthesis of (+/-) α-Conhydrine and (+/-) β-Conhydrine" Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1555-1556.
- [72] J. Plavec, W. Tong, J. Chattopadhyaya "How Do the Gauche and Anomeric Effects Drive the Pseudorotational Equilibrium of the Pentofuranose Moiety of Nucleosides?" J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9734-9746.
- [73] K. Polchow "Stereoselektive Synthese von Thio-Anhydrosacchariden" *Dissertation*, Universität Hamburg **2002**.
- [74] V. Popsavin, O. Beric, M. Popsavin, J. Csanádi, D. Milkovic "Stereospecific Synthesis of (-)-allo-Muscarine from D-Glucose" Carbohydr. Res. 1996, 288, 241-247.
- [75] J. Raap, J. H. van Boom, H. C. van Lieshout, C. A. G. Haasnoot "Conformation of Methyl 2'-Deoxy-α-D-ribofuranoside and Methyl 2'-Deoxy-β-D-ribofuranoside. A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Molecular Mechanics Study" J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 2736-2743.

- [76] M. J. Robins, P. Sporns, W. H. Muhs "Nucleic acid Related Compounds. 29. Thionyl Chloride Reactions with Adenine Nucleodides. Course of Nucleophilic Displacements and a Preferential Route to the 2'-Chloro-*arabino* Isomer" *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 274-282.
- [77] M. J. Robins, J. S. Wilson "Smooth and Efficient Deoxygenation of Secondary Alcohols. A General Procedure for the conversion of Ribonucleosides to 2'-Deoxynucleosides" J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 932-933.
- [78] M. J. Robins, J. S. Wilson, F. Hansske "Nucleic Acid Related Compounds. 42. A General Procedure for the efficient Deoxygenation of Secondary Alcohols. Regiospecific and Stereoselective Cenversion of Ribonucleosides to 2'-Deoxynucleosides" J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 4059-4065.
- [79] F. Rolla "Sodium Borohydride Reactions under Phase-Transfer Conditions: Reduction of Azides to Amines" J. Org. Chem. 1982, 47, 4327-4329.
- [80] A. Saito, K. Saito, A. Tanaka, T. Oritani "An Efficient Method for Converting Alcohols to Azides with 2,4,4,6-Tetrabromo-2,5-cyclohexadienone/PPh<sub>3</sub>/Zn(N<sub>3</sub>)2Py" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3955-3958.
- [81] H. Satoh, Y. Yoshimura, S. Sakata, S. Miura, H. Machida "Synthesis of L-Enantiomers of 4'-Thioarabinofuranosyl Pyrimidine Nucleosides" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 989-992.
- [82] A. Scheurer, P. Mosset, R. W. Saalfrank "Efficient synthesis of (2R,3R)- and (2S,3S)-2,3-diaminobutane-1,4-diol and their dibenzyl ethers" *Tetrahedron Asymm.* 1997, *8*, 1243-1251.
- [83] L. Schmidt, E. B. Pedersen, C. Nielsen "5´-Azido and 5´-Fluoro α-Nucleosides as Analogues of AZT and FLT" Acta Chem Scand. 1994, 48, 215-221.
- [84] B. Schuler "Diastereoselektive Reaktionen semicyclischer Dithioacetalsulfoxide und Spaltung der Reaktionsprodukte" *Dissertation* **1997**, Universität Hamburg.
- [85] O. Schulze *Diplomarbeit*, Universität Hamburg **1995**.
- [86] O. Schulze *Dissertation*, Universität Hamburg **2003**.
- [87] O. Schulze, S. Bruns, J. Voss, G. Adiwidjaja "The Thio-Mitsunobu Reaction of D-Glucitol, D-Mannitol, Galactitol and 1-Seleno-D-Xylitol" *Carbobohyd. Res.* 2000, 329, 781-790.
- [88] J. C. P. Schwarz, K. C. Yule "D-Xylothiapyranose: A Sugar with Sulphur in the ring" *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 417-418.
- [89] D. Seebach, J. Gabriel, R. Hässig "Low-Temperature <sup>13</sup>C-NMR Spectra of <sup>6</sup>Li- and <sup>13</sup>C-Labelled Sulfur- and Selenium-Substituted Organolithium Derivatives" *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1083-1099.

- [90] G. M. Sheldrick "SHELXL-97 Crystal Structure Refinement" Universität Göttingen, Göttingen 1997.
- [91] T. K. M. Shing, T. Y. Li, S. H.-L. Kok, "Enantiospecific Synthesis of Valienamine and 2epi-Valienamine" J. Org. Chem. 1999, 64, 1941-1946.
- [92] S. K. Singh, R. Kumar, J. Wengel "Synthesis of Novel Bicyclo[2.2.1]ribonucleosides: 2'-Amino- and 2'-Thio-LNA Monomeric Nucleosides" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6078-6079.
- [93] G. Solladié "Asymmetric Synthesis Using Nucleophilic Reagents Containing a Chiral Sulfoxide Group" *Synthesis* **1981**, 185-196.
- [94] P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian "Perfluoroalkanesulfonic Esters: Methods of Preparation and Applications in Organic Chemistry" *Synthesis* **1982**, 85-126.
- [95] A. Streitwieser, J. E. Williams "Ab Initio SCF-MO Calculations of Thiomethyl Anion. Polarization in Stabilization of Carbanions" *J. Am Chem. Soc.* **1975**, *97*, 191-192.
- [96] L. Stryer "Biochemie" Spektrum Akademischer Verlag, **1988**, 677ff.
- [97] T. Subramanian, R. Padmakumar, S. V. Bhat "Short Synthetic Route to Retinoids Through Dialkylation of 3-Methyl-3-Sulfolene" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *14*, 2585-2586.
- [98] M. A. Thomé, M. B. Giudicelli, D. Picq, D. Anker "An Improved Synthesis of Methyl 2,3-anhydro-α and β-D-Lyxofuranosides" *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 923-926.
- [99] J. Uenishi, M. Motoyama, Y. Nishiyama, S. Wakabayashi "Stereocontrolled Preparation of Cyclic Xanthate; a Novel Synthetic Route to 4-Thiofuranose and 4'-Thionucleoside" J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 1421-1422.
- [100] J. Uenishi, A. Sohma, O. Yonemitsu "Reaction and Stereochemistry of C-Glycosidation in 2-Deoxy-4-Thioribofuranoside" *Chem. Lett.* **1996**, 595-596.
- [101] F. M. Unger, R. Christian, P. Waldstätten "Regiospecific Syntheses of Azidodeoxy and Diazidodideoxy Derivatives of Methyl α-D-Arabinofuranoside" *Carbohydr. Res.* **1979**, 69, 71-77
- [102] P. K. Vasudeva, M. Nagarajan "Ring Opening Reactions of benzyl 2,3-anhydro-α-D-Ribopyranoside with Nucleophiles" *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5607-5616.
- [103] M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié "Reduction d'azides en amines par une methode generale utilisant la reaction de Staudinger" *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764.
- [104] S. Velimirovic, V. Popsavin, E. Djurendic, D. Miljkovic "Synthesis and Chemical Behaviour of some New 2,5-Anhydro-1,4-thioanhydro-D,L-arabinitol Derivatives" J. Serb. Chem. Soc. 1995, 60, 171-174
- [105] R. P. Volante "A New, Efficient Method for the Conversion of Alcohols to Thiolesters and Thiols" *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119-3122.

- [106] R. Volpini, E. Campioni, S. Vittori, L. Barboni, C. Lambertucci, G. Cristalli "Synthesis of New Nucleosides by Coupling of Chloropurines with 2- and 3-Deoxy Derivatives of N-Methyl-D-ribofuranuronamide" *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 145-152.
- [107] H. Vorbrüggen, B. Bennua "Nucleoside Synthesis, XXV: A New Simplified Nucleoside Synthesis" *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1279-1286.
- [108] H. Vorbrüggen, G. Höfle "Nucleoside Synthesis, XXIII: On the Mechanism of Nucleoside Synthesis" *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256-1268.
- [109] H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, B. Bennua "Nucleoside Synthesis, XXII: Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts" *Chem. Ber.* 1981, *114*, 1234-1255.
- [110] H. Vorbrüggen, U. Niedballa, K. Krolikiewicz, B. Bennua, G. Höfle "Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides" Academic Press, New York **1978**.
- [111] P. Wentworth Jr, K. D. Janda " A facile and efficient route to 3´,5´-dideoxynucleosides" *Chem. Commun.* **1996**, 2097-2098.
- [112] J. Wirsching "Nucleosid-Analoga aus unnatürlichen Monosacchariden und modifizierten Nucleobasen" *Dissertation*, Universität Hamburg 2000.
- [113] J. Wirsching, J. Voss, G. Adiwidjaja, A. Giesler, J. Kopf "Synthesis and Structural Elucidation of 2'-Deoxy-4'-thio-L-*threo*-pentofuranosylpyrimidine and –purine Nucleosides" *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1077-1087.
- [114] J. Wirsching, J. Voss, J. Kopf, G. Adiwidjaja, J. Balsarnie, E. De Clercq "Thiosugars. X. Novel Nucleoside Analogues Derived from 4-Thio-L-lyxofuranose" *Nucleosides*, *Nucleotides, Nucleic Acids* 2003, 22, 1867-1897.
- [115] E. Wittenburg "Eine neue Synthese von Nucleosiden" Z. Chem. 1964, 4, 303-304.
- [116] S. Wolfe, L. A. LaJohn "D-Orbital Effects and the Structure of the Alpha-Thiocarbanion" *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3789-3792.
- [117] S. Wolfe, A. Stolw, L. A. LaJohn "A Theoretical Reexamination of Carbanions Adjacent to Sulfoxide, Sulfone and Sulfonium Centres" *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4071-4074.
- [118] H. Yuasa, T. Kajimoto, C.-H. Wong "Synthesis of Iminothiasugar as a Potential Transitino-State Analog Inhibitor of Glycosyltransfer Reactions" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *44*, 8243-8246.
- [119] Y. Yoshimura, K. Kitano, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda "A Novel Synthesis of New Antineoplastic 2'-Deoxy-2'-substituted-4'thiocytidines" J. Org. Chem. 1996, 61, 822-823.

[120] Y. Yoshimura, K. Kitano, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda "A Novel Synthesis of 2'-Modified 2'-Deoxy-4'thiocytidines from D-Glucose" J. Org. Chem. 1997, 62, 3140-3152.

#### Vielen Dank...

allen Mitgliedern des Arbeitskreises von Herrn Prof. Dr. J. Voß für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima.

insbesondere Herrn Dr. Dirk Nünnecke für die anregenden Diskussionen zum Lieblingsthema in extrem spannenden Zeiten, Herrn Dr. Olaf Kranz für die Sicherstellung der Schokoladenversorgung in Notfällen und Herrn Dr. Thomas Behrens für die Auflockerung des Ganzen.

an Herrn Dipl.-Chem. Oliver Schulze für unzählige Tipps und Hilfestellungen.

Herrn Dr. Stefan Bruns für die Einführung in Spartan.

Herrn Prof. Dr. Bernd Meyer für die spontane Anfertigung des Zweitgutachtens.

dem "Mensa-Club" Frau Dr. Nikola Bülow, Frau Dr. Silke Czepat und Herrn Dr. Hendrik Czepat für manch aufmunterndes Gespräch.

Herrn M. Krasmann für die Destillationen der Lösungsmittel sowie Herrn M. Didschun für die freundliche Aufnahme in das Labor und die unendliche Hilfsbereitschaft.

an die vielen Praktikanten, die mit grossem Einsatz zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: Birgit, Jenny, Melli, Tina, Yoandra, Axel, Denis, Jens, Jörn, Jonas, Kai, Lars, Marco, Markus, Mathias, Matthias und Winrich.

meinen Eltern und meiner Frau Claudia für die Geduld und Unterstützung jeglicher Art.

Dieses Dokument wurde mit Win2PDF, erhaeltlich unter http://www.win2pdf.com/ch Die unregistrierte Version von Win2PDF darf nur zu nicht-kommerziellen Zwecken und zur Evaluation eingesetzt werden.