

### 3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten aus einfachen Kohlenhydraten wie D-Ribose oder D-Xylose eine möglichst große Vielfalt von bicyclischen Azidothiozuckern mit Thiolan- oder 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 anorganischen 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 anomererein 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 Nucleobasen 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 widersetzen 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 ge-

wisse Stabilität, ging aber trotzdem keine Kopplungsreaktion mit einem Elektrophil ein.

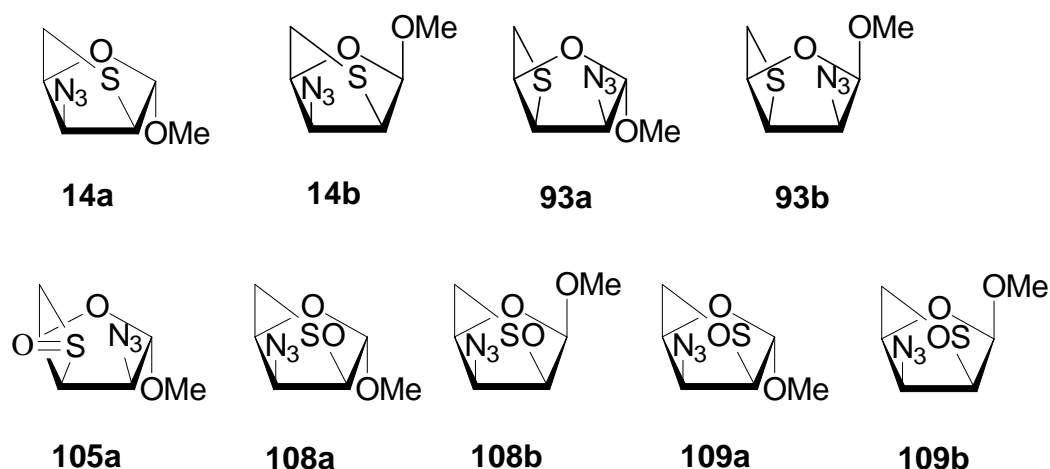
Die in dieser Arbeit hergestellten Bicyclen scheinen daher für die Deprotonierungen nicht geeignet. Einer der Vorteile und Gründe, warum man sie sich für derartige Reaktionen aus dem Chiral Pool ausgesucht hatte, nämlich durch die hohe Funktionalität eine reichhaltige Folgechemie zu ermöglichen, verwirklichte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



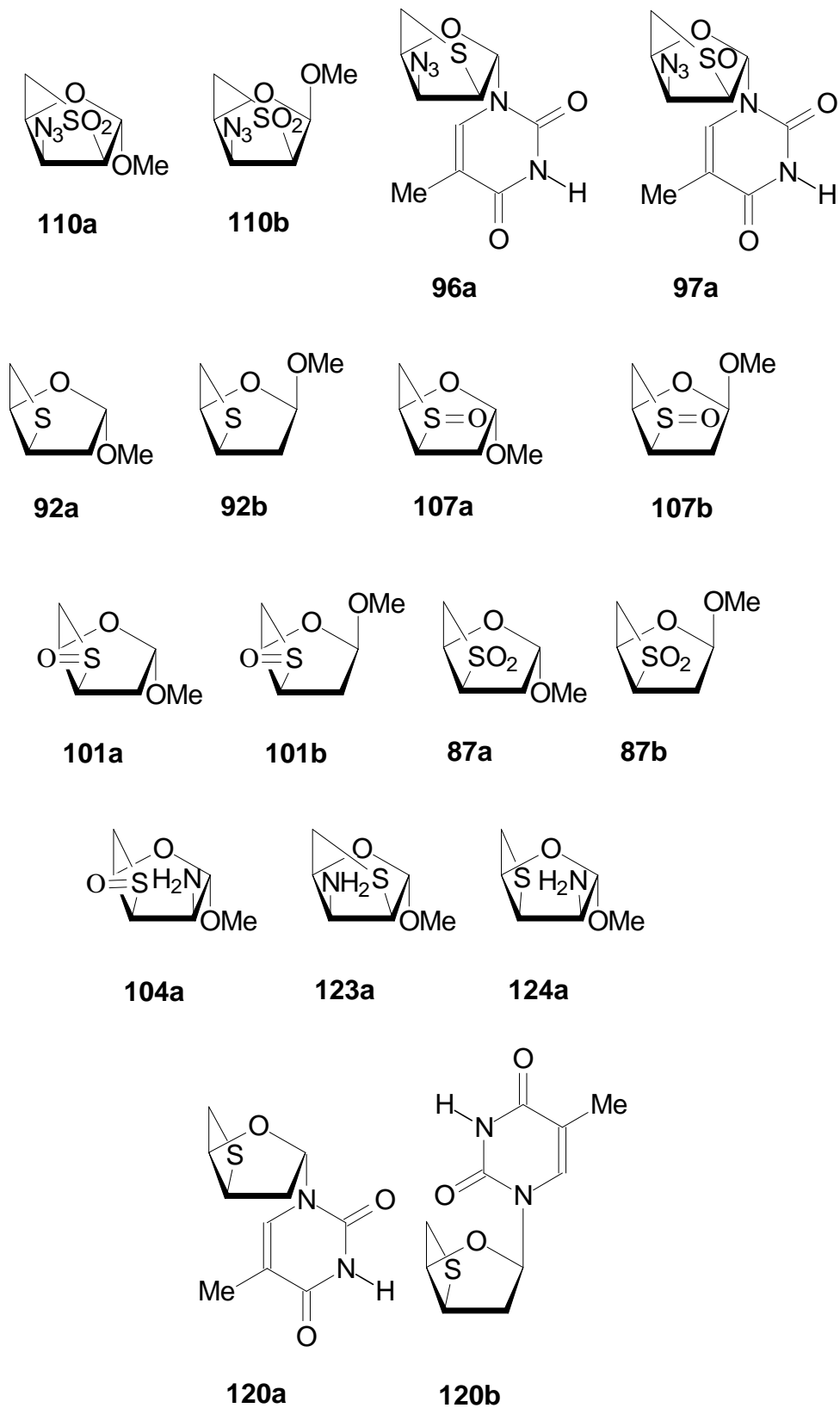


Abbildung 67: In der Zusammenfassung erwähnte Substanzen