Stereoselektive Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Sönke Jessel

aus Kiel

vorgelegt dem Department Chemie der Universität Hamburg

> Hamburg 2010

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Chris Meier in der Zeit von Juni 2005 bis März 2009 angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Meier

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. W. Francke

Tag der Disputation: 21.05.2010

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Meier für die interessante Themenstellung und die ständige Freiheit, mich synthetisch austoben zu können.

Ich möchte mich sehr herzlich bei allen aktiven und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Meier für die gute Zusammenarbeit, das gute Arbeitsklima und den Gedankenaustausch während der Kaffeepausen bedanken. Durch zahlreiche Diskussionen und Problemerörterungen könnte ich viel lernen und ich habe die organische Synthese lieben gelernt.

Mein persönlicher Dank gilt vor allem meiner langjährigen Laborkollegen und Freundin Maike Jacobsen, die mich treu von Anfang bis Ende im Studium begleitet und immer unterstützt hat. Svenja Warnecke und Nina Deppermann danke ich besonders dafür, dass sie mich in den letzten Monaten meiner Arbeit ständig angetrieben haben, um alles fertig zu stellen.

Ich bedanke mich bei allen ISP- und OC-F-Praktikanten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ganz besonderer Dank geht an meine Schwerpunktpraktikanten Daniel Waschke, Lina Richter und Johanna Huchting.

Herrn Dr. V. Sinnwell, Herrn Dr. E.T.K. Haupt und ihren Mitarbeitern möchte ich für die Messung zahlreicher NMR-Spektren danken. Frau G. Graack, Frau A. Meiners, Frau C. Christ und Herrn M. Preuße danke ich für die zahlreichen Messungen der FAB-, ESI- und EI-Massenspektren. Herrn Prof. Dr. J. Balzarini und Herrn Prof. Dr. J. Neyts vom Rega Institut Leuven in Belgien danke ich für die Durchführung der *in vitro* Zelltests zur Überprüfung der biologischen Aktivitäten ausgewählter Verbindungen.

Ganz besonders möchte ich Anne und meiner Familie danken, die mir während der gesamten Zeit, auch in stressigen Zeiten, immer zur Seite standen.

3TC	2'-Desoxy-3'-thia-∟-cytidin		
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan		
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift		
abs.	absolut		
Ac	Acetyl		
Äquiv.	Äquivalente		
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome		
arom.	aromatisch		
AZT	3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin, Zidovudin, Retrovir $^{ extsf{B}}$		
Bn	Benzyl		
BOM	Benzyloxymethyl		
bs	Breites Singulett		
BVdU	(<i>E</i>)-5-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin, Brivudin, Zostex [®]		
Bz	Benzoyl		
BzT	<i>N</i> ³ -Benzoylthymin		
COSY	correlation spectroscopy		
<i>cyclo</i> Sal	<i>cyclo</i> Saligenyl		
δ	Chemische Verschiebung		
d	Dublett		
d4T	2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidin, Stavudin, $\text{Cerit}^{^{\textcircled{B}}}$		
dA	2'-Desoxyadenosin		
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid		
dC	2'-Desoxycytidin		
DC	Dünnschichtchromatographie		
DCM	Dichlormethan		
dG	2'-Desoxyguanosin		
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat		
DMF	<i>N</i> , <i>N</i> -Dimethylformamid		
DMSO-d ₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid		
DMTr	Dimethoxytriphenylmethyl		
DNA	2'-deoxyribonucleic acid		
dT	2'-Desoxythymidin		
dU	2'-Desoxyuridin		
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)		

EE	Ethylacetat
EI	electron impact (Elektronenstoßionisierung)
Et	Ethyl
FAB	fast atom bombardment
FDA	Food and Drug Administration
FTC	2'-Desoxy-3'-thia-5-fluoro-L-cytidin
ges.	gesättigt
h	Stunde
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	human immunodeficiency virus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High resolution mass spectrometry
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
HSV	Herpes Simplex Virus
ірс	isopinocampheyl
IR	Infrarot
J	skalare Kern-Kopplungskonstante
λ	Wellenlänge
L-FMAU	2'-Fluoro-5-methyl-1- β -L-arabinofuranosyluracil
<i>m</i> CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Ме	Methyl
МеОН	Methanol
Ms	Methansulfonyl, Mesyl
MS	Massenspektrometrie
NIS	N-lodsuccinimid
NMP	Nucleosid-Monophosphat
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
NRTI	nucleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
PE	Petrolether
Ph	Phenyl

ppm	parts per million
q	Quartett, quartär
rac.	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RNA	ribonucleic acid
RP	Reversed phase
rt	Raumtemperatur
RT	Reverse Transkriptase
S	Singulett
t	Triplett
ТВР	Tributylphisphin
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPDS	Tetra <i>iso</i> propyldisilan
ТК	Thymidin-Kinase
TPP	Triphenylphosphin
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl, Tosyl
UV	Ultraviolett
v/v	Volumen/Volumen, Volumenvehältnis

1	Einleitung	. 1
2	Kenntnisstand	. 5
2.1.	L-Nucleoside	5
2.2.	Wirkungsweise der L-Nucleoside	5
2.2.1	β-L-2'-Desoxynucleoside	5
2.2.2	β-L-2',3'-Didesoxythiacytidine (3TC) 1	7
2.2.3	2'-Fluoro-5-methyl-β-L-arabinosyluracil (L-FMAU) 4	7
2.3.	Resistenzproblematik	9
2.4.	Carbocyclische Nucleoside	10
2.4.1	Struktur carbocyclischer Nucleoside	11
2.4.2	Nomenklatur carbocyclischer Nucleoside	13
2.4.3	Biologisch aktive carbocyclische Nucleoside	13
2.4.4	Carbocyclische L-Nucleoside	14
2.5.	Synthetische Strategien	15
2.5.1	Lineare Synthese	16
2.5.2	Darstellung von Abacavir 15	16
2.5.3	Konvergente Synthese	17
2.5.4	Darstellung von Entecavir 5	18
3	Aufgabenstellung	20
4	Resultate und Diskussion	22
4.1.	Darstellung des carbocyclischen Grundgerüsts	23
4.2.	Synthese carbocyclischer L-Nucleoside	27
4.2.1	MITSUNOBU-Reaktion	27
4.2.2	MITSUNOBU-Kupplung von Nucleobasen	29
4.2.3	Synthese carbocyclischer Desoxyuridinderivate	32
4.2.4	Synthese carbocyclischer Desoxycytidinderivate	35
4.2.5	Synthese von ungewöhnlichen carbocyclischen Nucleosiden	42
4.2.6	Synthese carbocyclischer Purinderivate	44
4.3.	Untersuchung der MITSUNOBU-Kupplung von modifizierten Pyrimidinen	47
4.3.1	Verwendung alternativer Reagenzien zur MITSUNOBU-Kupplung von Pyrimidinen	48
4.4.	Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden durch S _N 2-vermittelte	
	Kupplungsreaktionen	59
4.4.1	S _N 2-Kupplungen an Cyclopentanderivaten	59
4.4.2	S _N 2-Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside	62
4.5.	Erprobung alternativer Kupplungsreaktionen zur Darstellung carbocyclischer	
	Nucleoside	65
4.5.1	Versuch einer Vorbrüggen-Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside	65
4.5.2		60
	Versuch einer Selen-vermittelten Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside	00
4.5.3	Versuch einer Selen-vermittelten Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside Hydroaminierung zur direkten Kupplung von Nucleobasen an eine Doppelbindung	69

4.6.1	Synthesestrategie zur Darstellung von carbocyclischen L-2',3'-Didehydro-2',3'-didesox	xy-
	carba-Nucleosiden	72
4.6.2	Synthese von (1S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 142 als Vorläufer zur	
	Darstellung von <i>carba</i> -d4-Nucleosiden	74
4.6.3	Synthese von L-carba-2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxythymidin (L-carba-d4T) 30	82
4.6.4	Alternativer Syntheseweg von (1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol 135	83
4.6.5	Darstellung von carbocyclischen 2',3'-Didesoxynucleosiden	88
4.6.6	Synthese von Bicyclo[3.1.0]hexan-basierten Nucleosiden	89
4.7.	Carbocyclische Ribonucleoside	94
4.7.1	Synthesestrategie zur Darstellung carbocyclischer Ribonucleoside	94
4.7.2	<i>cis</i> -Dihydroxylierung zur Synthese von (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-	
	dihydroxycyclopentylmethansulfonat 180	97
4.7.3	Synthese der carbocyclischen Riboseeinheiten für die MITSUNOBU-Kupplung	103
4.7.4	Alternativer Syntheseweg für die carbocyclischen Riboseeinheiten zur MITSUNOBU-	
	Kupplung	105
4.7.5	Carbocyclische Pentosen	110
4.7.6	Synthese von L- <i>carba</i> -Ribothymidin 33	112
4.8.	Versuch der Darstellung von carba-L-FMAU 205	114
4.8.1	Synthese 2'-modifizierter carbocyclischer Nucleoside durch Epoxidöffnung	115
4.8.2	Alternative Synthese 2'-modifizierter carbocyclischer Nucleoside	126
4.9.	D-carba-dT D-11 als anti-HIV-Wirkstoff	130
4.9.1	Biologische Eigenschaften von D- <i>carba</i> -dT D-11	131
4.9.2	Darstellung eines D-carba-dT-Diphosphatprodrugs	141
4.10.	Antivirale in vitro-Aktivitäten	149
5	Zusammenfassung	153
6	Summary	158
7	Ausblick	160
8	Experimentalteil	162
8.1.	Allgemeines	162
8.1.1	Lösungsmittel	162
8.1.2	Edukte und Reagenzien	163
8.1.3	Chromatographie	164
	Dünnschichtchromatographie (DC)	164
	Zirkulare, zentrifugale Dünnschichtchromatographie (Chromatotron)	164
	Präparative Säulenchromatographie (Flash-Chromatographie)	164
	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	164
8.1.4	Spektroskopie	166
	Kernresonanzspektroskopie (NMR):	166
	Massenspektrometrie (MS):	166
	Infrarotspektroskopie:	166

	Ultraviolett-Spektroskopie:	167
8.1.5	Sonstige Geräte	167
	Gefriertrocknungsanlage	167
	Zentrifuge	167
	Zentrifuge	167
8.2.	Synthesen	
8.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	167
8.2.2	Allgemeine Synthesen	171
	Benzylchlormethylether	171
	(+)-Di <i>iso</i> pinocampheylboran	172
	N3-Benzoylthymin 35	172
	N3-Benzoyluracil 61	172
	N3-Benzoyl-5-fluoruracil 62	173
	<i>N,N,N',N'</i> -Tetra <i>iso</i> propylazodicarboxamid 97	173
	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylazodicarboxamid 9 6	174
8.2.3	Synthese carbocyclischer L-2'-Desoxynucleoside	174
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol 24	174
	(R)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol 37	175
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopent-3-en 38	176
	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 39	177
	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(Benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 40	177
	(1R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 34	178
	1-(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribo-furanosyl)-thymin 36-N	178
	<i>O</i> ² -(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribo-furanosyl)-thymin 36-O	179
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-thymin 11	180
	1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> - β -L-ribo-furanosyl)-uracil 64	180
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)uracil 65	
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-5-fluoruracil 66	181
8.2.4	Synthese carbocyclischer Desoxycytidinderivate	182
	1-(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-cytosin 72	182
	1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribo-furanosyl)-5-(1,2,4-1 <i>H</i> -triaz	ol-1-yl)-uracil 71
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)cytosin 78	185
	1-(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -α-L-ribofuranosyl)-cytosin 74	186
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -α-L-ribofuranosyl)-cytosin 75	
	1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribo-furanosyl)-5-(1,2,4-1 <i>H</i> -triaz	ol-1-yl)-thymin
	1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-5-methylcytosin	Bn-77 188
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-5-methylcytosin 77	189
	1-(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)- <i>N</i> ⁴-hydroxycytosir	ו Bn-80 190

	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)- <i>Ν</i> ⁴ -hydroxycytosin 8 0	191
	1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> - β -L-ribofuranosyl)- N^4 -hydroxy-5-methylcytosin	
	Bn-81	191
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> - β -L-ribofuranosyl)- N ⁴ -hydroxy-5-methylcytosin 81	192
8.2.5	Synthese von L- <i>carba</i> -2'-Desoxyribavirin 83	193
	1-(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carboxyla	103 103
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carboxylat 86	193
	1-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carboxamid (L- <i>carba</i> -2'-	
	Desoxyribavirin) 83	194
8.2.6	Synthese carbocyclischer Purinderivate	195
	9-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-6-chlorpurin 87	195
	9-(3',5'-Di- <i>O</i> -benzyl-2'-desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-adenin Bn-88	196
	9-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-adenin 88	196
	9-(2'-Desoxy-6'- <i>carba</i> -β-L-ribofuranosyl)-guanin 63	197
8.2.7	Untersuchung der MITSUNOBU-Kupplung von modifizierten Pyrimidinen	198
	<i>N</i> 1-Cyclopentylthymin 93-N	198
	O ² -Cyclopentylthymin 93-O	198
	Reaktionsuntersuchung der Alkylierung von Thymin	199
	<i>N</i> 1-Cyclopentyl-5-fluoruracil 99-N	199
	O ² -Cyclopentyl-5-fluoruracil 99-O	200
	Reaktionsuntersuchung der Alkylierung von 5-Fluoruracil	200
	<i>N</i> 1-Cyclopentyl-5-methylpyrimidinon 101-N	200
	O ² -Cyclopentyl-5-methylpyrimidinon 101-O	201
8.2.8	S_N 2-Kupplungen an Cyclopentanderivaten	201
	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-4-bromcyclopentan 121	201
	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-4-iodcyclopentan 122	202
	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentylmethanesulfonat 123	203
	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentyl- <i>p</i> -toluolsulfonat 124	204
	Reaktionsuntersuchung der S _N 2-Reaktion	205
8.2.9	Synthese von L- <i>carba</i> -d4T 30	206
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enyl-methansulfonat 146	206
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxy-cyclopentylmethansulfonat 147	207
	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol 142	209
	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol 135	211
	5'-O-Benzyl-2',3'-didehydro-2',3'-didesoxy- <i>carba</i> -β-L-thymidin 138	211
	2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy- <i>carba</i> -β-L-thymidin (L- <i>carba</i> -d4T) 30	212
	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(Benzyloxymethyl)cyclopentanol 166	213
	2',3'-Didesoxy- <i>carba</i> -β-L-thymidin (L- <i>carba</i> -ddT) 31	213
	(1R,2S,4R,5R)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 169	214

	(1R,2R,4R,5R)-4-(benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 170	215
	(1S,2R,4R,5S)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 171	216
	(1S,2S,4R,5S)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 172	216
	L- <i>carba</i> -2',3'- <i>endo</i> -Methylen-α-thymidin 174	217
	L- <i>carba</i> -2',3'- <i>endo</i> -Methylen-β-thymidin 176	218
8.2.10	Synthese von L- <i>carba</i> -Ribothymidin 33	219
	(1S,2S,3S,4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-dihydroxycyclopentylmethansulfonat 180	219
	(1S,2S,3S,4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-O-isopropylidylcyclopentyl-methansulfonat 17	79 221
	(1S,2S,3S,4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-O-methylenylcyclopentyl-methansulfonat 185	i 222
	(1S,2R,5S)-5-(Benzyloxymethyl)-1,2-O- <i>iso</i> propylidylcyclopent-3-en 178	223
	(1R,2S)-3-(Benzyloxymethyl)-1,2-O- <i>iso</i> propylidylcyclopent-3-en 187	223
	(1S,2R,5S)-5-(Benzyloxymethyl)-1,2-O-methylenylcyclopent-3-en 186	224
	(1S,2R,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-O-isopropylidylcyclopentanol 189	225
	(1S,2R,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-O-methylenylcyclopentanol 190	225
	(1R,2S,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-dihydroxycyclopentylbenzoat 194	226
	(1R,2R,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-O-isopropylidylcyclopentylbenzoat 196	228
	(1R,2R,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-O-isopropylidylcyclopentanol 191	228
	5'- <i>O</i> -Benzyl-L- <i>carba</i> -ribothymdin 204	229
	L- <i>carba</i> -ribothymidin 33	230
8.2.11	Versuch der Darstellung von carba-L-FMAU 205	231
	cis-1,4-Cyclopent-2-enol 159	231
	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-Hydroxycyclopent-2-en-4-ylacetat 158	232
	(1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 135	233
	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol D-24	234
	(1R,2R,4S,5S)-4-Benzyloxymethyl-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ol syn-217	234
	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Benzyloxymethylcyclopent-2-enylbenzoat 193	235
	(1R,2R,4S,5S)-4-(Benzyloxymethyl)-6-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ylbenzoat syn-209) 236
	(1S,2R,4S,5R)-4-(Benzyloxymethyl)-6-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ylbenzoat anti-209	237
	(1R,2R,3R,4S)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-2-hydroxycyclopentylbenzoat 218	238
8.2.12	Inkorporation von D- <i>carba</i> -dT D-11 in ein Oligonucleotid	239
	5´- <i>O</i> -(DMTr)-D- <i>carba</i> -dT 245	239
	3'-O-[(2-Cyanoethoxy)-(N,N'-diisopropylamino)-phosphinyl)]-5'-O-(DMTr)-D-carba-dT	246
8.2.13	Synthese eines D- <i>carba</i> -dT-Diphosphatprodrugsystems	239
	(1S,2R)-2-(Benzyloxymethyl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)cyclopent-3-en 248	240
	(1R,3R,4S)-3-(Benzyloxymethyl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol 249	241
	(1S,3R,4S)-3-(Benzyloxymethyl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol 247	242
	5'- <i>O</i> -Bn-3'- <i>O</i> -TBDMS-D- <i>carba</i> -dT 251	242
	5'- <i>O</i> -Bn-D- <i>carba</i> -dT 252	243
	5'- <i>O</i> -Bn-3'- <i>O-iso</i> -butyryl-D- <i>carba</i> -dT	244
	3'- <i>O-iso</i> -ButyryI-D- <i>carba</i> -dT 253	245

3'- <i>O</i> -TBDMS-D- <i>carba</i> -dT 254	
Versuch der Darstellung von Diammonium-3'-O-TBDMS-D-carba-dTMP	
Diammonium-3'- <i>O-iso-</i> butyryl-D- <i>carba</i> -dTMP 255	
Bis-(tetra- <i>n</i> -butylammonium-3'- <i>O-iso-</i> butyryl-D- <i>carba</i> -dTMP	
tetra-n-Butylammonium-bis-(4-iso-butyryloxybenzyl)-3'-O-iso-butyryl-D-cark	oa-dTDP 259 247
Gefahrstoffverzeichnis	250
Literatur	253
Anhang	276
Lebenslauf	
Publikationen	
Eidesstattliche Erklärung	
	3'-O-TBDMS-D- <i>carba</i> -dT 254 Versuch der Darstellung von Diammonium-3'-O-TBDMS-D- <i>carba</i> -dTMP Diammonium-3'-O- <i>iso</i> -butyryl-D- <i>carba</i> -dTMP 255 Bis-(tetra- <i>n</i> -butylammonium-3'-O- <i>iso</i> -butyryl-D- <i>carba</i> -dTMP tetra- <i>n</i> -Butylammonium-bis-(4- <i>iso</i> -butyryloxybenzyl)-3'-O- <i>iso</i> -butyryl-D- <i>cart</i> Gefahrstoffverzeichnis Literatur Lebenslauf. Publikationen. Eidesstattliche Erklärung.

1 Einleitung

Neben der Immunschwächekrankheit AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und Tuberkulose zählt Hepatits B zu den häufigsten Infektionskrankheiten der Welt. Obwohl Hepatitis seit mehreren hundert Jahren bekannt ist, hat man die Krankheit als solche erst in den vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts auf ein Virus zurückführen können. Der britische Arzt F. O. MacCallum entdeckte zu dieser Zeit bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen das Gelbfieber die verschiedenen Übertragungswege von Hepatitis.^[1] Er prägte schließlich den Begriff Hepatitis A für die Form der Krankheit, die durch Nahrung und leicht verunreinigtes Trinkwasser übertragen werden kann und den Begriff Hepatitis B für die Form der Krankheit, die auf Kontakt mit kontaminiertem Blut zurückzuführen ist. Nach 15 Jahren erfolgloser Suche und Isolierung des vermuteten Virus, lieferte der Internist und Biochemiker Baruch Blumberg der Hepatitisforschung überraschenderweise den gewünschten Durchbruch durch Entdeckung eines entsprechenden Antigens. Mit dessen Hilfe konnten dann Hepatitis B-Schnelltests eingeführt und später sogar Impfstoffe entwickelt werden. So wurde unter Anderem der sehr häufig vorkommende, schwerdiagnostizierbare Leberkrebs, welcher oft durch Hepatitis B ausgelöst wird, stark zurückgedrängt.^[2,3] Aber trotz Impfstoff und der Schnellerkennung in Blutkonserven sind laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 2 Mrd. Menschen auf der Welt infiziert oder schon mal in ihrem Leben mit Hepatitis B infiziert worden. Davon sind 350 Mio. chronisch erkrankt und potenzielle Überträger des Virus. Jedes Jahr gibt es weltweit ca. 4 Mio. akute Hepatitis B-Fälle.^[4,5] Von diesen akut Erkrankten sterben ca. 25% durch chronische Hepatitis, Leberzirrhose oder einfachen Leberkrebs. Besonders in tropischen Gebieten, wie Südostasien und Afrika ist die Krankheit verbreitet. Dort trägt zwischen 8-20 % der Bevölkerung das Virus in sich, während in Deutschland nur etwa 0.5 % Hepatitis B-Träger sind. Die Wirtszellen für HBV sind Hepatozyten (Leberzellen). Das Virus bindet an diverse Rezeptoren auf der Oberfläche dieser Zellen.^[6] Dazu zählen der Transferrin-Rezeptor, der Asialoglycoproteinrezeptor und das humane Leberendonexin (Abbildung 1, Schritt 1, Seite 2).



Abbildung 1 Replikationszyklus des Hepatitis B Virus^[7]

Der Mechanismus von der HBsAg-Bindung (antigene Determinante auf der Oberfläche von HBV) an bestimmte Rezeptoren ist noch unbekannt. Der Kern des Virus wird vermutlich durch Verschmelzung der Zell- mit der Virusmembran in die Wirtszelle freigesetzt und entlässt dann die virale DNA in den Zellkern (Schritt 2 und 3). Zunächst werden die Lücken in der partiellen Doppelstrang-DNA gefüllt, so dass sich eine komplett geschlossene, zirkuläre supercoiled-DNA ergibt (Schritt 4), die dann das Transkript für vier virale RNAs ist (Schritt 5). Daraus ergeben sich diverse Vorläuferproteine, HBV-Polymerase und transkriptionsaktivierende Proteine (Schritt 6 und 7). Die HBV-Polymerase ist ein multifunktionelles Enzym und besitzt neben der Polymerase-, Nuclease- und eine primeraktivierende Aktivität, eine Reverse-Transkriptase-Aktivität. Über diese RT-Funktion wird aus einer der vier transkribierten viralen RNAs, der 3.5 kb pgRNA (pregenomic RNA), welche das komplette HBV-Genom enthält, wieder DNA für weitere Viruspartikel gebildet (Schritt 8 – 13). Je nach Bedingungen in der Wirtszelle gibt es zwei Möglichkeiten, zum einen die Freisetzung von neuen Virionen unter Lyse der Zelle oder aber die Amplifizierung

des viralen Genoms im Zellkern. Nach Freisetzung neuer Viren können weitere Leberzellen befallen werden.

Trotz der teilweise genauen Kenntnis des biochemischen Verlaufs der Virusreplikation, gibt es zurzeit noch kein entsprechendes Arzneimittel gegen akute Hepatitis B. Im Fall einer chronischen Hepatitis B werden allerdings zwei recht erfolgreiche Behandlungsmethoden angewandt:^[5,8]

- Immun-Modulatoren: Unterstützung des Körpers, eine ausreichende Immunabwehr aufzubauen.
- Antiviral: Unterdrückung oder Auslöschung der Hepatitis B Viren durch Eingreifen in die virale Replikation.

Heutzutage wird chronische Hepatitis B mit Interferon α -2b behandelt, dadurch kann das Immunsystem gestärkt werden und die Virenlast im Körper sinkt.^[9] Eine neuere Methode ist die Verwendung Nucleosid-Analoga als Inhibitoren der HBV-Polymerase (Abbildung *2*).



Abbildung 2 In der HBV-Therapie eingesetzte Nucleosid-Analoga

Das Mittel der Wahl ist 2'-Desoxy-3'-thiacytidin (Lamivudine, 3TC, Epivir®-HBV) **1**. Seit 2002 sind aber auch noch weitere Nucleosid-Analoga von der Food and Drug Administration (FDA) freigegeben, oder aber bereits in der letzten klinischen Testphase. Dazu zählt 2'-Desoxy-3'-thia-5-fluorocytidin (Emtricitabine, FTC) **2** und 2'-Fluoro-5-methyl-1-β-L-arabinofuranosyluracil (Clevudine, L-FMAU) **4** in Phase III. Entecavir **5** (2005) und Telbivudine (L-dT) **3** (2006) sind bereits zugelassen und das Nucleotidanalogon 9-[2-Phosphonylmethoxyethyl]-adenin (PMEA, Adefovir) **6** (2002) ist als Prodrug ebenfalls zugelassen.^[10] Bis auf das acyclische Analogon PMEA, handelt es sich bei den besten HBV-Polymerase Inhibitoren weitgehend um L-Nucleosid- und carbocyclische Nucleosid-Analoga.

2 Kenntnisstand

Im folgenden Kapitel sollen die Wirkungsweisen, Anwendungen und Synthesestrategien von carbocyclischen L-Nucleosiden im Allgemeinen vorgestellt und erläutert werden.

2.1. L-Nucleoside

Bei den L-Nucleosiden handelt es sich um die Enantiomere der natürlich vorkommenden D-Nucleoside. Eine Verwendung für diese Nucleoside wurde erst Ende der achtziger Jahre des 20. Jahrhunderts bekannt, als man entdeckte, dass L-Nucleoside als Wirkstoffe gegen HIV- und HBV-Infektionen wirken. ^[11-13] Dabei handelt es sich meist um Nucleosidanaloga, die die reverse Transkription verhindern und dadurch die Replikation eines Virus einschränken oder verhindern. Sie werden als nucleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs) bezeichnet. Ein NRTI, der zunächst als anti-HIV-Wirkstoff zugelassen wurde und im Folgenden auch anti-HBV-Wirksamkeit zeigte, ist das β -L-2',3'-Didesoxy-3'-thiacytidin (3TC) **1**.^[14,15] Mit der Anerkennung der FDA von 3TC 1 als Behandlungsmittel gegen HIV im Jahre 1996 begannen intensive Forschungen und Untersuchungen an unnatürlichen L-Nucleosiden und an angereicherten Enantiomeren von bereits etablierten D-Nucleosiden.^[16-18]

2.2. Wirkungsweise der L-Nucleoside

2.2.1 β -L-2'-Desoxynucleoside

Durch Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen wurde herausgefunden, dass die Hydroxyfunktion an der 3'-Position des Zuckers bei dieser Gruppe von Nucleosiden eine spezifische Wirkung in Bezug auf anti-HBV-Aktivität besitzt.^[19,20] Ganz im Gegensatz zu NRTIs aus der HIV-Therapie. Diese entfalten ihre antivirale Aktivität gerade durch die Abwesenheit oder Substitution der 3'-OH-Gruppe und verursachen so einen DNA-Strangabbruch.

Es wurden eine ganze Reihe von Nucleosiden gegenüber ihrer Wirkung auf HBV überprüft und es zeigte sich, dass die 3'-OH-Gruppe essentiell für eine antivirale Aktivität ist. Ein Austausch der 3'-OH-Gruppe durch –Azid (-N₃) (**9**) oder Fluor (**10**) eliminierte diese Wirkung (siehe Abbildung 3, Seite 6).^[19] In der untersuchten

5

chemischen Reihe hatten β -L-2'-Desoxycytidin (L-dC) **7**, β -L-Thymidin (L-dT) **3** und β -L-2'-Desoxyadenosin (L-dA) **8** die stärkste antivirale Wirkung gegenüber HBV.



Abbildung 3 Vergleich unterschiedlicher L-Nucleoside in Bezug auf antivirale Aktivität gegenüber HBV 2.2.15-Zellen

Die antivirale Wirkung scheint demnach nicht durch den Einbau dieser Nucleoside in einen DNA-Strang mit anschließendem Kettenabbruch zu kommen, sondern vielmehr wird vermutet, dass diese Nucleoside die DNA-Polymerase von HBV kompetetiv inhibieren. Die 3'-OH-Gruppe spielt dabei eine wichtige Rolle bei der Bindung des Nucleosids an das Enzym.^[20] Die folgende Tabelle zeigt Werte für die antiviral 50% effektive Konzentration (EC₅₀) gegen HBV in 2.2.15-Zellen sowie gegen HIV-1 in PBM-Zellen und für die 50% cytotoxische Wirkung (CC₅₀) auf 2.2.15-Zellen.^[21,22]

		3TC 1	L-dT 3	L-FMAU 4	D-FMAU D-4
EC ₅₀	<i>anti</i> -HBV	0.05	0.8	0.1	2.0
	<i>anti</i> -HIV	0.002	>200	n. a.	n. a.
CC_{50}		>100	>2000	>200	50

Tabelle 1 EC_{50}- und CC_{50}-Werte für 3TC 1, L-dT 3, L-FMAU 4 und D-FMAU D-4 in μ M

Es ist deutlich zu sehen, dass die Verbindungen, die eine 3'-Hydroxyl-Gruppe in *ribo*bzw. *arabino*-Konfiguration tragen, selektiv die Replikation des HBV hemmen, wohingegen keine *anti*-HIV-Wirkung festzustellen ist. Diese antivirale Spezifität der L-dN (N = Cytidin, Thymidin, Adenosin) als Wirkstoffe gegen HBV wurde auch im Vergleich mit anderen Viren, wie z. B. HSV und EBV, gegen welche sie ebenfalls keine Aktivität aufweisen, gefunden. Gerade das Beispiel L-FMAU **4** im Vergleich zu seinem D-Enantiomer **D-4** zeigt deutlich die bessere Selektivität bei nahezu nicht vorhandener Cytotoxyzität. Es konnte gezeigt werden, dass die Verbindungen **3** und **4** die humanen DNA-Polymerasen und die Mitochondrienfunktion nicht beeinflussen.

2.2.2 β-L-2',3'-Didesoxythiacytidine (3TC) 1

In diesem Nucleosid-Analogon ist das 3'-Kohlenstoffatom durch ein Schwefelatom ersetzt. Das hat den Verlust der 3'-OH-Gruppe zufolge, welche bei DNA-Einbau des Nucleosids für eine Kettenverlängerung essentiell ist. Es zeigte sich, dass 3TC **1** ein sehr effektiver Inhibitor der HIV-Replikation ist, indem es die DNA-Elongation durch die Reverse Transkriptase des HI-Virus unterbricht. In späteren Arbeiten wurde auch eine potente Wirkung gegen das humane Hepatitis B Virus (HBV) entdeckt.^[14] *In vivo* und in infizierten Hepatocyten konnte innerhalb von wenigen Tagen eine drastische Reduzierung der viralen DNA beobachtet werden. 3TC **1** wurde bereits durch die FDA als antiviraler Wirkstoff gegen HBV zugelassen.

Der Wirkmechanismus sowohl gegenüber HIV, als auch gegen Hepadnaviren benötigt eine Phosphorylierung zum 3TC-5'-*O*-Triphosphat, welches dann die virale Polymerase inhibieren kann. Es zeigte sich, dass 3TC-TP seine Wirkung ebenfalls durch Kettenabbruch der HBV DNA-Replikation entfaltet.^[23] Es konkurriert dabei mit dem natürlichen Substrat dCTP um die Triphosphatseite der Polymerase und verursacht eine irreversible, konzentrationsabhängige Inhibition der endogenen RT und der Polymeraseaktivitäten.^[24]

2.2.3 2'-Fluoro-5-methyl-β-L-arabinosyluracil (L-FMAU) 4

Bei 2'-Fluoro-5-methyl- β -L-arabinosyluracil (L-FMAU) **4** handelt es sich um ein 2'fluormodifiziertes Nucleosid, welches sich vom β -L-2'-Desoxythymidin **3** ableitet. Die Arabinosyl-Bezeichnung bezieht sich auf die 2'- und 3'-Substituenten des Zuckergerüsts. Ihre *trans*-Stellung findet sich ansonsten in der Pentose Arabinose wieder. Von L-FMAU **4** ist bekannt, dass es spezifisch auf die virale DNA-Synthese des Hepatitis-B Virus einwirkt und dass das Triphosphat konzentrationsabhängig die DNA-Synthese inihibiert, ohne in den DNA-Strang eingebaut zu werden.^[25] Es handelt sich demnach nicht um einen sogenannten *chain terminator*, der zu einem Strangabbruch führt, sondern vielmehr um einen kompetitiven Inhibitor der Polymerase. Bei der Behandlung von EBV wurde festgestellt, dass L-FMAU-TP kein Substrat für die EBV-DNA-Polymerase ist und so seine anti-EBV Aktivität auf andere Weise entfalten muss.^[26] Gleiches wurde für HBV vermutet. Auf Basis der Kristallstruktur von L-FMAU **4** aus der Cambridge Structural Database und eines simulierten aktiven Zentrums der HBV-Polymerase (abgeleitet von der HIV-1 Reversen Transkriptase) wurden genaue mechanistische Untersuchungen zur Erklärung der Inhibierung vorgenommen. Es zeigte sich, dass die DNA, obwohl sie in erster Linie in einer B-DNA-Form vorliegt, in der Nähe des aktiven Zentrums eine A-DNA-ähnliche Konformation besitzt. Während in der B-DNA eine *southerm*-Konformation.



nach Konformationsänderung

vor Konformationsänderung

Abbildung 4 Molecular Dynamics Simulation der HBV-Polymerase und L-FMAUTP

Dies benachteiligt die Bindung des L-FMAU-TP, da dieses hauptsächlich in der 2'endo-Form (southern) vorliegt und führt somit zu einer sterischen Hinderung mit dem Aromaten von Phe436 im aktiven Zentrum der Polymerase.^[25] Nur durch eine signifikante Konformationsänderung sowohl im aktiven Zentrum als auch am L-FMAU-TP kann eine Substratbindung in der Polymerase erreicht werden (Abbildung 4). Diese Änderung verhindert allerdings nachfolgend eine weitere Umsetzung des Substrats, da das Reaktionszentrum für eine SN2-artige DNA-Kettenverlängerung zu weit vom benötigten Nucleophil verschoben liegt. Dieses Ergebnis legt nahe, dass L-FMAU-TP das katalytische Zentrum blockiert und so die HBV DNA-Kettenverlängerung inihibiert.

2.3. Resistenzproblematik

Obwohl vor mehr als 25 Jahren ein effektiver Impfstoff eingeführt wurde, stellen Hepatitis B Virus Infektionen ein großes globales Gesundheitsproblem dar. Mit der Entwicklung diverser vielversprechender Nucleosid-/Nucleotidanaloga im Laufe der letzten 10-15 Jahre konnte eine HBV-Erkrankung zwar effektiv behandelt werden, aber es zeigte sich schnell ein alarmierender Anstieg von Resistenzen gegenüber diesen Wirkstoffen.^[27] Aufgrund einer hohen Replikationsrate und fehlender *proofreading*-Funktion der Polymerase, kommt es schnell zu Mutationen. Einfache Punktmutationen reichen aus, um einen Wirkstoff als Substrat komplett auszuschließen; z. B. M184V genügt, um gegenüber 3TC **1** resistent zu werden.

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Lamivudin Monotherapie	24%	12%	53%	70%	
(unbehandelte Patienten)	2470	42 /0	5570	1070	-
Adefovir Monotherapie	00/	20/	110/	100/	200/
(unbehandelte Patienten)	0%	3%	11%	18%	29%
Entecavir Monotherapie	00/	-4.07	.4.0/	.4.0/	
(unbehandelte Patienten)	0%	<1%	<1%	<1%	-
Entecavir Monotherapie					
(Lamivudine resistente	1%	9%	15%	39%	-
Patienten)					

Tabelle 2 Resistenzbil	dung bei unterschiedl	ichen anti-HBV-Therapien[27]
	9	

Die bei der Behandlung von HBV üblichen Monotherapien verstärken die Resistenzfähigkeit der Viruspartikel. Die ausschließliche Behandlung mit 3TC **1** von zuvor unbehandelten Patienten führte bereits nach einem Behandlungszeitraum von einem Jahr bei 24% der Patientengruppe zu einer Lamivudin-Resistenz. Nach 3 Jahren sind es mit 53% bereits mehr als die Hälfte. Nach 4 Jahren sind schon 70%

9

resistent. Ähnliche Tendenzen, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß, wurden für weitere anti-HBV-Wirkstoffe wie Adefovir oder Entecavir-Monotheraphie bei Lamivudin resistenten Patienten festgestellt.^[28,29] Problematisch im Zusammenhang mit der Monotherapie als Behandlungsmethode der Wahl, ist die oft voreilige Verschreibung von Lamivudin und dessen hoher Bekanntheitsgrad bei Erkrankten. Dieser hohen Erwartungshaltung folgt eine hohe Verbreitung, welche die gefährliche Bildung der 3TC-Resistenzmutanten unterstützt. Erschwerend kommt in naher Zukunft der Auslauf des Lamivudin-Patentschutzes hinzu, der es jedem Pharmaunternehmen ermöglicht 3TC zu produzieren und zu vertreiben und so die Verbreitung des Wirkstoffes noch um ein Vielfaches zu erhöhen. Folglich werden auch die Anzahl der 3TC-resistenten Patienten schlagartig zunehmen. Da auch Lamivudin-resistente Mutanten nach einem gewissen Zeitraum gegen die anderen nucleosidischen Wirkstoffe wie z. B. Entecavir 5 eine Koresistenz ausbilden (siehe Tabelle 2), ist es sehr wichtig, zukünftig neuartige Wirkstoffe zu entwickeln, die durch spezifische Modifikation neue Wirkmechanismen zeigen und so gegenüber den jetzigen Resistenzmutanten aktiv sind.

2.4. Carbocyclische Nucleoside

Bei carbocyclischen Nucleosiden handelt es sich um Nucleosidderivate, die anstelle des Ringsauerstoffs im Glycon eine Methylengruppe besitzen. Es handelt sich dabei formal um substituierte Cyclopentanderivate, die durch diese relative kleine Änderung weitreichende Veränderungen der Struktur und somit ihrer Reaktivität mit sich bringen. Die Wirksamkeit von antiviralen Medikamenten auf der Basis von Nucleosiden kann durch körpereigene Enzyme stark herabgesetzt werden, denn diese als Phosphorylasen bezeichneten Proteine spalten die N-glycosidische Bindung zwischen Kohlenhydrat und Nucleobase.^[30] Dieses Problem kann mithilfe von carbocyclischen Nucleosiden umgangen werden. Sie weisen eine stark erhöhte enzymatische Stabilität auf.^[31] Generell zeigen sie im Vergleich zu zuckerbasierten Cytotoxizität.^[32] Nucleosidanaloga deutlich niedrigere Das auch eine Cyclopentangrundgerüsts Vergleich Furanosegrundkörper kann im zum ungewöhnliche Ringkonformationen einnehmen und bietet so die Möglichkeit, neue biologische Aktivitäten zu entfalten.

10

2.4.1 Struktur carbocyclischer Nucleoside

Bei den natürlichen Nucleosiden gibt es aufgrund des anomeren Effekts und der *gauche*-Wechselwirkungen zwischen Ringsauerstoff und der 3'-OH-Gruppe zwei bevorzugte Konformationen. Bei beiden Konformationen spannen die drei Atome C-1', O und C-4' eine Ebene auf. Bei der so genannten *northern* oder *endo*-Konformation liegt das C-3'- oberhalb und das C-2'-Atom unterhalb dieser Ebene, bei der *southern* oder *exo*-Konformation liegt C-3' unterhalb und C-2' oberhalb dieser Ebene (Abbildung 5, Seite 11). Der Energieunterschied zwischen diesen beiden Konformationen liegt bei ungefähr 15 kJ/mol, so dass sich bei Standardbedingungen folgendes Gleichgewicht einstellt.^[33]



northern-Konformation

southern-Konformation



Abbildung 5 Mögliche Konformationen in Pentafuranosyl-Nucleosiden

Bei der Grundstruktur von carbocyclischen Nucleosiden handelt es sich um Derivate des Cyclopentans. Unsubstituierte Cyclopentan Moleküle liegen bevorzugt in der typischen envelope-Konformation vor, bei der lediglich ein C-Atom aus der Ebene ragt.^[34] Im Vergleich zu den Furanosederivaten ist diese Faltung nicht fixiert, sondern sie fluktuiert. Die Energiedifferenz zwischen den fünf möglichen Envelope-Konformationen ist mit 0.4 kJ/mol so gering, dass die Briefumschlagspitze an jedem der fünf **Ring-Kohlenstoffe** sitzen kann. Dadurch gibt es eine Art Schwingungsbewegung durch das Molekül, die man als Pseudorotation bezeichnet (Abbildung 6).^[35] Zusätzlich zu diesen fünf Konformationen gibt es noch fünf Twist-Konformationen mit C_2 -Symmetrie.^[36]



Abbildung 6 Pseudorotation beim Cyclopentan

In substituierten Cyclopentanen ist diese Pseudorotation aufgehoben. Je nach Substituenten gibt es bestimmte Vorzugskonformationen.^[37] Die zu überwindenden Energieunterschiede der einzelnen Konformationen werden so groß, dass es zu einem so genannten konformativen Lock kommen kann. Der Vorteil von carbocyclischen Nucleosiden liegt darin, dass man durch Auswahl bestimmter Substituenten unnatürliche Konformationen im Glycon erhält, die mit den Furanosederivaten nicht erreicht werden können. So kann allein durch Konformationsänderung/-fixierung eine Änderung der Enzymstarke werden.^[38] Die /Wirkstoffwechselwirkung erreicht meisten carbocyclischen Nucleoside werden in der Regel schlechter umgesetzt, als ihre natürlichen Verwandten. Wiederum andere zeigen eine höhere antivirale Aktivität, wie z.B. carba-dG D-63 und carba-dT D-11.^[39]

2.4.2 Nomenklatur carbocyclischer Nucleoside

Ein von GRIENGL aufgestelltes Nomenklatursystem für carbocyclische Nucleoside behält die Namen der natürlichen Nucleoside bei und zeigt durch das Präfix *carba* an, dass der Ringsauerstoff durch ein Kohlenstoff (meist Methylengruppe) ersetzt wurde.^[40] In Abbildung 7 ist dieses am Beispiel von 2'-Desoxythymidin **D-3** dargestellt.



Abbildung 7 Struktur von 2'-Desoxythymidin D-3 und seines carbocyclischen Analogons D-11

Auch das Nummerierungssystem natürlicher Nucleoside wird übernommen. Das zusätzliche Kohlenstoff wird als C-6' bezeichnet. Selten findet man auch die Bezeichnung C-1'a. Die von GRIENGL eingeführte Nomenklatur soll auch in dieser Arbeit Anwendung finden.

2.4.3 Biologisch aktive carbocyclische Nucleoside

Aufgrund der zuvor genannten Eigenschaften, ist das Interesse an carbocyclischen Nucleosiden in den letzten Jahren stark gewachsen. Es wurde eine Vielzahl von biologisch aktiven carbocyclischen Nucleosiden aus Bakterien und Pilzen isoliert. Einige Beispiele sind in Abbildung 8 dargestellt. Neplanocin A 12 wurde 1981 von YAGINUMA aus einem Bakterium namens Ampullariella regularis isoliert und charakterisiert.^[41] Seine biologische Aktivität ist eine breitgestreute antivirale Wirkung, die auf der Inhibition von S-Adenosylhomocysteinase beruht. Es folgten später weitere natürliche carbocyclische Nucleoside, die sich aufgrund ihrer Struktur in die Reihe der Neplanocine einordnen ließen. Eine hervorragende antivirale Aktivität wurde bei CPE-C 13, einem synthetischen Neplanocin-Derivat, festgestellt. HSV-1. 4',6'-Cyclopentenylcytosin gegenüber HSV-2. ist dem humanen Cytomegalievirus (HCMV) und Varizella-Zoster-Virus (VZV) wirksam.^[42] Bereits 1968 wurde Aristeromycin 14 aus Streptomyces citricolor isoliert als neues wirksames Antibiotikum identifiziert.^[43] Dabei handelt es sich um das carbocyclische Pendant zu Adenosin mit einer Wirkung gegenüber einer Vielzahl von Viruserkrankungen



Abbildung 8 Biologisch aktive carbocyclische Nucleoside

Anfangs schien das carbocyclische 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydroguanosin (d4G) 16, auch unter dem Projektnamen Carbovir bekannt, durch seine außergewöhnliche anti-HIV-Wirkung äußerst vielversprechend zu sein.^[44,45] Jedoch stellte Glaxo im Jahre 1991 die weitere Entwicklung ein, als beunruhigende toxikologische Nebenwirkungen an Ratten, Hunden und Äffchen bekannt wurden. Ein interessanter Ausweg stellte Abacavir 15 dar. Dabei handelt es sich um ein 6-Cyclopropylaminmodifiziertes Analogon von Carbovir. Dieses wird zunächst zum Abacavirmonophsophat phosphoryliert und anschließend enzymatisch desaminiert. Dabei bildet sich Carbovirmonophosphat, welches nicht mehr die toxischen Probleme seines Stammnucleosids hat.^[46]

2.4.4 Carbocyclische L-Nucleoside

Durch die Feststellung, dass diverse L-Nucleoside wie z.B. β -L-d4A signifikante *anti*-HIV und *anti*-HBV Aktivität zeigten,^[47] wurden durch CHU auch deren carbocyclische Derivate auf antivirale Wirkung überprüft. Mit D-*carba*-d4G (Carbovir) wurde das erste antiviral wirksame carbocyclische Nucleosid gefunden. Nähere Untersuchungen zeigten, dass die Triphosphate von β -L- und β -D-Carbovir ungefähr

gleiche Effektivität als HIV-RT Inhibitoren besitzen.^[48] Bei der *anti*-HBV Wirkung übertraf β -L-Carbovirtriphosphat sein D-Enantiomer in der Aktivität. Aufbauend auf diese Untersuchungen wurden diverse *carba*- β -L-2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy- und 2',3'-Didesoxynucleoside synthetisiert und auf deren antivirale Aktivität überprüft.^[49,50] Dabei erwiesen sich 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy-*carba*- β -L-adenosin (L-*carba*-d4A) und –cytosin (L-*carba*-d4C) als besonders *anti*-HBV aktiv. Die carbocyclischen β -L-2',3'-Didesoxynucleoside zeigten dagegen so gut wie keine antivirale Aktivität, das Thyminderivat fiel lediglich mit geringer Cytotoxizität auf.

2.5. Synthetische Strategien

Seit 1966 erstmalig mit *carba*-Adenosin von SHEALY ein carbocylisches Nucleosid synthetisiert wurde,^[51] sind eine große Anzahl weiterer solcher carbocyclischen Derivate dargestellt worden. Je nach zukünftiger Verwendung wurden diese als Racemate oder enantiomerenrein erhalten. Man unterscheidet bei der Synthese von carbocyclischen Nucleosiden zwischen zwei möglichen Strategien:^[30] Bei der linearen Synthese erfolgt der schrittweise Aufbau des Nucleosids, wobei auch die Nucleobase als Heterocyclus an einer entsprechenden Amino- oder Carboxyfunktion des Cyclopentanderivats erzeugt wird (Abbildung 9).



Abbildung 9 Schematische Darstellung einer linearen Nucleosidsynthese

Eine flexiblere Möglichkeit zur schnellen Darstellung vieler verschiedener Nucleoside, ist das konvergente Synthesekonzept. Dabei werden meist Glycon und Aglycon separat synthetisiert und dann zusammengeführt (Abbildung 10).





Bei verstärktem pharmakologischen Interesse ist gerade die konvergente Synthesestrategie von großer Bedeutung, da auf diese Weise nach Darstellung der Bausteine ohne großen Aufwand in kurzer Zeit eine hohe Variabilität von möglichen Wirkstoffen (hier: carbocyclische Nucleoside) erreicht werden kann. Nachfolgend ist für beide Synthesestrategien je ein Beispiel dargestellt. Diese Beispiele beschreiben je eine enantioselektive Synthese.

2.5.1 Lineare Synthese

Im folgenden Beispiel für eine lineare Synthese wird die Darstellung von Abacavir (Ziagen) **15** näher beschrieben. Die Purinbase wird dabei schrittweise am Carbocyclus aufgebaut.

2.5.2 Darstellung von Abacavir 15

DALUGE und ihre Mitarbeiter haben beschrieben, dass sich aus dem enantiomerenreinen Lactam 17 in zwei Schritten ein geeigneter Baustein für den schrittweisen Aufbau des carbocyclischen Nucleosids Abacvir 15 darstellen lässt.^[52] Das Lactam 17 wurde durch eine enzymatische Racematspaltung aus dem racemischen Lactam *rac-*17 erhalten, welches in großen Mengen aus Cyclopentadien und Sulfonylcyanid mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion synthetisiert wurde.^[53,54]



a) (Boc)₂O b) NaBH₄ in THF-H₂O

Abbildung 11 Synthese von Abacavir 15 nach DALUGE

Es wurden diverse Versuche unternommen, zunächst ein freies Cyclopentenylamin als Startmaterial für die lineare Synthese zu generieren, jedoch erwiesen sich diese Verbindungen als äußerst instabil. Eine Ausnahme war das Boc-geschützte Lactam **18**, welches quantitativ aus **17** durch Umsetzung mit Boc-Anhydrid erhalten wurde. Durch Reduktion des Lactams mit Natriumborhydrid bildete sich der gewünschte Precursor **19** in 70-90% Ausbeute.



a) konz. HCl, EtOH, b) 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin, Et_3N c) CH(OEt)_{3_1} konz. HCl d) Cyclopropylamin

Abbildung 12: Synthese von Abacavir 15 nach DALUGE

Unter Einfluss konzentrierter Salzsäure konnte die Boc-Gruppe entfernt werden und anschließend direkt mit dem eigens entwickelten 2-Amino-4,6-dichlor-5formamidopyrimidin zu Verbindung **20** umgewandelt werden. Nach Behandlung mit Ameisensäureorthoester konnte das Puringrundgerüst mit 85% Ausbeute generiert werden. Abschließend ergab sich durch Reaktion mit Cyclopropylamin die Zielverbindung **15** mit 70% Ausbeute. Diese Synthesestrategie zur Darstellung von Abacavir findet großtechnische Anwendung.

2.5.3 Konvergente Synthese

Im folgenden Abschnitt wird mit der enantioselektiven Synthese von Entecavir **5** ein Beispiel für eine konvergente Synthese gezeigt. Dabei wird die Purinbase direkt mit einem Vorläufermolekül alkyliert.

2.5.4 Darstellung von Entecavir 5

Ein aus der Synthese des Naturstoffes Loganin^[55] bekannter Hydroborierungsschritt wurde von BORTHWICK und BIGGADIKE zur Darstellung des Alkohols **24** genutzt.^[56] Nach Überführung in das entsprechende Epoxid **25**, konnte direkt mit der Nucleobase alkyliert werden (Abbildung 13).



a) NaH, BOMCI, THF b) (-)-ipc₂-Boran, H_2O_2 c) VO(acac)_{2,} *t*-BuOOH d) NaH, BnBr e) 6-Benzyloxy-2-aminopurin, LiH f) 4'-Monomethoxytritylchlorid, g) Dess-Martin-Oxidation h) Nysted Reagenz, TiCl₄ i) aq. HCl j) BCl₃

Abbildung 13 Synthese von Entecavir 5 nach Bristol-Myers Squibb

enantiomerenreine D-24 Der Alkohol wurde durch Alkylierung von mit Benzylchlormethylether Cyclopentadienylnatrium und anschließender enantioselektiver Hydroborierung mit (-)-Diisopinocampheylboran in einer Gesamtausbeute von 75% erhalten. Nach selektiver *cis*-Epoxidierung und Schützung der freien OH-Gruppe mit Benzylbromid wurde das Epoxid **25** mit dem Lithiumsalz des C6-geschützten Guanosins umgesetzt und es bildete sich überwiegend 26, sowie kleine Mengen des N7-Produktes und des N9-Produktes welches aus einem Angriff die andere Epoxidseite resultiert. auf Eine anschließende Monomethoxytritylierung der exocyclischen Aminofunktion des Purins lieferte das geschützte carbocyclische Guanosinderivat 26. Die Oxidation der noch freien Hydroxyfunktion mit nachfolgender Methylenierung der gebildeten Ketogruppe ergibt das geschützete Entecavir 27. Durch hydrogenolytische Debenzylierung und hydrolytische Abspaltung der Basenschutzgruppe konnte Entecavir 5 über zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18% erhalten werden.^[57]

Die gezeigten Synthesebeispiele stellen nur einen Auszug aus einer Vielzahl von möglichen Darstellungsmethoden von *carba*-Nucleosiden dar. Jedoch beruhen alle Synthesestrategien entweder auf einer solchen linearen oder einer konvergenten Synthese. Wegen der hohen Flexibilität wird in jüngster Vergangenheit meist auf eine konvergente Synthesestrategie gesetzt. Bei vielen Darstellungsmethoden handelt es sich um *chiral pool* Synthesen. Oft wird aufwendig über zahlreiche Stufen aus Zuckern ein entsprechend substituiertes Cyclopentanderivat dargestellt, welches dann als Vorläufer für die Synthese carbocyclischer Nucleoside dient. Neueste synthetische Entwicklungen gehen in die Richtung von übergangsmetallkatalysierten Cyclisierungsreaktionen der Glyconstruktur. Abbildung 14 zeigt ein solches Beispiel, in dem durch Ringschlussmetathese ein Cyclopentangerüst **29** generiert wird. Jedoch ist es meist sehr schwierig, die entsprechenden Vorläufer für eine solche Metathesereaktion darzustellen.^[58]



Abbildung 14 Generierung eines carbocyclischen Grundgerüsts durch Ringschlussmethatese

3 Aufgabenstellung

Basierend auf den in eigenen Vorarbeiten erhaltenen Ergebnissen zu der Darstellung diverser carbocyclischer L-2'-Desoxyribonucleoside sollte im Rahmen dieser Arbeit die Allgemeingültigkeit dieser Syntheseroute durch Darstellung von Cytidinderivaten und Purinanaloga erweitert werden.

Außerdem sollte der synthetische Zugang zu neuen Klassen carbocyclischer Nucleoside untersucht werden. Um dieses zu erreichen, sollte ausgehend von dem enantiomerenreinen Cyclopentenol **24** durch gezielte strukturelle Änderungen ein synthetisch nutzbarer Baustein für die Darstellung von carbocyclischen 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxyribonucleosiden (d4-Nucleosiden, vergl. L-*carba*-d4T **30**) entwickelt werden, der unter Einhaltung eines konvergenten Synthesekonzept eine hohe Flexibilität der Syntheseroute gewährleistet.



Abbildung 15 Carbocyclische L-Nucleoside

Die Doppelbindung stellt sowohl im Nucleosid, als auch im Cyclopentenol eine exzellente Möglichkeit für strukturelle Variationen dar. An ausgewählten Beispielen sollte so die Darstellung von weiteren carbocyclischen Nucleosidklassen wie z. B. carbocyclischen 2',3'-Didesoxynucleosiden (dd-Nucleoside, vergl. L-*carba*-ddT **31**) oder entsprechenden bicyclischen Nucleosidderivaten (vergl. L-*carba*-2',3'-*endo*-Methylen-β-thymidin **32**) gezeigt werden.

Des Weiteren sollten konvergente Synthesestrategien zu carbocyclischen 2'modifizierten Nucleosiden entwickelt werden, die es unter anderem ermöglichen, carbocylische Ribonucleoside (vergl. L-*carba*-Ribothymidin **33**) zu erhalten. Dabei galt es, geeignete Cyclopentanderivate zu generieren, bei denen ein zusätzliches Stereozentrum an der späteren 2'-Position eingeführt werden muss.

Die dargestellten carbocyclischen Nucleoside sollten nachfolgend auf deren biologische Aktivität überprüft werden, um durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

dieser Nucleosidgruppen vielversprechende Strukturmotive zu finden, die dann in zukünftigen Arbeiten auf Basis der hier zu entwickelnden Strategien synthetisiert werden können. Dabei sollten Untersuchungen als *anti*-HBV-Wirkstoffe im Vordergrund stehen.
4 Resultate und Diskussion

Die stereoselektive Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga lässt sich in mehrere Teilbereiche aufteilen:

- Darstellung der carbocyclischen Grundgerüste
- Darstellung eines geeigneten und geschützten Heterocyclus
- Kupplung des Grundgerüsts mit einem Heterocyclus
- Modifikationen am Nucleosid nach der Kupplung

Eine von LUDEK auf D-*carba*-2'-Desoxythymidin **D-11** optimierte Synthese soll unter Verwendung unterschiedlicher Pyrimidinbasen zur Darstellung von carbocyclischen L-Nucleosidanaloga führen.^[59]



Abbildung 16 Konvergente Synthese zur Darstellung von benzylgeschütztem L-carba-dT 36

Bei dieser konvergenten Synthesestrategie werden zwei Grundbausteine zusammen geführt, die dann nach Kupplung das benzylierte carbocyclische L-Nucleosidanalogon 1-(3',5'-Di-*O*-Benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)thymin **36** bilden. Zum einen wird Cyclopentanol **34** als carbocyclisches Glycon und zum anderen eine geschützte Pyrimidinbase als späteres Aglycon verwendet.

4.1. Darstellung des carbocyclischen Grundgerüsts

Ein hervorragender Baustein für die Darstellung carbocyclischer Nucleoside stellt das Cyclopentenolderivat (1R,2S)-2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol 24 dar. Dieser Vorläufer kann in hohen Enantioselektivitäten aus dem kostengünstigen, achiralen Cyclopentadien gewonnen werden. Durch Alkylierung mit Benzylchlormethylether und nachfolgender Hydroborierung werden gleichzeitig zwei Stereozentren am Cyclopentengrundgerüst aufgebaut. Je nach Verwendung des chiralen Hydroborierungsreagenzes kann ein Grundgerüst für die Synthese SO carbocyclischer D- oder L-Nucleoside erhalten werden. Nach BORTHWICK und BIGGADIKE ist das chirale Hydroborierungsreagenz (+)-Diisopinocampheylboran das Mittel der Wahl, um Zugang zur L-Reihe zu erlangen.^[56,60]



```
Abbildung 17 Darstellung von (1R,2S)-2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol 24
```

Der chirale Alkohol **24** ist in einer vierstufigen Eintopfreaktion mit Ausbeuten von 64% und einem Enantiomerenüberschuss von >97% darstellbar. Erwähnenswert ist, dass das intermediär gebildete prochirale Dien **23** bei Reaktionstemperaturen oberhalb von -40 °C zu ungewünschten unsymmetrischen Dienen umlagert (Abbildung 18), welche im nachfolgenden Reaktionsschritt entweder gar nicht oder zum racemischen Alkohol *rac-***37** reagieren.



Abbildung 18 Ungewünschte Nebenreaktion bei der Darstellung von Cyclopentenol rac-37

Durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel für die Alkylierung werden die Umlagerungen weitgehend unterdrückt und die Ausbeute konnte im Vergleich zu THF deutlich von ca. 35% auf 64% gesteigert werden.^[61] Das für die Hydroborierung

verwendete (+)-(ipc)₂-Boran wird vor Reaktionsbeginn direkt aus enantiomerenreinem (–)- α -Pinen und BH₃-THF-Komplexlösung hergestellt. Der Enantiomerenüberschuss des Cyclopentenols **24** wurde mit Hilfe analytischer HPLC an einer chiralen Festphase bestimmt. Bei dem Säulenmaterial handelt es sich um Cellulose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) auf 10 µm Kieselgel (Abbildung 19).



Abbildung 19 Chirale stationäre Phase der analytischen HPLC-Säule

Abbildung 20 zeigt einen Ausschnitt aus dem Chromatogramm eines solchen HPLC-Laufs mit den beiden basisliniengetrennten Peaks der Enantiomere bei 9.43 und 11.16 min. Das Chromatogramm wurde unter UV-Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm aufgenommen.



Abbildung 20 Analytischer HPLC-Lauf zur Bestimmung des Enantiomerenüberschuss von Alkohol 24

Nach Integration der Flächen unter den beiden Peaks lässt sich so ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess, ee) von 97% ermitteln. Als Referenz zur Zuordnung der beiden Peaks diente das racemische Gemisch des Alkohols **24**. Für den weiteren Syntheseverlauf wurde die freie OH-Gruppe in (1*R*,2*S*)-2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **24** mit Benzylbromid in Anwesenheit von Tetrabutylammoniumiodid durch Umwandlung in einen Benzylether blockiert. Dies hat zum einen den Vorteil, dass am Ende der Synthese sowohl diese als auch die benzylgeschützte 2-Hydroxymethylgruppe in einem Reaktionsschritt freigegeben werden können und zum anderen sind Benzylether in den nachfolgenden Reaktionen äußerst stabile Schutzgruppen.



a) NaH, BnBr, TBAI, THF, 92% b) 9-BBN, THF, 12 h, 3N NaOH, H₂O₂ 0 °C

Abbildung 21 Darstellung von (1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol 39

Die Generierung des dritten definierten Stereozentrums erfolgt durch eine weitere Hydroborierungsreaktion. Die dabei gebildete OH-Gruppe soll dann später durch einen entsprechenden Heterocyclus in einer MITSUNOBU-Kupplungsreaktion ersetzt werden, um ein carbocyclisches Nucleosid zu erhalten. Dabei spielt die Regio- und Stereoselektivität der Boran-vermittelten Hydratisierung eine entscheidende Rolle. Bevorzugt für den weiteren Reaktionsverlauf wäre natürlich die Einführung einer α -Hydroxygruppe an der zukünftigen C-1'-Position. Schon in früheren Arbeiten wurden allerdings bei unterschiedlichen Hydroborierungsreagenzien unterschiedliche Selektivitäten beobachtet.^[59]

Hydroxylierungsreagenz	Produkte	Ausbeute	Produktverhältnis
9-BBN	ent-39 + ent-40	91 %	85 % : 15 %
(–)-(ipc) ₂ BH	-	_	-
(+)-(ipc) ₂ BH	<i>ent</i> -40-β	42 %	100%
(C ₆ H ₁₁) ₂ BH	<i>ent</i> -39 + <i>ent</i> -40	90%	75 % : 25 %

Tabelle 3 Reaktion von Cyclopenten ent-38 mit verschiedenen Hydroxylierungsreagenzien

In Tabelle 3 sind verschiedene von LUDEK verwendete Hydroborierungsreagenzien für die Reaktion mit Cyclopenten **ent-38** gezeigt. Das achirale Reagenz 9-BBN lieferte überaschenderweise die besten Ausbeuten für die Einführung einer OH-Gruppe an der gewünschten Position im Cyclopentanring, jedoch in der ungewünschten β -Konfiguration. Weder Hydroborierungen mit 9-BBN, (–)-(ipc)₂BH, (+)-(ipc)₂BH noch mit (C₆H₁₁)₂BH führten zum Alkohol **34**, es werden ausschließlich die Alkohol **39, 40** oder **40-** β erhalten.

Dies erzwingt als Folgereaktion eine Inversion der OH-Gruppe an (1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **39**, welche unter MITSUNOBU-Standard-Bedingungen in Ausbeuten von 96% durchgeführt werden konnte.^[59]



Abbildung 22 Darstellung von (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** Auf diese Weise erhält man den enantiomerenreinen Vorläufer (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** für die MITSUNOBU-Kupplung mit einem Heterocyclus zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside. Hier am Beispiel von benzylgeschütztem L-*carba*-dT **36** gezeigt (Abbildung 23).^[62]



Abbildung 23 Darstellung von benzylgeschütztem L-carba-dT 36

4.2. Synthese carbocyclischer L-Nucleoside

4.2.1 MITSUNOBU-Reaktion

Da das Zielmolekül L-*carba*-dT **11** am C-1'-Atom eine β -Konfiguration besitzt, muss folglich ausgehend vom Cyclopentanol (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** mit der Einführung der Nucleobase eine Umkehr der Konfiguration stattfinden. Dies kann durch eine MITSUNOBU-Reaktion erreicht werden.^[63]

Bei der MITSUNOBU-Reaktion wird formal durch ein Redox-System in situ eine sehr gute Abgangsgruppe überführt, welche Alkoholfunktion in eine im Reaktionsverlauf durch ein Nucleophil unter Umkehr der Konfiguration substituiert wird.^[64] Als gängiges Redox-System wird Triphenylphosphin 43 und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) 41 verwendet, welches zum Triphenylphosphinoxid 44 oxidiert bzw. zum Diisopropylhydrazinderivat 42 reduziert wird (Abbildung 24). Als Nucleophil wird in der klassischen MITSUNOBU-Reaktion Benzoesäure eingesetzt, welche nach beendeter Reaktion durch Verseifung des entstandenen Esters wieder eine OH-Gruppe mit invertierter Konfiguration ergibt.



Abbildung 24 Allgemeines Reaktionsschema der MITSUNOBU-Reaktion

Im ersten Reaktionsschritt reagiert Triphenylphosphin **43** mit einem Azodicarboxylatderivat wie DIAD **41** zu einem Betain-Intermediat **45** welches aufgrund seiner Basizität dem Nucleophil ein Proton abstrahiert. Nachfolgend greift

die zu invertierende Alkoholfunktion nucleophil am jetzt positiv geladenen Phosphor-Atom in **45** an. Es bilden sich das entsprechende Hydrazinderivat **42** und ein Oxophosphoniumsalz **47** (Abbildung 25).^[65]



Abbildung 25 Mechanismus der MITSUNOBU-Reaktion

Erst im letzten Schritt findet die eigentliche nucleophile Substitution unter Inversion der Konfiguration statt, wenn das deprotonierte Nucleophil die gute Abgangsgruppe in **47** ersetzt (Abbildung 26).^[64]



Abbildung 26 WALDEN Umkehr bei der MITSUNOBU-Reaktion

Detaillierte mechanistische Untersuchungen zeigen, dass für die verschiedenen Kombinationen von Alkohol, Carbonsäure und Lösungsmittel kein einheitlicher Mechanismus formuliert werden kann.^[66]

Neben Carbonsäuren können auch viele andere Nucleophile verwendet werden, sofern sie ein acides Proton (p K_s < 13) im Reaktionsverlauf abspalten können.^[67] Bekannt ist die Verwendung von Sauerstoffnucleophilen, wie Carbonsäuren, aciden Alkoholen^[68,69] oder Phenolen^[70,71], die Verwendung von Schwefel- oder Stickstoffnucleophilen, wie aciden Thiolen^[72,73], Alkylaminen^[74,75] oder

Tosylaminen^[76] oder in einzelnen Fällen sogar die Einführung von C-Nucleophilen als acide Phenylsulfonylderivate.^[77]

4.2.2 MITSUNOBU-Kupplung von Nucleobasen

Für die nachfolgende Synthese von carbocyclischen Nucleosiden ist die Verwendung von heterocyclischen Stickstoffnucleophilen wie z. B. Pyrimidinen (Thymin **49**, Cytosin **50** oder Uracil **51**) oder Purinen (Adenin **52** oder Guanin **53**) von besonderer Bedeutung.



Abbildung 27 Gängige Nucleobasen

Diese Heterocyclen lassen sich gut unter Verwendung des MITSUNOBU-Protokolls im Reaktionsverlauf durch das Redox-System Triphenylphosphin **43**/DIAD **41** deprotonieren und können so unter Inversion der Konfiguration als Nucleophil eingeführt werden. Diese Strategie konnte in der Vergangenheit auch zur Darstellung von diversen carbocyclischen Nucleosiden erfolgreich angewendet werden. Anfangs wurde diese Methode hauptsächlich zur Alkylierung von Purinbasen verwendet,^[78,79] aber mittlerweile werden so Pyrimidinbasen ebenso häufig und erfolgreich alkyliert. Problematisch bei der Verwendung der oben genannten Heterocyclen ist deren ambidentes Verhalten als Nucleophil nach Deprotonierung im Reaktionsverlauf der MITSUNOBU-Reaktion.





Die resultierende negative Ladung wird durch Mesomerie stabilisiert wobei sich im Fall des Purins **54** (Abbildung 28) N7- und N9-alkylierte Isomere und bei Pyrimidinen (Abbildung 29) *N*1-, O^2 -, *N*3- und O^4 -alkylierte Isomere bilden.



Abbildung 29 Mesomere Grenzformen des deprotonierten Thymins 49

Durch die Verwendung geeigneter Schutzgruppenstrategien können besonders im Fall der Purine die Alkylierungsverhältnisse zu Gunsten des gewünschten N9-Produktes verschoben werden.^[81,82] Hierbei steht die sterische Abschirmung der N7-Position im Vordergrund, die gängigsten Purinderivate sind in Abbildung 30 dargestellt.



Abbildung 30 Geschütze Purinderivate zur Verwendung in MITSUNOBU-Reaktionen

Ein weiterer Vorteil der Verwendung von geschützten Purinderivaten ist deren verbesserte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, wodurch die Konzentration des zur Verfügung stehenden Purinnucleophil gesteigert wird, was wiederum eine kürzere Reaktionszeit und eine höhere Ausbeute mit sich bringt.

Pyrimidinbasen werden in der Regel als *N*3-geschützte Derivate zur MITSUNOBU Reaktion eingesetzt. Dies verhindert zum einen ungewünschte Alkylierungen an der *N*3- und der *O*⁴-Position und erhöht zum anderen wie auch bei den Purinen die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. In der Regel werden Pyrimidine wie z.B.: Thymin **49**, Uracil **51** oder auch halogenierte Derivate wie 5-Fluoruracil **60** an der *N*3-Position durch ein Benzoylgruppe geschützt. ^[83]



Abbildung 31 Darstellung von *N*3-Benzoylpyrimidinen

Dazu wurden die Pyrimidine in einem Acetonitril/Pyridin-Gemisch mit 2.2 Äquivalenten Benzoylchlorid gerührt. Das instabile Zwischenprodukt zerfällt unter chromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel zu den gewünschten *N*3-Benzoylpyrimidinderivaten.

Genauere Untersuchungen der Alkylierungsverhältnisse bei einer Kupplung zeigten jedoch trotz Schützung noch *N*1- und O^2 -Alkylierungsisomere.^[84,85] Zwar überwiegt meistens das *N*1-Isomer deutlich, jedoch ist das ungewünschte O^2 -Produkt nicht außer Acht zu lassen. Auch im Fall der Darstellung von L-*carba* dT **11** kommt es zur Bildung dieser beiden Strukturisomere. Das Produkt **36-N** wurde in einer Ausbeute von 63% erhalten. Als Nebenprodukt fiel das O^2 -alkylierte Thymidinderivat **36-O** in einer isolierten Ausbeute von 5% an (Abbildung 32).

31



Abbildung 32 Mögliche Alkylierungsprodukte bei der Darstellung von 36

Das *O*²-alkylierte Produkt **36-O** stellt eine ebenfalls interessante Verbindung dar, da diese aufgrund ihrer Struktur sowohl als pyrimidin-, als auch als purinähnliches Nucleosid angesehen werden kann (Abbildung 33).



Abbildung 33: Ambidentes Verhalten von 36-O als Purinderivat im Vergleich zu L-carba-dG 63

4.2.3 Synthese carbocyclischer Desoxyuridinderivate

Die Reaktionsbedingungen zur Darstellung eines carbocyclischen Nucleosids sollen hier exemplarisch am Beispiel von L-*carba*-dT **11** den Weg auch für nachfolgende Nucleosidsynthesen in dieser Arbeit verdeutlichen.

4.2.3.1. Darstellung von 1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)thymin (L-*carba*-dT) 11

In einer MITSUNOBU-Reaktion wurde die 1-Hydroxy-Gruppe des Cyclopentanols **34** unter Inversion durch Thymin **49** ersetzt. Dazu wurde (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4- (benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** zusammen mit *N*3-Benzoylthymin **35** in Acetonitril mit einem vorgebildeten Komplex aus DIAD und Triphenylphosphin in trockenem Acetonitril bei -40 °C umgesetzt. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde noch über Nacht gerührt. Die Abspaltung des Benzoylrests an der *N*3-Position des gekuppelten Thymins erfolgte durch die Behandlung mit

NaOH in Methanol (1 %) über Nacht. Durch die alkalische Methanol-Lösung findet eine basenkatalysierte Umesterung zum Benzoesäuremethylester statt und die *N*3-Position wird freigegeben. Bei der Verwendung von benzoylgeschütztem Thymin **35** findet man ein $N1/O^2$ -Verhältnis von 3:1. Diese beiden unterschiedlichen Produkte lassen sich sehr gut säulenchromatographisch voneinander trennen, da ihre R_f-Werte um ca. 0.4 auseinander liegen. Jedoch kommt es bei der Isolierung des O^2 alkylierten Produkts **36-O** oft zu Schwierigkeiten, da dieses ähnliche Polaritäten wie das bei einer MITSUNOBU-Kupplung entstehende Triphenylphosphinoxid **44** aufweist.

Das Alkylierungsverhältnis lässt sich oft aus den Rohgemischen der MITSUNOBU-Reaktion bestimmen, solange nicht die im Überschuss verwendeten MITSUNOBU-Reagenzien die entsprechenden Signale im ¹H-NMR-Spektrum überdecken. Als charakteristisches Signal wurde das H-1'-Signal gewählt, da es sich in einem Bereich von 4.50 – 5.50 ppm befindet, einem Bereich in dem keine Signale anderern beteiligter Reagenzien zu erwarten sind (siehe Abbildung 34). Die jeweiligen H-1'-Signale liegen ca. 0.4 ppm auseinander.



Abbildung 34 Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von 36-N und 36-O

Das Verhältnis dieser beiden Alkylierungsprodukte wird durch Vergleich der Integrale des H-1'-Signals beider Verbindungen bestimmt.

Die Benzylschutzgruppen von **35** wurden hydrogenolytisch in Anwesenheit von 5% Pd/C in abs. Ethanol entfernt.



Abbildung 35 Darstellung von L-carba-dT 11

Nach Gefriertrocknung konnte 1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)thymin (Lcarba-dT) 11 in einer Ausbeute von 79% erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss konnte im Vergleich zur Diplomarbeit von 90% auf annähernd 99% durch den Einsatz des enantiomerenreinen Cyclopentanols 34 gesteigert werden. Der Enantiomerenüberschuss konnte, wie in Kapitel 4.1 auf Seite 24 beschrieben, mit Hilfe der HPLC-Chromatographie an einer stationären chiralen Phase isokratisch mit Hexan/iso-Propanol 70:30 unter UV-Detektion bestimmt werden.

4.2.3.2. Synthese von L-carba-dU 65 und L-carba-FdU 66

Nach gleichem Prinzip wurde (1R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34**, *N*3-Benzoyluracil **61** und *N*3-Benzoyl-5fluoruracil **62** gekuppelt. Die Alkylierungsverhältnisse betrugen für 1-(3',5'-Di-*O*benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)uracil **65** 9:1 mit Bezug auf das Nalkylierte Produkt.



Abbildung 36 L-carba-dU 65 und L-carba-FdU 66

Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppen und Gefriertrocknung wurde 1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)uracil (L-*carba*-dU) **65** in einer Ausbeute von 95% erhalten. Im Fall von 1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl-5-fluoruracil (L-*carba*-FdU) **66** konnte keine benzylierte Zwischenstufe isoliert werden, jedoch ließ sich aus dem Rohgemsich ein Alkylierungsverhältnis von 1:1 bestimmen. Das Reaktionsgemisch der Kupplung wurde direkt debenzyliert und L-*carba*-FdU **66** nach Gefriertrockung in einer Ausbeute von 34% erhalten. Die gefundenen *N*1-/*O*²-Verhältnisse und Ausbeuten stimmen mit den von LUDEK bei den D-Enantiomeren bestimmten Werten überein.^[59] Das *O*²-alkylierte Produkt konnte nicht erhalten werden.

Da die die Reinigung des benzylgeschützten L-*carba*-FdU **66** und auch die Isolierung des Nucleosids problematisch ist, sollte als alternative Darstellungsmethode zukünftig die direkte Fluorierung an der 5-Position des Heterocyclus mit entsprechenden Fluorierungsmitteln wie z. B. Selectfluor® in Erwägung gezogen werden.

4.2.4 Synthese carbocyclischer Desoxycytidinderivate

Nucleosidanaloga, die Cytosin als Nucleobase tragen, spielen eine wichtige Rolle als antivirale Wirkstoffe. Besonders Cytidinderivate aus der unnatürlichen L-Reihe haben einen großen Anteil an bekannten antiviral aktiven Verbindungen auf Nucleosidbasis. Besonders im Kampf gegen Hepatitis B finden solche Nucleosidderivate Anwendung.



Abbildung 37 anti-HBV aktive L-Cytidinderivate

Bereits zugelassen ist Lamivudine (3TC) **1** sowohl für die Behandlung von HBV als auch HIV. Das strukturell sehr ähnliche, fluorierte Derivat FTC oder Emtricitabine **2** befindet sich in Phase III, gefolgt von Valtorcitabine einem 3'-Valinyl funktionalisiertem Prodrug von L-dC **67** in Phase II der klinischen Tests zum Einsatz als *anti*-HBV Medikament. Aufgrund dieser Vielfalt an biologisch aktiven L-Cytidinderivaten lag es nahe, die ebenfalls carbocyclische L-Reihe von Nucleosidderivaten um Cytidinanaloga zu erweitern.

Die Synthese carbocyclischer Desoxycytidinderivate ist wesentlich erschwert durch die Tatsache, das Cytosin **50** als Nucelobase mit der exocyclischen Aminogruppe eine weitere funktionelle Gruppe als Reaktionszentrum für Nebenreaktionen bei der MITSUNOBU-Kupplung aufweist. Diese kann zwar durch eine geeignete Schutzgruppenstrategie desaktiviert werden, man findet aber in der Literatur kaum Hinweise auf eine Anwendung.



Abbildung 38 Mögliche geschützte Cytosinderivate für eine MITSUNOBU-Kupplung

Es sind wenige Beispiele für MITSUNOBU-Reaktionen mit einfacher Acetyl, Benzoyl oder Cbz-Schutzgruppe an der NH₂-Funktion des Cytosins bekannt und die isolierten Ausbeuten des Kupplungsproduktes sind oft miserabel.^[86-89] Dies hängt mit der sehr schlechten Löslichkeit dieser Derivate in organischen Lösungsmitteln zusammen. Eine sehr viel gängigere Methode ist die Modifikation auf der Desoxyuridinstufe, also nach erfolgter Kupplung. Hier haben sich hauptsächlich drei ähnliche Reaktionen etabliert, die in der Lage sind, den O⁴-Rest am Heterocyclus durch eine Aminofunktion zu ersetzen (Abbildung 39). Sie haben gemein, dass zunächst an der C4-Position der Nucleobase eine Abgangsgruppe installiert wird, die im Anschluss in Anwesenheit konzentrierter Ammoniak-Lösung durch -NH₂ substituiert wird.



Abbildung 39 Methoden zur Umwandlung von Uridinderivaten in entsprechende Cytidinderivate

Am weitesten verbreitet ist die Umsetzung des Desoxyuridinderivats mit POCl₃ und Triazol (Methode B).^[90] Das entstandene Triazolid kann direkt weiter mit NH₃-Lösung zum Desoxycytidinderivat umgesetzt werden, ist aber auch isolierbar, um es eventuell mit anderen Nucleophilen reagieren zu lassen. Oft genutzt ist auch die Verwendung von 2-Mesitylensulfonylchlorid, welches unter Ausbildung des entsprechenden Sulfonats an der C4-Position, ebenfalls eine gute Abgangsgruppe für solche Reaktionen darstellt (Methode A).^[91] Eine weitere interessante Variante stellt die Verwendung von 1-Methylimidazol. Sie verspricht kurze Reaktionszeiten und hohe Ausbeuten (Methode C).^[92,93]



Abbildung 40 Darstellung von 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)cytidin 72

Die Umsetzung des benzylgeschützten carbocyclischen L-dU 64 zum entsprechenden Triazolid 71 verlief entgegen den genannten Literaturbedingungen sehr langsam. Zuckerbasierte Nucelosidderivate lassen sich in wenigen Stunden umwandeln, wohingegen sich hier selbst nach mehreren Tagen noch signifikante Mengen an Edukt feststellen ließen. Auch eine Verdopplung der Äquivalente von POCI₃ und Triazol führte zu keiner sichtlichen Verbesserung. Nichtsdestotrotz wurde zunächst das Triazolid 71 gereinigt und isoliert, um für die nachfolgende Reaktion sicherzugehen, dass die Darstellung des carbocyclischen Cytidinderivats problemlos gelingt. Die Substitution wurde in Pyridin mit 2 Äquivalenten einer 25%igen Ammoniaklösung gerührt. Auch dieser Reaktionsschritt verlief äußerst langsam. Erst die mehrmalige Zugabe weiterer Äquivalente NH₃-Lösung konnte das Triazolid **71** quantitativ umsetzen und das gewünschte Produkt 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'carba-_{β-L-ribo-furanosyl})cytidin **72** wurde erhalten. Da die Reaktion bis auf die Reaktionsdauer weitgehend unproblematisch zu verlaufen schien, wurde bei ähnlichen Reaktionen zukünftig das Triazolid in situ umgesetzt. In dieser zweistufigen 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-Eintopfreaktion konnte cytidin 72 in 68% Ausbeute erhalten werden.

	Methode	Reaktionsdauer	Ausbeute
1	А	4 h	61%
2	В	48 h	68%
3	С	3 h	48%

Tabelle 4 Methoden zur Umwandlung von 64 in 72

Die Ausbeute für die gleiche Reaktion mit Mesytilensulfonylchlorid erreicht eine ähnliche Ausbeute in kürzeren Reaktionszeiten, jedoch mit mehreren nicht näher definierbaren Nebenprodukten. Die 1-Methylimidazol-Variante führte nicht zum gewünschten Erfolg, da es vermutlich mit der geladenen Zwischenstufe zu Löslichkeitsproblemen kam (Methode C). Die erzielte Ausbeute lag bei 48%, konnte jedoch erst durch mehrfache Reinigungsschritte erhalten werden, da diese Methode noch diverse Verunreinigungen durch Salze aufwies. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Darstellung des benzylgeschützten carbocyclischen L- α -dC 74 erfolgte über Methode A, da diese im Fall der Verwendung von carbocyclischen Desoxyuridinderivaten schneller zu verlaufen scheint, als die Triazolid-Methode.



Abbildung 41 Darstellung von L-*carba*-α-dC 75

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- α -L-ribo-furanosyl)uracil **74** wurde in einer Ausbeute von 62% erhalten. Nach Abspaltung der Benzylgruppen und Gefriertrocknung wurde L-*carba*- α -dC **75** mit einer Ausbeute von 75% und L-*carba*-dC **78** mit 46% erhalten.

Nicht nur Valtorcitabine **67** (Abbildung 37, S. 35) als Prodrugsystem zeigt gute *anti*-HBV Aktivitäten, sondern auch das Nucleosid L-Desoxycytidin **7** selbst.^[20] Basierend auf diesen Ergebnissen wurde von MATTHES eine Vielzahl neuartiger β -L-Desoxycytidinanaloga dargestellt und deren biologische Aktivität überprüft.^[94] Eine wesentliche Strukturänderung stellte dabei die bereits von diversen Cytidinderivaten aus der D-Reihe bekannte *N*⁴-Hydroxymodifikation dar. Andere synthetisierte Verbindungen beinhalten 5-Methylcytosin als Nucleobase. Die in Abbildung 42 dargestellten Beispiele *N*⁴-Hydroxy-L-desoxycytidine **76** und 5-Methyl-L-Desoxycytidine **77** sind mit EC₅₀-Werten von 2.38 ± 0.56 für **76** und 0.9 ± 0.24 für **77** in HepG 2.2.15 Zellen einige der äußerst aktiven Verbindungen.^[94]



Abbildung 42 anti-HBV aktive β-L-2'-Desoxycytidinderivate

In Anlehnung an die oben genannten Ergebnisse sollten ebenfalls ausgewählte Beispiele von carbocyclischen L-Nucleosiden dargestellt werden, die diese Nucleobasen-Modifikation aufgreifen.

Die Synthese von N^4 -Hydroxy-modifizierten carbocyclischen L- β -dCs erfolgt analog zur Darstellung ihrer Cytidinderivate, ausgehend von geschütztem carbocyclischen Desoxyuridin **64**. Zunächst wurde das Triazolid **71** generiert, welches an Stelle von Ammoniaklösung mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt wurde. Diese Reaktion erfolgt wesentlich schneller als die Darstellung des entsprechenden Cytidinderivats **72** mit einer Ausbeute von 61%. Gerade für diese Reaktion soll die Methylimidazol-Methode (siehe oben) sehr viel bessere Ausbeuten liefern. Es konnte jedoch nur eine Ausbeute von 23% erreicht werden.

Für die Synthese **79** und **81** wurde benzylgeschütztes carbocyclisches L-Desoxythymidin **36** zunächst in das Triazolid umgewandelt. Dann wurde analog zur Darstellung von L-*carba*-dC **78** für 48 h mit gesättigter Ammoniaklösung gerührt. Das geschützte Nucleosid 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-5-methylcytosin **Bn-77** wurde in 55% erhalten. Die Verwendung von NH₂OH·HCI führte zu 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-*N*⁴-hydroxy-5-methyl-cytosin in 52% Ausbeute. Die Methylimidazolmethode führte lediglich für das 5-Methylcytidinderivat zu einer Verbesserung der Ausbeute von 58%. Zur Synthese von 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-*N*⁴-hydroxy-5-methyl-cytosin ist die Triazolid-Methode die Reaktion der Wahl.



Abbildung 43 Dargestellte carbocyclische Cytidinderivate

Die erstmalige Darstellung der Nucleoside **78**, **79**, **80** und **81** (Abbildung 43) erfolgte durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen in Anwesenheit von Pd/C. Im Vergleich zu den bereits durchgeführten Debenzylierungen in Kapitel 4.2.3.1, S. 34 lagen hier die Ausbeuten deutlich niedriger als z. B. bei L-*carba*-dT **11** oder L*carba*-dU **65**. Zum einen lag das Problem anfangs in der unerwartet hohen Polarität der gebildeten Verbindungen, was zur Folge hatte, dass vermutlich ein Teil der Produkte in dem zur Hydrierung verwendeten Lösungsmittel Ethanol ausgefallen ist und dann mit dem Katalysator abgetrennt wurde. Zum anderen gab es noch diverse Verunreinigungen, die sich aufgrund ähnlicher R_r-Werte nur schwierig von den gewünschten Nucleosiden abtrennen ließen. Teilweise wurden auch Nebenprodukte mit hydrierter Doppelbindung im Hetercyclus beobachtet, welche aber nicht in hinreichenden Mengen isoliert werden konnten. Schließlich konnten jedoch L-*carba*-dC **78**, L-*carba*-N⁴-Hy-dC **80**, L-*carba*-5-Me-dC **79** und L-*carba*- N⁴-Hy-5-Me-dC **81** in Ausbeuten von 36-48% erhalten werden.

Die strukturellen und konformellen Aspekte der N^4 -Hydroxy-Gruppe wurden näher von LES et al. mit Hilfe von detaillierten quantenmechanischen Berechnungen

untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Iminoform stark bevorzugt ist (Abbildung 44).^[95]



Abbildung 44 Strukturelle und Konformellen Aspekte der N^4 -Hydroxy-Gruppe

Die OH-Gruppe ist je nach Substituent an der C5-Position mehr oder weniger in die Richtung des *N*3-Protons ausgerichtet (*syn*) als zum C5-Substituenten. Die Berechnungen zeigten, dass die OH-Gruppe in einer Ebene mit der Nucleobase liegt.

4.2.5 Synthese von ungewöhnlichen carbocyclischen Nucleosiden

Bereits in der Diplomarbeit wurden neben den natürlichen Nucleobasen als Nucleophile für die MITSUNOBU-Kupplung auch einige Beispiele von unnatürlichen Pyrimidinanaloga verwendet und deren Alkylierung untersucht. Zum Einsatz kamen 6-Methyluracil, 5-Halopyrimidine oder 5-Bromvinyluracil zur Darstellung von carbocyclischen BVdU. Nachfolgend soll in einem Beispiel exemplarisch die Kupplung eines Heterocyclus gezeigt werden, der von der Pyrimidin- bzw. Purinstruktur abweicht.

4.2.5.1. Synthese von L-*carba*-Desoxyribavirin 83

In Anlehnung an Ribavirin **82**, ein Guanosinanalogon, wurde exemplarisch ein solches carbocyclisches Derivat dargestellt. Bei Ribavirin handelt es sich um eines der ältesten Virostatika.^[96] 1972 wurde es bei der amerikanischen Firma ICN entwickelt.



Ribavirin **82** findet seine Hauptanwendung in der *anti*-HCV-Therapie und wird in Kombination mit Interferon-α eingesetzt.^[97,98] Es zeigt aber auch Aktivität gegenüber anderen RNA-Viren, wie z. B. dem Erreger des Lassa-Fiebers, respiratorischen Syncytialvirus (RSV) oder West-Nil-Virus.^[99-101] Zurzeit werden hauptsächlich 5 verschiedene Wirkmechanismen diskutiert, einer davon ist das Phänomen der Hypermutation, welches genauer durch *in vitro*-Studien mit der 3D^{pol} Polymerase des Poliovirus untersucht wurde.^[102] Nach Einbau von Ribavirintriphosphat in den laufenden RNA-Strang (plus-Strang) kommt es nicht zum Kettenabbruch, sondern es führt vielmehr zu Fehlern bei der Bildung des Gegenstrangs (minus-Strang), da Ribavirin **82** neben Guanosin auch als Adenosin abgelesen werden kann. So kommt es sowohl zur Inkorporation von Uridin als auch Cytidin, was eine sehr hohe Steigerung der Mutationsrate zur Folge hat und so zu einer Reduzierung der Infektiösität der folgenden Virengenerationen führt.

Diese Wirkweise sollte mit den Vorteilen eines carbocyclischen Grundgerüsts, der erhöhten Flexibilität und der Enzymstabilität verbunden werden. So wurde (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** unter den zuvor genannten MITSUNOBU-Bedingungen mit Methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat **84** als Heterocyclus umgesetzt (Abbildung 46). Es entsteht sauber und ausnahmsweise hervorragend chromatographierbar die benzylgeschützte Vorstufe zum carbocyclischen L-Desoxyribavirin **85**.



a) PPh $_{3,}$ DIAD, CH $_{3}$ CN, -40 °C bis rt b) Pd/C, H $_{2}$, EtOH, 63%

Abbildung 46 Darstellung von 86

Nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzylgruppen wurde der Methylester **86** unter Rühren in methanolischer Ammoniaklösung über 8 h in 61% in das entsprechende Amid überführt. So wurden erstmalig L-*carba*-2'-Desoxyribavirin **83** und 1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat **86** erhalten.

4.2.6 Synthese carbocyclischer Purinderivate

Ebenso wie funktionalisierte Pyrimidinanaloga lassen sich auch entsprechende Purine unter MITSUNOBU-Bedingungen kuppeln. Zur Darstellung der carbocyclischen Derivate von Desoxyadenosin und Desoxyguanosin müssen ausgewählte Purine verwendet werden, die an den entscheidenden Positionen des Heterocyclus modifiziert sind, um die Bildung des gewünschten N9-Produktes sicher zu stellen.

Wie in Kapitel 4.2.2, S. 29 beschrieben, kommt es auch bei Purinen nach Deprotonierung zu einem ambidenten Verhalten des gebildeten Nucleophils (siehe S. 29, Abbildung 28). Durch die Verwendung geeigneter Schutzgruppenstrategien können die Alkylierungsverhältnisse zu Gunsten des gewünschten N9-Produktes verschoben werden. Hierbei steht die sterische Abschirmung der N7-Position im Vordergrund, die gängigsten Purinderivate sind in Abbildung 30 auf Seite 30 dargestellt.

Bereits sehr etabliert haben sich in der Literatur die 6-Chlor-Derivate wie 6-Chlorpurin **55** und 6-Chlor-2-aminopurin **58**. Der Chlorsubstituent kann relativ einfach nach erfolgter Kupplung durch eine NH₂-Gruppe und eine Ketofunktion ersetzt werden, um so entsprechende Adenosin- oder Guanosinanaloga zu erhalten.

In Analogie zur Darstellung von L-*carba*-dT **11** wurde 6-Chlorpurin unter MITSUNOBU-Bedingungen mit Cyclopentanol **34** gekuppelt und so 9-((1*S*,3*S*,4*S*)-3- (benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentyl)-6-chlorpurin **87** dargestellt.



a) PPh₃, DIAD, 6-CI-Purin, CH₃CN, -40 $^{\circ}$ C bis rt b) NH₃/MeOH, Mikrowelle 150 W, 30 min, 76%

Abbildung 47 Darstellung von 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)adenin 87

Die Umwandlung in das entsprechende Adenosinderivat erfolgt laut Literatur in einem Überdruckgefäß/Autoklaven in Anwesenheit von methanolischer Ammoniaklösung. Diese war anfangs problematisch, da sich neben dem gewünschten Produkt **88** auch noch 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)- N^6 -methyladenin als schwer abtrennbares Nebenprodukt bildete. Erst der Wechsel zu einer mikrowellengestützten Reaktion führte ausschließlich zu **88** in sehr guten Ausbeuten von bis zu 76%. L-*carba*-dA wurde nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzylgruppen in 63% Ausbeute erhalten

Analog wurde die Kupplung von 6-Chlor-2-aminopurin **58** an (1*R*,3*R*,4*S*)-3- (Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** durchgeführt.



c) Pd/C, H₂ EtOH, 20% über 3 Stufen

Abbildung 48 Darstellung von 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-carba- β -L-ribofuranosyl)guanin 90

Das so erhaltene 6-Chlor-modifizierte carbocyclische Purinderivat **89** wurde durch Reaktion mit Ameisensäure bei 90 °C in die Guanosinspezies **90** überführt. Nach Debenzylierung wurde L-*carba*-dG **63** in über diese drei Stufen mit 20% Ausbeute isoliert. Eine Isolierung sowohl nach der MITSUNOBU-Kupplung, als auch nach Umsetzung mit der Ameisensäure schlug fehl, weshalb die jeweiligen Gemische direkt weiter umgesetzt wurden.

CHU konnte 2001 ebenfalls die Synthese von L-*carba*-dA und L-*carba*-dG **63** durch eine festphasengestützte MITSUNOBU-Kupplung zeigen.^[81] So konnte er in 15 Reaktionschritten einen ähnlichen Vorläufer wie Alkohol **34** synthetisieren, der dann für die MITSUNOBU-Reaktion an eine Festphase gebunden wurde. Bis zum Erhalt des Nucleosids werden weitere 4 Schritte benötigt. Die Festphasenreaktion scheint die Reinigung des Nucleosids stark zu vereinfachen, jedoch ist die Darstellung des entsprechenden Vorläufermoleküls mit 15 Stufen ausgehend von D-Ribose sehr aufwendig und es wird nach Abspaltung von der Festphase trotzdem eine säulenchromatographischeReinigung beschrieben. Insgesamt handelt es sich so um eine 19 stufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 6% für die Darstellung von L-*carba*-dA und 5% für L-*carba*-dG **63**. Damit steht die Synthese in keinem guten Verhältnis zu der hier gezeigten und noch ausbaufähigen Gesamtausbeute von 14% über 9 Stufen für L-*carba*-dA bzw. 10% für L-*carba*-dG **63**.

Eine weitere literaturbekannte Darstellungsmethode beider Nucleosidanaloga wurde 1987 von J. SECRIST III diskutiert.^[103] Dabei handelt es sich um eine Racematspaltung durch die Adenosin-Deaminase (ADA). Bereits 1968 zeigte BENNETT kurz nach der ersten Synthese von (±)-carba-Ado, dass dieses Gemisch ein Substrat sowohl für Adenosin-Kinase, als auch Adenosin-Deaminase ist.^[104] natürlichen Adenosin Allerdings wurde nur das zum $(\beta$ -D-Adenosin) korresponierende Enantiomer umgesetzt. Diese Erkenntnisse wurden von J. SECRIST III aufgegriffen und synthetisch nutzbar gemacht. Die einzige bis dahin bekannte Syntheseroute für L-carba-dA und L-carba-dG 63 basierte auf einem linearen Synthesekonzept ausgehend von einem racemischen Cyclopentylamin.

46



Abbildung 49 Racematspaltung von 91 durch ADA zur Darstellung von D-carba-dG D-63

So wurde zunächst (±)-1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -ribofuranosyl)2,6-diaminopurin **91** dargestellt und in einem Phosphatpuffer (pH 7.5) in Anwesenheit von Adenosin-Deaminase umgesetzt. Nach 120 min war das D-Enantiomer weitgehend zum D-*carba*-dG **63** umgesetzt und konnte vom verbliebenen L-2,6-Diaminopurinderivat **L-91** getrennt werden, welches nachfolgend unter sehr stark erhöhter ADA-Konzentration in deutlich längerer Reaktionszeit (< 20 h) ebenfalls in das entsprechende L-*carba*-dG **63** umgewandelt werden konnte.

4.3. Untersuchung der MITSUNOBU-Kupplung von modifizierten Pyrimidinen

Zur Überprüfung der Alkylierungsverhältnisse bei der MITSUNOBU-Kupplung wurde Cyclopentanol als Testsystem gewählt, welches unter Standardbedingungen mit den entsprechend geschützten Nucleobasen umgesetzt wurde.



b) 1% NaOH in MeOH, RT, 16 h

Abbildung 50 Modellreaktion zur Untersuchung der Kupplung von Thymin

Nach erfolgter MITSUNOBU-Kupplung wurde die Benzoylschutzgruppe mit NaOH in Methanol abgespalten. Danach erhält man ein Gemisch aus dem N1-alkylierten 93-N und dem O²-alkylierten Cyclopentanol **93-O**. Die Verhältnisse können mit ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt werden, indem man die Integrale der 1'-Protonen mit einander vergleicht. Leider ist diese Methode oft ungenau, da die Bestimmung aus dem Rohprodukt durchgeführt wird. Die MITSUNOBU-Reagenzien im Rohprodukt stören in diesem Fall erheblich, zum einen durch ihre Signallage und zum anderen durch deren Intensität, was oft ein zu einem äußerst schlechten Signal/Rausch-Verhältnis für die zu beobachtenden 1'-Protonen-Signale führt. Da eine vorherige chromatographische Reinigung relativ aufwendig ist und des Weiteren das Ergebnis des Alkylierungsverhältnisses verändern würde, wurde als zusätzliche Analyse-Methode eine HPLC basierte Bestimmung der $N1-/O^2$ -Verhältnisse vorgenommen. Diese Methode hat den Vorteil, dass sich durch Integration der Signale der beiden Alkylierungsprodukte deren Verhältnis zueinander genauer als im ¹H-NMR bestimmen lässt, da sie im Idealfall nicht von möglichen Signalen der Nebenprodukte überlagert werden. Des Weiteren lässt sich gleichzeitig die Ausbeute der Produkte 93-N und 93-O aus dem Rohgemisch mit vorher bestimmten Kalibrierungsreihen ermitteln.

4.3.1 Verwendung alternativer Reagenzien zur MITSUNOBU-Kupplung von Pyrimidinen

Es ist bekannt, dass sowohl die Ausbeute als auch das Alkylierungsverhältnis bei solchen MITSUNOBU-Reaktionen von vielen Faktoren, wie z.B. Reaktionstemperatur^[82,84], Lösungsmittel^[105], Reihenfolge der Reagenzienzugabe^[106], Art der Schutzgruppe^[107] oder verwendeter Alkohol abhängig

sind. Für die zuvor beschriebene optimierte MITSUNOBU-Variante wird das Standard-System Triphenylphosphin **43** und DIAD **41** verwendet. Alternativ gibt es eine Reihe weiterer Reagenzien, die unter ähnlichen Bedingungen ebenfalls Einsatz in MITSUNOBU-Reaktionen finden. Ursprünglich wurde Diethylazadicarboxylat **41** zusammen mit Triphenylphosphin **43** verwendet.^[63] Es wurde allerdings mit der Zeit durch das wesentlich stabilere Derivat DIAD ersetzt. Nachfolgend sollte nun untersucht werden, inwiefern durch Verwendung unterschiedlicher MITSUNOBU-Reagenzien die Ausbeute des *N*1-alkylierten Wunschproduktes **93-N** optimiert werden kann.

In erster Linie wurden neuartige Redoxsysteme für MITSUNOBU-Reaktionen dahingehend entwickelt, die bereits in Kapitel 4.2.1 beschriebene pK_S-Restriktion (p K_s < 13) zu umgehen bzw. zu verringern, was gleichzeitig zu einer deutlich erhöhten Reaktivität führt.



Abbildung 51 Strukturelle Abwandlung von DIAD

Ein Weg zur Verbesserung dieser Reaktivität liegt in der Steigerung der Basizität des Anions **42** durch Austausch der Alkoxygruppe –OiPr in DIAD durch einen starken Elektronen Donor wie z. B. -NR₂ in dem neuen Anion **94**.^[108] Gleichzeitig spielt der sterische Anspruch der Alkylsubstituenten in -NR₂ eine wichtige Rolle in der Reaktivität solcher neuer Azo-Typ-Reagenzien.



Abbildung 52 Alternativen zu DIAD 41

Diese Verbindungen werden in Kombination mit dem nucleophileren Tributylphosphin (TBP) an Stelle von Triphenylphosphin 43 eingesetzt. Neben DIAD 41 wurden für die MITSUNOBU-Modellreaktion mit Cyclopentanol Dibenzylazodicarboxylat 95. N,N,N',N'-Tetramethylazodicarboxamid **96**, N,N,N',N'-Tetraisopropylazodicarboxamid 97 und 1,1'-Dipiperidylazodicarboxylat 98 verwendet (Abbildung 52). Alle vier Azo-Reagenzien sind zwar kommerziell erhältlich, aber aufgrund der hohen Beschaffungskosten mussten 96 und 97 selber dargestellt werden. Dazu wurde DIAD 41 mit Diisopropylamin bzw. einer 2 M Dimethylaminlösung in Diethylether gerührt, anschließend aus Hexan/Toluol 10:1 umkristallisiert und in 41-56% Ausbeute erhalten.^[109,110] Zunächst wurden diese DIAD-Derivate zusammen mit TPP 43 als Redoxsystem für die Kupplung von Cyclopentanol 92 mit N3-Benzoylthymin 35 eingesetzt.



Abbildung 53 Kupplung von *N*3-Bz-Thymin 35 mit Cyclopentanol 92 durch unterschiedliche MITSUNOBU-Reagenzien

Dabei zeigte sich, dass die ohnehin schon gute Gesamtausbeute des optimierten Testsystems auch mit den anderen Azo-Verbindungen im Bereich von ca. 90% gehalten werden konnte. Bei genauerer Betrachtung offenbart sich dagegen erfreulicherweise eine deutliche Verbesserung der *N*1-Selektivitäten. Bei der Verwendung von Dibenzylazodicarboxylat DBAD **95** liegt das Alkylierungsverhältnis

mit 3:2 leicht schlechter als beim DIAD-Standardsystem mit ca. 2:1 zugunsten des N1-Produktes **93-N**. Bei den Reaktionen mit den Azodicarboxamiden **96**, **97** und **98** wurde mit leicht steigender Gesamtausbeute auch die Bildung des N1-Wunschproduktes deutlich verbessert. Während im Fall von **41** bei einer Gesamtausbeute von 91% das O^2 -Produkt nur noch einen Anteil von 31% ausmacht, wurden bei der Verwendung von DPAD **98** mit 92% Gesamtausbeute schon ein Verhältnis von 4:1 erreicht. Das beste Ergebnis wurde mit TMAD **96** erzielt. Es wurde bei 96% Gesamtausbeute ein Anteil von 82% für das N1-alkylierte Produkt gefunden. Nun galt es diese Ergebnisse auf ähnliche Reaktionen zu übertragen. Von anderen Pyrimidinderivaten ist bekannt, dass sie deutlich schlechtere Alkylierungsverhältnisse in MITSUNOBU-Reaktionen zeigen. Gerade bei der Verwendung von N3-Benzoyl-5-fluoruracil kommt es nach der Kupplung zu 1:1 Gemischen aus N1- und O^2 -alkylierten Produkten, welche sich oft nur schwer chromatographisch voneinander trennen lassen.



a) DIAD, PPh₃, CH₃CN, -40 $^{\circ}$ C bis rt, 16 h b) 1% NaOH in MeOH, RT, 16 h

Abbildung 54 Modellreaktion zur Untersuchung der Kupplung von 5-Fluoruracil 60

Wie bei der zuvor beschriebenen Untersuchung der Alkylierung von Thymin wurde jetzt 5-Fluoruracil eingesetzt. Für die folgende HPLC-Untersuchung wurden zunächst die beiden Alkylierungsprodukte in gewohnter Weise dargestellt und dann Verdünnungsreihen bestimmt. Auch hier wurden die MITSUNOBU-Reaktionen mit unterschiedlichen Azo-Reagenzien durchgeführt. Es zeigte sich die gleiche Tendenz wie bei der Darstellung von *N*1-Cyclopentylthymin **93-N**. Während die Reaktionen mit DIAD **41** und DBAD **95** zu Gesamtausbeuten von 78% bzw. 72% und lediglich einem Alkylierungsverhältnis von ca. 1:1 führten, konnte bei den Azodicarboxamiden TIAD **97**, DPAD **98** und TMAD **96** eine signifikante Verbesserung festgestellt werden. Zunächst lagen die Gesamtausbeuten mit 86-93% deutlich höher als in der



Standardreaktion. Des Weiteren konnte der Anteil des ungewünschten O^2 -Produktes **99-O** bei der Reaktion von TMAD **96** bis auf ca. 30% gesenkt werden (Abbildung 55).

Abbildung 55 Kupplung von *N*3-Bz-5-Fluoruracil 62 mit Cyclopnetanol durch unterschiedliche MITSUNOBU-Reagenzien

Häufig werden diese Azo-Verbindungen in der Literatur neben Triphenylphosphin auch mit der nucleophileren Phosphorspezies Tributylphosphin eingesetzt, was durch gesteigerte Reaktivität dieses Redox-Systems zu deutlich besseren Ausbeuten führen soll. Basierend auf den vorangegangenen MITSUNOBU-Testreaktionen mit Thymin und 5-Fluoruracil als zu kuppelnde Heterocyclen wurden exemplarisch mit TMAD 96 die beste und mit DBAD 95 die schlechteste Azo-Verbindung für Kupplungsreaktionen mit TBP ausgewählt. Während die Gesamtausbeuten annähernd gleich blieben, konnte das Alkylierungsverhältnis bei der Reaktion von Thymin leicht zu Gunsten des N1-Produktes verschoben werden. Im Fall von 5-Fluoruracil ergab sich bereits bei der Reaktion mit DBAD 95 eine Verbesserung des Verhältnisses hin nach 2:1. Mit TMAD 96 konnte sogar ein Verhältnis von 3:1 erreicht werden. Mit DIAD **41** konnte dagegen nur ein Verhältnis von 1:1 eingestellt werden. Somit stellt die Verwendung dieser neuartigen MITSUNOBU-Reagenzien eine sehr Möglichkeit die Standard-Reaktion gute dar. hin zu besseren Alkylierungsverhältnissen zu optimieren. Dies ist besonders wichtig bei Reaktionen mit Pyrimidin-Derivaten, die aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften bevorzugt zum unerwünschten O^2 -Alkylierungsprodukt reagieren. Dazu zählen, wie bereits erwähnt, 5-Fluoruracil oder auch 5-loduracil. Eine besonders ausgeprägte O^2 -Alkylierung findet bei der Verwendung von 5-Methylpyrimidinon **100** statt. Dieser Heterocyclus kann für die Darstellung eines fluoreszenaktiven Nucleosids (m⁵K) verwendet werden.



Abbildung 56 Modellreaktion zur Untersuchung der Kupplung von 5-Methylpyirmidinon 100

Es bildet sich ein Alkylierungsgemisch im Verhältnis 1:5 zu Ungunsten des N1-Produktes. Wegen der gegebenen Struktur ist es bei diesem Pyrimidindervat nicht möglich eine Schutzgruppe an der N3-Postion anzubringen, um durch Wahl dieser Schutzgruppe die Alkylierungsverhältnisse zu beeinflussen. So bleibt neben der Wahl des Lösungsmittels, nur eine Veränderung der MITSUNOBU-Reagenzien, um eventuell die Bildung des gewünschten N1-Produktes 101-N zu erhöhen. Aufbauend auf den Ergebnissen aus der Verwendung der untersuchten MITSUNOBU-Reagenzien, schien die Reaktion mit dem Redox-System TMAD/TBP am vielversprechendsten sein. Überaschenderweise veränderte zu sich das Alkylierungsverhältnis auf 1:9 zu Ungunsten des erwünschten N1-Produktes 101-N. Dieses Ergebnis macht den Eindruck, dass bei der MITSUNOBU-Kupplung mit ambidenten Nucleophilen unter Verwendung des optimierten Redox-Systems TMAD/TBP jeweils des bevorzugte Tautomer in seiner Reaktivität noch verstärkt wird, und so zu einem deutlichen Überschuss des Vorzugsproduktes führt. Im Fall von Thymin oder 5-Fluoruracil ist das N1-Produkt klar bevorzugt, während beim 5-Methylpyrimidinon signifikant eine O^2 -Alkylierung stattfindet und verstärkt wird. Somit ist die Anwendung von TMAD 96 und TBP bei einer MITSUNOBU-Kupplung kein Garant für die Darstellung des N1-Alkylierungsproduktes, sondern stellt vielmehr eine gute Methode dar, sowohl die Gesamtausbeute als auch die Selektivität eines Vorzugsisomers zu verbessern.

MITSUNOBU-Reaktionen sind aufgrund ihrer meist hervorragenden Selektivität und Ausbeute ein vielseitig genutztes Werkzeug in der stereoselektiven Synthese. Sie finden vielfach Anwendung in der Kupplung von O-, S-, N- oder sogar C-Nucleophilen und verlaufen relativ sauber. Ein nennenswerter Nachteil ist jedoch die oft mühselige chromatographische Abtrennung der MITSUNOBU-Reagenzien nach der Reaktion. Neben dem reduzierten DIAD und gebildeten Triphenylphosphinoxid befinden sich am Reaktionsende noch die meist im Überschuss eingesetzten Azo-Verbindungen und die Phosphin-Spezies, die es abzutrennen gilt. Des Öfteren weisen Reaktionsprodukte unglücklicherweise eine nahezu ähnliche Polarität wie diese MITSUNOBU-Reagenzien auf, was eine chromatographische Reinigung sichtlich erschwert. Neben diesen zuvor genannten Reagenzien können in einigen Fällen noch diverse zusätzliche Nebenprodukte entstehen.



Abbildung 57 Mechanismus der MITSUNOBU-Nebenreaktion I

Eine häufige Nebenreaktion ist die Bildung eines Hydrazino-Adduktes **102**, welches entsteht, wenn im Reaktionsverlauf der Alkohol mit dem reduzierten Azo-Reagenz reagiert (siehe Abbildung 57).^[64] Dies geschieht, wenn aufgrund von Löslichkeitsproblemen zu wenig oder kein Nucleophil vorhanden ist, oder es sich um ein zu schwaches Nucleophil handelt. In manchen Fällen hat man auch Umsatz der MITSUNOBU-Reagenzien festgestellt, wenn in der Reaktion gar keine Produkte gebildet wurden. Vermutlich handelt es sich dabei um eine Nebenreaktion, bei der das anfangs gebildete Betain intramolekular cyclisiert (siehe Abbildung 58).^[110]



Abbildung 58 Mechanismus der MITSUNOBU-Nebenreaktion II

Dies wird durch die Verwendung von speziell abgestimmten cyclischen Azo-Verbindungen umgangen. Eine solche Verbindung ist 1,6-**D**imethyl-1,5,7-**h**exahydro-1,4,6,7-**t**etrazocin-2,5-**d**ion (DHTD) **108**. Aufgrund der schlechten kommerziellen Verfügbarkeit und der relativ aufwendigen Synthese dieser Azo-Verbindung, wurde versucht, die Reaktion testweise mit einer dieser Struktur ähnlichen cyclischen Azo-Verbindung durchzuführen. Bei 4-**P**henyl-4*H*-1,2,4-**t**ri**a**zol-3,5-**d**ion (PTAD) **109** sind die wesentlichen Strukturelemente enthalten, die auch bei DHTD die MITSUNOBU-Reaktivität ausmachen.



Abbildung 59 Strukturen von DHTD 108 und PTAD 109 im Vergleich

Die Durchführung der MITSUNOBU-Kupplung von Cyclopentanol und *N*3-Benzoylthymin **35** mit PTAD an Stelle von DIAD führte jedoch nur zu geringem Umsatz. Es konnte lediglich eine Gesamtausbeute von 13% für die Kupplung bestimmt werden. Scheinbar eignet sich PTAD nicht für MITSUNOBU-Reaktionen. Um das Problem der chromatographischen Reinigung stark zu vereinfachen, wurden in der Literatur diverse Möglichkeiten diskutiert. Eine Idee ist es, durch Waschen des Rohgemisches mit Wasser einen Großteil der Verunreinigungen abzutrennen.^[111]





Besonders effektiv sind dabei das Diphenyl-(2-pyridyl)phosphin **110** und Di-*tert*butylazodicarboxylat **111**. Durch Behandlung des Rohgemisches mit verdünnter Salzsäure lassen sich Di-*tert*-butylazodicarboxylat **111** und sein Hydrazinderivat **113** in gasförmige und wasserlösliche Bestandteile überführen. Das Phosphin **110**, sowie sein Phosphinoxid **112** sind als deren HCI-Salze wasserlöslich (siehe Abbildung 60).

Andere diskutierte Möglichkeiten von separationsfreundlichen MITSUNOBU-Reaktionen sind Festphasen gestützte Varianten. Allerdings sind diese zum einen wegen schlechter kommerzieller Verfügbarkeit nicht sehr weit verbreitet und zum anderen weisen sie auch nur in bestimmten Fällen Vorteile auf.



Abbildung 61 MITSUNOBU-Reaktion an einer Festphase I

In der Regel ist bei diesen Festphasenmethoden nur eines der beiden MITSUNOBU-Reagenzien an ein Harz oder ähnliches gebunden (Abbildung 61). Es fällt also stets eines der beiden Reagenzien als schwer abzutrennendes Nebenprodukt an. Eine säulenchromatographische Reinigung ist somit nach wie vor Bestandteil der Aufarbeitung. Dieses Problem wurde z. B. durch BARETT und Mitarbeiter gelöst. Sie verwendeten polymergebundenes Diphenylphosphin und ein Norbornenmodifiziertes Azodicarboxylat **114**.^[112]



Abbildung 62 MITSUNOBU-Reaktion an einer Festphase II

Nach beendeter Reaktion konnte das festphasengebundene Triphenylphosphinoxid wurde die abfiltriert werden und danach Reaktionslösung mit einem Grubbskatalysator versetzt, was eine Ring-Opening-Metathesis-Polymerasation (ROMP) zur Folge hatte. So konnte das gebildete Polymer ebenfalls durch Filtration abgetrennt werden und das MITSUNOBU-Produkt wurde mit 100% Ausbeute erhalten. Ein ähnlicher Ansatz wurde von PARLOW verfolgt. Es wurde polymergebundenes DEAD und Anthracen verknüpftes Triphenylphosphin 115 verwendet.^[113]



Abbildung 63 MITSUNOBU-Reaktion an einer Festphase III

DEAD konnte so direkt nach der MITSUNOBU-Reaktion durch Filtration abgetrennt werden und das Triphenylphosphinderivat **115** wurde entfernt, indem Festphasengebundenes Maleinsäureimid **116** unter Diels-Alder-Reaktion mit dem Anthracen reagiert und es so abfängt. Nach Filtration konnte das MITSUNOBU-Produkt in guter Ausbeute und Reinheit isoliert werden.

Alternativ ist die Verwendung eines Harz gebundenen Alkohols oder eines Nucleophils möglich, jedoch speziell bei der Darstellung von carbocyclischen
Nucleosiden bleibt das Problem der unterschiedlichen Alkylierungsselektivität bestehen. Es müssen nach beendeter Reaktion noch das N1- vom O²-alkylierten Produkt säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. CHU hat so diverse dargestellt. Allerdings carbocyclische L-Nuceloside beinhaltete diese Synthesestrategie 15 Stufen bis zum carbocyclischen Vorläufer, welcher dann noch an eine feste Phase gebunden werden musste, um dann die genannten N1- und O^2 alkylierten Derivate noch säulenchromatographisch voneinander zu trennen.^[81] Zukünftig könnte sich die Entwicklung einer katalytischen MITSUNOBU-Reaktion als sehr vielversprechend erweisen. Erste Ansätze beinhalten eine katalytische Menge von DEAD, welches durch lodosobenzoldiacetat als Cooxidans im Reaktionszyklus regeneriert wird.^[114] Jedoch wird nach wie vor Triphenylphosphin im Überschuss eingesetzt. Bis jetzt wurden noch keine Reaktionen berichtet, die katalytische Menge der Phosphinspezies einsetzen. Die Entwicklung solcher Reaktionssysteme bleibt eine der Hauptaufgaben in diesem Feld.

4.4. Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden durch S_N2vermittelte Kupplungsreaktionen

Obwohl die MITSUNOBU-Reaktion für die Darstellung von Nucleosidderivaten durch die Kupplung von Heterocyclen das Mittel schlechthin ist, gibt es dennoch Ausnahmen, bei denen Alternativen wünschenswert sind. Besonders die übermäßige Bildung von ungewollten O^2 -Alkylierungen bei den Pyrimidinen oder die *N*7-Produkte bei der Kupplung von Purinen sind in besonderen Fällen oft von Nachteil.

Bei der MITSUNOBU-Reaktion findet im Prinzip eine nucleophile Substitution mit einem bimolekularen Mechanismus statt (S_N2-Reaktion). Eine Hydroxyfunktion wird im Reaktionsverlauf durch die Reaktion mit Triphenylphosphin 43 in eine hervorragende Abgangsgruppe (Phosphonium Ion) umgewandelt, die dann durch ein in situ gebildetes Nucleophil substituiert wird. Wenig zufriedenstellend ist, wie zuvor bereits erwähnt, in einigen Fällen die Regioselektivität, sowie das Abtrennen der MITSUNOBU-Reagenzien (siehe Kapitel 4.2.2). Aus diesem Grund sollte die Möglichkeit untersucht werden, die Heterocyclen durch direkte nucleophile Substitution an das carbocyclische Grundgerüst zu kuppeln und gleichzeitig die Alkylierungsselektivitäten zu optimieren. Im Allgemeinen ist dieses Prinzip nicht neu. Es gibt bereits Nucleosidanaloga, die auf diese oder ähnliche Art dargestellt wurden. Sulfonate^[115,118,119] Dabei wurden unter anderem Halogene^[115-117] oder als Epoxide^[56,120,121] oder durch Abgangsgruppen verwendet, deprotonierten Nucleobasen geöffnet. Wenn es allerdings an Carbocyclen darum geht, ähnlich der MITSUNOBU-Reaktion geschützte Pyrimidine zu verwenden, finden sich erstaunlicherweise nur sehr wenige Vorarbeiten. Wobei gerade die Verwendung von *N*3-geschützten Pyrimidinen besonders wichtig in Bezug auf die Unterdrückung von Nebenreaktionen ist.

4.4.1 S_N2-Kupplungen an Cyclopentanderivaten

Zunächst wurde ein Testsystem ausgesucht, welches die Cyclopentyl-alkylierten Derivate **93-N** und **93-O** generiert. Dies dient einer Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus den vorangegangenen MITSUNOBU-Untersuchungen. Dazu sollte ein Cyclopentyl-Derivat mit geeigneter Abgangsgruppe mit einem zuvor deprotonierten Heterocyclus umgesetzt werden (siehe Abbildung 64). Das Verhältnis der beiden Produkte **93-N** und **93-O** kann wie in Kapitel 4.3 auf Seite 47 beschrieben durch verschiedene Methoden bestimmt werden.



Abbildung 64 S_N2-Reaktion zur Kupplung von *N*3-Bz-Thymin 35 an Cyclopentanderivate

Mit Cyclopentylbromid **119** und Cyclopentyliodid **120** wurden fürs Erste Halogene als Abgangsgruppen untersucht. Dazu wurden *N*3-Benzoylthymin **35** und *N*3-Benzoyl-5fluoruracil **62** in Anwesenheit einer Base in DMF deprotoniert und dann zusammen mit den Cyclopentylhalogeniden unter Erwärmen umgesetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft. Nach Abspaltung der Schutzgruppe konnte sowohl die Gesamtausbeute als auch die *N*1-/*O*²-Selektivität bestimmt werden. Es zeigt sich, dass anfangs die Ausbeuten mit maximal 69% für **93-N** (Tabelle 5, Eintrag 2) deutlich hinter denen der MITSUNOBU-Reaktion zurückblieben.

		Nucleobase	N1-/0 ² -	Ausbeute von
		INUCIEODASE	Verhältnis	93-N
1	–Br 119	N3-Benzoylthymin	95/5	46%
2	_l 120	N3-Benzoylthymin	75/25	69%
3	–OMs 117	N3-Benzoylthymin	95/5	38%
4	–OTs 118	N3-Benzoylthymin	70/30	63%
5	-OTf 145	N3-Benzoylthymin	-	-
6	–Br 119	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	80/20	36%
7	_l 120	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	60/40	44%
8	–OMs 117	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	80/20	34%
9	–OTs 118	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	50/50	42%

Tabelle 5S_N2-Reaktion zur Kupplung von Nucleobasen an Cyclopentanderivate

Dennoch schien der Iodid-Rest im Vergleich zum Bromid-Rest die bessere Abgangsgruppe für diese Art der Reaktion zu sein, wohingegen aber beim Bromid **119** die Alkylierungsselektivität eher zugunsten des Wunschproduktes **93-N** verschoben war.

Alternativ zeigten Cyclopentylmethylsulfonat 117, Cyclopentyl-p-toluolsulfonat 118 und Cyclopentyltrifluormethylsulfonat unter gleichen Bedingungen eine ähnliche Tendenz mit Bezug auf die Regioselektivität (Tabelle 5, Eintrag 3-5). Je besser die Abgangsgruppe, desto höhere Ausbeuten konnten erreicht werden. Aber auch hier schien die schlechtere -OMs 117 ein Abgangsgruppe besseres Alkylierungsverhältnis zu geben. Der Triflat-Rest schied als Abgangsgruppe aus, da sich die Verbindung unter den genannten Reaktionsbedingungen als nicht stabil erwies. Die gleiche Reaktion mit N3-Benzoyl-5-fluorouracil 62 zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Ausbeuten reichten nicht an die der durchgeführten MITSUNOBU-Reaktionen heran (vergleiche Kapitel 4.3.1, Seite 50), jedoch gab es eine merkliche Verbesserung der Alkylierungsverhältnisse bis zu 80/20 in Bezug auf das gewünschte N1-Produkt 93-N (Tabelle 5, Eintrag 6 und 8). Auch hier ergaben die guten Abgangsgruppen – I 120 und –OTs 118 die höheren Ausbeuten bei mäßigen Alkylierungsselektivitäten. Mit Bromid 119 bzw. Mesylat 117 wurden dagegen hohe Selektivitäten leider nur mit mäßigen Ausbeuten honoriert (Tabelle 5, Eintrag 6-9).

Die durchgeführte Reaktion zeigte noch sichtliches Optimierungspotenzial für eine Verbesserung der Ausbeuten. Neben der Art der Abgangsgruppe spielen auch Reaktionstemperatur, -dauer, Lösungsmittel und Base zum Deprotonieren des Heterocyclus eine nicht unerhebliche Rolle. Um der Polarität und der damit einhergehenden möglichen Unlöslichkeit der Nucleobasen in organischen Lösungmitteln vorzubeugen, wurde die Reaktion weiterhin in DMF durchgeführt. Des Weiteren zeigte sich, dass höhere Temperaturen bei annähernd konstanter Gesamtausbeute in sehr viel kürzerer Reaktionszeit zum gleichen Ergebnis führen. Exemplarisch wurden dafür Raumtemperatur, 50 °C, 100 °C und Reflux-Temperatur (153 °C) am Beispiel von **118** mit *N*3-Benzoylthymin **35** untersucht (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 S _N 2-Reaktion zur Kupplung v	von <i>N</i> 3-Benzoylthymin an 118
--	--

	Reaktionstemperatur	<i>N</i> 1-/ <i>O</i> ² -Verhältnis	Ausbeute von
			93-N
1	rt	70/30	51%
2	50 °C	70/30	63%
3	100 °C	70/30	60%
4	Reflux (153 °C)	65/35	58%

Lediglich die Alkylierungsverhältnisse hatten sich mit steigender Temperatur leicht in Richtung des O^2 -Alkylierungsproduktes **93-O** verschoben.Zur Deprotonierung des Heterocyclus bieten sich zahlreiche Basen an. Es wurde beispielhaft mit einer relativ schwachen Base (K₂CO₃) und mit einer starken Base (NaH) in DMF deprotoniert und diese Mischung nach etwa 30 min langsam zum Cyclopentylderivat getropft. Beide Möglichkeiten führen mit 64% etwa zum gleichen Ergebnis. Wegen der besseren Handhabbarkeit wurde zukünftig bevorzugt Kaliumcarbonat eingesetzt. Als favorisierte Abgangsgruppen wurden lodid- oder Tosyl-Reste ausgewählt. Unter diesen optimierten Bedingungen ergaben sich Gesamtausbeuten von 63-69% bei Alkylierungsverhältnissen von 70:30.

Ähnliche Untersuchungen wurden parallel zu dieser Arbeit von LUDEK durchgeführt, die sich in der Regel mit den gezeigten Ergebnissen decken. Es wurden allerdings noch eine Reihe weiterer Basen untersucht und festgestellt, dass sich die Regioselektivität z. B. unter Verwendung von Cs₂CO₃ oder K₂CO₃ zusammen mit einem 18-Krone-6-Ether auf bis zu 93:7 verschieben lässt, wobei allerdings keine genauen Angaben zur Ausbeute gemacht wurden.^[122] Dieses Prinizp kann in zukünftigen Arbeiten ebenfalls erprobt werden.

4.4.2 S_N2-Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside

Überträgt man das zuvor erprobte Konzept auf die Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden, so benötigt man einen Baustein, der an der zukünftigen 1'-Position eine der zuvor beschriebenen Abgangsgruppen geeigneter Konfiguration trägt. Ausgehend von den Vorläufermolekülen für eine MITSUNOBU-Kupplung (1R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol 34 und (1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol 39 lassen sich die entsprechenden Substitution Substrate für solche nucleophile synthetisieren. eine Das Cyclopentanolderivat **39** wurde durch eine Mukaiyama^[123] Redox-Kondensation in Anwesenheit Triphenylphosphin entsprechende von und CBr₄ in das Cyclopentylbromid **121** überführt.^[124,125] Diese Art der Reaktion verläuft ähnlich einer MITSUNOBU-Reaktion. Unter Inversion wird die in situ aus Alkoholfunktion und Triphenylphosphin gebildete Abgangsgruppe durch ein Bromatom eines Bromierungsreagenzes (hier Tetrabromkohlenstoff) substituiert.



a) $PPh_{3,} CH_2Cl_{2,} CBr_4$ (**121**) oder NIS (**122**) b) $PPh_{3,} DIAD, Et_2O, MsOH$ (**123**) oder TsOH (**124**) c) MsCl, Et_3N, THF (**123**) oder TsCl, NaH, THF (**124**)

Abbildung 65 Darstellung der S_N2-Vorläufermoleküle

Analog wurde so das Cyclopentylderivat **122** mit einem Iod-Rest als Abgangsgruppe erhalten. Dazu wurde N-lodsuccinimid als Halogenierungsmittel verwendet.^[124,126,127] Die Darstellung der mesylierten und tosylierten Cyclopentanole 123 und 124 erfolgte zunächst über die Reaktion des bereits invertierten Cyclopentanols 34 mit Methansulfonylchlorid bzw. p-Toluolsulfonylchlorid in Anwesenheit von Triethylamin. Die Reaktionen verliefen nahezu guantitativ. Um einen Reaktionsschritt einzusparen, wurde später darauf verzichtet, durch MITSUNOBU-Inversion erst (1R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol 34 darzustellen, um diesen dann in das Mesyl- bzw. Tosyl-Derivat umzuwandeln. Stattdessen wurde Cyclopentanol 39 der **MITSUNOBU-Inversion** direkt mit Methansulfonsäure bei oder p-Toluolsulfonsäure an Stelle von Benzoesäure versetzt, was ebenfalls zu den modifizierten Cyclopentanolen 123 und 124 führte. Ein Trifluormethansulfonylrest konnte nicht verwendet werden, da sich das Produkt bei der Isolierung, wie auch zuvor beim Cyclopentanol, stets zersetzte.

Die Umsetzung mit deprotonierten Heterocyclen erfolgte in DMF. N3-Benzoylthymin 35 und N3-Benzoyl-5-fluoruracil 62 wurden anfangs für 30 min in Gegenwart von K₂CO₃ ebenfalls in DMF gerührt. Dann wurde diese Lösung zum gelösten Cyclopentanderivat gegeben und dieses Reaktionsgemisch 1 h bei 100 °C gerührt. Nach Abspaltung des Benzoylrestes wurden die Alkylierungsverhältnisse aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. Es wurden die isolierten Ausbeuten für das N1alkylierte Produkt 36-N ermittelt. In Tabelle 7 die Ergebnisse sind zusammengefasst.[62]

	Abgangsgruppe X	Nucleobase	<i>N</i> 1-/ <i>O</i> ² - Verhältnis	Ausbeute von 36-N
1	–Br 121	N3-Benzoylthymin	95/5	22%
2	–l 122	N3-Benzoylthymin	75/25	56%
3	–OMs 123	N3-Benzoylthymin	95/5	15%
4	–OTs 124	N3-Benzoylthymin	70/30	43%
5	-OTf	N3-Benzoylthymin	-	-
6	–Br 121	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	100/0	15%
7	–l 122	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	60/40	44%
8	–OMs 123	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	100/0	14%
9	–OTs 124	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	50/50	38%

 $\label{eq:scalar} \textbf{Tabelle 7} S_{N} 2 \text{-} \text{Reaktion zur Kupplung von deprotonierten Nucleobasen an Cyclopentanderivate 121-}$

124

Wie auch schon zuvor in den Testreaktionen mit den Cyclopentanolderivaten 117-120, bildeten sich auch hier bei den Abgangsgruppen - I und -OTs die besseren Ausbeuten bei schlechteren Alkylierungsverhältnissen (Tabelle 7, Eintrag 2, 4, 7 und 9). Im Kontrast zur MITSUNOBU-Kupplung zeigen diese nucleophilen Substitutionen zwar sehr gute Alkylierungsverhältnisse in Bezug auf das N1-Wunschprodukt 36-N, jedoch können keine vergleichbaren Ausbeuten erreicht werden (Tabelle 7, Eintrag 1, 2, 6 und 8). Gerade im Fall der Darstellung von L-carba FdU 66 sind die Alkylierungen wie auch schon im Testsystem deutlich zugunsten des *N*1-Produktes verschoben, aber die Ausbeuten lassen deutlich zu wünschen übrig. Auch wenn in den MITSUNOBU-Reaktionen die schwer abtrennbaren Reagenzien vorhanden sind (siehe Kapitel 4.3.1, Seite 54), scheinen diese wesentlich sauberer zu verlaufen als die S_N2-Reaktionen. Da hier keine Edukte reisoliert werden konnten, lässt sich vermuten, dass mehrere Nebenreaktionen die Ausbeute verringern. Sehr wahrscheinlich ist die Bildung von Eliminierungsprodukten als Konkurrenz zur nucleophilien Substitution. In manchen Fällen konnte Cyclopenten in kleinen Mengen identifiziert werden.

Bekanntlich lassen sich Purinanaloga in einer S_N 2-Reaktion sehr viel besser kuppeln. Auch hier kommt es zwar zum ungewünschten *N*7-Nebenprodukt, jedoch meist nur in geringem Ausmaß. Eine solche Kupplung stellt für Purine in der Literatur den Standard dar. Im Vergleich zur MITSUNOBU-Variante gibt es weder in Ausbeute noch Reagioselektivität wesentliche Unterschiede. Lediglich die geringere Haltbarkeit der S_N 2-Substrate ist hier ausschlaggebend. Besonders das lodderivat **122** und das Tosylderivat **124** besitzen selbst bei Lagerung bei -26 °C eine relativ geringe Lebensdauer.

Diese Verbindungen sollten direkt vor Reaktionsbeginn hergestellt werden. Diese S_N2-Methode eignet sich folglich in Ausnahmefällen, bei denen durch eine MITSUNOBU-Reaktion keine Verbesserungen der Alkylierungsverhältnisse und somit der Ausbeute des Wunschproduktes mehr möglich sind.

4.5. Erprobung alternativer Kupplungsreaktionen zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside

Aus den zuvor erwiesenen Gründen wurde nach weiteren und neuartigen Methoden zur Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden geforscht. Von der Synthese zuckerbasierter Nucleoside sind diverse Kupplungsmethoden bekannt, die sich hauptsächlich in drei Arten klassifizieren lassen: die Schmelzkondensation nach Helferich,^[128-130] die Schwermetallsalz-Methode nach Koenigs und Knorr^[131-135] und die mittlerweile am häufigsten verwendete Vorbrüggen-Kupplung,^[136-140] welche auf der Hilbert-Johnson-Methode^[141,142] basiert. In der Regel handelt es sich bei diesen Reaktionen um nucleophile Substitutionen stärker oder schwächer aktivierter Austrittsgruppen.

4.5.1 Versuch einer Vorbrüggen-Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside

Die Vorbrüggen-Kupplung leitet sich von der Hilbert-Johnson-Methode ab, in der ursprünglich halogenierte Zucker mit alkylierten Heterocyclen umgesetzt wurden. Nachteilig war der erschwerte Zugang zu Dialkoxypyrimidinen, bei 6-substituierten Pyrimidinen versagte diese Reaktion komplett. Eine Weiterentwicklung nach Vorbrüggen basiert auf dem Einsatz von silylierten Heterocyclen unter Lewis-Säure-Katalyse.



Abbildung 66 Mechanismus der Vorbrüggen-Kupplung zur Darstellung von Nucleosiden

Diese Variante ermöglichte eine Nucleosidsynthese in guten Ausbeuten und entwickelte sich so zur Methode der Wahl bei Glycosylierungsreaktionen von Heterocyclen. Sie basiert auf der Umwandlung eines peracylierten Zuckers in ein Acyloxoniumsalz bei gleichzeitiger Bildung von SnCl₄OAc⁻, welches nachfolgend den silylierten Heterocyclus aktiviert. Dieser greift an der C1-Position an und bildet das gewünschte Nucleosid. Ähnlich lassen sich 2'-Desoxyribonucleoside darstellen. Dabei verläuft die Reaktion über eine Carboxonium-Zwischenstufe.^[143-145]

Überträgt man dieses Konzept auf eine mögliche Darstellung von carbycyclischen Nucleosiden, so gilt es Intermediate zu entwickeln, die geeignete Substrate für eine solche Vorbrüggen-Variante sind. Das gewünschte Intermediat sollte dazu ähnliche Abgangsgruppen (Halogen-Rest, -OAc) aufweisen, um im Reaktionsverlauf ein cyclisches Carbokation **127** zu bilden, welches dann durch den aktivierten Heterocyclus angegriffen wird.



Abbildung 67 Möglicher Mechanismus einer Vorbrüggen-Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside

Als Ausgangsverbindungen wurden (1S,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-(1S,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-1-bromocyclopentan 121 und cyclopentylacetat 125 ausgewählt. Das Cyclopentylbromid 121 wurde bereits zuvor für die S_N2-Reaktion (siehe Kapitel 4.4.2, Seite 62) synthetisiert. Durch MITSUNOBU-Reaktion mit Essigsäure und Cyclopentanol 34 konnte das andere Substrat 125 dargestellt werden. Beide Verbindungen wurden jeweils mit disilyliertem Uracil 126 nach Vorbrüggen-Bedingungen umgesetzt. Als Katalysator wurden an Stelle von SnCl₄ die laut Vorbrüggen besseren Friedel-Crafts-Katalysatoren Trimethylsilyltriflat und N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid eingesetzt. Während sich das bromierte Substrat 121 komplett zersetzte, ohne gewünschtes Kupplungsprodukt zu liefern, konnte das acetylierte Cyclopentanolderivat 125 weitgehend reisoliert werden. Auch hier bildete sich kein Produkt, lediglich zwei nicht näher definierbare Nebenprodukte, die laut ¹H-NMR-Spektrum, jedoch nicht den verwendeten Heterocyclus beinhalteten.

Die Schwierigkeit liegt in der Bildung der kationischen Zwischenstufe. Während sich ein Acyloxoniumion durch 2'-Acyl-Substituenten sehr leicht bildet und auch ein Carboxoniumion relativ schnell gebildet werden kann, stellt die Entstehung eines cyclischen Carbokations durch die verwendeten Abgangsgruppen –Br und –OAc ein Problem dar. Die Furanose-Derivate zeigen leicht stabilisierte Zwischenstufen, wohingegen Cyclopentan basierte kationische Zwischenstufen zu schnell ungewünschte Nebenreaktionen eingehen oder wie im Fall von –OAc vermutlich gar nicht erst entstehen.

Die Vorbrüggen-Methode scheint demnach kein Verfahren zu sein, um carbocyclische Nucleoside zu generieren. Eventuell kann dieser Reaktion hier noch zum Erfolg verholfen werden, wenn die Abgangsgruppen hinreichend in ihrer Reaktivität angepasst werden, um die benötigte kationische Zwischenstufe zu stabilisieren. Allerdings gäbe es bei Gelingen dieser Reaktion noch einen erwähnenswerten Nachteil. Gerade bei der Bildung von 2'-Desoxynucleosiden kommt es oft zu ungewollten Anomeren-Gemischen. So würde der zunächst mühselig aufgebauten Stereoinformation des Precursors **34** durch das Auftreten von α -/ β -Gemischen entgegengewirkt.

4.5.2 Versuch einer Selen-vermittelten Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside

Andere neuartige Syntheseansätze für die Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden könnten den Cyclopenten Baustein **38** verwenden. Die Doppelbindung stellt eine interessante Funktionalisierung des Moleküls dar, welche ebenfalls zur Kupplung von Heterocyclen dienen kann.

Ähnlich einer Epoxidöffnung lassen sich entsprechende Selenverbindungen durch Nucelophile öffnen. Dazu wird zunächst ein Olefin mit einer elektrophilen Selenspezies umgesetzt. Unter Ausbildung eines sogenannten Seleniraniumions gibt es einen geladenen gespannten Dreiring, welcher mit zahlreichen Nucleophilen reagieren kann. Der nach Ringöffnung entstandene Selenylrest läst sich radikalisch entfernen.^[146]



Abbildung 68 Retrosyntheseschema einer selenvermittelten Darstellung von 36

Die Idee war, den Cyclopentenbaustein **38** mit geeigneten, elektrophilen Selenverbindungen zu **128** umzusetzen und dann durch geschützte Pyrimidine nucleophil zu öfnnen. Die Stereo- und Regioselektivität sollte wenn möglich durch den Precursor gesteuert werden, oder alternativ mit Hilfe von chiralen Selenelektrophilen beeinflusst werden. Bei Gelingen bietet diese Reaktionsführung im Vergleich zur ähnlichen Epoxidöffnung den entscheidenen Vorteil, dass sich der Selenrest milder und selektiver durch eine radikalische Reaktion aus **129** entfernen lässt, als eine OH-Gruppe.

Zu Beginn einer weiteren Reihe von Experimenten sollte erst die Eigenschaft von geschützten Pyrimidinen als Nucleophile in dieser Reaktion überprüft werden. Dazu wurde exemplarisch das Olefin Cyclopenten **38** mit Diphenyldiselenidderivaten umgesetzt und nachfolgend mit zuvor deprotonierten Nucleobasen versetzt. Es konnte jedoch in keinem Fall das gewünschte Produkt erhalten werden.

Die geschützten Pyrimidine erwiesen sich als ungeeignete Nucleophile für die Öffnung von Seleniraniumionen.

4.5.3 Hydroaminierung zur direkten Kupplung von Nucleobasen an eine Doppelbindung

Wesentlich eleganter schien eine direkte Addition eines Heterocyclus an die Doppelbindung ohne über ein Epoxid oder Selenäquivalent zu gehen. Eine solche Reaktion wäre atomökonomisch und spart diverse Reaktionschritte ein. In der Literatur sind solche Reaktionen für Stickstoffadditionen unter dem Oberbegriff Hydroaminierung zusammengefasst. Sie beinhalten die meist katalytische Addition eines Amins an eine Doppelbindung.^[147-149]



Abbildung 69 Retrosyntheseschema einer Hydroaminierung zur Darstellung von 36

Generell sind Beispiele mit primären und sekundären Aminen bekannt. Es sollte nachfolgend untersucht werden, ob sich analog stickstoffhaltige Heterocyclen an entsprechende Olefine addieren lassen, um diese Methode für die Darstellung carbocyclischer Nucleoside zu nutzen (Abbildung 69) und so die drei aufwendigen Syntheseschritte Hydroborierung, MITSUNOBU-Inversion und MITSUNOBU-Kupplung einzusparen. Aus der Literatur sind keine Beispiele für die Verwendung stickstoffhaltiger Heterocyclen, wie z. B. Purine oder Pyrimidine in der Hydroaminierung bekannt.

Für die Addition einer N-H-Bindung an die Doppelbindung, muss diese zuvor aktiviert werden. Sowohl die Verwendung von Säuren, als auch von Basen ist bekannt, um diese Art der Reaktion zu katalysieren.



Abbildung 70 Versuch der Hydroaminierung von Cyclopenten 38

Dazu wurde Cyclopenten 38 nach ausgewählten Literaturmethoden direkt mit N3-Benzoylthymin 35 in Anwesenheit eines Katalysators umgesetzt (siehe Abbildung 70). Zunächst wurden Trifluormethansulfonsäure^[150] bzw. Eisentrichlorid^[151] als Vertreter von sauren Katalysatoren erprobt. Da sich bei diesen Reaktionen aber das Cyclopenten nicht umsetzte, wurde mit DBU, DABCO bzw. n-Butyllithium^[152] versucht durch Basenkatalyse^[153] eine Reaktion herbeizuführen. Es zeigte sich schnell, dass Pyrimidine sich nicht ohne weiteres an aktivierte jedoch Doppelbindungen addieren lassen. Auch eine Mikrowellen-unterstützte Reaktion^[154] führte zu keinem Ergebnis. Zum einen sind die heterocyclischen N-H-Bindungen nicht reaktiv genug, zum anderen ist die Doppelbindung in Cyclopentenderivaten nicht genügend aktivierbar um mit solchen Heterocyclen zu reagieren. Der Ansatz der Hydroaminierung lässt sich trotzdem vorteilhaft nutzen, indem statt eines Pyrimidins nur ein Teilbaustein des Heterocyclus verwendet wird. Theoretisch kann so eine lineare Syntheseroute eingeschlagen werden, ohne zuvor stereoselektiv die relativ instabilen Cyclopentylaminderivate 130 aufzubauen (vergleiche Kenntnisstand Kapitel 2.5.1, Seite 16).



Abbildung 71 Retrosyntheseschema zur Darstellung von 36 via Hydroaminierung und linearer Synthese

Lineare Synthesestrategien zum Aufbau pyrimidinbasierter Nucleoside beinhalten in der Regel eine Cyclisierung mit Harnstoff oder Urethan, um den Heterocyclus zu erhalten. stellt die Hydroaminierung der Doppelbindung in 38 So mit Harnstoffderivaten eine äußerst attraktive Möglichkeit dar, eine lineare Synthese zur Darstellung carbocyclischen Nucleosiden verkürzen. Solche von zu

Stickstoffverbindungen sollten wesentlich besser unter Hydroaminierung reagieren als Pyrimidinanaloga.

Testweise wurde Cyclohexen **132** zusammen mit Harnstoff unter sauerer Katalyse mit Trifluormethansulfonsäure umgesetzt und es konnte das entsprechende Produkt **134** in 18% Ausbeute erhalten werden.



Abbildung 72 Hydraminierung von Cyclohexen mit Harnstoff

Zukünftige Arbeiten werden nach Optimierung dieser Reaktion zeigen, inwiefern sich Cyclopenten **38** für diese Reaktion eignet, wie sich die Regio- und Stereoselektivität verhält und ob sich eine generelle Anwendbarkeit auch zur Synthese von purinhaltigen carbocyclischen Nucleosiden ergibt.

4.6. Synthese von L-*carba*-d4T 30

4.6.1 Synthesestrategie zur Darstellung von carbocyclischen L-2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy-*carba*-Nucleosiden

Mit der Darstellung von L-*carba*-d4T **30** soll exemplarisch der synthetische Zugang zu 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy-*carba*-L-Nucleosiden gezeigt werden. Hierfür sind in Abbildung 73 gezeigte Synthesestrategien denkbar. Es ist bereits die Verwendung eines zu (1S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enamin ent-**136** ähnlichen Vorläufermoleküls zur Darstellung von Abacavir **15** literaturbekannt (siehe Kenntnisstand Kapitel 2.5.2). Es handelt sich dabei um das Lactam **18** welches im Reaktionsverlauf zum Cyclopentenylamin ent-**136** umgewandelt wird, um durch einen linearen Syntheseansatz an der freien Aminofunktion ein Purinsystem aufzubauen.



Abbildung 73 Denkbare Vorläufermoleküle für die Darstellung von carba-d4-Nucleosiden

Für eine konvergente Syntheseroute bieten sich Vorläufer wie **135** für die Durchführung einer MITSUNOBU-Reaktion oder Vorläufer wie **136** für eine S_N2-Reaktion an. Der synthetische Zugang zu solchen Cyclopentenderivaten ist aufgrund der vorgegebenen Stereochemie relativ aufwendig. Aber dafür bietet die Doppelbindung im Cyclopentengrundgerüst sowohl auf Ebene der Vorläufer, als auch auf Ebene der carbocyclischen Nucleoside eine dankbare Möglichkeit, weitere Modifikation einzuführen (siehe Abbildung 74). So sind neben L-*carba*-2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy-Nucleosiden (L-*carba*-d4-Nucleoside) auch L-*carba*-2',3'-Didesoxy-Nucleoside (L-*carba*-dd-Nucleoside) durch Hydrierung, L-*carba*-Ribonucleoside durch Dihydroxylierung oder auch annelierte carbocyclische Nucleoside durch Cyclopropanierung oder Epoxidierung zugänglich.



Abbildung 74 Mögliche carba-Nucleoside durch Modifikation der Doppelbindung

Analog zur Darstellung von L-*carba*-dT **11** wurde für diese Synthese der enantiomerenreine Baustein (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** dargestellt, um auch hier das erfolgreich erprobte MITSUNOBU-Protokoll anwenden zu können. Zunächst sollte **135** durch die Umwandlung des Cyclopentenols (1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **24** erhalten werden, da **24** bereits die erforderliche Enantiomerenreinheit besitzt. In Abbildung 75 ist die Synthesestrategie zur Darstellung von **135** in einem Retrosyntheseschema genau verdeutlicht.



Abbildung 75 Retrosyntheseschema zur Darstellung von 135

Zunächst wird die Alkoholfunktion in **24** blockiert, um dann im nachfolgenden Schritt (analog zur Darstellung von **39** bei der *carba*-dT-Synthese) durch Hydroborierung regioselektiv eine weitere OH-Gruppe einzuführen (**143**). Durch Eliminierung der geschützten Hydroxygruppe in **143** erhält man den Vorläufer **142**, welcher nach Inversion der Alkoholfunktion den Vorläufer **135** für die Darstellung der carbocyclischen Nucleoside durch eine MITSUNOBU-Reaktion ermöglicht.

4.6.2 Synthese von (1*S*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 142 als Vorläufer zur Darstellung von *carba*-d4-Nucleosiden

Für die Generierung der späteren Doppelbindung in **142** durch eine Eliminierung muss in **143** eine gute Abgangsgruppe (leaving group = LG) vorhanden sein. Diese Abgangsgruppe sollte gleichzeitig im Hydroborierungsschritt von **144** zu **143** als Schutzgruppe der Hydroxyfunktion fungieren, was der Optimalfall wäre. Es kommen hierbei Sulfonsäureester wie z.B. Methylsulfonat (–OMs), *p*-Toluolsulfonat (–OTs) oder Trifluormethylsulfonat (–OTf) in Frage, da sie zunächst die OH-Gruppe schützen aber auch in Anwesenheit starker Basen unter Eliminierung das Molekül verlassen. Problematisch ist bei dieser Herangehensweise allerdings die oxidative Aufarbeitung

zur Spaltung des Alkylborans nach der Hydroborierung, um die gewünschte Hydroxygruppe freizusetzen. Standardmäßig werden Alkylborane in Anwesenheit von H_2O_2 und 3M NaOH oxidativ gespalten.^[155,156] Aber gerade dieses alkalische Milieu könnte zur vorzeitigen Abspaltung der Sulfonsäureester führen, was unkontrollierte Eliminierungen und Substitutionen zur Folge hätte. Aus diesem Grund wurde zunächst durch Modellreaktionen überprüft, wie stark die genannten Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf oben genannte Abgangsgruppen haben (Abbildung 76).



Abbildung 76 Modellreaktion zur Überprüfung der Basenstabilität ausgewählter Cyclopentanolderivate

In den gezeigten Testansätzen rühren die entsprechenden Sulfonsäureester des Cyclopentanols bei 0 °C in Anwesenheit von 3M NaOH und 30% H₂O₂ in Diethylether für mindestens drei Stunden. Das tosylgeschützte Cyclopentanol **118** zeigte bei dünnschichtchromatographischer Verfolgung nach 60 min kein Edukt mehr, das triflatgeschütze Cyclopentanol **145** war bereits nach 10 min nicht mehr nachzuweisen. Lediglich das Cyclopentylmethansulfonat **117** zeigte sich über einen Reaktionszeitraum von fünf Stunden weitgehend stabil.

Aus diesem Grund wurde (1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3enylmethansulfonat **146** als geeignetes Edukt für die Hydroborierung ausgewählt.



Abbildung 77 Darstellung von (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enylmethansulfonat 146 Der Alkohol (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol 24 wurde quantitativ mit Methylsulfonylchlorid in THF zum mesylgeschützten Cyclopentenol 146 umgesetzt. Die nachfolgende Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung nach Standardprotokoll (3M NaOH und 30% H₂O₂ (je 3 Äquiv.), bei 0 °C, Rühren über Nacht) lieferte nur eine unbefriedigende Ausbeute von 31% des gewünschten Produkts 147.



Abbildung 78 Darstellung von (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentymethansulfonat 147

Dies ist mit der Bildung einer Reihe von Nebenprodukten zu erklären, die unter den alkalischen Reaktionsbedingungen entstehen. Neben dem bereits vermuteten Nebenprodukt **148**, wurden die in Abbildung 79 gezeigten Eliminierungsprodukte **23a**, **149** und vermutlich auch das später gewünschte **142** dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Diese Produkte entstehen durch die bereits oben in Testreaktion gezeigte Instabilität gegenüber NaOH.





Neben der unkontrollierten Eliminierung sind vermutlich diverse nucleophile Substitutionen abgelaufen, die zu weiteren nicht identifizierbaren Nebenprodukten führten, und so die Ausbeute von **147** stark verringert haben.

Ein denkbarer Ausweg aus dieser Misere ist die Verwendung einer anderen Schutzgruppenstrategie, bei der nicht gleich im ersten Schritt die spätere Abgangsgruppe –OMs eingeführt wird, sondern zunächst eine basenstabile Schutzgruppe, wie z.B. ein Silylether (TBDMS), die eine oxidative Aufarbeitung der Hydroborierung im alkalischen Milieu ohne Ausbeuteverlust übersteht. Jedoch zieht diese Strategie noch vier zusätzliche Reaktionsschritte nach sich, da dann die neu gebildete Alkoholfunktion an der C4-Position mit einer weiteren Schutzgruppe blockiert werden muss, um den Austausch –OTBDMS gegen –OMs problemlos vornehmen zu können. Nachfolgend muss für die kommende MITSUNOBU-Reaktion die OH-Gruppe an der C4-Position wieder freigesetzt werden. Aufgrund der aufwendigen Umschützungen und somit unnötig verlängerten Syntheseroute wurde auf diese Strategie verzichtet.

Vielmehr wurden alternative Reaktionswege untersucht, die durch möglichst basenfreie Oxidation der Alkylboranbindung zum gewünschten Cyclopentanol (1R,2S,4S)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentylmethansulfonat **147** ohne unkontrollierbare Nebenreaktion führen sollten. Anfangs sollte die Konzentration an NaOH soweit verringert werden, dass die ungewünschten Eliminierungen und Substitutionen deutlich reduziert werden könnten (siehe Tabelle 8).

	Konzentration	Äquivalente	Reaktionszeit	Ausbeute 147
1	3 M NaOH	3	12 h	31%
2	3 M NaOH	3	4 h	34%
3	3 M NaOH	3	1 h	12%
4	2 M NaOH	3	4 h	30%
5	1 M NaOH	3	4 h	33%
6	0.1 M NaOH	3	4 h	28%
7	0.05 M NaOH	3	4 h	24%
8	1 M NaOH	3	12 h	31%
9	1 M NaOH	3	1 h	16%
10	1 M NaOH	2.9	12 h	27%
11	1 M NaOH	2.9	4 h	29%

Tabelle 8 Reaktionsoptimierung durch Konzentrationsänderung von NaOH

Zum anderen sollte durch die Verkürzung der Reaktionszeit die Verweildauer der labilen Mesylat-Gruppe in alkalischer Umgebung gering gehalten werden. Es konnte dagegen allerdings bei keinem Reaktionsansatz eine merkliche Verbesserung festgestellt werden. Im Gegenteil, es wurden bei sehr kurzen Reaktionszeiten von einer Stunde sogar noch deutliche Verschlechterungen der Ausbeute festgestellt (Eintrag 3 und 9). Dies beruht allerdings eher auf einer ungenügenden Spaltung der Alkyl-Boran-Bindung als auf einer übermäßigen Bildung von Nebenprodukten. Auch bei deutlich geringeren Konzentrationen von NaOH (Eintrag 6 und 7) nimmt bei einer Reaktionszeit von 4 h die Ausbeute von 147 vermutlich aus demselben Grund geringfügig ab. Die Mesylatgruppe reagiert unter den gezeigten Reaktionsbedingungen schneller als die Alkylboranbindung oxidativ gespalten kann. Daraus resultiert die relativ geringe Ausbeute werden für eine Standardreaktion, die laut Lehrbuch mit 60-80% durchführbar sein sollte.^[156]

Um die entsprechenden Alkohole aus den Alkylboranen zu erhalten, wird in der Regel *in situ* ein Peroxoanion gebildet, welches sich zunächst an das Bor-Atom anlagert, um dann durch Umlagerung einen Boronsäureester zu bilden, welcher nachfolgend alkalisch verseift wird. Somit sind für die oxidative Spaltung der Alkylboranbindung vermutlich nur Bedingungen möglich, die einen pH-Wert >7 erlauben. Neben der standardmäßigen alkalischen Aufarbeitung nach der Hydroborierung sind nur wenige basenfreie Alternativen literaturbekannt. Es handelt sich dabei um die Verwendung anorganischer Peroxosalze,^[157-159] welche im Reaktionsverlauf wie zuvor die C-B-Bindung oxidieren und im Anschluss die gewünschten Alkohole freisetzen.

	Oxidationsmittel	Äquivalente	Temperatur	Ausbeute 147
1	NaOH/H ₂ O ₂	3	0 °C	31%
2	Natriumperborat	3	0 °C	61%
3	Natriumperborat	3	rt	55%
4	Natriumpercarbonat	3	0 °C	61%
5	Natriumpercarbonat	3	rt	56%
6	Kaliumperoxodisulfat	3	0 °C	45%
7	Kaliumperoxomonosulfat	3	0 °C	43%
8	Oxone®	3	0 °C	77%
9	Oxone®	3	rt	68%
10	Oxone®	6	0 °C	76%
	TMANO	3	0 °C	_

Tabelle 9 Verwendung alternativer Oxidationsmittel bei der Aufarbeitung der Hydroborierung

In Tabelle 9 sind die durchgeführten Oxidationsmethoden dargestellt. Durch die verwendeten anorganischen Salze liegt der pH-Wert der Reaktion deutlich im sauren Bereich. Dadurch scheint im Vergleich zu der alkalischen Standardmethode die Anzahl der Nebenreaktionen stark unterdrückt zu werden, was sich in den signifikant höheren Ausbeuten des Alkohols **147** widerspiegelt. Natriumpercarbonat und Natriumperborat ergeben schon eine Verdopplung der Ausbeute im Vergleich zum bewährten System NaOH/H₂O₂. Die Verwendung von Kaliumperoxomono- und -disulfat steigert ebenfalls deutlich die Ausbeute. Das beste reproduzierbare Ergebnis ließ sich allerdings mit dem Oxidationsmittel Oxone® erzielen. Hierbei handelt es sich um ein gemischtes Salz aus Kaliumperoxomonosulfat, -disulfat und -hydrogensulfat, welches laut Hersteller ca. 4.5% Aktivsauerstoff enthält. Mit Oxone® konnten sehr gute Ausbeuten von durchschnittlich 77% erreicht werden. Als optimale Temperatur zeigte sich, dass bei allen Reaktionsverläufen die realisierten Ausbeuten bei 0 °C am besten waren. Die oxidative Aufarbeitung mit TMANO (Trimethylamin-*N*-oxid)^[160] führte nicht zum gewünschten Produkt (Eintrag 11).

Der so erhaltenene Alkohol (1R,2S,4S)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentylmethansulfonat **147** sollte nun durch Eliminierung ins gewünschte Cyclopentenol (1S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **142** überführt werden. Voruntersuchungen zeigten, dass sich der Alkohol **147** unter Einfluss einer Base nicht gezielt in ein Produkt umwandeln ließ, sondern je nach Bedingungen vielmehr ein Gemisch aus Cyclopentenol **142** und dem thermodynamisch begünstigten Alkohol (*R*)-3-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **149** darstellte.



Abbildung 80 Eliminierung der Abgangsgruppe zur Darstellung von Cyclopentenol 142 Die Schwierigkeit bestand nun darin, durch gezielte Eliminierung den thermodynamisch benachteiligten Alkohol 142 zu erhalten. Es handelt sich hierbei um den klassischen Fall einer Unterscheidung zwischen dem sogenannten Hoffmann- und Saytzev-Produkt bei einer E2-Eliminierung. Laut Definition erhält man das Saytzev-Produkt (thermodynamisch begünstigt) durch den Einsatz von sterisch anspruchslosen Basen bei relativ hohen Reaktionstemperaturen, wohingegen das Hoffmann-Produkt (thermodynamisch benachteiligt) durch kinetische Kontrolle unter Verwendung von sterisch anspruchsvollen Basen bei tieferen Temperaturen gebildet wird. Polare aprotische Lösungsmittel verstärken generell die Tendenz zum Erhalt des Hoffmann-Produkts.

	Base	Lösungsmittel	Verhältnis 142:149	Ausbeute 142
1	NaOH	CH₃CN	34:66	33%
2	DBU	CH₃CN	48:52	42%
3	NaOH	THF	30:70	35%
4	DBU	THF	50:50	38%

Tabelle 10 Reaktionsbedingungen der Eliminierung zur Darstellung von 142

Zunächst wurde die Eliminierung zum einen mit der sterisch anspruchsvollen Base DBU (1,3-**D**iaza**b**icyclo[5.4.0]**u**ndecan) **150** (siehe Abbildung 81) und zum anderen mit der wenig anspruchsvollen Base NaOH in den relativ polaren organischen Lösungsmitteln Acetonitril und Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Bestimmung der Produktverhältnisse ließ sich sehr gut aus den Rohprodukten per ¹H-NMR bestimmen. Die charakteristischen Signale für die Doppelbindungsprotonen wurden durch keine weiteren Signale überlagert und konnten so nach Integration zueinander in Bezug gesetzt werden.

Es zeigte sich, dass eine sterisch anspruchsvolle Base in diesem Fall tatsächlich das Produktverhältnis in Richtung des gewünschten Produktes **142** verschiebt. Jedoch konnte die isolierte Ausbeute unter den oben genannten Bedingungen nicht über 42% gesteigert werden.







1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octanKalium-tert-butanolatDBUDABCOt-BuOK150151152

Abbildung 81 Verwendete sterisch anspruchsvolle Basen

Auch das Verhältnis ließ sich nicht über 50:50 verschieben, trotz unterschiedlicher Reaktionszeiten und -temperaturen. Aus diesem Grund wurden weitere sperrige Basen wie 1,4-**D**iazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) **151** oder Kalium-*tert*-butanolat (*t*-BuOK) **152** und aprotische polare Lösungsmittel unter den zunächst optimalen Reaktionsbedingungen untersucht (siehe Tabelle 11).

	Base	Lösungsmittel	Verhältnis 142:149	Ausbeute 142
1	DABCO	CH₃CN	59:41	46%
2	<i>t</i> -BuOK	CH₃CN	73:27	64%
3	DBU	DMSO	43:57	38%
4	DABCO	DMSO	64:36	46%
5	<i>t</i> -BuOK	DMSO	89:11	78%
6	DBU	DMF	44:56	40%
7	DABCO	DMF	52:48	52%
8	<i>t</i> -BuOK	DMF	99:1	82%

Tabelle 11 Reaktionsbedingungen der Eliminierung zur Darstellung von 142

Bei den sterisch anspruchsvollen Basen war Kalium-*tert*-butanolat in Acetonitril auf anhieb deutlich besser in Bezug auf Produktverhältnis und isolierte Ausbeute als DABCO und DBU im gleichen Lösungsmittel (Eintrag 2). Diese Tendenz zeigte sich auch in den wesentlich polareren Lösungsmitteln DMSO und DMF. Cyclopentenol **142** konnte so mit 82% Ausbeute erhalten werden, ohne nennenswerte Spuren des Nebenproduktes zu enthalten. Unter den oben aufgeführten Reaktionsbedingungen ist die Verwendung von *t*-BuOK als Base in DMF bei kurzer Erhitzungsphase (<30 min) das Optimum für die gewünschte Eliminierung (Eintrag 8).

Diese optimierte Reaktion lässt sich auch auf ähnliche synthetische Problemstellungen, wie z. B. die Darstellung von Cyclopenten **178** übertragen (siehe Kapitel 4.7.3, Seite 104)

Neben dem gewünschten Cyclopentenol **142** ist bei der oben gezeigten Eliminierung natürlich auch der zunächst ungewünschte Alkohol **149** äußerst interessant. Der Alkohol **149** fiel bereits zuvor bei der Synthese des enantiomerenreinen Cyclopentenols **24** als Nebenprodukt in racemischer Form an (siehe Kapitel 4.1, Seite 23).



Abbildung 82 Beispiele möglicher Nucleosidderivate ausgehend von 149

B. REICHHARDT entwickelte eine Recycling-Route, um diesen Alkohol für die Synthese von carbocyclischer Nucleoside nutzbar zu machen.^[161] Auch dieses Cyclopentenderivat ist mit seiner Doppelbindung ein präparativ interessanter Vorläufer für diverse carbocyclische Nucleoside. B. REICHARDT hat bereits diverse Modifikationen an diesem Baustein vorgenommen, um damit unterschiedlichste Nucleosidederivate darzustellen, z.B.: Dihydroxylierung oder Cyclopropanierung (Abbildung 82).^[162]

4.6.3 Synthese von L-*carba*-2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxythymidin (L-*carba*-d4T) 30

Die oben gezeigte Syntheseroute ist eine hervorragende Methode um beide Cyclopentenole **142** und **149** enantionmerenrein darzustellen. In dieser Arbeit wurde allerdings die Eliminierungsreaktion für die Darstellung von **142** optimiert. Für die Synthese carbocyclischer 2',3'-Didehydro-2',3'didesoxynucleoside (d4-Nucleoside) muss die Alkoholfunktion in **142** invertiert werden. Verzichtet man bei Cyclopentenol **142** auf die Inversion der Alkoholfunktion, so behält man ein Vorläufer Molekül für die Synthese von carbocyclischen L- α -d4-Nucleosiden.

Mittels klassischer MITSUNOBU-Reaktion kann die OH-Gruppe in **142** annähernd quantitativ unter Erhalt der Enantiomerenreinheit von der *S*- in die *R*-Konfiguration umgewandelt werden. Der so erhaltene Alkohol (1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** diente nun unter Anwendung eines



abgewandelten MITSUNOBU-Protokolls als Vorläufer für die Darstellung von Lcarba-d4T.

Abbildung 83 Darstellung von L-carba-d4T 30

Entsprechende Purine bzw. Pyrimidine können so (wie bereits in 4.2.2 mit ähnlichen Verbindungen beschrieben) mit dem carbocyclischen Grundgerüst verknüpft werden. Im Vergleich zu den carbocyclischen 2'-Desoxynucleosiden kann hier jedoch die Benzylschutzgruppe nicht durch hydrogenolytische Spaltung in Anwesenheit von Pd/C entfernt werden, da ebenfalls die gewünschte Doppelbindung hydriert werden würde. Als Alternativen bieten sich in diesem Fall die Abspaltung durch Lewis-Säuren, wie z.B.: BCl₃^[57,163] oder FeCl₃^[164] an. Im Fall des relativ aggressiven Bortrichlorid konnten keine Ausbeuten über 32% erreicht werden. Bei der etwas milderen Variante mit Eisentrichlorid konnten die Ausbeuten dagegen noch ein wenig gesteigert werden. Aber dennoch waren beide Methoden keine befriedigenden Auswege. Es zeigte sich, dass die Abspaltung der Benzylgruppe mit Ameisensäure in Anwesenheit von Pd/C unter Rückfluss sehr viel versprechender war, trotz der anfangs langen Reaktionszeiten von über 12 Stunden. Überträgt man die gleichen Reaktionsbedingungen zur Abspaltung auf einen Mikrowellen-Ansatz, so lässt sich die Reaktionsdauer auf wenige Minuten verkürzen und gleichzeitig die Ausbeute auf bis zu 65% erhöhen. Die eleganteste Abspaltungsmethode ist jedoch eine Debenzylierung unter Verwendung von Zinkchlorid in einem Gemisch aus Essigsäure und Essigsäuranhydrid im Verhältnis 2:1.

4.6.4 Alternativer Syntheseweg von (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 135

Eine alternative Synthese des Cyclopentenols **135** ist nach einer von KOBAYASHI beschriebenen Methode möglich.^[165-167] Es handelt sich dabei um eine Cuprat-

vermittelte Alkylierungsreaktion an einem acetylgeschützten cyclischen Allylalkohol. Diese Reaktion verläuft unter Inversion und stellt somit ein elegantes Werkzeug dar, stereoselektiv ein Cyclopentenolgrundgerüst aufzubauen. Diese Reaktion wurde intensiv von KOBAYASHI untersucht. Es wurden zahlreiche Alkylsubstituenten eingeführt und diverse Katalysatoren verwendet.

Zur C-C-Verknüpfung in dieser Reaktion werden zunächst die Grignardverbindungen der gewünschten Alkylreste eingesetzt, die dann *in situ* in eine Art Normant-Cuprat überführt werden und erst so als aktive Spezies reagieren. Zur Darstellung des Cyclopentenolderivats **135** wird demnach die entsprechende Grignard-Verbindung des BOMCI benötigt. Als Cyclopentengrundgerüst dient 4-Hydroxycyclopent-2-enylacetat **158**, welches sich aus 1,4-Cyclopentendiol generieren lässt. Die Stereozentren werden durch eine enzymatische Bildung des Acetats **158** definiert. Die Darstellung des *cis*-1,4-Cyclopent-2-endiols **159** erfolgte nach KORACH, NIELSEN und RIDEOUT aus Cyclopentadien durch Epoxidierung mit Peressigsäure und anschließender Hydrolyse des Epoxids.^[168] Es wurden vier Isomere gefunden. Wobei *cis*-1,4-Cyclopent-2-endiol **159** lediglich in einer Ausbeute von 10% isoliert werden konnte.



Abbildung 84 Retrosyntheseschema zur Darstellung von 135

Eine andere in dieser Arbeit erprobte Methode zur Synthese von *cis*-1,4-Cyclopent-2endiols **159** war eine Photooxidation nach KANEKO.^[169] Hier wurde kostengünstiges Cyclopentadien **22** in Anwesenheit von Sauerstoff, Thioharnstoff und Bengalrosa bestrahlt und das symmetrische Diol durch Destillation erhalten. Allerdings konnte diese Art der Reaktion wegen unzureichender Leistung der Lampe nicht mit dem in der Literatur beschriebenen Erfolg durchgeführt werden. Des Weiteren entpuppte sich die Reinigung als äußerst aufwendig.

Im Nachhinein zeigte sich eine alternative Oxidation als Mittel der Wahl. Dazu wurde wie schon zuvor Cyclopentadien **22** mit Peressigsäure zum entsprechenden Epoxid **160** oxidiert, und an Stelle der Hydrolyse wurde es mit Essigsäureanhydrid unter

Palladiumkatalyse mit einer Ausbeute von 69% in das diacetylierte Cyclopentendiol **161** umgewandelt.^[170,171]





Nach Verseifung der Esterfunktionen konnte **159** in 82% Ausbeute erhalten werden. Der Vorteil dieser Reaktion ist erstens der wesentlich saubere Reaktionsverlauf ohne Bildung von Isomeren wie bei Methode 1. Zweitens kann das symmetrische Diacetylcyclopentenol **161** als Ausgangsmaterial sowohl für die Synthese von carbocyclischen Nucleosiden der D- als auch der L-Reihe verwendet werden.



Abbildung 86 Enzymatische Darstellung der monoacetylierten Cyclopentenole 158 und ent-158

Durch enzymatische Deacetylierung mit der electric eel esterase (EEE) kann selektiv das monoacetylierte Derivat **ent-158** erhalten werden, welches durch nachfolgend beschriebene Reaktionen als Ausgangsmaterial für carbocyclische D-Nucleoside dienen kann.^[172] Zur Synthese der L-Derivate wurde **161** komplett deacetyliert und das erhaltene symmetrische Dienol *cis*-1,4-Cyclopent-2-endiols **159** enzymatisch monoacetlyiert. Dazu wurde *pancreatin* aus der Schweinepankreas (8x U. S. P.) und Vinylacetat als Acetyldonor verwendet.^[173] Es konnte eine Ausbeute von 55% erreicht werden. Die Reaktion wurde vorzeitig abgebrochen, da sich bei längerer Reaktionszeit verstärkt das doppelt acetylierte Cyclopentenderivat **161** als Nebenprodukt bildet. Ein geringer Teil des Edukts konnte zurückgewonnen werden und kann so erneut für eine Acetylierung verwendet werden. Der *ee*-Wert dieser enzymatischen Reaktion beträgt wie auch in der Literatur >99%.

Nach Kobayashi und Mitarbeitern kann das Acetat **158** unter Inversion am Reaktionszentrum mit einem Cuprat aus der Grignardverbindung *n*-BuMgX (X = Halogen) und CuCN zu 4-Butylcyclopent-2-enol **162** umgesetzt werden.



Schema 7: Alkylierung des Acetats 158 nach KOBAYASHI

Ebenso kann auch das Isomer 2-Butylcyclopent-3-enol **163** erhalten werden. Welches der beiden Isomere als Hauptprodukt entsteht, hängt von dem Lösungsmittel und der Menge an CuCN ab. Bei der Reaktion von BuMgCl bei -18 °C in THF mit 10mol% CuCN wird hier ein Verhältnis von 94:6 für **162** zu **163** angegeben. Hier wird also ein Cuprat höherer Ordnung gebildet. Für die Umsetzung mit gleichen Mengen BuMgCl und CuCN, also einem Cuprat niederer Ordnung, in dem weniger polaren Lösungsmittel Diethylether ergibt sich ein Produktverhältnis von 14:86 für **162** zu **163**. Folgendes Schema zeigt den Mechanismus, den Kobayashi und Mitarbeiter vorschlagen:



Abbildung 87 Mechanismus der Alkylierung nach KOBAYASHI

Für die Reaktion des Cuprats höherer Ordnung wird intermediär die Bildung des gezeigten σ -Allylkupfers angenommen, indem das Kupfer zuerst von der Doppelbindung koordiniert wird und dann in einer nucleophilen Substitution unter Inversion an C4 reagiert. Das weniger nucleophile Cuprat niederer Ordnung reagiert wahrscheinlich ähnlich einem Gilman-Cuprat (R₂CuLi) an C2 zu dem σ -Allylkupfer. Eine nähere Aufklärung des Mechanismus wurde noch nicht beschrieben.



Abbildung 88 Darstellung von (1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 135

Für die Reaktion des Acetats **158** zum (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** wurden folglich die Bedingungen gewählt, welche zu dem 1,4-Isomer führen sollten (THF, 10mol% CuCN, -18 °C). Als entscheidend stellte sich heraus, dass die Grignardverbindung BOMMgCl mit dem CuCN vor der Zugabe des Acetats für ca. 2 h bei –18 °C gerührt werden musste, andernfalls fand keine Reaktion statt. Zudem mussten alle Reagenzien im Ölpumpenvakuum getrocknet werden. Der Alkohol **135** konnte in einer Ausbeute von 67% erhalten werden.



Abbildung 7Nebenprodukte 164 und 165

Als Nebenreaktionen, welche die Ausbeute herabsetzten, sind vor allem die Bildung von (1S,4R)-4-(Benzyloxymethoxy)cyclopent-2-enylacetat (164) und (1R,4R)-1- (Benzyloxymethoxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopent-2-en (165) zu nennen, welche durch eine unvollständige Bildung der Grignardverbindung zu erklären sind. So kann noch vorhandenes BOMCI mit den ungeschützten Hydroxyl-Gruppen reagieren. Eine Reaktion des Acetats **158** mit der Grignardverbindung statt des Cuprats, welche vermutlich nicht regioselektiv verlaufen würde, konnte auch bei 0 °C nicht beobachtet werden. Es handelt sich also um eine ligandenbeschleunigte Reaktion.



Abbildung 89 Darstellung von (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol 24

Als herrausragende Eigenschaft dieser Reaktion soll noch erwähnt werden, dass sich durch den Wechsel des Lösungsmittels von THF auf Diethylether die Verhältnisse der Regioselektivitäten komplett umkehren. So ist es nicht nur möglich, aus dem relativ kostengünstig dargestellten monoacetylierten Cyclopentenol **158** einen enantiomerenreinen Vorläufer für carbocyclische d4-Nucleoside darzustellen, sondern es konnte auch (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **24** in Ausbeuten von 61% synthetisiert werden. Diese Reaktion zeigt eventuell noch Optimierungsbedarf und stellt aber so eine überlegenswerte Alternative zu der kostenintensiven Syntheseroute aus Kapitel 4.1 auf Seite 23 dar.

4.6.5 Darstellung von carbocyclischen 2',3'-Didesoxynucleosiden

Neben der Darstellung von carbocyclischen d4-Nucleosiden eignet sich der Vorläufer **135** auch zur Synthese der entsprechenden 2',3'-Didesoxynucleoside. Am Beispiel von L-*carba*-ddT **31** wurden zwei mögliche Synthesemethoden erprobt. Naheliegend ist die Reduktion der Doppelbindung im L-*carba*-d4T **30**, da dies gleichzeitg mit der hydrogenolytischen Abspaltung der 5'-*O*-Benzylschutzgruppe geschehen kann. So wurde L-*carba*-ddT **31** mit 63% Ausbeute erhalten. Diese komfortable Umwandlung funktioniert jedoch nicht bei Nucleosiden die reduktionsempfindliche Heterocyclen tragen, wie z. B. 5-Chlorpurin **55** oder auch Bromvinyluracil.



Abbildung 90 Darstellung von L-carba-ddT 31

Ein Ausweg stellt dabei der konvergente Syntheseansatz dar, bei dem Cyclopentanol **166** direkt unter MITSUNOBU-Bedingungen mit einem Heterocyclus verknüpft wird. (1*R*,3*R*)-3-(Benzyloxymethyl)cyclopentanol 166 wurde durch Reaktion mit p-Toluolsulfonsäurehydrazid in 73% Ausbeute erhalten. Es handelt sich dabei um eine Diimid Reduktion eines Alkens.^[174] Nach der MITSUNOBU-Reaktion mit N3-Benzoylthymin 35 wurde zwar benzylgeschütztes L-carba-ddT 167 isoliert, konnte jedoch nicht komplett von den MITSUNOBU-Reagenzien befreit werden. Aus diesem Grund wurde das Reaktionsgemisch direkt unter Abspaltung der Benzylschutzgruppe in L-carba-ddT 31 überführt. So wurde 31 über zwei Stufen in einer Ausbeute von 37% dargestellt. Im Vergleich zur ersten Merthode mit 39% über zwei Stufen sind beide Varianten durchaus ähnlich erfolgreich, und können je nach synthetischem Problem verwendet werden.

4.6.6 Synthese von Bicyclo[3.1.0]hexan-basierten Nucleosiden

Cyclopentenol **135** eignet sich aufgrund seiner Doppelbindung neben der direkten Umsetzung zu carbocyclischen Nucleosiden außerdem als hervorragendes Syntheseintermediat zur Darstellung weiterer interessanter Vorläufermoleküle für die Darstellung von Nucleosidderivaten mittels einer konvergenten Synthese. Diverse Beispiele wurden bereits am Anfang dieses Kapitels erwähnt (siehe Abbildung 74). Besonders interessant sind die bicyclischen Systeme **140** oder **141** Durch die Annelierung eines Dreirings findet im Cyclopentangrundgerüst des Nucleosides eine konformative Fixierung statt, wodurch die sogenannte Pseudorotation des Ringes aufgehoben wird. MARQUEZ hat diese Eigenschaft ausführlich bei ähnlichen carbocyclischen Nucleosiden untersucht.^[175,176] Es wurden unterschiedliche Nucleosidderivate synthetisiert, die auf Bicyclo[3.1.0]hexan-Einheiten aufbauen.



Abbildung 91 Stabilisierung einzelner Ringkonformationen durch Bicyclo[3.1.0]hexan-Einheiten

Durch Cyclopropanierung an bestimmten Positionen ist es möglich, das Nucleosidanalogon in die *northern*- bzw. *southern*-Konformation zu zwingen.^[176,177] Inhibitionsuntersuchungen an Reverser Transkriptase zeigten, dass das in der *northern*-Konformation eingefrorene Triphosphat des AZT-Derivats die gleiche biologische Aktivität wie AZTTP besitzt.^[178] Hingegen war das *southern*-Konformer inaktiv. In diesem Konzept verschmilzt somit der Grundgedanke eines enzymatisch und chemisch stabilen Nucleosidanalogons basierend auf Erkenntnissen aus Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Ausgehend von Cyclopentenol **142** sind ebenfalls Nucleosidanaloga mit einem Bicyclo[3.1.0]hexan-Glycon denkbar. In diesem Fall befindet sich der Cyclopropanrest an der 2'- und 3'-Position.

Das Cyclopentenol **142** wurde mit Hilfe einer Simmons-Smith-Reaktion unter Furukawa-Bedingungen zu dem gewünschten bicyclischen Alkohol **169** umgesetzt.^[179,180]



Abbildung 92 Mechanismus der Cyclopropanierung unter Furukawa-Bedingungen

Hierbei wird zunächst aus Diiodmethan und Diethylzink ein sogenanntes Carbenoid als aktive Spezies gebildet, die dann eine CH₂-Gruppe auf das eingesetzte Olefin überträgt. So bildet sich trotz sterischer Hinderung durch die Benzyloxymethylgruppe das sogenannte *syn*-Produkt **169**, da die Hydroxyfunktion das Reagenz während der Reaktion über das Zn-Atom komplexiert und somit von der Oberseite an die Doppelbindung heranführt.^[181] Die Konformation der Struktur konnte durch entsprechende NOEs verifiziert werden. In Abbildung 93 ist ein Auszug aus dem NOE-Spektrum von Verbindung **169** gezeigt, welches die charakteristischen Kreuzsignale zeigt, die die Darstellung des *syn*-Produktes bestätigen.



Abbildung 93 Auszug aus dem NOESY-Spektrum von 169

Als Hinweis für die *endo*-Stellung der Methylengruppe des Cyclopropanringes zeigt sich ein deutlicher NOE-Effekt zwischen H-6a und H-7. Des Weiteren gibt es ein Kreuzsignal zwischen H-5 und H-4, was auch nur möglich ist, wenn der Cyclopropanring aus der Ebene nach oben ragt.

Auf die zuvor gezeigte Darstellungsweise sind folgende Strukturisomere denkbar: **169** und **172** als Vorläufer für die Synthese von bicyclischen α -Nucleosiden und **170** und **171** für die Darstellung von entsprechenden β -Nucleosiden.



Abbildung 94 Dargestellte Isomere von 169

Alle vier Isomere konnten erfolgreich aus den Cyclopentenolen **142** und **135** dargestellt werden. Wobei **169** und **171** direkt durch Simmons-Smith-Reaktion in Ausbeuten von 85-87% erhalten werden konnten und die bicyclischen Systeme **170** und **172** nach MITSUNOBU-Inversion der OH-Gruppe dargestellt wurden. Wie zuvor beschrieben, wurden die Strukturen aller vier Isomere durch genaue Untersuchung der NOEs eindeutig bewiesen.



Abbildung 95 Darstellung der Bicyclohexan-basierten Nucleoside 174 und 176

Exemplarisch wurden die Bicyclen **169** und **170** nach dem MITSUNOBU-Protokol mit 3N-Benzoylthymin **35** in die entsprechenden Nucleoside umgewandelt. Die chromatographische Reinigung war äußerst aufwendig, weshalb die erhaltenen Rohgemische direkt weiter mit Pd/C und Wasserstoff zur Spaltung des 5'-O-Benzylethers umgesetzt wurden. So konnten erstmalig sogenannte carbocyclische 2',3'-*endo*-Methylen-L-Nucleoside dargestellt.



Abbildung 96 Auszug aus dem NOESY-Spektrum von 176

In Abbildung 96 ist ein Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von L-*carba*-2',3'*endo*-Methylen- β -thymidin **176** gezeigt. Es sind deutlich die NOE-Effekte zwischen den H-2'/H-3' und H-1' bzw. H-4' zu erkennen, was die *endo*-Konfiguration im bicyclischen Glycon bestätigt. Des Weiteren ist durch die nicht skalare Kopplung von H-1' und H-4' die β -Kofiguration des dargestellten Nucleosids bewiesen.
4.7. Carbocyclische Ribonucleoside

4.7.1 Synthesestrategie zur Darstellung carbocyclischer Ribonucleoside

Neben den bereits in Kapitel 4.2 gezeigten carbocyclischen 2'-Desoxyribonucleosiden sind auch die carbocyclischen Derivate von besonderer Bedeutung, die sich von Ribonucleosiden, den natürlichen Bausteinen der RNA, ableiten.

Wie so oft, ist der synthetische Zugang zu solchen Molekülen alles andere als einfach. Im Vergleich zu den zuvor gezeigten Synthesestrategien für die enantiomerenreine Darstellung von z. B. *carba*-dT **11** kommt hier noch ein weiteres Stereozentrum hinzu. Das hat zur Folge, dass die bereits erfolgreich dargestellten Vorläufermoleküle nicht ohne weiteres verwendet werden können.



Abbildung 97 Mögliche Syntheseroute zur Darstellung carbocyclischer Ribonucleoside

Die Fragestellung ist hierbei, ob sich ein Vorläufermolekül wie (1S,2R,5S)-5-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-en-1,2-diol **177** enantiomerenrein relativ einfach aus günstigen Ausgangsmaterialen darstellen lässt, wie es im Falle von (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **24** möglich war. Im Vergleich ist hier eine stereoselektive Hydroborierung nicht möglich, vielmehr müssen diverse Möglichkeiten für *cis*-Hydroxylierungen erprobt werden. Die einfachste denkbare Strategie war die direkte *cis*-Hydroxylierung des alkylierten Cyclopentadiens **23**. Hierzu wurde zunächst nach bereits etablierter Methode das gewünschte Dien dargestellt, welches sofort mit dem kostengünstigen Hydroxylierungsmittel KMnO₄ umgesetzt wurde. Es konnte aber trotz vollständigem Reaktionsumsatz und mehrfacher Wiederholung kein gewünschtes Produkt isoliert werden. Dies hängt vermutlich mit den bekannten Isomerisierungen der Doppelbindungen im Cyclopentadienderivat zusammen (siehe Kapitel 4.1, Abbildung 18), was folglich eine große Anzahl von möglichen Produkten entstehen lässt, die aufgrund ähnlicher Polaritäten nicht voneinander trennbar sind (siehe Abbildung 98).



Abbildung 98 Mögliche Strukturisomere bei cis-Hydroxylierung mit KMnO₄

Zusätzlich zu den gezeigten möglichen Strukturisomeren können natürlich auch noch doppelt hydroxylierte Derivate entstehen. Des Weiteren ist anzumerken, dass bei dieser ohnehin schon relativ unselektiven Reaktion die gebildeten Produkte als Racemate anfallen. Es muss also zum einen die Enantioselektivität und zum anderen die Regioselektivität erhöht werden. Eine Unterdrückung der Isomerisierung von **23** würde die Isomerenvielfalt stark einschränken und somit die Regioselektivität erhöhen, da nur noch zwei Diastereomere anfielen. Bedient man sich zusätzlich noch der Verwendung chiraler Liganden bei den Hydroxylierungen, wie zum Beispiel bei dem sogenannten AD-Mix, so könnte auch die Enantioselektivität erhöht werden. Es ist bekannt, dass die Isomerisierung von **23** bei Temperaturen unterhalb von 0 °C sehr viel langsamer verläuft. Auch bei Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel findet keine Isomerisierung statt.^[61] Das Problem hierbei war dann

allerdings, dass die gängigen *cis*-Hydroxylierungen standardmäßig in einem wässrigen System (Wasser/*tert*-Butanol) durchgeführt werden. da im Reaktionsverlauf der in situ gebildete Diester durch Basen zum cis-Diol verseift werden muss. In DMF verlief vermutlich deswegen weder die Reaktion mit KMnO₄, K₂OsO₄ oder AD-Mix erfolgreich. Aus diesem Grund wurde von der direkten Dihydroxylierung des symmetrischen Cyclopentadiens 23 abgesehen und stattdessen ein bereits enantiomerenreiner Vorläufer ausgewählt, der dann durch einen entsprechenden cis-Dihydroxylierungsschritt als Baustein für die Synthese carbocyclischer Ribonucleoside verwendet werden kann.



Abbildung 99 Retrosynthese Schema zur Darstellung von 178

Es sollte dazu das mesylierte Cyclopentanolderivat (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enylmethansulfonat **D-146** verwendet werden, welches bereits aus der Synthese der *carba*-d4-Derivate bekannt ist. Verwendet man das entsprechende D-Enantiomer, so kann nach der in Abbildung 99 gezeigten Strategie der Vorläufer für die L-Reihe carbocyclischer Ribonucleoside dargestellt werden. Die Doppelbindung in **D-146** sollte nach der *cis*-Dihydroxylierung geschützt werden, um dann nachfolgend durch gezielte Eliminierung das Cyclopentenderivat **178** zu erhalten. Der Methansulfonatrest dient zunächst als Schutzgruppe, um dann als gute Fluchtgruppe bei folgender Eliminierung die entstehende Doppelbindung mit gewünschter Regioselektivität zu gewährleisten. Dieses Prinzip wurde bereits in Kapitel 4.6.2 am Cyclopentanderivat **142** ausfürlich untersucht und soll nun auch hier die gewünschten Ergebnisse liefern.

4.7.2 *cis*-Dihydroxylierung zur Synthese von (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-dihydroxycyclopentylmethansulfonat 180

Die *cis*-Dihydroxylierung sollte anfangs detailliert untersucht werden. Zunächst galt es, das Diastereomerenverhältnis unter guten Ausbeuten zugunsten des gewünschten Diastereomers **180** zu verändern.



Abbildung 100 Mögliche Diastereomere bei der *cis*-Hydroxylierung

Formal war davon auszugehen, dass Diastereomer 180 wegen der sterischen Abschirmung der Benzyloxymethylgruppe bevorzugt entsteht. Als Testsystem wurde hier zunächst wieder die kostengünstige Standard-Variante mit KMnO₄ und NaOH in H₂O/*t*-BuOH angewandt. Es konnten in der Tat beide Diastereomere als Gemisch im Verhältnis 4:1 erhalten werden. Jedoch gestaltete sich die Identifizierung der einzelnen Diastereomere in Bezug auf deren Stereoinformation zunächst schwierig, da sich beide nicht durch die gängigen Trennmethoden voneinander isolieren ließen. So musste die Bestimmung der Konfiguration der beiden OH-Gruppen in den beiden Diastereomeren aus dem Gemisch durchgeführt werden. Dieses konnte erfolgreich mit Hilfe der NOE-NMR-Spektroskopie erreicht werden. Es sind deutlich die Nuclear Overhauser Effekte als Crosspeaks für die erwarteten nichtskalaren Kopplungen zwischen H1 und H3, sowie H1 und H4 im Fall des Diastereomers **180** zu erkennen (siehe Abbildung 101). Das bestätigt die zuvor getätigte Vermutung, dass im Reaktionsverlauf das Diastereomer **180** durch die geringere sterische Hinderung bevorzugt gebildet wird. Für das Diastereomer 181 sind dagegen im NOESY-Spektrum keine entsprechenden Signale für die H1-H3 und H1-H4 Kopplung sichtbar.



Abbildung 101 Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von Verbindung 180

Da nun beide Diastereomere im NMR zugeordnet werden konnten, musste nur noch ein signifikantes Kriterium zur Bestimmung der Verhältnisse beider Diastereomere gefunden werden. Dazu bot sich im ¹H-NMR-Spektrum das Signal des Protons an Position 1 im Cyclopentanring an, da sowohl für **180** als auch **181** die entsprechenden Signale Basislinien-getrennt vorliegen und somit durch Integration sehr gut zu einander ins Verhältnis gesetzt werden können (siehe Abbildung 102).



Abbildung 102 Bestimmung des Produktverhältnisses von 180 zu 181 durch Integration der H1-Signale

Wie erwartet, handelt es sich bei dem Minderdiastereomer um das sterisch stärker gehinderte Derivat **181**. Das Verhältnis lag in ersten Probeversuchen bei 2:1 in nachfolgenden Versuchen wurden Verhältnisse von 4:1 festgestellt. Die Ausbeute lag lediglich bei ca. 32%, Dies ist vermutlich auf die kurzen Reaktionszeiten mit KMnO₄ zurückzuführen, da bei zu langer Einwirkung eine oxidative Spaltung der Ringdoppelbindung nicht ausgeschlossen werden kann. Es konnte teilweise noch Edukt reisoliert werden. Längere Reaktionszeiten führten aber nicht zwangsweise zu

einer Erhöhung der Ausbeute. In Tabelle 12 sind die Optimierungsversuche dieser Reaktions dargestellt.

	KMnO₄ [Äquiv.]	NaOH [Äquiv.]	Zeit [min]	Verhältnis 180:181	Ausbeute
1	1.0	1.0	5	4:1	32%
2	1.5	1.0	5	4:1	38%
3	1.5	1.5	5	4:1	37%
4	1.5	1.0	10	4:1	38%
5	1.5	1.0	15	4:1	42%
6	1.5	1.0	20	4:1	48%
7	1.5	1.0	30	3.8: 1	53%
8	1.5	1.0	60	4:1	42%
9	1.5	0.5	60	3.5:1	32%

Tabelle 12 Produktverhältnisse der cis-Hydroxylierung nach Reaktion mit KMnO4

Vielmehr konnten neben der oxidativen Spaltung noch Eliminierungsprodukte festgestellt werden, die die Ausbeute bei längerer Reaktionszeit weiter verringern. Die alkalische Umgebung, die bei der *cis*-Hydroxylierung mit KMnO₄ zur Spaltung des entstehenden Permangansäurediesters dient, begünstigt ebenso die Eliminierung der Methansulfonatgruppe unter Ausbildung einer Doppelbindung. So lag das Optimum für die *cis*-Dihydroxylierung mit KMnO₄ bei 30 min Reaktionszeit mit einer erreichten Ausbeute von 53% für ein Gemisch aus 180 und 181 im Verhältnis von 3.8.1. Um die zwei genannten Probleme der oxidativen Spaltung und der Eliminierung zu umgehen, wurde auf ein sehr viel milderes Reaktionssystem gewechselt, welches auf OsO4 aufbaut. Der Vorteil ist zum einen, dass der Osmatdiesterdiester schon durch H₂O/K₂CO₃ hydrolysiert wird und die Reaktion demnach nicht bei so hohen pH-Werten wie bei der NaOH-Variante abläuft und zum anderen findet durch OsO₄ keine Überoxidation statt. Des Weiteren kann diese Reaktion auch nur mit katalytischen Mengen des Oxidationsmittels durchgeführt werden. Im Vergleich zu den vorangegangenen Reaktionen mit KMnO₄ konnte sofort eine deutliche Steigerung der Ausbeuten bei ähnlichem Diastereomerenverhältnis erhalten werden (siehe Tabelle 13).

	$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$	Cooxidans	Cooxidans	Zeit	Verhältnis	Isolierte
_	[mol%]		[Äquiv.]		180:181	Ausbeute 180
1	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	12 h	4:1	44%
2	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	24 h	4:1	51%
3	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	36 h	5:1	58%
4	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	72 h	4.5:1	62%
5	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	7 d	5:1	61%
6	0.5	NMO	3.0	24 h	5:1	48%
7	0.5	NMO	3.0	48 h	5:1	54%
8	0.5	NMO	3.0	5 d	5:1	61%
9	0.5	NMO	3.0	7 d	5:1	58%

Tabelle 13 Produktverhältnisse der *cis*-Hydroxylierung nach Reaktion mit K₂OsO₄·2H₂O

Bei Verwendung der OsO₄-Variante konnte keine signifikante Bildung von unerwünschten Nebenprodukten festgestellt werden. Ganz im Gegenteil zeigten die ¹H-NMR-Spektren des Rohgemisches annähernd nur die gewünschten Produkte. Somit war das Reaktionssystem K₂OsO₄·2H₂O in H₂O/*t*-BuOH das System der Wahl. Jedoch waren relativ lange Reaktionszeiten nötig. Um eine maximale Ausbeute von annähernd 60% bei Produktverhältnissen von 5:1 zu erreichen (Tabelle 12, Eintrag 4,5,8, und 9). Die Art des Cooxidans machte dabei keinen nennenswerten Unterschied. Es sollte abschließend noch überprüft werden. ob das Diastereomerenverhältnis noch weiter verbessert werden kann. Dazu wurde auf das Prinzip der Ligandenbeschleunigung zurückgegriffen, welches im Fall von Sharpless AD-Mix bekanntlich außerordentliche Erfolge erzielt hat.^[182] Dabei handelt es sich um chirale Amine als Liganden, die das *in situ* gebildete OsO₄ komplexieren und dadurch die Hydroxylierung stark beschleunigen und gleichzeitig durch die vorgegebene Stereochemie die Stereoselektivität steuern. Kommerziell zugänglich sind dabei die sogenannten AD-Mix- α und AD-Mix- β , bei denen es sich um ein Gemisch aus 3 Äquiv. Kaliumhexacyanoferrat(III), 3.0 Äquiv. Kaliumcarbonat, 0.01 Äquiv. Ligand ((DHQ)₂PHAL oder (DHQD)₂PHAL) und 0.002 Äquiv. K₂OsO₄·2H₂O handelt, um damit ein Äquivalent Olefin dihydroxylieren zu können. Bei den Resten DHQ und DHQD handelt es sich um diastereomorphe Alkaloide, die sich vom Chinin bzw. Chinidin ableiten. Es sind je zwei DHQ bzw. DHQD an einen Phthalazingrundkörper gebunden und zusammen bilden sie den Liganden für die Sharpless Dihydroxylierung (siehe Abbildung 103).



Aufgrund dieser chiralen relativ sperrigen Liganden bildet sich nach Komplexierung des OsO₄ eine definierte Nische, in die das Olefin je nach Substituenten nur in einer bestimmen Orientierung hineinpasst und somit nach *cis*-Dihydroxylierung ein Vorzugsprodukt bildet.

In Tabelle 14 sind die Versuche mit Hilfe von unterschiedlichen AD-Mixen dargestellt. Es konnte zunächst eine deutliche Verkürzung der Reaktionsdauer von zuvor bis zu 7 d auf knapp 12 h festgestellt werden, während außerdem die Ausbeute noch deutlich gesteigert werden konnte.

		Methan-	K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O	Zeit	Verhältnis	Isolierte
		sulfonamid			180:181	Ausbeute 180
1	AD-Mix-α	-	-	16 h	3:1	63%
2	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	-	12 h	3:1	77%
3	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	Faktor 5	12 h	3:1	78%
4	AD-Mix-β	-	-	15 h	11:1	73%
5	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	-	12 h	11:1	82%
6	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	Faktor 5	12 h	11:1	81%

Tabelle 14Produktverhältnisse der *cis*-Hydroxylierung nach Reaktion mit AD-Mix- α/β

Die Diastereomerenverhältnisse lagen im Fall der Verwendung von AD-Mix- α mit 3:1 (Tabelle 14, Eintrag 1-3) unterhalb der zuvor gezeigten Reaktionen mit KMnO₄ oder K₂OsO₄. Dagegen konnte mit dem AD-Mix- β das Verhältnis drastisch auf 11:1 verbessert werden (Eintrag 4-6). Es handelt sich hierbei um einen klassischen match- bzw. mismatch-Fall, bei dem das bereits chirale Edukt (1*S*,2*R*)-2-

(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enylmethansulfonat **146** nur mit einem der beiden ebenfalls chiralen Liganden (DHQ bzw. DHQD) optimal zusammen passt. Die Zugabe von Methansulfonamid verbessert bei gleichbleibenen Produktverhältnissen die Ausbeute von (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-dihydroxycyclopentylmethansulfonat **180** um 9-14% (Eintrag 2 und 5). Der Zusatz der 5-fachen Menge von K₂OsO₄·2H₂O brachte keine weitere Verbesserung. Eventuell ist noch eine weitere Steigerung des Verhältnisses durch die Verwendung von (DHQ)₂PHAL bzw. (DHQD)₂PHAL ähnlichen Liganden wie z. B. (DHQD)₂AQN oder (DHQD)₂Pyr möglich, die an Stelle des Phthalazingrundkörpers andere Heterocyclen besitzen.

4.7.3 Synthese der carbocyclischen Riboseeinheiten für die MITSUNOBU-Kupplung

Nachdem das Diastereomer 180 in präparativ nützlichen Ausbeuten dargestellt werden konnte, sollte es für die folgenden Reaktionen mit einer passenden Alkoholfunktionen Schutzgruppe an den beiden versehen werden. Die eine solche Schutzgruppe ist, sowohl für die folgende Anforderungen an Eliminierung, als auch für die Hydroborierung, eine ausreichende Basenstabilität. Gerade für cis-Diole hat sich die Schützung über ein cyclisches Acetal etabliert, welches unter mild-sauren Bedingungen leicht wieder abgespalten werden kann, aber dennoch eine genügende Basenstabilität besitzt.



Abbildung 104 Mögliche Acetalfunktionalisierungen zum Schutz des gebildeten cis-Diol

Gängige Aldehyde und Ketone für die Bildung eines solchen cyclischen Acetals sind Benzaldehyd für eine sogenannte Benzylidenschützung, Formaldehyd für die Darstellung 185 und Aceton bzw. 2,2-Dimethoxypropan von für eine Isopropylidenschützung.^[183] Um den sterischen Einfluss bei den nachfolgenden Reaktionen möglichst gering zu halten, wurde nur die Synthese von (1S,2S,3S,4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-O-isopropylidylcyclopentyl-methansulfonat 179 und (3aS,4S,5S,6aR)-4-(Benzyloxymethyl)-tetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-5ylmethansulfonat **185** in Betracht gezogen. Das *Iso*propylidenacetal **179** wurde durch Umsetzung des Diols **180** mit 2,2-Dimethoxypropan in Aceton nach 4 h in 98%iger Ausbeute erhalten. Das entsprechende Derivat **185** ergab sich durch Reaktion des Diols **180** mit Dimethoxymethan und BF₃·Et₂O in Dichlormethan in 58% Ausbeute.^[184] Wie bereits in Kapitel 4.6.2 beschrieben, kann die Methansulfonatgruppe unter geeigneten Bedingungen unter Ausbildung einer Doppelbindung eliminiert werden. Wie bei der Darstellung von **142** sollte auch hier die Abgangsgruppe so eliminiert werden, dass das thermodynamisch ungünstigere Cyclopentenderivat **178** gebildet wird. Denn nur so steht für die Synthese von **189** durch Hydroborierung das richtige Ausgangsmaterial zur Verfügung.



Abbildung 105 Eliminierung der -OMs-Gruppe aus 179 und 185

Die Eliminierung wurde mit t-BuOK in DMF unter kurzer Wärmezufuhr mit hervorragenden Ausbeuten durchgeführt. Im Vergleich zur Eliminierung beim Cyclopentanolderivat (1R,2S,4S)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentylmethansulfonat 147 liegt hier die isolierte Ausbeute für 178 noch 10% höher. Dies ist vermutlich mit der freien OH-Gruppe in 147 zu erklären, die durch den Überschuss an *t*-BuOK deprotoniert werden kann und somit eventuell Nebenreaktionen eingehen kann, bzw. bei der Aufarbeitung im wässrigen Milieu als Kaliumsalz aus der Reaktionslösung entfernt wird und somit die Ausbeute verringert. Durch die Schützung der beiden Alkoholfunktionen in 180 ist eine solche Deprotonierung nicht möglich und die Ausbeute somit deutlich höher. Wie auch in Kapitel 4.6.2 konnte auch hier das thermodynamisch günstigere Nebenprodukt 187 isoliert werden, jedoch nur in geringem Umfang von 6%. Für **185** fiel kein isolierbares Nebenprodukt an. Durch die nachfolgende Umsetzung mit dem achiralen Boran 9-BBN kann wie auch in Kapitel 4.1 in Abbildung 21 durch Hydroborierung der Doppelbindung eine Hydroxyfunktion mit gewünschter Regioselektivität eingeführt werden. Durch nachfolgende MITSUNOBU-Inversion der OH-Gruppe ergeben sich so die



gewünschten Vorläufermoleküle für die konvergente Synthese carbocyclischer Ribonucleoside.

Abbildung 106 Darstellung von 189 und 190

Allerdings scheint dieses hochfunktionaliserte Cyclopentangerüst im Vergleich zu dem ähnlichen Vorläufer **39** durch den 2'-Substituenten sterisch sehr viel stärker beeinflusst zu sein, insbesondere für Reaktionen in der 1'-Position. Das zeigte sich bereits in der niedrigeren Ausbeute nach der Reaktion mit 9-BBN, wurde aber wesentlich deutlicher bei der MITSUNOBU-Inversion der 1'-OH-Gruppe. Was im Fall von (1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **39** noch annähernd quantitativ verlief, zeigte hier mit nur noch maximal 46% Ausbeute, dass die Reaktion stark eingeschränkt verläuft. Zukünftig kann diese Inversion eventuell mit den Erkenntnissen aus der Verwendung besserer MITSUNOBU-Reagenzien (siehe Kapitel 4.3.1) noch gesteigert werden.

4.7.4 Alternativer Syntheseweg für die carbocyclischen Riboseeinheiten zur MITSUNOBU-Kupplung

Um diese Probleme sowohl bei der 9-BBN- als auch der MITSUNOBU-Reaktion zu umgehen, kann Cyclopentanol **191** auch auf alternativem Weg dargestellt werden. Der Vorläufer **191** für die Darstellung der carbocyclischen L-Ribonucleoside lässt sich analog durch *cis*-Dihydroxylierung ausgehend vom Cyclopentenolderivat (1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** synthetisieren.



Abbildung 107 Darstellung des geschützten Diols 196

Sofern **135** über die in Kapitel 4.6.2 beschriebene Eliminierungsroute dargestellt wird, erhält man zunächst Cyclopentenol (1*S*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2enol **142** aus welchem dann nachfolgend durch eine klassische MITSUNOBU-Reaktion das invertierte Cyclopentenolderivat **135** erhalten wird. Ohne Verseifung des bei der MITSUNOBU-Inversion dargestellten Benzoesäureesters kann der benzoylgeschützte Vorläufer **193** für die *cis*-Dihydroxylierung direkt isoliert werden. Im Fall der Synthese von **135** über die Cuprat-vermittelte Alkylierung (siehe Kapitel 4.6.4) muss die Hydroxy-Funktion noch mit Benzoylchlorid funktionalisiert werden, um das entsprechende Derivat zur weiteren *cis*-Dihydroxylierung darzustellen. Die Synthese eines solchen Esters wird mit Benzoylchlorid in Anwesenheit von Pyridin nahezu quantitativ in einer Ausbeute von 96% durchgeführt.

Durch den Einsatz eines solchen enantiomerenreinen Cycloalkens wie **193** kommt es bei der asymmetrischen Dihydroxylierung durch match- und mismatch-Paarungen zu der Bildung der beiden Diastereomere 194 und 195 in unterschiedlichen Verhältnissen je nach Reaktionsbedingungen. Wie schon an den zuvor untersuchten *cis*-Dihydroxylierungen am Cycloalken (1S,2S,3S,4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4dihydroxycyclopentylmethansulfonat 180 zeigte sich auch hier, dass eine Reaktion mit dem kostengünstigen Reaktionssystem KMnO₄/NaOH durch Substratkontrolle zu einem bevorzugten Diastereomer führt, aber jedoch aufgrund zahlreicher Nebenreaktionen nur zu einer relativ geringen Ausbeute von 22-28% führt. Im Vergleich zu den Reaktionsergebnissen aus Tabelle 12 ist zu erkennen, dass die Tendenzen Ausbeute Diastereomerenverhältnisse weitgehend der und übereinstimmen (vgl. Tabelle 12 mit Tabelle 15). Es wird aber deutlich, dass in

diesem Fall die Verhältnisse deutlich zu Gunsten des Minderdiastereomers **195** verschoben sind.

	KMnO ₄ [Äquiv.]	NaOH [Äquiv.]	Zeit [min]	Verhältnis 194:195	Ausbeute
1	1.5	1.0	5	2:1	22%
2	1.5	1.0	10	2:1	24%
3	1.5	1.0	15	2:1	25%
4	1.5	1.0	20	1.5:1	24%
5	1.5	1.0	30	1.5:1	28%
6	1.5	1.0	60	1.5:1	23%

Tabelle 15 Produktverhältnisse der cis-Hydroxylierung nach Reaktion mit KMnO4

Die genauen Konfigurationen der OH-Gruppen am Cyclopentangrundgerüst in den beiden Diastereomeren **194** und **195** konnten erfolgreich mit Hilfe von NOE-NMR-Experimenten wie schon zuvor aufgeklärt werden.

So wurde das Überschussdiastereomer als das Wunschisomer (1R,2S,3S,4S)-1-Benzoyl-4-(benzyloxymethyl)-2,3-dihydroxycyclopentan 194 identifiziert. Mit den optimierten Ergebnissen für eine asymmetrische cis-Dihydroxylierung nach Sharpless bei der zuvor durchgeführten Darstellung von 146 konnten auch hier tendenziell ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Lediglich die Diastereomerenverhältnisse fielen wie auch schon bei den Ergebnissen in Tabelle 15 etwas schlechter aus. Zuvor wurde bereits bei der Darstellung von 146 festgestellt, dass der sterische Einfluss der Substituenten am Cyclopentangerüst die unterschiedliche Bildung der einzelnen Diastereomere bedingt. In dem Cycloalken **146** schien jedoch in erster Linie die Benzyloxymethylgruppe in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung durch ihre sterische Abschirmung die Entstehung Minderdiastereomers 181 zu verhindern. Hier hingegen scheint die des benzoylfunktionalisierte Hydroxyfunktion an C1-Position ebenfalls einen nicht zu unterschätzenden sterischen Einfluss auf die cis-Dihydroxylierung zu haben. So wird wohl durch eine leichte Abschirmung von der Rückseite des Moleküls die zuvor noch begünstige Bildung des gewünschten Diastereomers behindert. So entstehen hier lediglich Verhältnisse von maximal 4.2:1, was im besten Fall zu Maximalausbeuten von 68% für das Hauptdiastereomer 194 führte.

		Methan-	K ₃ Fe(CN) ₆	Zeit	Verhältnis	Isolierte
		sulfonamid			194: 195	Ausbeute 194
1	AD-Mix-α	-	-	15 h	4:1	52%
2	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	-	12 h	4.2:1	68%
3	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	Faktor 5	13 h	4:1	66%
4	AD-Mix-β	-	-	15 h	2:1	61%
5	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	-	14 h	2:1	68%
6	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	Faktor 5	14 h	2:1	66%

Tabelle 16 Produktverhältnisse der *cis*-Hydroxylierung nach Sharpless mit AD-Mix- α/β

Nach quantitativer Blockierung des generierten *cis*-Diols durch Ausbildung eines Isopropylidenacetals und nachfolgender basischer Benzoylesterspaltung konnte auch auf dieser Route das Vorläufermolekül 191 für die Synthese carbocyclischer Ribonucleoside erfolgreich synthetisiert werden. Der NMR-spektroskopische Vergleich von 191 aus dieser und 191 aus der zuvor durchgeführten Syntheseroute Übereinstimmung identische Verbindungen, die zeigte zwei womit der Konfigurationen an den einzelnen Stereozentren trotz unterschiedlicher Darstellungswege bewiesen ist. Im Vergleich liegen die beiden Wege mit / Stufen (Weg 1) und 6 Stufen (Weg 2) mit je 7% Gesamtausbeute auf einem Niveau, jedoch sollte der Weg 2 wegen seines synthetisch leichteren Zugans in Zukunft bevorzugt gewählt werden.



Abbildung 108 Überprüfung der Konfiguration von 191 durch unterschiedliche Syntheserouten Anfangs war bei der Umsetzung von 178 mit 9-BBN zum entsprechenden Cyclopentanolderivat 189 nicht direkt geklärt, mit welcher Regio- und Stereoselektivität die Hydroborierung stattfindet. Basierend auf der analogen Reaktion vom Cyclopenten 38 mit diversen Hydroborierungsreagenzien (siehe Kapitel 4.1, Tabelle 3) bei der die Vorzugsprodukte 39 und 40 ausgemacht konnten werden, wurden hier zunächst die gleichen Vorzugsprodukte erwartet (siehe Abbildung 109).



a) 9-BBN, THF, 12 h, 3N NaOH, H₂O₂, 0 °C

Abbildung 109 Postulierte Regioselektivität der Hydroborierung von 178 durch 9-BBN

Es wurde postuliert, dass auch hier 9-BBN als sterisch anspruchsvolles Reagenz hauptsächlich an der leichter zugänglichen Position 3 im Cycloalkenderivat **178** von der Vorderseite angreift und somit zum Cyclopentanol 189 führt. Als Nebenprodukt wurde das entsprechende Produkt erwartet, welches durch einen Rückseitenangriff durch 9-BBN auf Position C4 entsteht (**197**). Nach erfolgreicher Reaktion konnten die erhaltenen Produkte zwar isoliert werden, iedoch war eine eindeutige Charakterisierung nicht möglich. Weder durch die Zuhilfenahme zweidimensionaler NMR-Spektroskopie wie z.B. HMBC noch durch die Untersuchung der räumlichen Kopplungen konnte die Position der gebildeten OH-Gruppe genau zugeordnet werden.

Da im Cyclopentenol (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** die Konfiguration der Hydroxyfunktion exakt festgelegt ist, wurde dieses Derivat wie zuvor beschrieben zunächst benzoylfunktionalisiert, unter Sharpless-Bedingungen *cis*-dihydroxyliert und dann ins Isopropylidenacetal überführt. Nach Verseifung der Benzoylestergruppe konnte so ein Cyclopentanolderivat **191** erhalten werden, in dem sowohl die Konfiguration der OH-Gruppe, als auch die Konfigurationen der aus der *cis*-Dihydroxylierung resultierenden Hydroxyfunktionen eindeutig festgelegt ist. So konnte die Regioselektivität bei der Hydroborierung von **178** bestätigt werden.

4.7.5 Carbocyclische Pentosen

Die Cyclopentanolderivate **189**, **191** und **195** sind funktionalisierte carbocyclische Analoga der natürlichen L-Pentosen Ribose **198** und Lyxose **199**. Somit sind beide zuvor beschriebenen Synthesemethoden exzellente Wege um carbocyclische Derivate dieser Pentosen darzustellen. Dabei können auch selektiv die α - oder β -Anomere dargestellt werden.



Carbocyclische Analoga von Pentosen und Hexosen, oft als carba-Zucker benannt, sind strukturelle Motive, welche in einer Vielzahl von biologisch aktiven Molekülen wiederzufinden sind. Neben ihrem Auftauchen als Glycon in Nucleosiden (siehe Kenntnisstand Kapitel 2.5.2) gibt es auch carba-Zucker als Bestandteil von Oligosacchariden, die so als effiziente Glycosyltransferase-Inhibitoren wirken können.^[185] Es besteht ein allgemeines Interesse an diesen *carba*-Zuckern, da mit deren Hilfe wichtige Fragen der Biosynthese von z. B. Aristeromycin 14 aufgeklärt werden können. Bereits bekannte synthetische Untersuchungen zur Darstellung von carba-Pentosen behandeln die Umwandlung von natürlichen Zuckern, die tragen,[186-188] Stereochemie Hydroxylgruppen in vordefinierter oder Norbornenderivaten.[189-191] Fragmentierungsreaktionen von Eine äußerst interessante Methode stellt eine kürzlich von GOSH et al. veröffentliche Syntheseroute dar, die es ermöglicht je nach Wahl der Reaktionsbedingungen aus einem günstigen Vorläufermolekül sowohl carbocyclische Pentosen als auch Hexosen zu generieren.^[192] Die Methode ist ebenfalls äußerst flexibel, was den

Zugang zu der D- bzw. L-Serie der *carba*-Zucker betrifft. Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Syntheserouten 1 und 2, welche im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurden, bieten GOSH et al. mit der Möglichkeit auch carbocyclische Hexosen darzustellen eine deutlich höhere Flexibilität. Jedoch sind 14 Stufen nötig, um mit einer Gesamtausbeute von 7.3% die carbocyclische β -L-Ribofuranose **201** zu erhalten. Für die carbocyclische α -D-Ribofuranose **D-200** müssen sogar 19 Stufen für eine zu erreichende Gesamtausbeute von 2.4% durchgeführt werden.

GOSH et al.



19 Stufen 2.4% Gesamtausbeute Abbildung 111 Darstellung carbocyclischer Pentosen nach GOSH

Sehr viel einfacher ist in der Theorie der Zugang über die zuvor beschriebenen Syntheserouten 1 und 2. Ausgehend vom Cyclopentadien **22** kann über Route 1 in nur 7 Stufen carbocyclische Ribofuranose **201** dargestellt werden. Hierbei ist es äußerst wichtig zu erwähnen, dass ausgehend vom enantiomerenreinen Cyclopenten **24** je nach der Wahl von Route 1 oder 2 die Möglichkeit besteht, entweder Zugang zu den D- oder L-Serien der *carba*-Zucker zu erhalten (siehe Abbildung 112).



Abbildung 112 Zugang zu den D- oder L-Serien der carba-Zucker ausgehend von 146

Ein weiterer Nachteil der Synthese von GOSH ist die fehlende Möglichkeit, die gegebene Syntheseroute zur Darstellung von carbocyclischen Nucleosidderivaten zu verwenden. Dies wäre nur zu erreichen, wenn auf bestimmten Stufen eine mühselige Umschützung vorgenommen wird. Die hier vorgestellten Synthesen der funktionalisierten carbocyclischen Ribofuranosen wurden dagegen explizit für einen konvergenten Syntheseansatz zur Darstellung carbocyclischer Ribonucleoside entwickelt. Eine andere substratabhängige Dihydroxylierungsmethode von Cyclopentenderivaten wurde kürzlich von MILLER und Mitarbeitern vorgestellt.^[193] Allerdings können mit dieser Methode lediglich sogenannte carbocyclische Nornucleoside dargestellt werden. Dabei handelt es sich um Nucleoside, die an Stelle der 5'-Hydroxymethylengruppe nur eine Hydroxyfunktion tragen.

4.7.6 Synthese von L-*carba*-Ribothymidin 33

Ausgehend von der geschützten carbocyclischen L-α-Ribose **191** konnte durch Reaktion mit *N*3-Benzoylthymin **35** nach MITSUNOBU-Protokoll das 5'-*O*benzylgeschützte L-*carba*-Ribothymidin **204** isoliert werden. Die Reaktion verläuft unter Verlust der Isopropyliden-Schutzgruppe mit einer Gesamtausbeute von 33%. Vermutlich kommt es auch in diesem Fall zu einem negativen Einfluss des 2'-Substituenten auf die Kupplungsreaktion an der C-1'-Position.



Abbildung 113 Darstellung von 5'-O-Benzyl-L-*carba*-Ribothymidin 204

Alternativ konnte das geschützte L-*carba*-d4T **138** nach *cis*-Dihydroxylierung in das entsprechende Ribo-Derivat **204** umgewandelt werden. Dabei wurde 5'-O-Benzyl-L*carba*-d4T **138** mit AD-Mix- α mit einer Ausbeute von 56% in 12 h dihydroxyliert. Nach wesentlich längerer Reaktionsdauer von 5 d konnte die gleiche Reaktion nur mit K₂OsO₄ mit einer Ausbeute von 52% durchgeführt werden. Trotz sterischer Hinderung ist als Nebenprodukt auch noch ein Dihydroxylierungsisomer denkbar, aber aufgrund der relativ kleinen Reaktionsansätze konnte in beiden Fällen kein *Lyxo*-Analogon gefunden werden. Die hydrogenolytische Abspaltung der 5'-Benzylgruppe verlief in 82% Ausbeute.

So konnten hier sehr erfolgreich gleich zwei konvergente Synthesewege zur Darstelllung carbocylischer L-Ribofuranoside etabliert werden, die **33** ausgehend von Cyclopentadien mit einer Gesamtausbeute von 6% über 8 Stufen (Weg 1) bzw. 13% über 5 Stufen (Weg 2) erhalten. Da es sich in diesen Beispielen um die erstmalige Darstellung nach einer solchen Synthesestrategien, gibt es besonders für den Weg 1, basierend auf **191**, noch Optimierungsbedarf.

Im Vergleich dazu, gibt es nur eine weitere literaturbekannte Synthese von CHU aus dem Jahre 1999, welche ausgehend von D-Ribose in einer linearen Synthese über 10 Stufen L-*carba*-Ribothymidin **33** in 11% Gesamtausbeute aufbaut.^[194]

4.8. Versuch der Darstellung von *carba*-L-FMAU 205

Im Rahmen dieser Arbeit sollte neben der Untersuchung geeigneter Synthesemethoden für die Darstellung carbocyclischer 2'-Desoxynucleosidanaloga, carbocyclischer 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxynucleosidanaloga (d4-Nucleosidanaloga) und carbocyclischer Ribonucleosidanaloga auch noch weitere Wege zur Synthese von carbocyclischen 2'-modifizierten-Nucleosidanaloga entwickelt werden. Zu solchen synthetisch anspruchsvollen Zielmolekülen zählen z. B. das 2'-fluorierte Analogon *carba*-2'-Fluoro-5-methyl- β -L-arabino-furanosyluracil (*carba*-L-FMAU) **205**, welches sich direkt von dem anti-HBV Wirkstoff L-FMAU 4 ableitet oder das 2'-methylierte Ribonucleosidanalogon *carba*-2'-C-Methyladenosin **207**, welches strukturell an anti-HCV aktive Wirkstoffe wie 2'-C-Methyladenosin 206 angelehnt ist.[195]



2'-Fluoro-5-methyl-L-arabino-furanosyluracil

L-FMAU 4

OH

C

HN







carba-2'-C-Methyladenosin 207



OH

Abbildung 114 Beispiele für 2'-modifizierte Nucleosidanaloga

Es sind aber auch eher einfachere carbocyclische Arabinosylderivate denkbar, von denen diverse Beispiele als Arabinofuranosylanaloga aus der *anti*-Tumor-Therapie bekannt sind.

Die Schwierigkeit der Synthese solcher carbocyclischer Nucleosidanaloga liegt in dem Aufbau der benötigten Stereozentren am Cyclopentangrundgerüst. In den vorangegangenen Kapiteln ist dieses Problem bereits bei der Darstellung von geeigneten Vorläufern für die konvergente Synthese von carbocyclischen Ribonucleosiden besonders deutlich geworden.

Es gibt nur wenige vergleichbare Syntheserouten in der Literatur. Bereits 1987 zeigte BORTHWICK ein lineares Synthesekonzept zur Darstellung von *carba*-FMAU.^[196,197] Der Nachteil besteht aber zum einen in der eingeschränkten Flexibiltät der Route zum anderen wurde das Zielmolekül racemisch dargestellt, was die Interpretation der festgestellten *anti*-HSV Daten erschwert. Weitere Synthesen sind für **205** nicht bekannt.

4.8.1 Synthese 2'-modifizierter carbocyclischer Nucleoside durch Epoxidöffnung

Um ein großes Maß an Flexibilität zu gewährleisten ist auch hier ein konvergenter Syntheseansatz von Vorteil, da durch Kupplung verschiedener Heterocyclen, wie Pyrimidinen oder Purinen an einen entsprechenden Vorläufer zahlreiche Zielmoleküle entwickelt werden können. Dagegen ist aber auch ein linearer Syntheseweg möglich, bei dem durch Post-MITSUNOBU-Modifikation die Substituenten in gewünschter Konfiguration eingeführt werden.



Abbildung 115 Konvergenter Syntheseansatz zur Darstellung von carba-L-FMAU 205

In Abbildung 115 und Abbildung 116 ist dies für das Einführen eines Fluoratoms in der 2'-Position gezeigt. Als passendes Syntheseintermediat soll hier ein Epoxid

Anwendung finden, welches bekanntermaßen leicht durch eine Vielzahl von Nucelophilen geöffnet werden kann, um so *anti*-ständig zur gebildeten OH-Gruppe einen entsprechenden Substituenten einzuführen.

Bei einem konvergenten Syntheseansatz wird zunächst ein substituiertes Cyclopentanolderivat **208** dargestellt, welches bereits alle vier gewünschten Stereozentren in entsprechender Konfiguration beinhaltet, um dann durch eine etablierte MITSUNOBU-Reaktion das Nucleosidanalogon zu erhalten. Dabei dient ein zuvor synthetisiertes Epoxid (1S,2R,4S,5R)-2-Benzoyl-4-benzyloxymethyl-6oxabicyclo[3.1.0]hexan **209**, welches einfach aus dem Cyclopentenderivat (1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enylbenzoat **193** erhalten werden kann, als Vorläufer.



Abbildung 116 Linearer Syntheseansatz zur Darstellung von carba-L-FMAU 205

Im Fall eines linearen Synthesewegs findet die Einführung und nötige Konfiguration der 2'- und 3'-Substituenten erst nach der MITSUNOBU-Reaktion statt. In dieser Arbeit soll ausgehend vom 5'-O-Bn-geschützten carbocyclischen d4T **138** über eine entsprechende Epoxidstufe **210** durch Ringöffnung des bicyclischen Systems mit einem passenden Fluor-Nucleophil das Nucleosid **205** erhalten werden.



Abbildung 117 Mögliche Glyconkonfigurationen durch Epoxidöffnung

Es sind je nach Konfiguration des epoxidierten Nucleosids unterschiedliche Produkte denkbar. So können durch Angriff des Nucleophils Nucleosidanaloga in der *xylo*bzw. in der *arabino*-Form gebildet werden (siehe Abbildung 117). Ausgehend vom *anti*-Epoxid *anti*-210, kann unter anderem das Zielmolekül *carba*-L-FMAU 205 gebildet werden, welches formal eine Arabinose-Konfiguration besitzt. Über das entsprechende *syn*-Epoxid *syn*-210 ist die Bildung des gewünschten Produktes nicht möglich, jedoch sind so interessante Strukturisomere darstellbar.

4.8.1.1. Lineare Synthesestrategie zur Darstellung 2'-modifizierter carbocyclischer Nucleosidanaloga

Zunächst sollte hier die lineare Synthesestrategie verfolgt werden, da bereits die Synthese der carbocyclischen d4-Nucleoside erprobt war. Dazu sollte die Doppelbindung des carbocyclischen 5'-*O*-Benzyl-d4Ts **138** stereoselektiv epoxidiert werden, um dann das entstandene bicyclische Nucleosidderivat nucleophil zu öffnen. Problematisch bei dieser Synthesestrategie ist allerdings die literaturbeschriebene intramolekulare Ringöffnung von *syn*-epoxidierten Pyrimidinnucleosiden.^[198] Durch die mögliche Amin-Imin-Tautomerie ist es möglich, dass das *O*²-Atom nahezu irreversibel das Epoxidsystem öffnet. So ist eine Isolierung von *anti-***210** vermutlich nicht möglich.



Abbildung 118 Intramolekulare Epoxidöffnung

Diese ungewünschte Nebenreaktion kann unterdrückt werden, indem durch Funktionalisierung der *N*3-Position eine Tautomerie verhindert wird und somit kein intramolekularer Angriff des *O*²-Atoms auf das Epoxid möglich ist. Da im Syntheseverlauf für die Darstellung von *carba*-d4T **30** ohnehin *N*3-Benzoylthymin **35** im Kupplungsschritt verwendet wird, lag es nahe, auf die Verseifung des Benzoylesters nach der MITSUNOBU-Reaktion zu verzichten und so ein tautomerieinhibiertes System **211** für die folgende Epoxidstufe zu erhalten. Wider Erwarten ließ sich jedoch *N*3-Benzoyl-5'-*O*-benzyl-*carba*-d4T **211** nicht isolieren.



Abbildung 119 Darstellung von 212

Die Abtrennung des Produktes von den verwendeten MITSUNOBU-Reagenzien ließ sich aufgrund ähnlicher Polaritäten nicht verwirklichen. So wurde versucht, durch direkte Reaktion des Gemisches mit *m*-CPBA das entsprechende Epoxid **212** zu

generieren, aber erneut war eine Reinigung aus zuvor genannten Gründen nicht möglich.

4.8.1.2. Konvergente Synthesestrategie zur Darstellung 2'-modifizierter carbocyclischer Nucleosidanaloga

Um die oben beschriebene Problematik zu umgehen, sollte statt des linearen Synthesewegs die bereits beschriebene konvergente Synthesestrategie zum Einsatz kommen. Als Startmaterial diente hierbei Cyclopentenol **135**, welches selektiv mit *m*-CPBA in das *syn*-Epoxid *syn-***217** umgewandelt wird.

Nach HENBEST und WILSON bildet sich bei der Epoxidierung eines cyclischen Allylalkohols mit Persäure bevorzugt das *syn*-Produkt bezüglich der Hydroxyl-Gruppe, da die OH-Gruppe die Persäure durch Koordination von ihrer Seite her an die Doppelbindung heranführt.^[199] Diese Art der Steuerung der Reaktion ist auch als Henbest Regel bekannt. CROTTI und Mitarbeiter untersuchten die Epoxidierung von (*R*)-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-en **213** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA). Sie fanden ein Produktverhältnis von 73:27 *syn*-214 zu *anti*-214.^[200] Auch hier scheint durch eine Koordination des Benzyloxy-O-Atoms eine Bevorzugung für das entsprechende *syn*-Produkt vorzuliegen.



Abbildung 120 Epoxidierung von (R)-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-en 213 mit m-CPBA

Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass im Fall einer Acetatgruppe statt der Hydroxy-Funktion die Reaktion mit deutlich geringerer Selektivität verläuft. Es wird ein Verhältnis von 57:43 *syn-*216 zu *anti-*216 erhalten.^[200]



Abbildung 121 Epoxidierung von (R)-Cyclopent-2-enylacetat 215 mit m-CPBA

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde zunächst Cyclopentenol (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** direkt zur Epoxidierung eingesetzt. Trotz vorhandener Benzyloxymethylgruppe führte die Reaktion ausschließlich zum *syn*-Produkt **217** mit einer Ausbeute von 73%.





Da nachfolgend, das *syn*-Epoxid mit Benzoylchlorid quantitativ in den geschützten Ester *syn-209* überführt wurde, lag es nahe zu überprüfen, zu welchen *syn/anti*-Verhältnissen die Epoxidierung nach vorheriger Benzoylfunktionalisierung von **135** führt.





Die beobachteten Ergebnisse bestätigten die Arbeiten von CROTTI und Mitarbeitern an dem acetylierten Cyclopentenol. Auch hier kam es zu einem Gemisch aus *syn*und *anti*-Produkt. Da diese beiden Strukturisomere nicht voneinander isoliert werden konnten, wurde versucht das *syn/anti*-Verhältnis aus dem ¹H-NMR-Spektrum zu bestimmen. Dabei zeigte sich eine relativ ausgeprägte Instabilität des (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzoyl-4-benzyloxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan *anti*-209 in CDCl₃, weshalb keine genaues Verhältnis ermittelt werden konnte.



Abbildung 124 Verfolgung der Hydrolyse von anti-209 durch ¹H-NMR-Spektroskopie In Abbildung 124 ist deutlich die Abnahme der Signale der beiden Brückenkopfprotonen von anti-209 zu erkennen. Das syn-Isomer (1R,2R,4S,5S)-2-Benzoyl-4-benzyloxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]-hexan syn-209 hingegen erwies sich als deutlich stabiler. Nach genauer Analyse wurde diese Zersetzungsreaktion als Hydrolyse identifiziert, bei der ein Cyclopentandiol in arabino-Konfiguration entsteht.



Abbildung 125 Hydrolyse der Epoxide syn-209 und anti-209

Nach einem Zeitraum von 14 Tagen war das *anti*-Isomer **anti-209** komplett hydrolysiert, während die Menge des *syn*-Isomers **syn-209** noch unverändert vorhanden war.

4.8.1.3. Versuche zur Epoxidöffnung von syn-209

Mit dem Epoxid **syn-209** wurden Versuche zur Epoxidöffnung mit verschiedenen Nucleophilen durchgeführt. Es sollten dabei Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter welchen der Angriff des Nucleophils möglichst selektiv am C1-Ringatom stattfindet (Weg a), um so später die korrekt konfigurierten Vorläufer für die Darstellung von *carba-*L-FMAU **205** zu erhalten.



Abbildung 126 Regioselektivität bei der Epoxidöffnung von syn-209

CROTTI und Mitarbeiter untersuchten bei Epoxidöffnungsreaktionen die Regioselektivität mit unterschiedlichen Nucleophilen an den Molekülen anti-214 und syn-216.^[200] Für die Reaktion von anti-214 wurde eine Präferenz für die C1 beschrieben. Diese Epoxidöffnung an wird durch den induktiven elektronenziehenden Effekt und die sterische Abschirmung des C5 durch die Benzyloxymethylgruppe begründet.



Abbildung 127 Einfluss unterschiedlicher Substituenten auf die Regioselektivität bei einer Epoxidöffnung

Epoxidöffnungen an *syn-216* führten bevorzugt zum C5-Produkt. Dies kann ebenfalls durch den induktiven elektronenziehenden Effekt der Acetylgruppe begründet werden. Ist bei den Reaktionen mit dem Epoxid *syn-216* ein Metallsalz in der Reaktionslösung vorhanden, so wird das Verhältnis C5- zu C1-Produkt durch die Komplexierung des Metallions von der Acetyl- und der Epoxidgruppe erhöht.



Abbildung 128 Einfluss von Metallen auf die Regeioselektivität bei einer Epoxidöffnung

In der Literatur sind diverse Möglichkeiten für eine Öffnung von Epoxiden zu Fluoralkoholen beschrieben. Eine Methode ist die Verwendung von BF₃•OEt₂, welches zum einen als Fluorierungsreagenz und gleichzeitig auch als aktivierende Lewissäure, welche das Epoxid destabilisiert, dienen kann.^[201] Die folgende Tabelle zeigt, dass die Literaturbedingungen in dem Fall des Epoxids syn-209 nicht zur Öffnung geführt haben. Aus diesem Grund wurden die Reaktionsbedingungen nach und nach verschärft, wie die Einträge 2-4 zeigen. Dazu wurde die bereits angesetzte Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Als durch dünnschichtchromatographische Überprüfung nach wenigen Stunden noch kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde die Reaktionszeit ohne Erfolg auf bis zu 7 Tage verlängert. Nun wurden zusätzlich weitere Fluorierungsreagenzien zugeführt. Diethylaminoschwefeltrifluorid dient generell als Fluorierungsmittel zur Substitution von OH-Gruppen, kann aber auch als harsches Reagenz zur Fluorierung von Epoxiden eingesetzt werden.^[202] Aber auch so gab es selbst bei 10 Tagen Reaktionsdauer bei Raumtemperatur keinen nenneswerten Umsatz, obwohl BF₃•OEt₂ als möglicher Aktivator nach wie vor anwesend war. Auch die nachträgliche Zugabe von Kaliumfluorid ergab keine vielversprechenden Ergebnisse. Keine der gewählten Bedingungen hat durch Öffnung des Eduktes zu einem Fluoralkohol geführt.

	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	4 Äquiv. BF₃·OEt₂	Diethylether, 0 °C, 1 h	keine Umsetzung
2		rt, 7 d	keine Umsetzung
3	+ DAST	rt, 10 d	keine Öffnung durch F⁻
4	+ KF	Rückfluss in Dioxan, 4 d	keine Öffnung durch F

Tabelle 17 Versuch der Epoxidöffnung von syn-209 durch Fluorierungsreagenzien

Aus diesem Grund wurden abgewandelte Methoden unter der Verwendung weiterer Fluorierungsmittel erprobt. Hierbei stellt die Benutzung von Triethylamintrihydrofluorid (TEA·3HF) eine gängige Variante dar. Auch mit diesem Reagenz sind in der Literatur erfolgreiche Epoxidöffnungsreationen beschrieben. Diese sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

ReagenzienBedingungenErgebnis10.6 Äquiv. TEA·3HFMikrowelle, 2 minkeine Umsetzung2+ BF₃·OEt₂Mikrowelle, mehrmals
10 min bei 150 Wkeine Öffnung durch F⁻

Tabelle 18 Versuch der Epoxidöffnung von syn-209 durch Fluorierungsreagenzien in der Mikrowelle

In der Literatur ist eine mikrowellenvermittelte Reaktion beschrieben, die lösungsmittelfrei in kurzen Reaktionszeiten vom Epoxid zum gewünschten Fluoralkohol führt.^[203] Da aufgrund mangelnder experimenteller Angaben Reaktionsbeschreibung keine genauen zu Leistungsund Temperaturprogrammen gemacht wurden, wurde hier die Reaktion zunächst für zwei Minuten bei 150 W mit einer Maximaltemperatur von 100 °C durchgeführt (Tabelle 18, Eintrag 1). Dieser Schritt wurde wegen nicht vorhandenem Umsatz mehrfach wiederholt. Schließlich wurde entschieden, BF₃·OEt₂ als Aktivator zuzugeben und die Reaktion in 10 Minuten Intervallen zu wiederholen (Eintrag 2). Jedoch konnte auch so keine Bildung des gewünschten Produkts festgestellt werden. Es fanden sich zwar Spuren eines Hydrolyseproduktes, dennoch konnte das Edukt nahezu komplett reisoliert werden.

	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	4 Äquiv. TEA·3HF	100 °C, 20 h	keine Umsetzung
2		Rückfluss in Pyridin, 3 d	keine Umsetzung
3	+ BF ₃ ·OEt ₂	Rückfluss in Pyridin, 2 d	keine Umsetzung

 Tabelle 19
 Versuch der Epoxidöffnung von syn-209
 durch Fluorierungsreagenzien

Alternativ wurde oben genannte Reaktion mit vier Äquivalenten Triethylamintrihydrofluorid unter Rückfluss für 20 h Stunden durchgeführt (Tabelle 19, Eintrag 1).^[204] Auch hier wurde wieder eine aktivierende Wirkung durch die Zugabe von $BF_3 \cdot OEt_2$ erhofft. Wobei es jedoch auch in diesem Fall lediglich zu der Rückgewinnung des Epoxides reichte. Gleiches wurde bei der Verwendung von Pyridin·HF als Fluorierungsareagenz beobachtet. Es gab keinen Umsatz und das Edukt konnte komplett zurückgewonnen werden.

Da es nach und nach nicht wirklich vielversprechend schien, noch weitere Fluorierungsmethoden erfolglos auszuprobieren, wurde versucht, das Epoxid mit Methylierungsreagenzien zu öffnen, um so Vorläufermoleküle für die Synthese von 2'-Methyl-Nucleosiden zu schaffen und eine mögliche Epoxidöffnung zu erzwingen. Als Methylierungsreagenzien wurden Trimethylaluminium und in einem zweiten Ansatz frisch dargestelltes Dimethyllithiumcuprat eingesetzt. Beide Reagenzien konnten keine Öffnung des Epoxids bewirken (Tabelle 20).

	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	2 Äquiv. AlMe ₃	Hexan, 1 h 0 °C, 48 h RT	keine Umsetzung
2	+ 2 Äquiv. AlMe ₃	14 d RT	keine Umsetzung
3	3 Äquiv. Me₂CuLi	Et ₂ O, 30 min, –15 °C, 2 h. 0 °C	keine Umsetzung
4		8 d, rt	keine Umsetzung

 Tabelle 20 Versuch der Epoxidöffnung von syn-209 durch Methylierungsreagenzien^[200]

Die einzig erfolgreiche Öffnung des Epoxides **syn-209** konnte mit Benzylalkohol erreicht werden. Das Epoxid **syn-209** wurde bei -20 °C bis Raumtemperatur mit zwei Äquivalenten Benzylalkohol und einem Äquivalent BF₃•OEt₂ gerührt.^[205] Es konnte (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-2-hydroxycyclopentylbenzoat **218** in einer Ausbeute von 30% erhalten werden.



Abbildung 129 Epoxidöffnung von syn-209 durch Benzylalkohol

Aufgrund der Komplexierung der Lewissäure BF_3 durch die Benzoylgruppe und die Epoxidfunktion wird die O6-C5-Bindung geschwächt. Zusätzlich führt der elektronenziehende induktive Effekt, den die Benzoylgruppe ausübt, bevorzugt zur Bildung des C5-Produktes, welches die *xylo*-Konfiguration aufweist.

4.8.2 Alternative Synthese 2'-modifizierter carbocyclischer Nucleoside

Da das Epoxid *syn-209* sich nicht durch geeignete Nucleophile öffnen ließ, wurde ein weiterer Syntheseansatz erprobt. Alternativ wurde versucht, die 2'-fluorierten carbocyclischen Nucleoside über die Verwendung der dihydroxylierten Vorstufen zu synthetisieren. Auch hier gibt es zwei Möglichkeiten; den konvergenten und den linearen Syntheseansatz.



Abbildung 130 Konvergenter Syntheseansatz zur Darstellung von carba-L-FMAU 205

Für die konvergente Synthesestrategie soll aus dem dihydroxylierten Cyclopentanol **194** über diverse Funktionalisierungen ein fluorierter Vorläufer erhalten werden, welcher nach Benzoylesterspaltung für eine MITSUNOBU-Kupplung mit entsprechenden Nucleobasen zur Verfügung steht (Abbildung 130).



193

Abbildung 131 Linearer Syntheseansatz zur Darstellung von *carba*-L-FMAU 205

Beim linearen Ansatz soll durch Modifikation am Glycon eines carbocyclischen Ribonucleosids der Zugang zu solchen 2'-modifizierten Nucleosiden erreicht werden (Abbildung 131).

Als Startmolekül dient bei der konvergenten Synthese das bereits zuvor dargestellte dihydroxylierte Cyclopentanderivat **194**, welches aus dem benzoylierten Cyclopentenolester **193** erhalten werden kann (siehe Kapitel 4.7.3, Abbildung 106) zur Darstellung von carbocyclischen Ribonucleosidderivaten).



Abbildung 132 Schutzgruppenstrategie für die Fluorierung von 221

Um das Fluoratom in der zukünftigen 2'-Position einzuführen, musste das Molekül zunächst so gestaltet werden, dass lediglich die entsprechende 2'-OH-Gruppe ungeschützt vorliegt, während sowohl die 3'- und 5'-Position eine geeignete Funktionalisierung tragen und auch die Hydroxyfunktion an C1 blockiert ist. Dabei

lässt sich durch die Darstellung von Silylethern in der 3'- und 5'-Position bei gleichzeitiger Verwendung des Benzoylesters an C1 eine vollständige Orthogonalität der Schutzgruppen erreichen. So ist gewährleistet, dass zunächst an C2 durch Substitution der OH-Gruppe ein Fluoratom eingeführt werden kann, um nachfolgend durch Spaltung des basenlabilen Benzoylesters die Hydroxy-Funktion für die MITSUNOBU-Kupplung zu verwenden, ohne dass es zu Nebenreaktionen an der 3'- oder 5'-Position kommt. Diese können dann am Ende der Synthese durch Spaltung der Silylether mit geeigneten Fluorierungsreagenzien wieder freigegeben werden.

Gängige Silylierungsmittel für diese Problemstellung sind das Markievicz-Reagenz 1,3-Dichloro-1,1,3,3-tetra*iso*propyldisiloxan (TIPDSCl₂)^[206] oder Di-*tert*-butylsilyl-bistrifluoromethansulfonat.^[207] Diese Reagenzien sind generell in der Lage cyclische Silylether zwischen der primären 5'-OH-Gruppe und der 3'-OH-Gruppe bei Nucleosiden auszubilden. Sie finden auch in der Zuckerchemie Anwendung um primäre und sekundäre OH-Gruppen zu "klammern". So können bei Riboseähnlichen Strukturen in einem Schritt die 3'- und 5'-Position gleichzeitig geschützt werden, ohne dass die 2'-OH-Gruppe beeinträchtigt wird. Diese Silylklammern ersparen ein Vielfaches an Umschützungen und verkürzen so die Syntheserouten erheblich.



Abbildung 133 Reagenzien für die Einbringung sogenannter Silylklammern an Nucleosiden

Die Benzylgruppe an Cyclopentanol **194** wurde hydrogenolytisch abgespalten und das so erhaltene carbocyclische Ribosederivat **220** mit TIPDSCl₂ zum 3',5'-silylgeschützen Cyclopentanol **221** umgesetzt.



Abbildung 134 Einführung einer Silylklammer an 220

Dieser Vorläufer sollte nachfolgend mit Hilfe diverser Fluorierungsmittel ins 2'-fluormodifizierte Cyclopentanderivat **226** überführt werden. Obwohl generell Fluorierungsreagenzien auch zur Spaltung von Silylethern bekannt sind, gibt es diverse literaturbekannte Beispiele, die auch TIPDS-geschützte Alkohole in die entsprechenden Fluorverbindungen umwandeln.^[208] Am häufigsten verwendete Fluorierungsmittel sind Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) **222** und Deoxofluor^[209] **223** (siehe Abbildung 135)



Abbildung 135 Fluorierungsreagenzien DAST 222 und Deoxofluor 223

Dabei wird ein Alkohol durch DAST unter der Bildung des Intermediats **224** aktiviert, und dann *in situ* von einem Fluoridanion angegriffen. Es bildet sich eine Kohlenstoff-Fluor-Bindung aus. Zusätzlich fällt noch ein Äquivalent HF an.




Das Problem bei der Reaktion von Alkohol **221** mit DAST war stets die Isolierung des Produktes **226**. Zwar konnte die Bildung von **226** dünnschichtchromatographisch angenommen werden, jedoch bildeten sich bei Standardaufarbeitung ausschließlich Zersetzungsprodukte.



Abbildung 137 Fluorierung von 221 mit DAST

Es handelte sich vermutlich um Eliminierungsprodukte; ein weit verbreitetes Problem dieser Reaktion mit DAST. Zur Neutralisation des entstandenen HF wurde die Reaktionslösung nach Protokoll mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Dieses basische Milieu scheint auszureichen, bei entsprechend periplanarer Stellung des Fluorsubstituenten zu den 1'- oder 3'-Protonen, eine Eliminierungsreaktion zu unterstützen.

Wegen dieser zahlreichen Fallstricke bei der Synthese von *carba*-L-FMAU **205** konnte die Zielverbindung nicht erhalten werden. Allerdings sind die gewonnenen Erkenntnisse aus den Problemen bei der Epoxidöffnung oder bei der Fluorierung eine gute Grundlage für nachfolgende Arbeiten. Die in Kapitel 4.8.1.1 auf Seite 117 erwähnte Synthesestrategie stellt nach wie vor die eleganteste Methode dar, sofern *N*3-Benzoyl-5'-*O*-benzyl-*carba*-d4T **211** für weitere Schritte sauber isoliert werden kann. Dies sollte mit der Verwendung der wasserlöslichen MITSUNOBU-Reagenzien Di-*tert*-butylazodicarboxylat **111** Diphenyl-(2-pyridyl)phosphin **110** bewerkstelligt werden können. Eine weitere aber deutlich in ihrer Flexibilität eingeschränkte Syntheseroute ist die Verwendung von carbocyclischen Ribonucleosiden, die wie in Kapitel 4.8.2 in Abbildung 131 nach entsprechender Funktionalisierung in 2'-modifizierte carbocyclische Nucleosidanaloga umgewandelt werden können sollten.

4.9. D-*carba*-dT D-11 als *anti*-HIV-Wirkstoff

Eine herausragende Eigenschaft der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Synthesewege ist nicht nur ihre Flexibilität in Bezug auf das konvergente Syntheseprinzip, sondern zusätzlich die Möglichkeit sowohl L-Nucleosidanaloga, als auch deren Spiegelbilder, die D-Derivate darstellen zu können. Aus diesem Grund wurde neben zahlreichen carbocyclischen L-Nucleosiden auch einige D-Derivate genauer untersucht. Dazu zählt unter anderem D-*carba*-dT **D-11**, welches in biologischen Tests durch interessante Eigenschaften auffiel.

4.9.1 Biologische Eigenschaften von D-*carba*-dT D-11

Das carbocyclische Desoxythymidin **D-11** aus der D-Reihe wurde bereits in vorangegangenen Arbeiten synthetisiert. Erstmals wurde *carba*-2'-Desoxythymidin **D-11** 1976 von SHEALY *et al.* als racemisches Gemisch dargestellt.^[210] Es wurde eine starke *anti*-HSV-1 Wirksamkeit gefunden,^[211,212] die in späteren Arbeiten auf das D-Enantiomer zurückgeführt werden konnte. Bereits 1990 wurde ebenfalls die Wirksamkeit von D-*carba*-dT **D-11** an HIV-infizierten MT-4-Zellen überprüft.^[213] Zwar zeigte sich eine sehr gute antivirale Aktivität mit MIC-Werten (minimum inhibitory concentration) von 0.07 µg/mol. Jedoch lag die Cytotoxizität (CC₅₀ = 0.07 µg/mol) im gleichen Bereich. Der für die Klassifizierung von antiviralen Wirkstoffen verwendete Quotient aus inhibitorischer Konzentration und Cytotoxyzität erreicht mit SI = 1 (Selectivity index) einen sehr schlechten Wert. Viel versprechende Verbindungen für eine antivirale Therapie besitzen einen SI > 100.

	E	CC ₅₀ [µМ] ^{b)}		
Verbindung	CEM	1/0	CEM/TK ⁻	CEM/0
-	HIV-1	HIV-2	HIV-2	
D- <i>carba</i> -dT D-11 1990 ^[213]	0.07 ^{c)}	-	-	0.07 ^{c)}
AZT	0.006	0.005	> 100	> 100
<i>cyclo</i> Sal-AZTMP	0.004	0.005	>20	70
D- <i>carba</i> -dT D-11 2006 ^[214]	0.5 ± 0.14	0.4 ± 0.0	> 250	63.3 ± 5.5

Tabelle 21 anti-HIV Aktivitäten und Cytotoxyzitäte	en
--	----

a) 50%ige effektive Konzentration zum 50%igen Schutz von CEM-Zellen gegen die Cytopathogenie von HIV

c) Minimale inhibitorische bzw. cytotoxische Konzentration in MT-4-Zellen

Die hohe Cytotoxizität von D-*carba*-dT **D-11** beruht vermutlich auf dem linearen Syntheseverlauf. Die Synthese der Nucleobase erfolgte durch die Reaktion mit 3-Methoxy-2-methylacryloylchlorid und Silberisocyanat. Gerade letzteres kann bei nicht vollständiger Abtrennung Toxizitäten erklären. Seit dieser Untersuchung wurden vermutlich aus dem genannten Grund keine weiteren Anstrengungen in die Synthese D-*carba*-dT-Derivaten als anti-HIV-Wirkstoffe gesteckt. Erst von bei der Untersuchung und Verbesserung von 3'-Azido-2'-desoxythymidin (AZT) 227 und seines Metabolismus kam es zu einem erneuten Interesse an D-carba-dT D-11. AZT 227 war der erste zugelassene, nucleosidische anti-HIV Wirkstoff auf dem Markt und wird auch heute noch, meist in Kombinationspräparaten, eingesetzt. Es handelt sich um einen Reverse Transcriptase Inhibitor, der nach Einbau in die virale DNA aufgrund der 3'–N₃-Gruppe an Stelle einer natürlichen 3'-OH-Gruppe zu einem Strangabbruch führt und somit die Vermehrung des Viruspartikels stört. Allerdings führt die Gabe von AZT 227 über einen längeren Zeitraum bei HIV-Patienten wegen abnehmender Aktivität der Thymdinkinase (TK) zur Resistenz gegenüber dem Wirkstoff.^[215] Die Thymidinkinase ist eines von drei wichtigen Phosphorylierungsenzymen, die schrittweise Thymidin in die eigentliche aktive Spezies, das Thymidintriphosphat umwandeln. Durch die Anwendung eines Pronucleotidkonzepts kann dieser erste Schritt umgangen werden. Dabei handelt es sich um ein Thymidinmonophosphatderivat, welches entsprechend funktionalisiert ist, um trotz der hohen Ladungsdichte am Phosphatrest die lipophile Zellmembran durchdringen zu können. Im Zellinnern, werden diese Funktionalisierungen meist enzymatisch oder chemisch abgespalten und setzen so das entsprechende Monophosphat frei. Neben anderen wurde das cycloSal-Konzept auf AZT 227 angewandt.[216]





Es konnte zwar eine antivirale Aktivität festgestellt werden, die im Bereich von AZT **227** lag, jedoch wurde in Thymidinkinase-defizienten Zellen ein drastischer Abfall der Wirksamkeit beobachtet, obwohl das Nucleotid selektiv freigesetzt wird. Dies liegt an dem speziellen Metabolismus von AZT **227**. Es ist ein gutes Substrat für die zelluläre TK und wird folglich schnell ins entsprechende Nucleosidmonophophat überführt,

doch der Flaschenhals dieser Phosphorylierungskaskade ist die Thymidylatkinase (TmpK).^[217] AZTMP 228 wird äußerst langsam in das AZTDP 229 umgewandelt. Gleichzeitig stellt AZTMP 228 ein gutes Substrat für 5'-Nucleotidasen dar, was zum Abbau zu AZT 227 führt (siehe Abbildung 138).^[218] Der Grund für die schlechte Bindung von AZTMP 228 an die active site der TmpK liegt in der so genannten P-Loop-Region. Es handelt sich dabei um eine Aminosäureseguenz, die häufig in ATPund GTP-bindenen Proteinen gefunden wird. Kokristallisation von AZTMP 228 und TmpK zeigten, dass die P-Loop-Region um etwa 50 pm verschoben ist und so einen stört.^[219] wichtigen Konformationswechsel Eine für die Phosphorylierung Lösungsstrategie besteht in der Darstellung von neuen AZT-Analoga, deren strukturelle Abwandlungen keine Störung mit der P-Loop-Region forcieren. Es wurde der Versuch unternommen, konformativ nicht fixierte Nucleotide zu verwenden, die aufgrund ihrer höheren Flexibilität einem Konflikt mit der P-Loop-Region ausweichen können. Als vielversprechend schienen sich hier sogenannte acyclische Nucleosidanaloga zu erweisen, die bereits von anti-Herpes Therapien bekannt waren.



Abbildung 139 Acyclische Nucleotide als potentielle Substrate für die TmpK

Computergestütze Berechnungen prognostizierten für die in Abbildung 139 gezeigten Nucleotide gute Substrateigenschaften für die TmpK. Wider Erwarten zeigten sich aber eher mangelhafte Phosphorylierungen. Vermutlich lag die Ursache für den verminderten enzymatischen Umsatz in dem Verlust der Entropie bei der Bindung der Substrate im aktiven Zentrum des Enzyms. So sollten Derivate synthetisiert werden, die in ihrer Flexibilität zwischen der des natürlichen Glycons und der einer acyclischen Struktur liegen. Diese Eigenschaft trifft auf carbocyclische Nucleoside zu. Aus diesem Grund wurden von LUDEK carbocyclisches AZT und diverse Analoga dargestellt und in deren Nucleotide umgewandelt.^[220] Diese Derivate stellen Analoga zu den von H. C. MÜLLER dargestellten Verbindungen **235-242** (Abbildung 140) dar.^[221]



Abbildung 140 Nucleotidanaloga als potentielle Substrate für TmpK

Bei der Untersuchung dieser Derivate mit Hilfe von M. KONRAD am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen wurde aber ersichtlich, dass auch diese Verbindungen allesamt sehr schlechte bis gar keine Substrate für die TmpK sind. Mit der Ausnahme von D-carba-dT D-11, welches im Syntheseverlauf von D-carba-AZT 239 anfällt und somit ebenfalls als Nucleotid untersucht wurde. Bei verschiedenen Thymidylatkinasen zeigte sich ein guter Umsatz, wenn auch langsamer als das natürliche Substrat dTMP. In der E. coli. TmpK war die Aktivität um den Faktor 10 niedriger, bei der humanen TmpK allerdings nur noch um den Faktor 1.5. Daraufhin wurde auch der erste Phosphorylierungsschritt vom Nucleosid zum entsprechenden Monophosphat überprüft. Es wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Auch hier wurde jeweils am Beispiel der E. coli. und Drosophila TK festgestellt, dass D-carba-dT D-11 langsamer umgesetzt wird als das natürliche Substrat, jedoch noch in einem guten Bereich liegt. Diese Ergebnisse waren Anlass für eine erneute Überprüfung der anti-HIV-Aktivität in Zusammenarbeit mit J. BALZARINI vom Rega Institut der Universität Leuven in Belgien. In CEM/0-Zellen wurde für D-carba-dT D-11 eine antivirale Aktivität gegenüber HIV-1 und HIV-2 gefunden, die vergleichbar mit der von d4T ist.^[214] Die von BERES gefundene Cytotoxizität konnte nicht bestätigt werden.^[213] Überraschend an den gefundenen Daten ist die antivirale Aktivität eines Nucleosidanalogons, welches eine 3'-OH-Gruppe besitzt. Klassische anti-HIV-Wirkstoffe entfalten ihre starke Aktivität gerade aufgrund der nicht vorhandenen 3'-OH-Gruppe durch einen so erzwungenen Kettenabbruch während der Transkription der viralen RNA









244

Abbildung 141 Untersuchte D-carba-dT-Derivate

Diese Ergebnisse waren Anlass für weitere Untersuchungen. Für die nachfolgenden Tests wurden in dieser Arbeit neben D-*carba*-dT **D-11** auch das entsprechende 3-Me*cyclo*Sal-Pronucleotid **243** und das D-*carba*-dTTP **244** synthetisiert (Abbildung 141). In Kooperation mit S. HUGHES vom National Cancer Institute in Frederick, MD, USA wurden diese Verbindungen verwendet, um den Wirkmechanismus von D-*carba*-dT **D-11** genauer zu studieren. Es wurden Inhibitionsversuche mit D-*carba*dTTP an einem DNA Template vorgenommen. Dazu wurde ein 5'-markierter Primer verwendet und unter unterschiedlichen Bedingungen wurde die Transkription in Anwesenheit der viralen Reversen Transkriptase studiert.^[222]



Abbildung 142 Inhibition der DNA-Synthese durch D-carba-dTTP an einem DNA-Template

Abbildung 142 zeigt die erhaltenen Ergebnisse. Auf der ersten Bahn ist die Blindprobe ohne RT; es gibt keine Transkription. Bahn 2 verwendet neben dATP, dCTP und dGTP ausschließlich ddTTP anstelle von dTTP, dies führt wegen der nicht vorhandenen 3'-OH-Gruppe zum sofortigen Kettenabbruch nach Einbau des Nucleotids (Primer + 1). Der dritte Referenzwert ist auf Bahn 3 gezeigt, dabei handelt es sich um vollständige Transkription bei Gabe aller nötigen dNTPs. Die Verwendung von einem 1:1 Gemisch aus ddTTP und dTTP, zeigt alle möglichen Produkte, die durch sofortigen Kettenabbruch (Einbau von ddTTP) entstehen können. Gleichzeitig visualisiert dieser Ansatz alle Positionen auf dem Gel an denen ein dTTP-Analogon in den Strang eingebaut werden kann. Da die Verwendung von D-*carba*-dTTP **244** deutlich zu größeren Produkten als Primer + 1 führt, ist sicher, dass dieses Nucleotid keinem chain termination Mechanismus folgt, wie ddTTP. Vielmehr kommt es zu Pausen nach dem Einbau des D-*carba*-dTs **D-11** in den Strang, was durch die variierten Inkubationszeiten deutlich wird. Die RT scheint an den dT-Einbaustellen kurz Rast zu machen, um dann gemächlich mit der Transkription fortzufahren. So werden die generierten Stränge mit steigender Inkubationszeit länger, aber innerhalb der untersuchten Zeitspannen kommt es nie zur Bildung des kompletten Stranges. Ein solcher Mechanismus wird als *kinetic chain termination* Mechanismus bezeichnet. Der Einbau eines Analogons erfolgt, aber die Addition des folgenden dNTPs ist deutlich verlangsamt. Versuche, bei denen D-*carba*-dTTP **244** mit dem natürlichen Substrat konkurrieren muss, sind auf Bahn 6 und 7 dargestellt. Zum einen ein 1:5 Verhältnis und einmal im Verhältnis 1:1. Es zeigte sich schnell, dass es zur Bildung des vollen Stranges kommt.



Abbildung 143 Inhibition der DNA-Synthese durch D-carba-dTTP an einem RNA-Template

Die gleichen Untersuchungen wurden an einem RNA-Template mit gleicher Kodierung vorgenommen. Mit einem RNA-Template wird die Reverse Transkription wesentlich besser simuliert als mit einem DNA-Template. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen noch stärker einen solchen kinetischen Kettenabbruch. Selbst bei den Konkurrenz-Reaktionen zu dTTP kommt es zwar zur Bildung des kompletten Strangs, jedoch gibt es zahlreiche Abbruchfragmente (siehe Abbildung 143).

In Zusammenarbeit mit Prof A. MARX von der Universität Konstanz wurden ähnliche Untersuchungen durchgeführt, bei denen allerdings das carbocycliche Nucleosid bereits in einem Olignucleotid enthalten ist. So sollte die Auswirkung des unnatürlichen Nucleosids im Templatstrang auf die Genauigkeit beim komplementärenden Nucleotideinbau überprüft werden. Für die Tests mit einem solchen Templatstrang ist es zunächst nötig, diesen mit der unnatürlichen Modifikation an der entsprechenden Stelle mit Hilfe automatisierter Festphasensynthese darzustellen. Ausgangsmaterial sind 3'-O-[(2-Cyanoethoxy)-(*N*,*N*'-di*iso*propylamino)-phosphinyl)]-5'-O-(DMTr)-2'-desoxynucleoside, welche im DNA-Synthesizer automatisch in gewünschter Reihenfolge zu einem Oligonucleotid miteinander verknüpft werden. Somit musste für die einzubauende D-carba-dT-Modifikation zunächst das entsprechende 3'-O-[(2-Cyanoethoxy)-(N,N'di*iso*propylamino)-phosphinyl)]-5'-O-(DMTr)-D-carba-dT 246 dargstellt werden. Ausgehend von D-carba-dT D-11 wurde durch Umsetzung mit DMTrCl in Anwesenheit von AgNO₃ 5'-O-(DMTr)-D-carba-dT 245 in einer Ausbeute von 88% Nach weiterer mit 2-O-Cyanoethyl-N,N,N,N,Nerhalten. Reaktion tetraisopropylphosphordiamidit in Anwesenheit von 4.5-Dicyanoimidazol (DCI) konnte nach mehrfacher aufwendiger Reinigung über ALOX neutral das gewünschte Phosphoramidit 246 in 38% Ausbeute isoliert werden.



Abbildung 144 Darstellung von 3'-O-[(2-Cyanoethoxy)-(*N*,*N'*-di*iso*propylamino)-phosphinyl)]-5´-*O*-(DMTr)-D-*carba*-dT **246** als Baustein für die Oligonucleotidsynthese

Dieses Phosphoramidit wurde in ein 30mer mit der vorgegebenen Sequenz 3'-GCA ACC AGG ACT TCC TCC TAT CCA AXT AAA-5' an der Stelle X eingebaut. Für die Versuche zur Einbaugenauigkeit gegenüber der D-*carba*-dT-Modifikation wurden "standing-start"-Reaktionen durchgeführt. Das heißt, die DNA-Polymerase ist noch nicht in Bewegung, wenn sie an die zu untersuchende Stelle kommt. Sie muss dort zuerst an die DNA binden und dann mit der Synthese beginnen. Dafür wurde ein Primer verwendet, der direkt vor dem carbocylischen Nucleosid endet.

Die "standing-start"-Reaktionen wurden im Vergleich zum unmodifizierten Referenzstrang mit der humanen DNA-Polymerase β durchgeführt. Der unmodifizierte Strang besitzt an der Stelle X ein natürliches 2'-Desoxythymdin. Zu der Lösung mit dem Reaktionspuffer, Primer und dem jeweiligen Templat wurden die DNA-Polymerase und das entsprechende dNTP gegeben. Die Ergebnisse sind in Abbildung 145 gezeigt. Beim Referenzexperiment mit dem unmodifizierten Strang ist deutlich zu erkennen, dass bei Zugabe von dATP wie erwartet ein korrekter Einbau gegenüber den beiden Ts erfolgt. Bei Zugabe von dCTP, dGTP oder dTTP findet richtigerweise kein Einbau statt.



5'-CGT TGG TCC TGA AGG AGG ATA GGT T-3' 3'-GCA ACC AGG ACT TCC TCC TAT CCA AXT AAA

Abbildung 145 Polyacrylamidgel der "standing start"-Reaktion

Im Experiment mit dem modifizierten Strang gibt es ein ganz ähnliches Ergebnis. Aufgrund der ähnlichen Struktur von D-carba-dT D-11 zu seinem natürlichen Vertreter 2'-Desoxythymidin lag die Vermutung nahe, dass die DNA-Polymerase D-carba-dT als Thymidinanalogon erkennt und im Gegenstrang entsprechend ein 2'-Desoxyadenosin einbaut. In der Tat wurde D-carba-dT von der Polymerase angenommen, allerdings zeigte sich, dass im Vergleich zum unmodifizierten Strang ein geringerer Einbau von 2'-Desoxyadenosin gegenüber der Position X im Templat erfolgte. Des Weiteren erfolgte unter den gegeben Bedingungen in der nachfolgenden Position kein weiterer Einbau von 2'-Desoxyadenosin. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass D-carba-dT zwar als Thymidinanalogon von der DNA-Polymerase im Strang erkannt wird, aber aufgrund der unterschiedlichen Ringkonformation des Cyclopentangrungerüsts im Vergleich zu den gewöhnlichen Furanose-basierten Nucleotiden zu einer Konformationsänderung im Templatstrang führt, die von der DNA-Polymerase β nicht richtig verarbeitet werden kann und so ein weiterer Einbau nicht mehr möglich scheint. In Zukunft gilt es, diese Ergebnisse durch weitere Untersuchungen zu erweitern. Dazu sollten weitere carbocyclische Nucleosidanaloga in solche Template eingebaut werden und "standing start"-Reaktionen auch mit unterschiedlichen Polymerasen durchgeführt werden. Mit Hinblick auf die hier erhalten Ergebnisse scheinen auch so genannte "standing start +1"-Versuche sinnvoll zu sein, bei denen der Primer genau auf der Modifikation endet und der Einbau des darauf folgenden Nucleotids untersucht wird.

Weitere von HUGHES durchgeführte Untersuchungen^[222] waren ähnlich der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse bezüglich der Phosphorylierung zum D-carba-TMP D-carba-dTDP. Es wurde die HSV-TK verwendet, die neben der bzw. Thymidinkinaseaktivität zusätzlich noch eine Thymidylatkinaseaktivität besitzt. Dabei wurde festgestellt, dass D-carba-dT D-11 die Phosphorylierungskaskade durchläuft, wenn auch langsamer als das natürliche Substrat Thymidin. Ein weiterer wichtiger Befund der durchgeführten Tests ist die Tatsache, dass D-carba-dT D-11 auch in eigentlich Wirkstoff-resistenten Mutanten anti-HIV Aktivität zeigt, die nahezu der des HIV-Wildtyps entspricht. Die cycloSal-Verbindung als Pronucleotid des D-carba-dT 243 konnte erstaunlicherweise keine Verbesserung der antiviralen Aktivität herbeiführen, obwohl die Freisetzung des Monophosphats stattfindet. Das ist ein weiterer Hinweis auf eine unzureichende Phosphorylierung durch die TmpK. Von anderen NRTIs ist bekannt, dass der erste Schritt der Phosphorylierungskaskade aufgrund der hohen Substratspezifität der TK gehemmt ist. Ein intensiv untersuchtes Beispiel stellt 2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxythymidin (d4T) dar. Es gibt jedoch nur wenige Nucleosidanaloga bei denen der zweite Schritt mit der sehr viel weniger substratspezifischen TmpK beeinträchtigt ist. D-carba-dT D-11 ist mit der 3'-OH-Gruppe und einer southern-ähnlichen Konformation vermutlich ein gutes Substrat für die TK und wird in D-carba-dTMP 257 überführt, hat aber Probleme bei der weiteren Umsetzung zum entsprechenden Diphosphat. Aufgrund dieser Tatsache ist die Applikation von D-carba-dTDP von besonderem Interesse. Ein kürzlich in dieser Arbeitsgruppe entwickeltes Diphosphatprodrugsystem stellt ein ideales Konzept dar,^[223] um das Nucleosiddiphosphat durch die Zellmembran an den Wirkort zu bringen und auf diese Weise zweiten Phosphorylierungsschritt zu umgehen.

4.9.2 Darstellung eines D-*carba*-dT-Diphosphatprodrugs

Ein solches Diphosphatprodrug besitzt am β-Phosphoratom zwei Maskeneinheiten, die enzymatisch aktiviert werden. Es handelt sich dabei um ein Bis-(Acyloxybenzyl)-Nucleosiddiphosphat (BAB-Nucleosiddiphosphat) (Abbildung 146). Durch zelleigene Enzyme werden die Esterfunktionen gespalten und es kommt zu einer Umpolung des Akzeptorsubstituenten (Phenylester) in einen starken Donorsubstituenten (Phenol). Dieser ist *para*-ständig zum Phosphorsäurebenzylester angeordnet und sorgt so für eine deutliche Instabilität der Verbindung, was sich im spontanen Zerfall zum Hydrolyseprodukt äußert. Für die zweite Maske wiederholt sich die Spaltung mit folgendem spontanen Zerfall und setzt so das Nucelosiddiphosphat frei.^[224]



Abbildung 146 Hydrolysemechanismus eines Bis-(Acyloxybenzyl)-Nucleosiddiphosphat

Die Darstellung eines solchen D-carba-dT-diphosphatprodrugs erfolgte im Rahmen eines Schwerpunktpraktikums in Zusammenarbeit mit T. SCHULZ über eine konvergente Synthesestrategie, bei der ein entsprechend funktionalisiertes Kupplungsschritt mit einem Nucleosidmonophosphat in einem maskiertem Phosphoramidit verknüpft wurde. Die Schwierigkeit dieser Strategie lag mit D-carbadT **D-11** in der Verwendung eines Nucleosidanalogons mit einer 3'-OH-Gruppe. Bislang wurden bei der Synthese von oben genannten Nucleosiddiphosphatprodrugs ausschließlich Derivate verwendet, die keine freie reaktive 3'-OH-Gruppe beinhalten, wie z. B. d4T oder AZT. Lediglich die Verwendung von BVdU-Monophosphat als Vertreter eines antiviralaktiven Nucleosids mit 3'-OH-Gruppe, zeigte, dass die Hydroxyfunktion eine entsprechende Schutzgruppe tragen muss, die auch auf der Prodrug-Stufe noch vorhanden bleibt, um eine intramolekulare Spaltung der P-O-P-Bindung auszuschließen.



Abbildung 147 Retrosyntheseschema zur Darstellung eines D-*carba*-dT-Diphosphatprodrugsystems

Als solch biodegradierbare Schutzgruppen können Acetyl- oder *iso*-Butyrylester verwendet werden, da diese von Esterasen gespalten werden können. Im Fall von BVdU hat sich die *i*BU-Gruppe als ausreichend synthesestabil erwiesen. So sollte auch das D-*carba*-dT-Diphosphatprodrug mit einer 3'-*iso*-Butyryl-geschützten OH-Gruppe synthetisiert werden und, wenn ausreichend stabil, auch mit der freien 3'-OH-Gruppe. Als Acyl-Funktionalisierung an den 4-Hydroxybenzyl-Masken zeigten in vorrangegangenen Arbeiten ebenfalls *iso*-Butyrylreste die besten Resultate für ein optimales Zusammenspiel aus Hydrolysestabilität und antiviraler Wirkung. Deswegen sollten auch hier 4-(iso-Butyryloxy)benzyl-Maskeneinheiten verwendet werden.^[224]

Die bereits etablierte Syntheseroute von L-*carba*-dT **11** (siehe Kapitel 4.2.3.1) muss für diese Problemstellung abgewandelt werden. Um sich mühselige zusätzliche Stufen durch Funktionalisieren/Defunktionalisieren zu sparen, ist es vorteilhaft direkt beim Aufbau des enantiomerenreinen carbocyclischen Grundgerüsts, so früh wie möglich die entsprechenden Schutzgruppen zu definieren. Die basenlabile *iso*-Butyrylgruppe kann während bestimmter Synthesesequenzen abgespalten werden. Daher wurde hier vorzugsweise auf die Verwendung einer Silyschutzgruppe gesetzt, die am Ende der Synthese gegen die Esterfunktion ausgetauscht werden sollte.

Ausgehend vom enantiomerenreinen Cyclopentenol (1S,2R)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **D-24**, welcher analog zum L-Enantiomer **24** mit dem (-)-(ipc)₂-Boran dargestellt wurde (vergl. Kapitel 4.1), konnte **248** durch Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilychlorid in DMF in Anwesenheit von Imidazol mit einer Ausbeute von 73% erhalten werden. Dieser Baustein eignet sich, wie auch das strukturähnliche benzylgeschützte Derivat **38**, aufgrund seiner Doppelbindung sehr gut für die Einführung einer weiteren OH-Gruppe durch Boran-vermittelte Hydratisierung. Die Regio- und Stereoselektivität verlief bei der Umsetzung mit 9-BBN wie erwartet an der C4-Position (vergl. Kapitel 4.1, Tabelle 3).



Abbildung 148 Darstellung von (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-4-(*tert*butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol 248

Es bildete sich Cyclopentanol (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-4-(*tert*butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol **249** mit einer Ausbeute von 70%. Als Nebenprodukt konnte Cyclopentanol (1*R*,2*S*,3*S*)-2-(Benzyloxymethyl)-3-(*tert*butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol **250** identifiziert werden. Nach quantitativer Inversion der generierten OH-Gruppe ergab sich im Cyclopentanol **247** der Vorläufer für die MITSUNOBU-Kupplung (Abbildung 149).



Abbildung 149 Darstellung von 251

Die MITSUNOBU-Reaktion selbst verlief gut, jedoch ging die chromatographische Reinigung nicht reibungslos vonstatten. Es fanden sich stets Verunreinigungen in den Produktfraktionen, die von DIAD und dessen Hydrazinoform stammten. Diese sollten für die Folgereaktionen nicht relevant sein, da sie keinen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben dürften und hier eine komplette Reinigung sehr aussichtsreich schien. Das geschützte carbocyclische Desoxythymidin **251** konnte nach Chromatographie erhalten werden und musste nun in die entsprechenden Monophosphatderivate **255** und **256** überführt werden, um die Umsetzung zum Diphosphatprodrug zu ermöglichen.



Abbildung 150 Darstellung von 3'-O-geschützten D-carba-dT 253 und 254

Für die Darstellung des 3'-*iso*-butyrylgeschützten Monophosphats **255** wurde zunächst in Anwesenheit von TBAF die Silylschutzgruppe mit einer Ausbeute von 64% entfernt und das so gewonnene 5'-O-Benzylgeschützte D-*carba*-dT **252** weiter mit *iso*-Buttersäureanhydrid in 80% Ausbeute zum gewünschten Nucleosidderivat umgesetzt. Nach Hydrogenolyse wurde in 92% Ausbeute 3'-O-*i*so-Butyryl-D-*carba*-dT **253** erhalten, das für die weitere Reaktion zum Nucleosidmonophosphat **255** eingesetzt wurde. Parallel wurde das 3'-O-TBDMS geschützte Nucleosidderivat **254** ebenfalls hydrogenolytisch mit 40% in die 5'-OH-Form überführt. Die Generierung der Monophosphate erfolgte nach einem Protokoll von SOWA und OUCHI. Durch die Umsetzung von Wasser, Pyridin und Phosphorylchlorid in einem Verhältnis von 1:2:2 in einer vorgelagerten Reaktion wird Tetrachlorpyrophosphat *in situ* gebildet.^[225]



Abbildung 151 Darstellung von Nucleosidmonophosphaten nach SOWA und OUCHI

Das exakte Verhältnis der drei Komponenten ist dabei sehr wichtig. Die folgende Umsetzung des Tetrachlorpyrophosphats mit einem Nucleosid führt in guten bis sehr guten Ausbeuten zum NMP. Aus dem zugesetzten Nucleosid und Tetrachlorpyrophosphat bildet sich ein Zwischenprodukt, welches durch Zugabe von Wasser zum Nucleosidmonophosphat hydrolysiert wird. Durch Neutralisieren mit (NH₄)HCO₃ erhalt man das Nucleotid als Ammoniumsalz. Die Reaktionen verlaufen für viele Nucleoside selektiv.



Abbildung 152 Darstellung von 3'-O-iso-Butyryl-D-carba-dTMP 255

Solche Phosphorylierungen wurden mit 3'-*O-i*so-Butyryl-D-*carba*-dT **253** und 3'-*O*-TBDMS-D-*carba*-dT **254** durchgeführt. Die Umsetzung von 3'-*O-i*so-Butyryl-D-*carba*-dT **253** zu 3'-*O-i*so-Butyryl-D-*carba*-dTMP **255** verlief mit einer Ausbeute von 50%.



Abbildung 153 Versuch der Darstellung von 3'-O-TBDMS-D-carba-dTMP 256

Der Versuch der Darstellung von 3'-O-TBDMS-D-*carba*-dTMP **256** schlug fehl. Das saure Milieu (pH = 1), welches bei der Hydrolyse mit Eiswasser bei der SOWA/OUCHI-Methode anfällt, führte zu der Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe (Abbildung 153). Es konnte das ungeschütze D-*carba*-dTMP **257** als Nebenprodukt identifiziert werden. Für die folgende Kupplungsreaktion muss das Monophosphat in eine in organischen Lösungsmitteln lösliche Form überführt werden. Dazu wurde die Ammoniumform des NMPs über einen protonierten Ionenaustauscher durch die anschließende Zugabe von 1.8 Äquivalenten Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid-Lösung in das Tetra-*n*-butylammonium-NMP überführt.

Die Umsetzung des Nucleotids 255 zum BAB-NDP 259 kann über die direkte Kupplung **NMPs** 255 mit Bis-(4-iso-butyryloxybenzyl)N,Ndes 258 erfolgen. Die di*iso*propylphosphoramidit Darstellung von Bis-(4-isobutyryloxybenzyl)N,N-diisopropylaminophosphoramidit verlief analog zur Methode nach JESSEN.^[223]

3'-*O-iso*-Butyryl-*carba*-dTMP **255** konnte nach Umsalzen auf Tetra-*n*butylammonium-Gegenionen in Acetonitril gelöst werden. Zunächst wurden 1.6 Äquivalente des Amidits **258** und 1.7 Äquivalente 4,5-Dicyanoimidazol (DCI) zugegeben. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Oxidation der Phosphor(III)spezies erfolgte durch Zugabe von *tert*-Butylhydroperoxid bei -25 °C.



Abbildung 154 Darstellung des BAB-D-carba-dTDP 259

Die Reinigung des Produktes an RP-18-Kieselgel mit Methanol/wasser stellte sich als schwierig dar. Die R_f-Werte von Produkt, Nebenprodukten und Verunreinigungen lagen sehr dicht beieinander, was die Isolation des Produktes erschwerte. Bei einem Verhältnis von MeOH/H₂O 1:1 wurden zunächst überschüssiges DCI und nicht umgesetztes Nucleosidmonophosphat eluiert. Dann konnte nach Umstellung des Elutionsmittels auf MeOH/H₂O 3:1, das Produkt mit einer Ausbeute von 16% isoliert werden. Abbildung 155 zeigt ein ³¹P-NMR dieser Verbindung. Neben ca. 12% einer Verunreinigung, bei der es sich vermutlich um ein Oxidationsprodukt der Verbindung **258** handelt, sind deutlich die beiden Dubletts der Phosphoratome (vergrößerter Bereich) des BAB-D-*carba*-dTDP **259** zu erkennen.



Abbildung 155 ³¹P-NMR von BAB-D-carba-dTDP 259

Somit konnte erstmalig ein potentielles Diphosphat-Prodrug eines antiviral aktiven carbocyclischen Nucleosid synthetisiert werden. Zurzeit werden die Hydrolyseeigenschaften von T. SCHULZ und die erwartete Aktivität der Verbindung gegenüber HIV in Zusammenarbeit mit S. HUGHES am National Cancer Institute, Frederick, USA untersucht.

4.10. Antivirale *in vitro*-Aktivitäten

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dr. Jan Balzarini und Prof. Dr. Johan Neyts von der Universität Leuven, Belgien wurden von den dargestellten carbocyclischen Nucleosidanaloga antivirale *in vitro*-Aktivitäten in Zellkulturen bestimmt. Zunächst wurden zur Überprüfung der *anti*-HIV-Aktivität HIV-1- und HIV-2-infizierte humane T-Lymphocyten (CEM/0), sowie HIV-2-infizierte Thymidinkinase defiziente Zellen (CEM/TK⁻) verwendet. Als Referenzsubstanzen wurden AZT **227** und d4T eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Tabelle 22 dargestellt.

		CC ₅₀ [µM]		
	CEM	CEM/TK ⁻	CEM/0	
Verbindung	HIV-1	HIV-2	HIV-2	
L- <i>carba</i> -dT 11	17.5 ±3.5	8.0 ±2.8	>250	>250
L- <i>carba</i> -dU 65	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -dC 78	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -dG 63	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -dA 88	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> - <i>N</i> ⁴-Hy-dC 80	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba-N</i> ⁴-Hy-5-Me-dC 81	122 ± 2.1	181 ± 98	176± 105	>250
L- <i>carba</i> -5-Me-dC 79	>250	>250	>250	>250
L-carba-BVdU	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -d4T 30	>250	>250	>250	>250
L-carba-ddT 31	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -dR 83	>250	>250	>250	>250
L-carba-dR-COOEt 86	>250	>250	>250	>250
L-carba-d4R	>250	>250	>250	>250
L-carba-2',3'-endo-CH ₂ -T 176	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -2',3'- <i>endo</i> -CH ₂ -α-T 174	>250	>250	>250	>250
L- <i>carba</i> -α-dC 75	>250	>250	>250	>250
D- <i>carba</i> -dT D-11	0.5 ± 0.14	0.4 ± 0.0	> 250	63.3 ± 5.5
AZT	0.030 ± 0.0042	0.050 ± 0.028	>250	>250
d4T	0.75 ± 0.11	1.8 ± 1.5	63 ± 48	>250

Tabelle 22 anti-HIV-Aktivitäten und Cytotoxizitäten

 a) 50%ige effektive Konzentration zum 50%igen Schutz von CEM-Zellen gegen die Cytopathogenie von HIV

Mit Ausnahme von L-*carba*- N^4 -Hy-5-Me-dC **81** konnten bei den untersuchten carbocyclischen L-Nucleosidderivaten keine Aktivitäten und Cytotoxizitäten im relevanten Konzentrationsbereich unterhalb von 250 µM festgestellt werden. Lediglich für **81** wurden sowohl gegenüber HIV-1 und HIV-2, als auch in den Thymdinkinase defizienten Zellen ein leichte Aktivität gefunden, die aber mit EC₅₀-Werten von deutlich über 100 µM nicht wirklich von pharmakologischem Interesse ist. Es gilt diese Verbindung erneut zu überprüfen, um Fehler auszuschließen.

Wie bereits in Kapitel 4.9.1 auf Seite 131 beschrieben liegt die antivirale Aktivität des carbocyclischen Analogons von Thymdin D-*carba*-dT **D-11** in CEM/0-Zellen in einem sehr guten Bereich. Im Vergleich mit den Referenzverbindungen zeigt D-*carba*-dT **D-11** ähnliche gute Aktivitäten gegenüber HIV-1 und HIV-2 wie d4T.

Nachfolgend wurden diese Verbindungen zusätzlich gegenüber zahlreichen weiteren Viruserkrankungen überprüft. Dazu zählten die Bestimmungen von *anti*-Influenza-Virus-Aktivität in MDCK-Zellkulturen (z. B. Influenza A Subtyp H1N1, Influenza A Subtyp H3N2, Influenza B), von antiviraler Aktivität in Vero-Zellkulturen (z. B. Para-Influenza-3-Virus, Reovirus-1, Sindbis-Virus, Coxsackie-Virus-B4, Punta-Toro-Virus), von *anti*-Feline-Coronavirus- und *anti*-Feline-Herpesvirus-Aktivität in CRFK-Zellkulturen, von antiviraler Aktivität in HeLa-Zellkulturen (z. B. Vesicular Stomatitis Virus, Respiratorisches Syncytial Virus) und von *anti*-Herpes-Aktivitäten in HEL-Zellkulturen (z. B. Herpes Simplex Virus-1, Herpes Simplex Virus-2). Um dem Leser an dieser Stelle tabellenweise Inaktivitäten der einzelnen Verbindungen gegenüber diesen Viruserkrankungen zu ersparen, sollen hier nur kurz die herausragenden EC₅₀- bzw. CC₅₀-Werte ausgewählter Nucleosidanaloga diskutiert werden.

Unter den weitgehend inaktiven carbocyclischen L-Nucleosiden gibt es nur wenige Ausnahmen. Erwähnenswert ist eine leichte antivirale Aktivität von L-*carba*-BVdU, L-*carba*-dG **63** und L-*carba*-d4T **30** sowohl gegenüber Herpes Simplex Virus-1 (EC₅₀ = 12 μ M für L-*carba*-BVdU, EC₅₀ = 3 μ M für **63**, EC₅₀ = 20 μ M für **30**) als auch gegenüber dem Felinen Herpes Virus (EC₅₀ = 2.7 μ M für L-*carba*-BVdU, EC₅₀ = >20 μ M für **63**, EC₅₀ = 15.9 μ M für **30**) bei nahezu nichtvorhandener Cytotoxizität. L-*carba*-dG **63** und L-*carba*-BVdU zeigen interessanterweise auch in Thymidinkinase defizienten und Acyclovir-resistenten HSV-1 Zellen eine geringe Aktivität mit EC₅₀ = 20 μ M für L-*carba*-BVdU und EC₅₀ = 45 μ M für **63**.

Dagegen wurde für D-*carba*-dT **D-11** zusätzlich zur guten *anti*-HIV-Aktivität noch eine hervorragende *anti*-Herpes-Aktivität festgestellt. Sowohl gegenüber HSV-1 und HSV-2 liegen die EC₅₀-Werte mit 0.08 μ M und 0.3 μ M unter den Werten der Referenzsubstanzen Brivudin und Acyclovir. Selbst in Thymidinkinase defizienten und Acyclovir-resistenten HSV-1 Zellen liegt der EC₅₀-Wert mit 0.2 μ M in einem beachtlichen Bereich und steht damit deutlich besser dar als die gängigen *anti*-Herpes-Wirkstoffe Acyclovir, Brivudin und Cidofovir und liegt so gleichauf mit Ganciclovir. Diese ermittelten Werte für D-*carba*-dT **D-11** decken sich mit den bestimmten Aktivitäten von Beres^[213] und von Shealy^[211] für das racemische Nucleosid. Aufgrund dieser sehr interessanten *anti*-HSV-Werte müssen zukünftig noch weitere Untersuchungen analog zu den Prodrugversuchen bei HIV vorgenommen werden.

Die Überprüfung der *anti*-Hepatitis-Aktivität wird derzeit durchgeführt. Die Ergebnisse lagen bis zur Abgabe dieser Arbeit noch nicht vor.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden in Hinblick auf eine antivirale Anwendung gegenüber ausgewählten Viruserkrankungen. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Synthese von carbocyclischen L-Nucleosiden gelegt. Gerade bei der Behandlung von Hepatitis B finden zahlreiche nucleosidische Wirkstoffe in der L-Konfiguration Anwendung. Dabei handelt es sich um die Nucleosidanaloga, die in ihrer Glyconkonfiguration von der L-Furanose abgeleitet werden. L-Nucleoside sind die Enantiomere der natürlich vorkommenden D-Nucleoside. Das Ziel war es, das Konzept der L-Nucleoside aufzugreifen und mit den Vorteilen von carbocyclischen Nucleosiden zu verbinden (siehe Kapitel 2.4.4, Seite 14). So wurden neue, konvergente Syntheserouten zu enantiomerenreinen, carbocyclischen L-Nucleosiden entwickelt, die es ermöglichen, durch ihre Allgemeingültigkeit zahlreiche potentiell aktive carbocyclische Nucleosidderivate zu generieren.

Darstellung von carbocyclischen L-2'-Desoxynucleosiden erfolgte unter Die Anwendung eines konvergenten Syntheseschemas, bei dem ein entsprechend funktionalisiertes Cyclopentanolderivat 34 mit Nucleobasen verknüpft wurde. Es unterschiedlichste Heterocyclen unter MITSUNOBUwurde gezeigt, dass Bedingungen an das Cyclopentanolgerüst gekuppelt werden können. Neben der Verwendung der gängigen Nucleobasen zur erfolgreichen Darstellung von L-carbadT 11, L-carba-dU 65, L-carba-dC 78, L-carba-dA 88 oder L-carba-dG 63 wurden auch ungewöhnliche Nucleobasen eingesetzt, um die Vielseitigkeit dieser Syntheseroute zu verdeutlichen. So wurden erstmalig biologisch vielversprechende Modifikationen von L-carba-dC 78 synthetisiert (Kapitel 4.2.4, Seite 35), halogenierte Derivate wie L-carba-FdU 66, L-carba-IdU oder L-carba-BVdU erhalten und mit der Darstellung von L-carba-2'-Desoxyribavirin 83 gezeigt, dass auch Heterocyclen eingesetzt werden können, die von Pyrimidin- bzw. Purinstrukturen abweichen.

Die zur Kondensation von Cyclopentanol **34** und Nucleobase verwendete MITSUNOBU-Reaktion führt im Fall von Pyrimidinen neben der Bildung des gewünschten *N*1-Produktes noch zum ungewünschten *O*²-Produkt. Dieses Alkylierungsverhältnis lässt sich jedoch durch zahlreiche Reaktionsparameter steuern. Es ist bekannt, dass die Art des Lösungsmittels den größten Einfluss hat. Aber auch die Reaktionstemperatur, Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien, Art

der Nucleobase und deren *N*3-Schutzgruppe oder des Alkohols zeigen deutliche Unterschiede bei den Produktverhältnissen. Hier konnte gezeigt werden, dass auch die Verwendung von neuartigen MITSUNOBU-Reagenzien einen Einfluss auf die Alkylierungsselektivität hat.

Alternativ zur MITSUNOBU-Kupplung wurde im Rahmen dieser Arbeit nach weiteren Möglichkeiten zur Verknüpfung von Nucleobase und Cyclopentangerüst gesucht. Während eine S_N2-Reaktion von deprotonierten Nucleobasen in einigen Fällen eine wirkliche Alternative zur MITSUNOBU-Reaktion zu sein scheint, führten andere Methoden wie eine modifizierte Hilbert-Johnson-Reaktion, eine selenvermittelte Kupplung oder Hydroaminierungen nicht zum gewünschten Erfolg.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Entwicklung und Erprobung von neuen Synthesewegen zur Darstellung von hochfunktionalisierten, carbocyclischen Grundgerüsten für eine Anwendung in einem konvergenten Synthesekonzept.

Das enantiomerenreinen Cyclopentenol (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3enol 24 wurde über 3 Stufen in (1S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 142 überführt. Dieses Cyclopentenolderivat stellt einen hervorragenden Baustein für die Synthese von carbocyclischen Didesoxydidehydronucleosiden (d4-Nucleoside) dar (siehe Kapitel 4.6.3. Seite 82). Zunächst wurde (1R, 2S)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol 24 mit Methylsulfonylchlorid in das Cyclopentenderivat 146 umgewandelt, welches im nachfolgenden Schritt mit 9-BBN regioselektiv hydroboriert wurde. nach oxidativer um Aufarbeitung der Alkylboranbindung Cyclopentanol (1R,2S,4S)-2-(Benzyloxymethyl)-4zum hydroxycyclopentylmethansulfonat 147 zu führen. Im Anschluss wurde die anfangs selektiv eliminiert, um unter Ausbildung einer eingeführte Mesylatgruppe Doppelbindung zwischen C2 und C3 mit (1S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2enol 142 einen äußerst interessanten Vorläufer für carbocyclische d4-Nucleoside der L-Reihe zu erhalten. Sowohl die Oxidation nach der Hydroborierung als auch die Eliminierung der Mesylatgruppe erforderten aufgrund der labilen Substrateigenschaften eine intensive Optimierung der Reaktionsbedingungen. Abweichend von der Standardmethode wurde die Alkylboranbindung in Anwesenheit Oxon® erfolgreich gespalten, ohne das die vorhandene basenlabile von Mesylatgruppe in Mitleidenschaft gezogen wurde. Die Eliminierung führte je nach Reaktionsbedingungen gewünschten Cyclopentenol 142 zu oder zum ungewünschten aber thermodynamisch begünstigten Cyclopentenol 149. Die optimale Eliminierung wurde in DMF in Anwesenheit von *t*-BuOK unter kurzem Erhitzen in einer Ausbeute von 82% erreicht. Nachfolgend wurde **142** unter MITSUNOBU-Bedingungen beispielhaft in L-*carba*- α -d4T **157** überführt, um den Zugang zu carbocyclischen α -d4-Nucleosiden zu verdeutlichen. Alternativ wurde Cyclopentenol **142** nach Inversion der OH-Gruppe als Vorläufer für die Synthese von L-*carba*-d4T **30** verwendet.

Neben der Synthese von carbocyclischen d4-Nucleosiden stellen Cyclopentenol 142 und 135 ausgezeichnete Ausgangsmaterialien für die Synthese weiterer carbocyclischer Nucleosidklassen dar. So wurden durch Hydrierung der Doppelbindung sowohl in den Cyclopentenolen 142 und 135, als auch in den d4T-Analoga 156 und 138 der entsprechende Zugang zu carbocyclischen 2',3'-Didesoxythymidinderivate der L-Reihe erhalten.

Durch Cyclopropanierung der Doppelbindung in **142** und **135** wurden bicyclische Cyclohexangrundgerüste synthetisiert, die je nach Konfiguration der Hydroxyfunktion eine *endo*- oder *exo*-Konfiguration des annelierten Cyclopropanrests steuern. So wurden alle möglichen Diastereomere dieses bicyclischen Systems dargestellt und beispielhaft zwei darauf basierende carbocyclische Nucleoside durch MITSUNOBU-Kupplung erhalten. Es wurden erstmalig L-*carba*-2',3'-*endo*-Methylen- β -thymidin **176** und L-*carba*-2',3'-*endo*-Methylen- α -thymidin **174** synthetisiert. Dabei handelt es sich um eine besonders interessante Klasse von Nucleosiden, da über die Konfiguration des bicyclischen Systems Vorzugskonformationen des Glycons eingestellt werden können, was einzigartige biologische Aktivitäten mit sich bringen kann.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit der synthetische Zugang zu carbocyclischen Ribonucleosiden untersucht. Dazu wurde ein entsprechender Cyclopentanolbaustein **191** für einen konvergenten Syntheseansatz entwickelt, der sowohl an der 2'- und 3'-Position die erforderlichen OH-Gruppen mit sich bringt. Startmaterial für diese stereoselektive Route war wiederum das enantiomerenreine Cyclopentenolderivat (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **D-24**, welches durch Überführung in das Methylsulfonat **D-146** mit anschließender *cis*-Dihydroxylierung und Bildung eines Isopropylidenacetals **179** die Ausgangsverbindung für eine Eliminierung war (Kapitel 4.7.3, Seite 103). Nach regioselektiver Hydroborierung und MITSUNOBU-Inversion wurde ein Vorläufer für die konvergente Synthese von carbocyclischen Ribonucleosiden erhalten. Um dessen Struktur in Bezug auf die eingeführten Stereozentren zu bestätigen, wurde ein zweiter Syntheseweg untersucht, bei dem aus Cyclopentenol (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** (bekannt aus der Darstellung von carbocyclischen d4-Nucleosiden, siehe oben) nach Benzoylfunktionalisierung, nachfolgender *cis*-Dihydroxylierung und Überführung in des entsprechende Isopropylidenacetal ein stereochemisch einheitlicher Baustein gebildet wurde, welcher mit dem zuvor dargestellten Vorläufer **191** identisch ist. Nach MITSUNOBU-Kupplung und Abspaltung der Schutzgruppen wurde so erfolgreich L-*carba*-Ribothymdin **33** erhalten. Allerdings verliefen die MITSUNOBU-Reaktionen an der C1-Position des Vorläufers nicht mit vergleichbar guten Ausbeuten wie zuvor von den Synthesen der carbocyclischen 2'-Desoxyribo- oder d4-Nucleosiden bekannt war. Hier ist noch Optimierungsbedarf vorhanden.

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Entwicklung von konvergenten Synthesestrategien zur Darstellung von 2'-modifizierten, carbocyclischen Nucleosiden am Beispiel von *carba*-L-FMAU **205**. Für die Synthese eines geeigneten Vorläufermoleküls wurde der Einsatz eines stereochemisch einheitlichen Epoxids **209** erprobt, welches durch gezielte Epoxidöffnung zu Cyclopentanderivaten in gewünschter Konfiguration führen sollte. Trotz zahlreicher Variationen in der Syntheseroute, ließ sich auf diese Weise kein geeigneter Baustein für die Synthese von *carba*-L-FMAU erhalten. Alternativ wurde versucht über ein Cyclopentanolderivat **194** aus der Synthese der carbocyclischen Ribobausteine, Vorstufen für 2'modifizierte carbocyclische Nucleoside zu synthetisieren.

Eine herausragende Eigenschaft der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Synthesewege ist nicht nur ihre Flexibilität in Bezug auf das konvergente Syntheseprinzip, sondern zusätzlich die Möglichkeit sowohl L-Nucleosidanaloga, als auch deren Spiegelbilder, die D-Derivate darstellen zu können. Aus diesem Grund wurde neben zahlreichen carbocyclischen L-Nucleosiden auch einige D-Derivate genauer untersucht. Dazu zählt unter anderem D-*carba*-dT **D-11**, welches in biologischen Tests durch interessante Eigenschaften auffiel. Nach genauerer Untersuchung des *anti*-HIV aktiven Nucleosids D-*carba*-dT **D-11** zeigte sich, dass es sich hierbei sowohl um ein Substrat für die Thymidinkinase als auch in seiner Triphosphatform für die HIV-RT handelt. Es wird zwar langsamer als sein natürlicher Konkurrent D-Thymidin phosphoryliert, zeigt aber dafür einen neuen, wirksamen Mechanismus bei der Inhibition der viralen Transkription. Für weiterführende Untersuchungen der antiviralen Aktivität wurde ein in dieser Arbeitsgruppe entwickeltes Prodrugsystem angewandt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Synthese von D-carba-dT **D-11** in Bezug auf die Schutzgruppenstrategie so angepasst, dass erstmalig mit BAB-D-*carba*-dTDP **259** ein potentielles Diphosphatprodrug eines antiviral aktiven carbocyclischen Nucleosids synthetisiert werden konnte.

6 Summary

This thesis deals with the syntheses of carbocyclic nucleosides analogues as drugs for an application in the treatment of certain viral diseases. A special emphasis herein is the synthesis of carbocyclic L-nucleosides. Especially in the treatment of hepatitis B there are used numerous nucleosidic drugs in the L-configuration. These are nucleoside analogues which glycon configuration is derived from L-furanose. L-nucleosides are the enantiomers of the naturally occurring D-derivatives. The intention of this thesis is the combination of the L-nucleoside concept with the advantages of carbocyclic nucleosides. Thus, there were developed new convergent synthetic ways to enantiomerically pure carbocyclic L-nucleoside analogues. Due to their proven generality these routes allow syntheses of various potentially active carbocyclic nucleoside derivatives.

The preparation of those carbocyclic L-2'-deoxynucleosides occurred by application of a convergent synthetic strategy in which a functionalized cyclopentanol derivative is condensed with a nucleobase. It was shown that several hetero cycles could be coupled to a cyclopentanol moiety following a MITSUNOBU protocol.

Beside the usage of usual nucleobases for the successful synthesis of L-*carba*-dT, L*carba*-dU, L-*carba*-dC, L-*carba*-dA or L-*carba*-dG the strategy was applied to various nucleobases to demonstrate the flexibility of this route. In this way there were synthesized promising biological active modifications of L-*carba*-dC, halogenated derivatives like L-*carba*-FdU, L-*carba*-IdU or L-*carba*-BVdU. Within the preparation of von L-*carba*-2'-deoxyribavirin it was shown that it is possible to use uncommon hetero cycles, which differ from pyrimidines or purines, respectively.

The focus of this work was the development and testing of new synthetic routes for the preparation of highly functionalized carbocyclic moieties for the application in a convergent synthetic strategy.

In addition to the study of the syntheses of carbocyclic 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxynucleosides (d4-nucleosides) there were generated several modifications of applicable d4-moieties. Via cyclopropanation of the double bond there were synthesized bicyclic cyclohexane derivatives, which built up an *endo-* or *exo*configuration of the annulated cyclopropane residue subject to stereogenic centre bearing the hydroxyl function. The first time synthesis of L-*carba*-2',3'-*endo*methylene- β -thymidine und L-*carba*-2',3'-*endo*-methylene- α -thymidine led to notable interesting class of nucleosides, due to their controllable configuration of the glycon's bicyclic system. This possibility may affect unique potential biological activity.

Moreover, this work dealt with the investigation of synthetic access to carbocyclic ribonucleosides. For that purpose it was developed a certain cyclopentanol building block for the application in a convergent synthesis strategy, which bore the needed OH-group at the 2'- and 3'-position. After MITSUNOBU coupling and cleavage of the protecting groups L-*carba*-ribothymidine could successfully be obtained.

A precise research into the *anti*-HIV active carbocyclic nucleoside D-*carba*-dT showed that it is a substrate for the thymidine kinase as well as a substrate in its triphosphate form for the HIV-reverse transcriptase. It is indeed phosphorylated slower as its natural counterpart D-thymidine, but therefore it displayed a novel effective mechanism of inihibition of the viral transcription. For further investigations of the antiviral activity it was applied a prodrug strategy which was developed in this group. As part of this work the synthesis of D-*carba*-dT was adapted concerning the protective groups. Following this route BAB-D-*carba*-dTDP, a potential diphosphate prodrug of an antiviral active carbocyclic nucleoside was prepared for the first time.

7 Ausblick

Durch die in dieser Arbeit entwickelten Synthesestrategien ist es möglich, eine große Variabilität von carbocyclischen Nucleosidanaloga zu generieren. Zukünftig sollten die hier exemplarisch gezeigten Beispiele durch rationales Wirkstoffdesign mit strukturbasierten carbocyclischen Derivaten ergänzt werden. Dazu sollten durch computergestütze Berechnungen die unterschiedlich substituierten Nucleosidderivate unter Berücksichtigung ihrer Cyclopentankonformation genaustens in aktive Zentren der viralen Targets eingepasst werden. Basierend auf den biologischen Daten können durch die hohe Flexibilität der Syntheserouten zahlreiche virale Erkrankungen in Angriff genommen werden. Dazu zählen die carbocyclischen Derivate der 2'-Desoxyribonucleoside der D-Reihe, wo bereits mit D-carba-dT D-11 eine interessante anti-HIV-Aktivität festgestellt wurde. Ergänzend müssen hier weitere Analoga, auch mit Purinbasen, untersucht werden. Des Weiteren bieten die entsprechenden carbocyclischen Nucleosidanaloga der L-Reihe eine vielversprechende Möglichkeit zur Behandlung von Hepatitis B. Von den bereits in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen mit leichter antiviraler Aktivität gilt es, deren Triphosphate bzw. ihre Prodrugsysteme genauer zu untersuchen.

Von besonderer Bedeutung ist allerdings die Weiterentwicklung der 2',3'modifizierten, carbocyclischen Nucleosidanaloga. Beispiele für solche modifizierten Nucleoside befinden sich in allen Bereichen der antiviralen und auch –tumoralen Therapien wieder. Aus diesem Grund ist es besonders interessant, die hier gezeigten Synthesemethoden als Grundlage für die Entwicklung von carbocyclischen Derivaten bereits etablierter zuckerbasierter Nucleoside zu verwenden.



β-L-*N*⁴-Hydroxy-d4C **260**

carba- β -L-*N*⁴-Hydroxy-d4C **261**

Abbildung 156 Beispiele für mögliche carbocyclische L-d4C-Derivate

Analog zu den von MATTHES gefundenen aktiven L-Nucleosidderivaten sollten in nachfolgenden Arbeiten ergänzend zu den in dieser Arbeit dargestellten

Cytidinderivaten die vergleichbaren carbocyclischen L-d4C-Derivate synthetisiert und untersucht werden (Abbildung 156).

Von großem Interesse sind fluorierte carbocyclische Nucleoside. Fluorsubstitutionen am Glycon natürlicher Nucleoside hatten bereits erfolgreich effektive antivirale Wirkstoffe hervorgebracht. Auf Basis solcher Ergebnisse sollten die erprobten Syntheserouten verwendet werden, um entsprechende Fluorderivate carbocyclischer Nucleoside zu entwickeln.



Abbildung 157 Mögliche 2'-modifizierte carbocyclische Nucleoside

Dabei sollte eine Epoxidöffnung auf Nucleosidstufe genauer untersucht werden. Dieses bietet die Möglichkeit neben Fluor auch andere Substituenten wie z. B. einen Methylrest am Cyclopentangerüst einzuführen. So sind dann auch *carba-2*'-C-Nucleoside **265** darstellbar (vgl. Kapitel 4.8, Seite 114). Ein weiterer Weg stellt die Synthese solcher 2'-modifizierten Nucleoside über die Verwendung von carbocyclischen Ribonucleosiden dar. So könnten über das 2'-Keton auch 2'disubstituierte Nucleosidderivate wie **262** oder **264** erhalten werden.

8 Experimentalteil

8.1. Allgemeines

8.1.1 Lösungsmittel

Aceton:	C_3H_6O ; Sdp.:56 °C, zur Synthese über Calciumchlorid
	getrocknet und bei Normaldruck destilliert.
Acetonitril:	C_2H_3N ; Sdp.: 81 – 82 °C; über Calciumhydrid getrocknet
	und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
CDCI ₃	Sdp.: 62 °C; über Molsieb, Deutero GmbH.
Dichlormethan:	CH_2CI_2 ; Sdp.: 40 °C; zur präparativen Chromatographie
	über Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck
	destilliert; zur Synthese über Calciumhydrid getrocknet und
	bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
Diethylether:	$C_4H_{10}O;\ Sdp.:$ 35 °C; über Natrium getrocknet und bei
	Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
<i>N,N</i> -Dimethylformamid:	C ₃ H ₇ NO; Sdp.: 153 °C; über Calciumhydrid getrocknet und
	im Vakuum unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
Dimethylsulfoxid:	C ₂ H ₆ OS; Sdp.: 189 °C; puriss. absolut, über Molsieb, Fluka
	Nr. 41648
Dioxan:	$C_4H_8O_2$; Sdp.: 101 °C; über Kalium getrocknet und bei
	Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
DMSO-d ₆	C2D6OS; Sdp.: 189 °C; über Calciumchlorid unter Vakuum
	destilliert, über Molsieb gelagert, Deutero GmbH.
Essigsäureethylester:	$C_4H_8O_2$; Sdp.: 77 °C; zur Chromatographie über
	Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck destilliert.
Ethanol:	C_2H_6O ; Sdp.: 78 °C; über Natrium und
	Phthalsäurediethylester getrocknet und unter
	Stickstoffatmosphäre destilliert.
Methanol:	CH ₄ O; Sdp.: 64 °C; zur präparativen Chromatographie bei
	Normaldruck destilliert.
Methanol-d ₄ :	CD₄O; Sdp.: 64 °C; Deutero GmbH.
Petrolether (50-70):	Sdp.: 50 - 70 °C; zur präparativen Chromatographie bei
	Normaldruck destilliert.

Pyridin:	$C_5H_5N;\ Sdp.:$ 116 °C; über Calciumhydrid getrocknet und
	bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
Tetrahydrofuran:	$C_4H_8O;\ Sdp.:\ 65\ ^\circ C;\ \ \mbox{über}\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ $
	Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
Toluol:	C_7H_8 ; Sdp.: 110 °C; über Natrium getrocknet und bei
	Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

8.1.2 Edukte und Reagenzien

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reagenzien von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka oder VWR in Synthesequalität erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

BH_3 ·THF-Komplex:	1 M in THF; Aldrich 176192.							
9-BBN:	C ₈ H ₁₅ B; 0.5 M in THF; Fluka 15586.							
Benzoylchlorid:	C7H₅C	О;	Sdp.:	197	°C,	im	Vakuum	n unter
	Stickst	offatm	nosphär	e dest	tilliert; Rie	del de	Häen 15	215.
6-Chlorpurin:	$C_5H_3CIN_4$; Aldrich 511617.							
6-Chlor-2-aminopurin:	C ₅ H ₅ ClN ₅ ; Aldrich 109789.							
Cyclopentadien:	C ₅ H ₆ ;	Dars	tellung	aus	Diclopent	adien	(Merck	803038)
	durch	C	Destillati	on	bei	Norm	aldruck	unter
	Stickst	offatm	nosphär	e.				
DIAD:	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ ; Aldrich 225541.							
DAPD:	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ ; Aldrich 255920.							
α-Pinen:	$C_{10}H_{16}$	(-)-0	-Pinen	ee >9	97%, Aldr	ich 30	5715, (+)-α-Pinen
	ee >97	%, Al	drich 26	68070.				
Thymin:	$C_5H_6N_2$	2O2; A	Idrich 1	31997	7.			
Uracil:	$C_4H_4N_2$	2O2; F	Pharma	Waldh	nof 44018 ⁻	11.		
Triethylamin:	$C_6H_{15}N$	l; ü	ber (Calciur	nhydrid	getroo	cknet ı	und bei
	Norma	ldruck	k unter S	Stickst	offatmosp	häre d	estilliert.	
Triphenylphosphin:	$C_{18}H_{15}$	P; Aci	ros 140	42.				
Tributylphosphin:	C ₁₂ H ₂₇	P; Flu	ika 9082	27.				

8.1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Merck Nr. 5554; Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Platten wurden auf eine Größe von 2 – 4 x 10 cm zugeschnitten; die Laufstrecke betrug 6 – 7 cm. Alle R_f -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm und durch Besprühen mit 10 %iger ethanolischer Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung. Zur Detektion von ungesättigten Verbindungen wurde eine lodkammer verwendet.

Zirkulare, zentrifugale Dünnschichtchromatographie (Chromatotron)

Mittels eines Chromatotrons der Firma Harrison Research, Modell 7924 T, wurden Substanzgemische mit Rohausbeuten von maximal 4 g getrennt. Als Trennmaterial diente gipshaltiges Kieselgel 60 PF254 (Merck Nr. 7749) in Schichtdicken von 1, 2 und 4 mm auf Glasplatten (Durchmesser: 20 cm). Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe der Firma Konrad Benda bei einer Wellenlänge von 254 nm.

Präparative Säulenchromatographie (Flash-Chromatographie)

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel 60 (230 – 400 mesh, Korngröße 0.040 – 0.063 nm, Merck) nach dem Flash-Verfahren bei einem Überdruck von 0.2 – 0.4 bar durchgeführt. Es wurden stets destillierte Lösungsmittel verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck-Hitachi-Anlage durchgeführt.

Software:Chromatography Data Station SoftwareHPLC System Manager Version 3.1.1.

Interface:	Model L-7000
Pumpe:	Model L-7100
Automatischer Probenwechsler:	Model L-7200
Detektion:	Diode Array Detector L-7455
Analytische Säule:	LiChroCart 125-3 mit LiChrospher 100 RP 18
	(5 μm) Füllmaterial
Analytische Säule:	CHIRALCEL® OD mit Celluslose-tris-(3,5-
	dimethylphenylcarbamat) auf 10 µmol Silica
	Gel

HPLC-Methode 1

für die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse beim Alkohol **24**: Hexan/*iso*-Propanol 90:10 isokratisch für 40 Minuten mit einer Flussrate von 0.5 mL/min.

HPLC-Methode 2

für die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse bei Nucleosiden: Hexan/*iso*-Propanol 70:30 isokratisch für 40 Minuten mit einer Flussrate von 0.5 mL/min.

HPLC-Methode 3

für die Bestimmung der *N*- und *O*-Alkylierungsverhältnisse:

Acetonitril-Gradient in Wasser von 5 – 40% über einen Zeitraum von 20 Minuten, dann 100 % Acetonitril für 10 Minuten und im Anschluss 100 % Wasser für 5 Minuten mit einer Flussrate von 0.5 mL/min.

HPLC-Methode 4

für die Bestimmung der *N*- und *O*-Alkylierungsverhältnisse:

Methanol-Gradient in Wasser von 20 – 40% über einen Zeitraum von 30 Minuten, dann 5 Minuten bei diesem Verhältnis und im Anschluss 100 % Methanol für 5 Minuten mit einer Flussrate von 0.5 mL/min.
8.1.4 Spektroskopie

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die NMR-Spektren wurden in der spektroskopischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie auf Bruker-Geräten aufgenommen. Auf dem Modell AMX 400 wurden 400 MHz-¹H-NMR- und 100 MHz-¹³C-NMR-Spektren gemessen. Auf dem Modell DRX 500 wurden 500 MHz-¹H-NMR-, 125 MHz-¹³C-NMR-, 202 MHz-³¹P-NMR und 471 MHz-¹⁹F-NMR gemessen. Zusätzlich wurden auf diesem Modell HH-COSY, HMQC, HMBC und NOESY Korrelationsspektren aufgenommen.

Die chemische Verschiebung δ [ppm] wurde auf die Lösungsmittelsignale bezogen, wobei DMSO-d₆ auf 2.50 (¹H) bzw. 39.52 (¹³C) ppm und CDCl₃ auf 7.26 (¹H) bzw. 77.16 (¹³C) ppm kalibriert wurde. Die Verschiebungen der ³¹P-NMR-Signale wurden gegen einen externen Standard von 85%-iger Phosphorsäure angegeben. Die Verschiebungen der ¹⁹F-NMR-Signale wurden gegen CFCl₃ als externen Standard angegeben.

Massenspektrometrie (MS):

Die EI-Massenspektren wurden an einem VG Analytical VG/70-250S-Spektrometer (doppelt fokussierend) aufgenommen.

Die ESI-HR (electron spray ionization – high resolution)-Massenspektren wurden an einem ThermoQuest MAT 95XL Massenspektrometer der Firma Finnigan aufgenommen oder an einem Agilent 6224 LC-MS-TOF Gerät gemessen.

Die FAB-Massenspektren wurden mit einem VG/70-250F Spektrometer (Xenon FAB-Kanone, Matrix *m*-Nitrobenzylalkohol) der Firma VG Analytical gemessen.

Infrarotspektroskopie:

Die Infrarot-Spektren wurden entweder an einem Alpha P-Gerät der Firma Bruker bei Raumtemperatur in einem Messbereich von 400 - 4000 cm⁻¹ oder an einem AVATAR 370 FT-IR von Thermo Nicolet aufgenommen.

Ultraviolett-Spektroskopie:

Die UV-Spektren wurden an einem UV-Spektralphotometer (CARY 1E) der Firma Varian aufgenommen.

8.1.5 Sonstige Geräte

Gefriertrocknungsanlage

Zur Gefriertrocknung wurden zwei Geräte der Firma Christ verwendet: Alpha 2-4, Alpha 2-4 LD plus.

Zentrifuge

Suspensionen des Hydrierkatalysators wurden an einer Heraeus Biofuge Primo R bei 6000 u/min zentrifugiert.

Zentrifuge

Die Drehwerte optisch aktiver, reiner Substanzen wurden an einem P8000 Polarimeter der A. Krüss Optonic GmbH mit einer Na-Lampe (= 598 nm) aufgenommen.

8.2. Synthesen

8.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 *N*3-Benzoylierung von Pyrimidinderivaten

<u>Variante a)</u>

Das zu benzoylierende Pyrimidinderivat (1.0 Äquiv.) wird in Acetonitril und Pyridin (5:2 v/v) supendiert (2 mL pro 1 mmol) und anschließend unter Eiskühlung tropfenweise mit Benzoylchlorid (2.2 Äquiv.) versetzt. Es wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (DCM/MeOH 19:1 v/v). Durch Zugabe von 0.1 mL Methanol pro 1 mmol Benzoylchlorid wird die Reaktion beendet. Die Lösungsmittel werden bei vermindertem Druck entfernt und es wird noch zweimal mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (19:1 v/v) an Kieselgel getrennt.

Variante b)

Das zu benzoylierende Pyrimidinderivat (1.0 Äguiv.) wird in Acetonitril und Pyridin (5:2 v/v) supendiert (2 mL pro 1 mmol) und anschließend unter Eiskühlung tropfenweise mit Benzoylchlorid (2.2. Äquiv.) versetzt. Es wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (DCM/MeOH 19:1 v/v). Durch Zugabe von 0.1 mL Methanol pro 1 mmol Benzoylchlorid wird die Reaktion beendet. Die Lösungsmittel werden bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Wasser (1:1 v/v) aufgenommen und durch Schütteln komplett in Lösung gebracht. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird vollständig entfernt. Der Rückstand wird in 0.5 M Kaliumcarbonat-Lösung und Dioxan im Verhältnis 1:2 gelöst und ca. 30 min bei RT gerührt. Dann wird der pH-Wert mit Eisessig vorsichtig auf ca. pH 5 eingestellt. Die Lösung wird dann am Rotationsverdampfer konzentriert und der Rückstand für eine Stunde mit ges. NaHCO₃-Lösung gerührt. Die entstandene Suspension wird filtriert und der Niederschlag noch zweimal mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen.

AAV 2 Inversion von sekundären OH-Gruppen nach MITSUNOBU

Unter Schutzgasatmosphäre werden 2.0 Äquiv. Triphenylphosphin in abs. Diethylether bei 0 °C tropfenweise mit 2.0 Äquiv. DIAD versetzt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Dieser dargestellte Komplex wird langsam zu einer Suspension aus 2.0 Äquiv. Benzoesäure und 1.0 Äquiv. des zu invertierenden Alkohols in abs. Diethylether gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 1%iger methanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und bei Raumtemperatur für 4-6 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung mit 2 M HCI neutralisiert und erneut bis zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wird entsprechend gereinigt.

AAV 3 Cyclopropanierung von Doppelbindungen

Unter Schutzgasatmosphäre werden 1.0 Äguiv. des Cyclopentenolderivats in abs. Dichlormethan (6 mL pro 1 mmol) gelöst und bei -10 °C langsam mit einer Diethylzinklösung (1 M in Hexan, 1.1 Äquivalente) tropfenweise versetzt. Nach fünfzehnminütigem Rühren wird die Hälfte einer Lösung aus Diiodmethan (2.2 Äquiv.), gelöst in abs. Dichlormethan (1.25 mL pro 1 mmol CH₂I₂), schnell zur Reaktionslösung gegeben. Nach fünf Minuten werden erneut langsam 1.1 Äquiv. der Diethylzinklösung zugetropft. Im Anschluss wird die zweite Hälfte der Diiodmethanlösung zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei 0 °C wird die Reaktionslösung mit gleichem Volumen einer ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird viermal mit Essigsäureethylester (ca. 10 mL pro 1 mmol Cyclopentenol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt

AAV 4 Hydroborierung mit 9-BBN

Unter Schutzgasatmosphäre werden 1.0 Äquiv. des zu reduzierenden Alkens in abs. THF gelöst (5 mL pro 1 mmol) und bei 0 °C mit 2.0 Äguiv. einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF versetzt. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion werden Ethanol, 3 M NaOH (350 µL pro 1 mmol Boran) und 30%ige Wasserstoffperoxidlösung (350 µL pro 1 mmol Boran) bei 0 °C zugetropft und für 4-6 h gerührt. Entstandenenes Natriumborat wird abfiltriert, die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

AAV 5 Alkylierung von Heterocyclen nach MITSUNOBU

Unter Schutzgasatmosphäre werden 3.0 Äquiv. Triphenylphosphin in abs. Acetonitril bei 0 °C tropfenweise mit 2.8 Äquiv. DIAD versetzt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Dieser dargestellte Komplex wird bei -40 °C langsam zu einer Suspension aus 2.0 Äquiv. eines Heterocyclus und 1.0 Äquiv. eines zu substituierenden Alkohols in abs. Acetonitril gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand gereinigt bzw. weiter umgesetzt.

AAV 6 Untersuchung der Alkylierung von Heterocyclen nach MITSUNOBU

Unter Schutzgasatmosphäre werden 3.0 Äquiv. Triphenylphosphin bzw. Tributylphosphin in abs. Acetonitril bei 0 °C tropfenweise mit 2.8 Äquiv. eines Diazocarboxylats bzw. Diazocarboxamids versetzt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Dieser dargestellte Komplex wird bei -40 °C langsam zu einer Suspension aus 2.0 Äquiv. eines Heterocyclus und 1.0 Äquiv. Cyclopentanol in abs. Acetonitril gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 1%iger methanolischer NaOH Lösung aufgenommen und für 6 h gerührt. Die Lösung wird mit 1N HCI neutralisiert, bis zur Trockene eingeengt und in 5 mL Methanol aufgenommen, über einen Spritzenfilter (Schleicher & Schuell Spartan 13/30, 0.2 µm) filtriert und ein Volumen von 50 µL abgenommen. Dieses wird auf ein Volumen von 200 µL verdünnt. Die Alkylierungsverhältnisse werden HPLC-analytisch nach HPLC-Methode 3 (Seite 165) aus 20 µL dieser Lösung bestimmt. Ebenfalls wird so die Ausbeute basierend auf einer Verdünnungsreihe abgelesen.

AAV 7 Spaltung von Benzylethern

<u>Variante a)</u>

Es werden 1.0 Äquiv. des zu spaltenden Benzylethers in abs. Ethanol gelöst und in Anwesenheit des Hydrierkatalysators Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium) unter Wasserstoffatmosphäre solange gerührt, bis sich das Edukt nicht mehr dünnschichtchromatographisch nachweisen lässt. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator durch Zentrifugation abgetrennt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird entsprechend gereinigt.

<u>Variante b)</u>

Es werden 1.0 Äquiv. des zu spaltenden Benzylethers in Essigsäureanhydrid/Essigsäure (2:1) aufgenommen (2 mL pro 1 mmol) und zu frisch zuvor geschmolzenen ZnCl₂ (10 Äquiv.) gegeben und für 2-4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Wasser zugegeben und das Gemisch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Na₂CO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt.

AAV 8 Darstellung von Nucleosidmonophosphaten

Unter Stickstoff-Atmosphäre werden 4.4 Äquivalente Phosphorylchlorid in absolutem Acetonitril gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden langsam 4.4 Äquivalente Pyridin und 2.2 Äquivalente dest. Wasser zugetropft. Nach 5 minütigem Rühren wird 1 Äquivalent trockenes in sehr wenig Acetonitril gelöstes Nucleosid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von Eiswasser und Rühren für eine Stunde bei 4 °C hydrolysiert. Anschließend wird durch Zugabe von festem Ammonium-hydrogencarbonat ein pH-Wert von 8 eingestellt und das Gemisch durch Gefriertrocknung von Lösungsmitteln befreit.

8.2.2 Allgemeine Synthesen

Benzylchlormethylether

Es wurden unter Schutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur 103 mL (100 mmol) Benzylalkohol und 33.8 g (111 mmol) Paraformaldehyd miteinander vermengt. Anschließend wurde bei 30 °C solange trockenes Chlorwasserstoffgas in die Suspension eingeleitet, bis sich deutlich zwei klare Phasen gebildet haben. Zur Trocknung des Chlorwasserstoffs wurde das Gas durch eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure geleitet. Nicht umgesetztes HCI-Gas wurde in einer nachgeschalteten Waschflasche mit 10 M Natronlauge abgefangen. Die obere organische Phase wurde abgetrennt, mit 300 mL Petrolether verdünnt und anschließend drei Stunden im Eisbad mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Um Zersetzungen des Produkts beim Entfernen des Lösemittels zu verhindern, wurden der verdünnten Lösung noch 2 g wasserfreies Calciumchlorid zugesetzt. Zur Reindarstellung wurde das Rohprodukt unter Stickstoffatmosphäre von Calciumchlorid auf Calciumchlorid im Ölpumpenvakuum bei 70 °C destilliert und anschließend bei 4 °C gelagert.

Ausbeute: 116 g (740 mmol, 74 %) einer farblosen Flüssigkeit.

¹**H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35-7.23 (m, 5H, C*H*arom.), 5.17 (s, 2H, C*H*₂-Cl), 4.23 (s, 2H, C*H*₂-benzyl); ¹³**C**-**NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.4 (*C*-arom_q), 128.3, 127.6, 127.4 (C-arom.), 84.7 (*C*H₂-Cl), 73.3 (*C*H₂-benzyl); Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[226]

(+)-Di*iso*pinocampheylboran

Es wurden 17.6 mL (110 mmol, 2.2 Äquiv.) (–)- α -Pinen langsam bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre mit einer 50 mL 1 M Boran-THF-Komplexlösung (1.0 Äquiv.) versetzt und daraufhin für 16 Stunden bei 0 °C gerührt. Aufgrund der Hydrolyseanfälligkeit des dargestellten Borans wurde auf eine spektroskopische

Charakterisierung verzichtet. Das Rohprodukt wurde direkt zur Reaktion eingesetzt.

N3-Benzoylthymin 35

Es wurden 1.26 g (10.0 mmol) Thymin **49** nach AAV 1b mit 2.56 mL (3.09 g, 22.0 mmol) Benzoylchlorid umgesetzt.

Ausbeute: 1.96 g (8.50 mmol, 85 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f-Wert: 0.20 (DCM/MeOH 30:1, v/v); **Smp.:** 174-176 °C; ¹**H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.50 (d, 1H, ⁴*J* = 1.4 Hz, N*H*), 7.95 (dd, 2H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 8.3 Hz, H-6', H-2'), 7.69-7.64 (m, 1H, H-4'), 7.53-7.49 (m, 2H, H-5', H-3'), 7.07 (dd, 1H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ⁴*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, ⁴*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 3H, ⁴*J* = 5.7 Hz, H-6), 1.95 (d, 5H, ⁴*J* = 5.7 Hz,

1.0 Hz, CH₃).; ¹³**C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 168.2 (C-4), 163.2 (C-7'), 151.6 (C-2), 136.2 (C-6), 135.2 (C-2', C-6'), 131.4 (C-arom_q.), 130.5 (C-3', C-5'), 129.2 (C-4'), 110.9 (C-5), 12.3 (C-7); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3213, 3092, 2955, 1747, 1651, 1489, 1451, 1423, 1252, 966, 840, 787, 691, 480.

N3-Benzoyluracil 61

Es wurden 1.13 g (10.0 mmol) Uracil **51** nach AAV 1b mit 2.56 mL (3.09 g, 22.0 mmol) Benzoylchlorid umgesetzt.







Ausbeute: 1.88 g (8.70 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f-Wert: 0.13 (DCM/MeOH 30:1, v/v); **Smp.:** 148–150 °C; ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.60 (bs, 1H, N*H*), 7.96 (d, 2H, ³*J* = 7.4 Hz, H-6', H-2'), 7.79 (t, 1H, ³*J* = 7.4 Hz, H-4'), 7.67 (d, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-6), 7.60 (dd, 2H, ³*J* = 7.4, 7.4 Hz, H-5', H-3'); 5.74 (d, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-5); ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO-



d₆): δ [ppm] = 170.4 (C-7'), 163.3 (C-4); 150.4 (C-2), 143.7 (C-6), 135.7 (C-2', C-6'), 131.8 (C-arom_q), 130.6 (C-3', C-5'), 129.5 (*C*H-arom.), 100.4 (C-5); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3326, 3114, 1750, 1497, 1446, 1413, 1231, 1181, 933, 821, 785, 696, 553.

*N*3-Benzoyl-5-fluoruracil 62

Es wurden 1.30 g (10.0 mmol) 5-Fluoruracil **60** nach AAV 1a mit 2.56 mL (3.09 g, 22.0 mmol) Benzoylchlorid umgesetzt.

Ausbeute: 1.79 g (7.60 mmol, 76 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f-Wert: 0.16 (DCM/MeOH 30:1, v/v); **Smp.:** 172-174 °C; ¹**H**-**NMR:** (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.50 (bs, 1H, N*H*), 8.09-8.02 (m, 3H, H-6', H-2', H-6), 7.80 (t, 1H, ³*J* = 7.7 Hz, H-4'), 7.61 (t, 2H, ³*J* = 7.7 Hz, H-5', H-3'); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 169.2 (C-7'), 156.9 (d, ²*J* = 27.5 Hz, C-



4), 148.8 (C-2), 139.9 (d, ¹*J* = 229.3 Hz, C-5), 135.7 (C-2', C-3'), 131.2 (C-arom_q.), 130.7 (C-3', C-5'), 129.9 (*C*H-arom.); 128.0 (d, ²*J* = 32.0 Hz, C-6); ¹⁹**F-NMR**: δ [ppm] (471 MHz, DMSO-d₆): -164.7; **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3094, 1650, 1433, 1266, 969, 856, 783, 754, 724, 704, 684, 601, 541.

N,*N*,*N*',*N*'-Tetra*iso*propylazodicarboxamid 97

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.00 mL (2.04 g, 10.1 mmol) DIAD in 20 mL abs. Diethylether wurden langsam 2.8 mL (20.2 mmol) Di*iso*propylamin zugetropft und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die



Reaktionslösung wurde auf die Hälfte des Volumens konzentriert und über Nacht bei 0 °C ruhen gelassen. Die entstandenen Kristalle wurden filtriert und mit wenig kaltem Diethylether nachgewaschen. Es wurde aus Petrolether/Benzol (10:1 v/v) umkristallisiert.

Ausbeute: 1.6 g (5.66 mmol, 56 %) eines gelben Feststoffes.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[110]

N,*N*,*N*',*N*'-Tetramethylazodicarboxamid 96

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.00 mL (2.04 g, 10.1 mmol) DIAD in 20 mL abs. Diethylether wurden langsam 10.6 mL einer 2 M Dimethylamin-Lösung in THF zugetropft und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die



Reaktionslösung wurde auf die Hälfte des Volumens konzentriert und über Nacht bei 0 °C ruhen gelassen. Die entstandenen Kristalle wurden filtriert und mit wenig kaltem Diethylether nachgewaschen. Es wurde aus Petrolether/Benzol (10:1 v/v) umkristallisiert.

Ausbeute: 661 mg (3.84 mmol, 38 %) eines leicht gelblichen Feststoffes.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[109]

8.2.3 Synthese carbocyclischer L-2'-Desoxynucleoside

(1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol 24

Die Reaktion wurde in einer N₂-Schutzgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Zu einer Suspension aus 1.20 g (50.0 mmol) Natriumhydrid in 50 mL wasserfreiem THF wurden bei 0 °C langsam 5.0 mL (60 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien **22** zugetropft und eine Stunde auf dem Eisbad gerührt. Die blassrosa Lösung wurde langsam bei -40 °C zu einer stark rührenden Lösung aus 8.4 mL (60 mmol) Benzylchlormethylether in 20 mL wasserfreien DMF getropft. Nach 30 min starken Rühren wurde die Reaktionslösung in 300 mL eiskaltem Petrolether und Wasser im Verhältnis 2:1 aufgenommen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit je 100 mL Eiswasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei -10 °C im Vakuum entfernt. Das gelbliche Öl wurde in 50 mL abs. THF aufgenommen und bei -78 °C tropfenweise mit einer zuvor frisch dargestellten Suspension von 50 mL (50 mmol) (+)-Diisopinocampheylboran in THF zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei -60 °C wurde langsam auf 0 °C erwärmt und noch für weitere 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Hälfte des Lösungsmittels wurde dann durch abs. Diethylether ersetzt. Im Anschluss wurden bei 0° erst 18 mL 3 N NaOH-Lösung und dann 18 mL 30% H₂O₂ zugetropft. Es wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Reindarstellung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigester 3:1 v/v). Als Nebenprodukt fällt in geringen Mengen Cyclopentenol 37 an.

Ausbeute: 6.74 g (33.0 mmol, 66 %) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D{}^{20} = -87.4 \circ (c = 0.91, CHCl_3), Lit.: <math>[\alpha]_D{}^{20} = +88 \circ (c = 1.0, CHCl_3)^{[208]};$ **R**_f-Wert: 0.48 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.30 – 7.20 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.69 (ddd, 1H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, H-3), 5.59 (ddd, 1H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, H-4), 4.47 (s, 2H, 1H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, H-4), 4.47 (s, 2H, 1H)



C*H*₂Ph), 4.25 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, H-1), 3.38 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 5.7 Hz, H-6a), 3.26 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 7.3 Hz, H-6b), 3.04 – 2.97 (m, 1H, H-2), 2.64 (dddd, 1H, ${}^{2}J$ = 16.9 Hz, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, ${}^{3}J$ = 4.1 Hz, ${}^{4}J$ = 2.1 Hz, H-5a), 2.23 (dddd, 1H, ${}^{2}J$ = 16.9 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, ${}^{4}J$ = 2.2 Hz, H-5b), 1.66 (bs, 1H, O*H*); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.7 (CH-arom.), 130.5 (C-3); 129.7 (C-4); 128.9, 128.1, 128.0 (CH-arom.); 76.8 (C-1); 73.7 (*C*H₂Ph); 72.6 (C-6); 55.6 (C-2); 41.4 (C-5); IR: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3373, 3087, 3060, 3031, 2858, 1701, 1495, 1453, 1361, 1312, 1274, 1205, 1099, 1028, 951, 736, 613; HRMS-FAB: (m/z) berechnet für C₁₃H₁₆O₂ [M+H]: 205.1229, gefunden: 205.1225.

(R)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol 37

R_f-Wert: 0.32 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40-7.30 (m, 5H, C*H*-arom.); 5.64-5.59 (m, 1H, H-4),



4.55-4.49 (m, 1H, H-1), 4.48 (s, 2H, C*H*₂Ph), 4.06 (s, 2H, H-6), 2.75.-2.65 (m, 2H, H-2a, H-5a), 2.36-2.27 (m, 2H, H-2b, H-5b); ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.5 (*C*-arom_q.), 138.9 (C-3), 128.8, 128.2, 128.0 (*C*H-arom.), 125.4 (C-4), 74.1 (C-6), 73.0 (C-1), 69.2 (C-Benzyl), 43.8 (C-2), 43.1 (C-5); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3395, 3031, 2922, 2920, 2849, 1497, 1454, 1198, 1169, 946, 698.; HRMS-FAB: (m/z) berechnet für C₁₃H₁₆O₂ [M+H]: 205.1229, gefunden: 205.1223.

(1*R*,2*S*)-1-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopent-3-en 38

In einer N₂-Schutzgasatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss wurden bei 0 °C 1.64 g (8.03 mmol) des Cyclopentenols **24** langsam zu einer Suspension von 251 mg (10.0 mol) NaH in 10 mL THF getropft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die braune Suspension wurde dann mit 1.20 mL (10.0 mol) Benzylbromid und 40 mg TBAI versetzt und für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 g Eis beendet und nach 45 min Rühren in 80 mL Essigester aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit ges. NaCl-Lösung, einmal mit Wasser gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 10:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 2.15 (7.31 mmol, 91 %) eines hellgelben Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -70.4$ ° (c = 1.01; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.33 (PE/EE 10:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30-7.20 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.76 (ddd, 1H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, H-3), 5.66 (ddd, 1H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, H-4), 4.56-4.51 (m, 4H, C*H*₂-Benzyl), 4.09 (ddd, 1H, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 3.2 Hz,



 ${}^{3}J$ = 3.1 Hz, H-1), 3.45 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 5.7 Hz, H-6a), 3.34 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 7.3 Hz, H-6b), 3.10-3.03 (m, 1H, H-2), 2.69 (dddd, 1H, ${}^{2}J$ = 17.2 Hz, ${}^{3}J$ = 6.5 Hz, 4.5 Hz, ${}^{4}J$ = 2.1 Hz, H-5a), 2.46-2.38 (m, 1H, H-5b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.2, 138.9 (*C*-arom_q.), 130.5 (C-3), 130.4 (C-4), 128.8, 128.7, 128.2, 128.0 (*C*H-arom.), 81.83 (C-1), 73.4, 72.1 (C-Benzyl), 71.2 (C-6), 53.4 (C-2), 39.5 (C-5); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3315, 3087, 3061, 3031, 2862, 1704, 1495, 1453, 1360, 1309, 1273, 1203, 1096, 1027, 951, 736, 697, 609; **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₀H₂₂O₂ [M + H]: 295.1698, gefunden: 295.1701

(1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 39

Nach AAV 4 wurden 1.66 g (5.60 mmol) **38** mit 22.4 mL (11.2 mmol, 2 Äquiv) einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in THF versetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 1:1 v/v). Als Nebenprodukt fiel (1S, 2R, 3R)-3-(Benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **40** an.

Ausbeute: 1.38 g (4.42 mmol, 79 %) eines farblosen Öls

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +31.9 \circ (c = 0.91; CHCl_3);$ **R**_f-Wert: 0.33 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36-7.26 (m, 10H, C*H*-arom.), 4.53 (s, 2H, CH₂Ph), 4.49 (d, 1H ²*J* = 11.8, C*H*HPh), 4.44 (d, 1H ²*J* = 11.8, CH*H*Ph), 4.35-4.30 (m, 1H, H-1), 4.08 (ddd, 1H, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, H-



3), 3.54 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.1 Hz, ${}^{3}J$ = 4.2 Hz, H-6a), 3.50 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.1 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, H-6b), 2.37-2.25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.07 (dddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.3 Hz, ${}^{3}J$ = 6.6 Hz, ${}^{3}J$ = 3.20 Hz, ${}^{4}J$ = 1.8 Hz, H-2a), 1.89-1.83 (m, 1H, H-2b), 1.54-1.48 (m, 1H, H-5b); ${}^{13}C$ -**NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.8, 138.2 (*C*-arom_q.) 128.9, 128.8, 128.2, 128.1 (*C*H-arom.), 82.5 (C-1), 74.2 (*C*H₂Ph), 73.7 (*C*H₂Ph), 72.7 (C-3), 71.5 (C-6), 45.0 (C-4), 40.9 (C-2), 37.9 (C-5); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3404, 3087, 3062, 3030, 2929, 2859, 1496, 1453, 1360, 1308, 1280, 1204, 1166, 1097, 1028, 737, 697; **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₀H₂₄O₃ [M+H]: 313.1804 gefunden: 313.1809.

(1S,2R,3R)-3-(Benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 40

Ausbeute: 231 mg (740 µmol, 13 %) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -42.9^\circ$ (c = 0.96; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.41 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36-7.26 (m, 10H, C*H*-arom.), 4.54 (d, 1H, ²*J* = 11.9 Hz, C*H*HPh), 4.52 (d, 1H, ²*J* = 11.8 Hz, C*H*HPh), 4.50 (d, 1H, ²*J* = 11.9 Hz, CH*H*Ph), 4.43 (d, 1H, ²*J* = 11.8 Hz, CH*H*Ph), 4.00 (dd, 1H, ³*J* = 5.8 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, H-3),



3.71 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 10.2 Hz, ${}^{3}J$ = 5.7 Hz, H-1), 3.61 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.1 Hz, ${}^{3}J$ = 5.7 Hz, H-6a), 3.44 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.1 Hz, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz, H-6b), 2.30-2.23 (m, 1H, H-2), 1.97-1.75 (m, 4H, H-4, H-5); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.2, 138.7 (*C*-arom_q.), 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2 (*C*H-arom.), 80.7 (C-1), 75.8 (C-3), 73.3

 (CH_2Ph) , 71.2 (C-6), 71.0 (CH_2Ph) , 54.0 (C-2), 31.9 (C-5), 28.9 (C-4); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3415, 3087, 3060, 3031, 2929, 2858, 1496, 1453, 1360, 1308, 1282, 1166, 1154, 1094, 1027, 737, 697, 608; **HRMS-FAB**: (m/z) berechnet für C₂₀H₂₄O₃ [M+H]: 313.1804 gefunden: 313.1799.

(1R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 34

Nach AAV 2 wurden 1.00 g (3.21 mmol) des Cyclopentanols **39** unter MITSUNOBU-Bedingungen mit 1.72 g (6.40 mmol) PPh₃, 1.26 mL (6.40 mmol) DIAD und 783 mg (6.40 mmol) Benzoesäure umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 1:2 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 962 mg (3.08 mmol, 96 %) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -22.8 \circ (c = 1.01; CHCl_3); R_f$ -Wert: 0.39 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.38-7.26 (m, 10H, C*H*-arom.), 4.55-4.48 (m, 4H, C*H*₂Ph), 4.31-4.26 (m, 1H, H-1), 4.00-3.95 (m, 1H, H-3), 3.43 (dd, 1H, ²J = 9.5 Hz, ³J = 5.6 Hz, H-6a), 3.26 (dd, 1H, ²J = 9.5 Hz, ³J = 7.4 Hz, H-6b),



2.71-2.62 (m, 1H, H-4), 2.12-1.99 (m, 2H, H-2a, H-5a), 1.84 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz, H-2b), 1.54 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz, H-5b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.7, 138.5 (*C*-arom_q.) 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.9 (*C*H-arom.), 78.3 (C-1), 73.7, 73.2 (*C*H₂Ph), 72.3 (C-3), 71.4 (C-6), 45.7 (C-4), 41.3 (C-2), 36.3 (C-5); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3418, 3087, 3062, 3029, 2932, 2860, 1496, 1453, 1359, 1309, 1275, 1206, 1095, 1028, 1000, 737, 697; **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₀H₂₄O₃ [M+H]: 313.1804 gefunden: 313.1801.

1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-thymin 36-N

Nach AAV 8 wurden 315 mg (1.00 mmol) Cyclopentanol **34** mit 460 mg (2.00 mmol) *N*3-Benzoylthymin **35** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit 15 mL NaOH in Methanol (1 %) versetzt und über Nacht gerührt. Nach Neutralisation mit 1M HCI wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 1:2 v/v) gereinigt. Als Nebenprodukt fiel das O^2 -alkylierte Thymin **36-O** an

Ausbeute: 264 mg (628 µmol, 63 %) eines leicht gelben Öls.

R_f-Wert: 0.25 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.93 (bs, 1H, NH), 7.38-7.28 (m, 10H, C*H*-arom.); 7.09 (q, 1H, ⁴*J* = 1.2 Hz, H-6), 5.17-5.06 (m, 1H, H-1'), 4.57-4.43 (m, 4H, C*H*₂Ph), 3.99 (ddd, 1H, ³*J* = 6.3 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, H-3'), 3.59 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, H-5'a), 3.54 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, H-5'b), 2.42-2.30 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.19 (ddd, 1H, ²*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 7.8 Hz,



³*J* = 2.20 Hz, H-2'a), 1.96 (ddd, 1H, ²*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, H-2'b), 1.78 (d, 3H, ⁴*J* = 1.2 Hz, C*H*₃), 1.63 (ddd, 1H, ²*J* = 12.4 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, H-6'b); ¹³**C-NMR**: (101 MHz, CDCl₃): \bar{o} [ppm] = 164.4 (C-4), 151.4 (C-2), 138.9, 138.6 (*C*-arom_q), 136.8 (C-6), 128.9, 128.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8 (*C*H-arom.), 109.2 (C-5), 80.1 (C-1'), 72.4, 71.2 (*C*H₂Ph), 70.2 (C-5'), 54.2 (C-3'), 44.3 (C-4'), 36.0 (C-2'), 32.3 (C-6'), 11.8 (C-7); **HRMS-ESI⁺**: (m/z) berechnet für C₂₅H₂₈N₂O₄ (M + Na): 443.1947, gefunden: 443.1937; **UV**: λ_{max} = 260 nm (Acetonitril).

O²-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-thymin 36-O

Ausbeute: 22 mg (52 µmol, 5 %) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.81 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.80 (bs, 1H, N*H*), 7.56 (d, 1H, ⁴*J* = 0.8 Hz, H-6), 7.37-7.27 (m, 10H, C*H*-arom.), 5.47-5.43 (m, 1H, H-1'), 4.53-4.56 (m, 4H, C*H*₂Ph), 3.99 (dd, 1H, ³*J* = 10.4 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, H-3'), 3.53 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, H-5'a), 3.47 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, H-5'b), 2.46-2.35 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.13-2.03 (m, 2H, H-2'), 1.90 (d, 3H, ⁴*J* = 0.8 Hz, C*H*₃), 1.64-1.57 (m, 1H, H-



6'b); ¹³**C-NMR**: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.9 (C-4), 155.0 (C-2), 151.4 (C-6), 138.4, 138.3 (*C*-arom_q), 136.8 (C-6), 128.5, 128.3, 127.6, 127.5, 126.9 (*C*H-arom.), 117.3 (C-5), 80.6 (C-3'), 78.5 (C-1'), 73.0 (C-5'), 71.8, 71.3 (*C*H₂Ph), 44.3 (C-4'), 38.5 (C-2'), 33.7 (C-6'), 12.3 (C-7); **HRMS-ESI⁺**: (m/z) berechnet für C₂₅H₂₈N₂O₄ (M + Na): 443.1947, gefunden: 443.1936; **UV**: λ_{max} = 260 nm (Acetonitril).

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-thymin 11

Es wurden 156 mg (372 μ mol) des benzylierten Nucleosids **36-N** nach AAV 9 debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%).

Ausbeute: 70.6 mg (294 µmol, 79 %) einer farblosen Watte

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.0$ ° (c = 0.64; H₂O); **R**_f-Wert: 0.31 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.51 (s, 1H, H-6), 5.05-4.95 (m, 1H, H-1'), 4.24-4.17 (m, 1H, H-3'), 3.74 (dd, 1H, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.7 Hz, H-5'a), 3.64 (dd, 1H, ²J = 11.2 Hz, ³J = 6.7 Hz, H-5'b), 2.35-2.27 (m, 1H, H-6a), 2.20-2.00 (m, 3H, H-4', H-2'), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.56 (ddd, 1H, ²J = 12.5 Hz, ³J = 10.4 Hz, H-6'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, D₂O):



 δ [ppm] = 166.9 (C-4), 152.8 (C-2), 140.2 (C-6), 72.6 (C-3'), 63.2 (C-5'), 54.9 (C-1'), 48.4 (C-2'), 38.4 (C-2'), 32.7 (C-6'), 11.8 (*C*H₃); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3424, 3024, 1681, 1474, 1422, 1392, 1288, 1265, 1052; **HRMS-ESI⁺**: (m/z) berechnet für C₁₁H₁₆N₂O₄ (M + Na): 263.1008 gefunden: 263.1000.

1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-uracil 64

In trockenem Acetonitril wurden 1.69 g (5.41 mmol) des Cyclopentanols **34** mit 1.28 g (5.9 mmol) *N3*-Benzoyluracil **61** nach AAV 5 umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 30 mL NaOH in Methanol (1 %) aufgenommen und für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 1 M HCI wurde erneut eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 968 mg (2.38 mmol, 44 %) eines farblosen Harzes.

R_f-Wert: 0.36 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.17 (s, 1H, N*H*), 7.39-7.27 (m, 11H, C*H*-arom., H-5), 5.50 (dd, 1H, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, H-6), 5.19-5.09 (m, 1H, H-1'), 4.52-4.42 (m, 4H, C*H*₂Ph), 3.99 (ddd, 1H, ³*J* = 5.9 Hz, ³*J*



= 2.80 Hz, ${}^{3}J$ = 2.80 Hz, H-3'), 3.60 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 3.8 Hz, H-5'a), 3.54 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 4.2 Hz, H-5'b), 2.43-2.34 (m, 2H, H-6'a, H-4'), 2.20 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.2 Hz, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, ${}^{3}J$ = 2.5 Hz, H-2'a), 1.92 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.2 Hz, ${}^{3}J$ = 10.1 Hz, ${}^{3}J$ = 6.2 Hz, H-2'b), 1.66-1.58 (m, 1H, H-6'b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.4 (C-4), 151.1 (C-2), 141.6 (C-6), 138.4, 138.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1 (CH-arom.), 102.7 (C-5), 81.1 (C-3'), 73.8 (CH₂Ph), 72.0 (CH₂Ph), 71.8 (C-5'), 55.5 (C-1'), 44.8 (C-4'), 37.4 (C-2'), 32.4 (C-6'); **MS-ESI⁺:** (m/z) berechnet für C₂₄H₂₆N₂O₄ (M + Na): 429.5, gefunden: 429.6.

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)uracil 65

Es wurden 282 mg (694 μ mol) 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-uracil **64** nach AAV 7a debenzyliert.

Ausbeute: 149 mg (659 µmol, 95 %) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.7 \circ (c = 0.82; H_2O); R_f$ -Wert: 0.33 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.70 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-5), 5.85 (d, ³J = 8.0 Hz, H-6), 5.03-4.93 (m, 1H, H-1'), 4.21 (ddd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, H-3'), 3.74 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.7Hz, H-5'a), 3.74 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.7Hz, H-5'a), 3.74 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.7Hz, H-5'a), 3.74 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.7Hz, H-5'a), 3.74 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 5.7Hz, H-5'a), 3.74 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, H-5'b), 2.34 (ddd, 1H, ²J = 13.1 Hz, ³J = 7.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, H-2'a), 2.20-2.04 (m, 3H, H-4', H-



6'), 1.57 (dd, ${}^{2}J$ = 12.8 Hz, ${}^{3}J$ = 10.3 Hz, H-2'b); 13 C-NMR: (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 153.4 (C-4), 146.7 (C-2), 144.6 (C-5), 102.1 (C-6), 72.6 (C-3'), 63.2 (C-5'), 55.5 (C-1'), 48.4 (C-4'), 38.4 (C-6'), 32.6 (C-2'); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3373, 3048, 2918, 1681, 1560, 1465, 1373, 1351, 1319, 1265, 1225, 1206, 1178, 1064, 808, 758, 715, 633; HRMS-FAB: (m/z) berechnet für C₁₀H₁₄N₂O₄ [M+H]: 227.1032 gefunden: 227.1031; UV: λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-5-fluoruracil 66

Nach AAV 5 wurden 157 mg (500 µmol) des Cyclopentanols **34** mit 234 mg (1.00 mmol) *N3*- Benzoyl-5-fluoruracil **62** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 10 mL NaOH in Methanol (1 %) aufgenommen und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 1 M

HCl wurde erneut eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE v/v 1:1). Das erhaltene Gemisch wurde nach AAV 7a direkt weiter umgesetzt und nach Reinigung am Chromatotron (DCM mit Methanolgradient bis 5%) und folgender Gefriertrocknung wurde das Produkt erhalten.

Ausbeute: 42 mg (170 µmol, 34 %) einer farblosen Watte

R_f-Wert: 0.13 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 11.78 (bs, 1H, N*H*), 7.89 (d, 1H, ³*J* = 4.0 Hz, H-6), 5.02-4.95 (m, 1H, H-1'), 395-3.86 (m, 1H, H-3'), 3.60 (dd, 1H, ²*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, H-5'a), 3.49 (dd, 1H, ²*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, H-5'b), 2.43-2.34 (m, 1H, H-4'), 2.28-2.19 (m, 1H, H-6'a), 2.01-1.90 (m, 2H, H-2'), 1.54-1.47 (m, 1H, H-6'b);



¹³**C-NMR:** (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 156.8 (d, ²*J* = 28 Hz, C-4), 148.3 (C-2), 140.4 (d, ¹*J* = 232 Hz, C-5), 125.9 (d, ²*J* = 31 Hz, C-6), 79.9 (C-1'), 70.8 (C-5'), 54.1 (C-3'), 44.0 (C-4'), 36.6 (C-2'), 33.0 (C-6'); ¹⁹**F-NMR:** (471 MHz, D₂O): δ [ppm] = -168.0; **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₀H₁₄FN₂O₄ [M+H]: 245.0938 gefunden: 227.0913; **UV:** λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

8.2.4 Synthese carbocyclischer Desoxycytidinderivate

1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-cytosin 72

Methode A: [91]

Es wurden 203 mg (500 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-uracil **64** in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 327 mg (1.50 mmol, 3 Äquiv) 2-Mesitylenylchlorid, 350 µL (2.50 mmol, 5 Äquiv) Triethylamin und 12.0 mg (100 µmol) DMAP versetzt und für 1 h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch (PE/EE 1:2 v/v) überprüft. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL Pyridin aufgenommen und mit zwei Äquivalenten einer 25%igen Ammoniaklösung für 3 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 20 mL Ethylacetat/Wasser 1:1 aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die

Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Reinigung am Chromatotron (DCM/Methanol 9:1 v/v) erhalten.

Methode B: [90]

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden in einer Stickstoffatmosphäre 580 mg (8.40 mmol) 1H-1,2,4-Triazol in 10 mL trockenem Acetonitril suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 180 µL (1.95 mmol) Phosporylchlorid und 1.17 mL (8.50 mmol) Triethylamin wurde 30 min bei 0 °C gerührt und 226 mg (556 μmol) 1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-carba-β-L-ribo-furanosyl)-uracil 64 gelöst in 5 mL Acetonitril langsam zugetropft. Die Reaktion wurde zwei Tage bei gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde Raumtemperatur dünnschichtchromatographisch (PE/EE 1:1 v/v) überprüft. Das Rohprodukt wurde mit 20 mL 25% iger Ammoniumhydroxid-Lösung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt würde dünnschichtchromatographisch (DCM/Methanol 9:1 v/v) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Des Produkt wurde durch Reinigung am Chromatotron (DCM/Methanol 9:1 v/v) erhalten.

Methode C: [92,93]

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden in einer Stickstoffatmosphäre 410 mg (5.00 mmol, 10 Äquiv.) 1-Methylimidazole in 10 mL trockenem Acetonitril suspendiert, auf 0 °C gekühlt und mit 140 μ L (1.50 mmol, 3 Äquiv.) POCl₃ versetzt. Sobald sich eine gelbe Suspension gebildet hatte, wurden 203 mg (500 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-uracil **64** gelöst in 5 mL Acetonitril zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung klar und wurde mit 3 Äquiv. 25%iger Ammoniumhydroxid-Lösung und 10 Äquiv. Triethylamin versetzt und für 1h gerührt. Der Reaktionsfortschritt würde dünnschichtchromatographisch (DCM/Methanol 9:1 v/v) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das

Methode	Reaktionsdauer	Ausbeute
А	4 h	124 mg (305 µmol, 61%)
В	48 h	154 mg (378 µmol, 68%)
С	3 h	97.0 mg (240 µmol, 48%)

Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Reinigung am Chromatotron (DCM/Methanol 9:1 v/v) erhalten.

R_f-Wert: 0.46 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.20 (s, 2H, N*H*₂), 8.02-7.92 (m, 1H, Bn-arom.), 7.49 (d, 1H, ³*J* = 7.7 Hz, H-6), 7.35-7.23 (m, 9H, Bn-arom.), 6.21 (d, 1H, ³*J* = 7.7 Hz, H-5), 5.12-5.01 (m, 1H, H-1'), 4.52-4.40 (m, 4H, PhC*H*₂), 3.98-3.92 (m, 1H, H-3') 3.52 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, H-5'a), 3.49 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, H-5'b), 2.39-2.29 (m, 2H, H-4',



H-6'a), 2.22-2.14 (m, 1H, H-2'a), 1.89 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.2 Hz, ${}^{3}J$ = 10.3, 6.3 Hz, H-2'b), 1.59-1.51 (m, 1H, H-6'b).; 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.00 (C-4), 152.9 (C-2), 143.6 (C-5), 138.1 (C-arom_q), 137.9 (C-arom_q), 129.5, 128.6, 128.4 127.9, 127.8, 127.6 (C-arom.), 95.9 (C-6), 80.5 (C-3'), 73.4 (Ph*C*H₂), 71.4 (C-5'), 71.0 (Ph*C*H₂), 56.2 (C-1'), 44.5 (C-4'), 37.2 (C-2'), 32.4 (C-6'); **MS-ESI⁺:** (m/z) berechnet für C₂₄H₂₇N₃O₃ (M + Na): 428.5, gefunden: 428.1.

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-5-(1,2,4-1*H*-triazol-1yl)-uracil 71

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden in einer Stickstoffatmosphäre 580 mg (8.40 mmol) 1*H*-1,2,4-Triazol in 10 mL trockenem Acetonitril suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 180 μ L (1.95 mmol) Phosporylchlorid und 1.17 mL (8.50 mmol) Triethylamin wurde 30 min bei 0 °C gerührt und 226 mg (556 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-uracil **64** gelöst in 5 mL Acetonitril langsam zugetropft. Die Reaktion wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschicht-chromatographisch (PE/EE 1:1 v/v) überprüft.

Ausbeute: 188 mg (411 µmol, 74 %) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.73 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.27 (s, 1H, H-tri-3), 8.09 (s, 1H, H-tri-5), 7.82 (d, 1H, ³J = 7.4 Hz, H-5), 7.38 – 7.27 (m, 10H, Bn-arom.), 5.92 (d, 1H, ³J = 7.4 Hz, H-6), 5.38-5.28 (m, 1H, H-1'), 4.54-4.43 (m, 4H, CH₂Ph), 4.07 (ddd, 1H, ³J = 6.3, ³J = 3.3, ³J = 3.3 Hz, H-3'); 3.62 (dd, 1H, ²J = 9.3 Hz, ³J = 4.1 Hz, H-5'a), 3.59 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, H-5'b), 2.56-2.49 (m, 1H, H-6'a), 2.47 (ddd, 1H, ²J = 12.3 Hz, ³J = 8.1 Hz, ³J = 3.9 Hz, H-4'), 2.34 (ddd, 1H, ²J = 12.5 Hz, ³J = 7.7 Hz, 3.1 Hz, H-



2'a), 2.25 (s, 3H, H-7), 2.10 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.7 Hz, ${}^{3}J$ = 9.9 Hz, ${}^{3}J$ = 6.5 Hz, H-2'b), 1.75 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.5 Hz, ${}^{3}J$ = 9.9 Hz, ${}^{3}J$ = 6.4 Hz, H-6'b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 144.1 (C-tri-3); 143.6 (C-5), 138.8, 138.5 (C-arom_q); 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7 (C-arom.); 96.0 (C-6), 94.2 (C-tri-5); 81.9 (C-3'); 73.7, 71.7 (*C*H₂Ph); 71.6 (C-5'); 54.8 (C-1'); 45.5 (C-4'); 38.4 (C-6'); 34.7 (C-2'); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₆H₂₇N₅O₃ [M+H]: 458.2, gefunden: 458.7;

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)cytosin 78

Nach AAV 7a wurden 80.0 mg (197 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)cytosine **72** debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v) gereinigt und und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 20.4 mg (91.0 µmol, 46%) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.8 \circ (c = 0.21; H_2O);$ **R**_f-Wert: 0.61 (DCM/MeOH 4:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.89 (d, 1H, ³J = 7.3 Hz, H-5), 7.85 (d, 1H, ³J = 7.3 Hz, H-6), 5.15-5.04 (m, 1H, H-1'), 4.15(ddd, 1H, ³J = 6.6 Hz, ³J = 4.4 Hz, ³J = 4.4 Hz, H-3'), 3.67 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, H-5'a), 3.59 (dd, 1H, ²J = 9.8 Hz, ³J = 6.0 Hz, H-5'b), 2.71-2.62 (m, 1H, H-4'), 2.50 (ddd, 1H, ²J = 15.1 Hz, ³J = 9.2, ³J =



6.0 Hz, H-6'a), 2.09-2.01 (m, 2H, H-2'), 1.98-1.90 (m, 1H, H-6'b); ¹³C-NMR: (101

MHz, D₂O): δ [ppm] = 160.3 (C-4); 151.2 (C-2); 142.8 (C-5); 96.0 (C-6); 81.3 (C-3'); 71.2 (H-5'); 55.0 (C-1'); 44.8 (C-4'); 37.9 (C-6'); 34.1 (C-2'); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3352, 3109, 1654, 1627, 1623, 1486, 1453, 1401, 1090, 734, 696, 453.; **HRMS-ESI**⁺: (m/z) berechnet für C₁₀H₁₅N₃O₃ (M + Na): 248.1005, gefunden: 248.0998; **UV**: λ_{max} = 261 nm (Acetonitril).

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-α-L-ribofuranosyl)-cytosin 74

Nach Methode A wurden 132 mg (325 μmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*α-L-ribo-furanosyl)uracil **73** mit 212 mg (975 μmol, 3 Äquiv) 2-Mesitylenylchlorid, 230 μL (1.63 mmol, 5 Äquiv) Triethylamin und 10.0 mg (90.0 μmol) DMAP versetzt und nachfolgend mit 2 Äquiv. 25%iger Ammoniaklösung umgesetzt.

Ausbeute: 82 mg (202 µmol, 62%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.52 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.74 (d, 1H, ³*J* = 7.4 Hz, H-5), 7.36-7.27 (m, 10H, Bn-arom.); 5.65 (d, 1H, ³*J* = 7.4 Hz, H-6), 5.37-5.28 (m, 1H, H-1'), 4.56-4.44 (m, 4H, C*H*₂Ph), 3.96 (ddd, 1H, ³*J* = 6.3, 3.3, 3.3 Hz, H-3'), 3.36 (dd, 2H, ³*J* = 6.7, 3.5 Hz, H-5'), 2.62-2.54 (m, 1H, H-4'), 2.47 (ddd, 1H, ²*J* = 15.1 Hz, ³*J* = 9.2, 6.1 Hz, H-6'a), 2.09 (ddd, 1H, ²*J* = 14.0 Hz, ³*J* = 8.40, 4.3 Hz, H-



2'a), 1.95-1.86 (m, 1H, H-2'b), 1.81-1.73 (m, 1H, H-6'b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.5 (C-4); 151.0 (C-2), 138.7, 138.4 (C-arom_q); 143.6 (C-5); 128.4, 128.3, 127.7, 127.6 (CH-arom.); 93.8 (C-6); 81.4 (C-3'); 73.2 (*C*H₂Ph); 71.2 (H-5'); 71.1 (*C*H₂Ph); 54.4 (C-1'); 45.1 (C-4'); 38.0 (C-6'); 34.2 (C-2'); **MS-ESI⁺**: (m/z) berechnet für C₂₄H₂₇N₃O₃ (M + Na): 428.2, gefunden: 427.9.

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- α -L-ribofuranosyl)-cytosin 75

Nach AAV 7a wurden 77.0 mg (190 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- α -L-ribofuranosyl)cytosine **74** debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v) gereinigt und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 32 mg (142 µmol, 75%) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[α]_D^{20} = -11.0$ ° (c = 0.34; H₂O); **R**_f-Wert: 0.33 (DCM/MeOH 4:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.91 (d, 1H, ³J = 7.4 Hz, H-5), 5.87 (d, 1H, ³J = 7.4 Hz, H-6), 5.15-5.06 (m, 1H, H-1'), 3.96 (dd, 1H, ³J = 10.8, 5.9 Hz, H-3'), 3.66-3.56 (m, 2H, H-5'), 2.73-2.64 (m, 1H, H-4'), 2.53 (ddd, 1H, ²J = 15.1 Hz, ³J = 9.2, 6.0 Hz, H-6'a), 2.11-2.03 (m, 2H, H-2'), 1.98-1.90 (m, 1H, H-6'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 160.1



(C-4); 151.0 (C-2); 142.8 (C-5); 95.8 (C-6); 81.3 (C-3'); 71.2 (H-5'); 55.0 (C-1'); 44.8 (C-4'); 37.9 (C-6'); 34.1 (C-2'); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3350, 3110, 1654, 1623, 1486, 1453, 1402, 1089, 734, 696.; **HRMS-ESI⁺**: (m/z) berechnet für C₁₀H₁₅N₃O₃ (M + Na): 248.1005, gefunden: 248.0995; **UV**: λ_{max} = 261 nm (Acetonitril).

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribo-furanosyl)-5-(1,2,4-1*H*-triazol-1yl)-thymin

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden in einer Stickstoffatmosphäre 520 mg (7.60 mmol) 1*H*-1,2,4-Triazol in 10 mL trockenem Acetonitril suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 160 μ L (1.75 mmol) Phosporylchlorid und 1.00 mL (7.65 mmol) Triethylamin wurde 30 min bei 0 °C gerührt und 211 mg (500 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-thymin **36** gelöst in 5 mL Acetonitril langsam zugetropft. Die Reaktion wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschicht-chromatographisch (PE/EE 1:1 v/v) überprüft.

Ausbeute: 157 mg (332 µmol, 66 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f-Wert: 0.55 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.27 (s, 1H, H-tri-3), 8.09 (s, 1H, H-tri-5), 7.76 (s, 1H, H-6), 7.37 – 7.28 (m, 10H, Bn-arom.), 5.35-5.26 (m, 1H, H-1'), 4.56-4.45 (m, 4H, CH₂Ph), 4.07 (ddd, 1H, ³J = 6.3 , 3.4, 3.4 Hz, H-3'); 3.64 (dd, 1H, ²J = 9.3 Hz, ³J = 4.2 Hz, H-5'a), 3.59 (dd, 1H, ²J = 9.3 Hz, ³J = 4.5 Hz, H-5'b), 2.56-2.49 (m, 1H, H-6'a), 2.47 (ddd, 1H, ²J = 12.3 Hz, ³J =



8.1 Hz, 4.0 Hz, H-4'), 2.34 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 12.5 Hz, ${}^{3}J$ = 7.7 Hz, $\overline{3.1 \text{ Hz}, \text{ H-2'a}}$, 2.25 (s,

3H, H-7), 2.08 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.8 Hz, ${}^{3}J$ = 9.8 Hz, 6.5 Hz, H-2'b), 1.74 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.5 Hz, ${}^{3}J$ = 9.8 Hz, 6.45 Hz, H-6'b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 144.3 (C-tri-3); 138.7, 138.4 (C-arom_q); 128.9, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8 (C-arom.); 94.3 (C-tri-5); 81.9 (C-3'); 73.7, 71.7 (*C*H₂Ph); 71.6 (C-5'); 54.8 (C-1'); 45.5 (C-4'); 38.4 (C-6'); 34.7 (C-2'), 21.6 (*C*H₃); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₇H₂₉N₅O₃ [M+H]: 472.2, gefunden: 472.1;

1-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-carba- β -L-ribofuranosyl)-5-methylcytosin Bn-77

<u>Variante a)</u>

Es wurden 67.0 mg (142 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-5-(1,2,4-1*H*-triazol-1-yl)thymin in 5 mL Pyridin aufgenommen und mit 2.0 Äquiv. einer 25%igen Ammoniaklösung für 48 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (DCM/MeOH 9:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Des Produkt wurde durch Reinigung am Chromatotron (DCM/Methanol 9:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 33.0 mg (78.0 µmol, 55 %) eines farblosen Öls.

<u>Variante b)</u>

Nach Methode C wurden 74.0 mg (900 μ mol, 10.0 Äquiv.) 1-Methylimidazole in 5 mL Acetonitril mit 25.0 μ L (270 μ mol, 3.0 Äquiv.) POCl₃, 37.0 mg (90.0 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-thymidin **36** umgesetzt.

Ausbeute: 22.0 mg (52.0 µmol, 58%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.45 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.25 (m, 10H, Bn-arom.), 7.17 (d, 1H 4J = 0.5 Hz, H-6), 5.24-5.14 (m, 1H, H-1'), 4.54-4.42 (m, 4H,



PhC*H*₂), 4.03-3.97 (m, 1H , H-3') 3.58 (dd, 1H, ${}^{2}J = 9.2$ Hz, ${}^{3}J = 4.5$ Hz, H-5'a), 3.54 (dd, 1H, ${}^{2}J = 9.3$ Hz, ${}^{3}J = 4.6$ Hz, H-5'b), 2.43-2.30 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.21 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 13.3$ Hz, ${}^{3}J = 7.7$, 2.8 Hz, H-2'a), 1.97 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 13.3$ Hz, ${}^{3}J = 10.0$, 6.5 Hz, H-2'b), 1.82, (d, 1H, ${}^{4}J = 0.5$ Hz, C*H*1.68-1.59 (m, 1H, H-6'b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.5 (C-4), 156.4 (C-2), 139.9 (C-6), 138.3 (C-arom_q), 138.2 (C-arom_q), 128.5, 128.4, 127.8 127.7, 127.6 (C-arom.), 102.7 (C-5), 80.5 (C-3'), 73.3 (PhCH₂), 71.6 (C-5'), 71.1 (PhCH₂), 55.9 (C-1'), 44.8 (C-4'), 37.1 (C-2'), 32.5 (C-6'), 13.1 (CH₃); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3422, 3351, 3109, 1674, 1627, 1475, 1423, 1401,1265, 1090, 734, 696, 453.; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₅H₂₉N₃O₃ (M + H): 420.2, gefunden: 420.9.

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-5-methylcytosin 77

Nach AAV 7a wurden 33.0 mg (78.0 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-5-methylcytosin **Bn-77** debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v) gereinigt und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 6.7 mg (28 µmol, 36 %) einer farblosen Watte

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.5 \circ (c = 0.14; MeOH); R_f-Wert: 0.37$ (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.58 (s, 1H, H-6), 5.17-5.06 (m, 1H, H-1'), 4.18 (ddd, 1H, ³*J* = 6.6, 4.3, 4.3 Hz, H-3'), 3.70 (dd, 1H, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 5.4 Hz, H-5'a), 3.62 (dd, 1H, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, H-5'b), 2.27 (ddd, 1H, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 7.6, 7.1 Hz, H-2'a), 2.13-1.94 (m, 6H, H-6', H-4', CH₃), 1.63-1.53 (m, 1H, H-2'b).; ¹³C-NMR: (101



MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 166.0 (C-4), 158.1 (C-2), 142.1 (C-6), 73.7 (C-3'), 64.3 (C-5'), 56.9 (C-1'), 50.4 (C-4'), 44.4 (C-2'), 33.9 (C-6'), 13.0 (C-*C*H₃). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3421, 3353, 3024, 1680, 1474, 1422, 1392, 1288, 1265, 1051; 701 **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₀H₁₄FN₂O₄ [M+H]: 239.1270, gefunden: 227.1268; **UV:** λ_{max} = 261 nm (Acetonitril).

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-*N*⁴-hydroxycytosin Bn-80

Variante a)

Es wurden 99.0 mg (216 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-5-(1,2,4-1*H*-triazol-1-yl)uracil **71** in 5 mL Pyridin aufgenommen und mit 30.0 mL (432 µmol, 2.0 Äquiv.) Hydroxylaminhydrochlorid für 16 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (DCM/MeOH 9:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Reinigung am Chromatotron (DCM/Methanol 9:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 56.0 mg (132 µmol, 61 %) eines farblosen Öls.

Variante b)

Nach Methode B wurden 185 mg (2.68 mmol) 1*H*-1,2,4-Triazol, 60.0 μ L (620 μ mol) Phosporylchlorid und 370 μ L (2.70 mmol) Triethylamin und 72.0 mg (177 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribo-furanosyl)-uracil **64** miteinander umgesetzt.

Ausbeute: 17.0 mg (41.0 µmol, 61%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.38 (DCM/MeOH 19:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.85 (s, 2H, N*H*), 9.25 (s, 1H, N*H*), 7.39-7.25 (m, 10H, Bn-arom.), 6.89 (d, 1H ³J = 8.2 Hz, H-6), 5.48 (d, 1H, ³J = 8.2 Hz, H-5), 4.92-4.83 (m, 1H, H-1'), 4.53-4.42 (m, 4H, PhC*H*₂), 3.87-3.83 (m, 1H , H-3') 3.49 (dd, 1H, ²J = 9.4 Hz, ³J = 6.8 Hz, H-5'a), 3.45 (dd, 1H, ²J = 9.4 Hz, ³J = 6.1 Hz, H-5'b), 2.33-2.24 (m, 1H, H-4'), 2.06 (ddd, 1H, ²J = 12.4 Hz, ³J



= 7.9, 7.9 Hz, H-2'a), 1.95-1.88 (m, 2H, H-6'), 1.44-1.36 (m, 1H, H-2'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 149.6 (C-4), 143.8 (C-2), 138.6 (C-arom_q), 138.5 (C-arom_q), 131.1 (C-6), 128.2, 128.1, 127.5 127.4, 127.3, 127.1 (C-arom.), 98.0 (C-5), 79.8 (C-3'), 72.0 (Ph*C*H₂), 71.5 (C-5'), 69.8 (Ph*C*H₂), 52.8 (C-1'), 43.9 (C-4'), 35.2 (C-

6'), 31.6 (C-2'); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C_{2^4}H₂₇N₃O₄ [M+H]: 422.2, gefunden: 421.7;

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-*N*⁴-hydroxycytosin 80

Nach AAV 7a wurden 50.0 mg (119 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)- N^4 -hydroxycytosin **Bn-80** debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v) gereinigt und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 14.0 mg (57.0 µmol, 48%) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ ° (c = 0.15; MeOH); **R**_f-Wert: 0.19 (DCM/MeOH 4:1 v/v); ¹**H-NMR:** (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.68 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-6), 5.68 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-5), 5.11-4.99 (m, 1H, H-1'), 4.16 (ddd, 1H, ³J = 6.8, 4.4, 4.4 Hz, H-3'), 3.68 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.4 Hz, H-5'a), 3.61 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 6.1 Hz, H-5'b), 2.27 (ddd, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J = 7.6, 7.6 Hz, H-2'a), 2.13-1.96 (m, 3H, H-6', H-4'), 1.57



((ddd, 1H, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* = 9.9, 9.9 Hz, H-2'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 166.1 (C-4), 152.5 (C-2), 144.1 (C-6), 102.6 (C-5), 73.6 (C-3'), 64.3 (C-5'), 56.2 (C-1'), 50.3 (C-4'), 40.5 (C-6'), 33.5 (C-2'). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3203, 2931, 2864, 1643, 1492, 1452, 1363, 1264, 1204, 1058, 789, 735, 696, 597, 416; **HRMS-FAB**: (m/z) berechnet für C₁₀H₁₅N₃O₄ [M+H]: 242.1135, gefunden: 241.1138; **UV**: λ_{max} = 263 nm (Acetonitril).

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-*N*⁴-hydroxy-5-methylcytosin Bn-81

Es wurden 102 mg (243 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-5-(1,2,4-1*H*-triazol-1-yl)thymin in 5 mL Acetonitril aufgenommen und mit 34.0 mg (126 µmol, 2.0 Äquiv.) Hydroxylaminhydrochlorid für 16 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (DCM/MeOH 9:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel der organischen Phase im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Reinigung am Chromatotron (DCM/Methanol 9:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 74.0 mg (170 µmol, 52%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.60 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.27 (m, 10H, Bn-arom.), 7.09 (d, 1H ${}^{4}J$ = 1.1 Hz, H-6), 5.18-5.07 (m, 1H, H-1'), 4.56-4.42 (m, 4H, PhC*H*₂), 4.02-3.97 (m, 1H , H-3') 3.59 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, H-5'a), 3.54 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 4.6 Hz, H-5'b), 2.43-2.31 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.19 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.3 Hz, ${}^{3}J$ = 7.7, 2.8 Hz, H-2'a), 1.96 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.3 Hz, ${}^{3}J$ =



10.2, 6.4 Hz, H-2'b), 1.78, (d, 1H, ${}^{4}J$ = 1.1 Hz, C*H*1.678-1.57 (m, 1H, H-6'b); ${}^{13}C$ -**NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.5 (C-4), 150.8 (C-2), 138.3 (C-arom_q), 138.2 (C-arom_q), 137.1 (C-6), 128.5, 128.4, 128.4 127.8, 127.6 (C-arom.), 110.8 (C-5), 80.5 (C-3'), 73.4 (PhCH₂), 71.6 (C-5'), 71.0 (PhCH₂), 54.9 (C-1'), 44.6 (C-4'), 36.8 (C-2'), 32.1 (C-6'), 12.4 (CH₃); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₅H₂₉₇N₃O₄ [M+H]: 436.2, gefunden: 436.8.

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-*N*⁴-hydroxy-5-methylcytosin 81

Nach AAV 7a wurden 60.0 mg (138 µmol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)- N^4 -hydroxy-5-methylcytosin **Bn-81** debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v) gereinigt und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 16.0 mg (63.0 µmol, 46 %) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -7.5$ ° (c = 0.19; MeOH); **R**_f-Wert: 0.16 (DCM/MeOH 4:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.50 (d, 1H, ⁴J = 1.0 Hz, H-6), 5.11-5.01 (m, 1H, H-1'), 4.17 (ddd, 1H, ³J = 6.1, 4.4, 4.4 Hz, H-3'), 3.69 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.4 Hz, H-5'a), 3.61 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 6.1 Hz, H-5'b), 2.24 (ddd, 1H, ²J = 12.7 Hz, ³J = 7.8, 7.8 Hz, H-2'a), 2.14-1.92 (m, 3H, H-6', H-4'), 1.89 (d, 1H, ⁴J = 1.0 Hz,



CH₃),1.59 ((ddd, 1H, ²J = 12.7 Hz, ³J = 10.0, 10.0 Hz, H-2'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 166.4 (C-4), 152.9 (C-2), 139.8 (C-6), 111.6 (C-5), 73.7 (C-3'), 64.3 (C-5'), 55.9 (C-1'), 50.3 (C-4'), 40.0 (C-6'), 33.4 (C-2') 12.3 (CH₃);; **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3338, 3155, 3012, 2911, 2825, 1663, 1472, 1424, 1370, 1336, 1307, 1265, 1093, 1069, 1047, 1014, 891, 758, 585, 482, 425; **HRMS-FAB**: (m/z) berechnet für C₁₁H₁₇N₃O₄ [M+H]: 256.1292 gefunden: 256.1286; **UV**: λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

8.2.5 Synthese von L-*carba*-2'-Desoxyribavirin 83

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3carboxylat 85

In trockenem Acetonitril wurden 156 mg (500 μ mol) (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** mit 127 mg (1.00 mmol) Methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat **84** nach AAV 5 umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:2 v/v).

Ausbeute: 166 mg (394 µmol, 79%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.62 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.96 (s, 1H, H-5), 7.37-7.27 (m, 10H, Bn-arom.), 5.90-5.82 (m, 1H, H-1'), 4.56-4.48 (m, 4H, PhC*H*₂), 4.10-4.05 (m, 1H , H-3') 3.99 (s, 3H, C*H*₃), 3.54 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, H-5'a), 3.50 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, H-5'b), 2.54-2.46 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.40 (ddd, 1H, ²*J* = 13.6 Hz, ³*J* = 8.7, ³*J* =



6.5 Hz, H-2'a), 2.30 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.6 Hz, ${}^{3}J$ = 7.4, ${}^{3}J$ = 3.3 Hz, H-2'b), 1.90-1.84 (m, 1H, H-6'b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.4 (C-carbox_q), 149.4 (C-5), 143.9 (C-3), 138.4 (C-arom_q), 138.3 (C-arom_q), 128.4, 128.3, 127.7, 127.6 (C-arom.), 80.4 (C-3'), 73.1 (Ph*C*H₂), 71.7 (C-5'), 71.1 (Ph*C*H₂), 58.9 (C-1'), 53.1 (*C*H₃), 45.0 (C-4'), 38.1 (C-2'), 34.6 (C-6'); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₄H₂₇N₃O₄ [M+H]: 422.2, gefunden: 422.7.

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat 86

Analog zu AAV 7a wurden 167 mg (395 μ mol) 1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'*carba*- β -L-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat **85** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%) und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 60.3 mg (249 µmol, 63%) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -14.2 \circ (c = 0.14; CH_3OH); R_f-Wert:$ 0.27 (DCM/MeOH 19:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 8.07 (s, 1H, H-5), 5.86-5.76 (m, 1H, H-1'), 4.30-4.25 (m, 1H , H-3') 3.98 (s, 3H, CH₃), 3.74 (dd, 1H, ²J = 11.1 Hz, ³J = 5.9 Hz, H-5'a), 3.63 (dd, 1H, ²J = 11.1 Hz, ³J = 6.9 Hz, H-5'b), 2.50 (ddd, 1H, ²J = 13.1 Hz, ³J = 7.9, ³J = 7.9 Hz, H-6'a), 2.35 (ddd, 1H, ²J = 14.0 Hz, ³J = 7.3,



³*J* = 7.3 Hz, H-2'a), 2.22-2.12 (m, 2H, H-4', H-2'b), 1.77 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.0 Hz, ${}^{3}J$ = 9.2, ${}^{3}J$ = 9.2 Hz, H-2'a), 13 **C-NMR:** (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 158.5 (C-carbox_q), 150.2 (C-5), 144.4 (C-3), 72.7 (C-3'), 63.0 (C-5'), 58.2 (C-1'), 53.5 (*C*H₃), 48.3 (C-4'), 39.9 (C-2'), 33.8 (C-6'); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3381, 3192, 3123, 2927, 2865, 1733, 1502, 1467, 1428, 1393, 1364, 1345, 1284, 1255, 1197, 1162, 1100, 1088, 1062, 1045, 1019, 988, 970, 947, 913, 841, 817, 788, 734, 705, 665, 570, 543, 497, 467; **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₀H₁₅N₃O₄ [M+H]: 242.1135, gefunden: 242.1128.

1-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid (L-*carba*-2'-Desoxyribavirin) 83

Es wurden 30.0 mg (124 μ mol) 1-(2'-Desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4triazol-3-carboxylat **86** in 20 mL methanolischer Ammoniaklösung (7 M) aufgenommen und bei 0 °C für 8 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand am Chromatotron getrennt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%), in Wasser/Acetonitril (2:1 v/v) aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 17.7 mg (78.1 µmol, 63 %) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[α]_D^{20}$ = -6.1 ° (c = 0.40; CH₃OH); **R**_f-Wert: 0.17 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =



8.04 (s, 1H, H-5), 5.88-5.78 (m, 1H, H-1'), 4.29 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 7.1, ${}^{3}J$ = 5.4, ${}^{3}J$ = 5.4 Hz, H-3'), 3.77 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 11.1 Hz, ${}^{3}J$ = 5.9 Hz, H-5'a), 3.63 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 11.1 Hz, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, H-5'b), 2.51 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.1 Hz, ${}^{3}J$ = 8.0, ${}^{3}J$ = 8.0 Hz, H-6'a), 2.37 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 7.3, ${}^{3}J$ = 7.3 Hz, H-2'a), 2.23-2.14 (m, 2H, H-4', H-2'b), 1.79 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.1 Hz, ${}^{3}J$ = 9.2, ${}^{3}J$ = 9.2 Hz, H-2'a), 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.8 (C-carbox_q), 149.9 (C-5), 146.3 (C-3), 72.7 (C-3'), 63.0 (C-5'), 57.7 (C-1'), 48.3 (C-4'), 39.9 (C-2'), 33.9 (C-6'); IR: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3362, 3308, 3234, 3178, 2937, 1695, 1675, 1473, 1412, 1360, 1327, 1289, 1191, 1071, 1030, 998, 924, 904, 695, 682, 547, 532, 509, 473; HRMS-FAB: (m/z) berechnet für C₉H₁₄N₄O₃ [M+H]: 227.1139, gefunden: 227.1137.

8.2.6 Synthese carbocyclischer Purinderivate

9-(3',5'-Di-O-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-6-chlorpurin 87

Nach AAV 5 wurden 108 mg (345 μ mol) (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **34** mit 108 mg (700 μ mol) 6-Chlorpurin umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:2 v/v).

Ausbeute: 96.0 mg (214 µmol, 62%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.71 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.72 (s, 1H, H-6), 8.20 (s, 1H, H-8), 7.39-7.26 (m, 10H, Bn-arom), 5.25-5.13 (m, 1H, H-1'), 4.58-4.50 (m, 4H, PhC*H*₂), 4.14-4.09 (m, 1H, H-3'), 3.60 (dd, 1H, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, H-5'a), 3.57 (dd, 1H, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 5.4 Hz, H-5'b), 2.66-2.34 (m, 4H, H-4', H-



6', H-2'a), 2.02 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 12.6 Hz, ${}^{3}J$ = 9.8, 8.3 Hz, H-6'b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 151.6 (C-6), 151.0 (C-2), 149.2 (C-4), 143.9 (C-8), 138.2 (C-arom_q), 138.1 (C-arom_q), 132.0 (C-3), 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6 (C-arom.), 80.3 (C-3'), 73.3 (Ph*C*H₂), 71.3 (C-5'), 71.1 (Ph*C*H₂), 55.0 (C-1'), 44.9 (C-4'), 38.0 (C-2'), 33.7 (C-6'); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3446, 1715, 1652, 1432, 1430, 1395, 1187, 1090, 739; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₅H₂₅ClN₄O₂ [M+H]: 449.2, gefunden: 448.5.

9-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-adenin Bn-88

Es wurden 82.0 mg (183 μ mol) 9-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -Lribofuranosyl)-6-chlorpurin **87** in 4 mL methanolischer Ammoniaklösung (7 M) aufgenommen und für 30 min in der Mikrowelle bei 150 W und einer Solltemperatur von 100 °C gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand am Chromatotron getrennt (PE/EE 2:1 v/v).

Ausbeute: 58 mg (134 µmol, 73 %) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.11 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.33 (s, 1H, H-6), 7.87 (s, 1H, H-8), 7.37-7.26 (m, 10H, Bn-arom), 5.16-5.06 (m, 1H, H-1'), 4.57-4.51 (m, 4H, PhC H_2), 4.11-4.07 (m, 1H, H-3'), 3.60-3.56 (m, 2H, H-5'), 2.62-2.31 (m, 4H, H-4', H-6', H-2'a), 1.97 (ddd, 1H, ²J = 12.1 Hz, ³J = 10.0, 7.7 Hz, H-6'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.2 (C-2),



152.1 (C-6), 150.1 (C-4), 139.2 (C-8), 138.3 (C-arom_q), 138.2 (C-arom_q), 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5 (C-arom.), 120.1 (C-3), 80.3 (C-3'), 73.2 (Ph*C*H₂), 71.4 (C-5'), 71.1 (Ph*C*H₂), 54.2 (C-1'), 45.0 (C-4'), 38.0 (C-2'), 33.97 (C-6'); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für $C_{25}H_{27}N_5O_2$ [M+H]: 430.2, gefunden: 430.8.

9-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-adenin 88

Nach AAV 5 wurden 50 mg (116 μ mol) 9-(3',5'-Di-*O*-benzyl-2'-desoxy-6'-*carba*- β -L-ribofuranosyl)-adenin **Bn-88** debenzyliert. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v), in Acetonitril/Wasser (1:2 v/v) aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 18.0 mg (73.0 $\mu mol,~63$ %) einer farblosen hygroskopischen Watte

Drehwert: $[α]_D^{20}$ = -17.5 (c = 1.0; MeOH); R_f-Wert: 0.13 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ



[ppm] = 8.22 (s, 1H, H-8), 8.12 (s, 1H, H-6), 7.21 (bs, 2H, N*H*₂), 5.05-4.97 (m, 1H, H-1'), 4.79 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 4.1 Hz, 3'-O*H*), 4.65 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz, 5'-O*H*), 4.12-4.07 (m, 1H, H-3'), 3.53 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 10.2 Hz, ${}^{3}J$ = 6.1 Hz, H-5'a), 3.43 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 10.2 Hz, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, H-5'b), 2.38-2.30 (m, 1H, H-6'a), 2.26 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 12.6 Hz, ${}^{3}J$ = 9.5, 6.3 Hz, H-2'a), 2.06-1.96 (m, 2H, H-2'b, H-4'), 1.78-1.70 (m, 1H, H-6'b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 155.8 (C-2), 151.7 (C-6), 151.4 (C-4), 139.1 (C-8), 118.7 (C-3), 71.5 (C-3'), 62.8 (C-5'), 52.9 (C-1'), 49.4 (C-4'), 40.3 (C-2'), 33.8 (C-6'). **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₁H₁₅N₅O₂ [M+H]: 250.2765, gefunden: 250.2756.

9-(2'-Desoxy-6'-*carba*-β-L-ribofuranosyl)-guanin 63

Nach AAV 5 wurden 112 mg (360 µmol) (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentanol **34** mit 100 mg (720 µmol) 6-Chlor-2-aminopurin umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 4 mL Ameisensäure aufgenommen. Nach Rühren bei 90 °C für 1.5 h wurde die Ameisensäure im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 1 mL Ammoniaklösung versetzt.

Nach AAV 7a wurde die Lösung direkt debenzyliert. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-10% v/v), in Acetonitril/Wasser (1:2 v/v) aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 19.0 mg (72.0 µmol, 20 %) einer farblosen Watte

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.0 (c = 0.15; H_2O); R_f$ -Wert: 0.16 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (bs, 1H, N*H*), 7.79 (s, 1H, H-8), 6.40 (bs, 2H, N*H*₂), 4.85-4.76 (m, 1H, H-1'), 4.74 (d, 1H, ³*J* = 4.0 Hz, 3'-O*H*), 4.62 (t, 1H, ³*J* = 5.2 Hz, 5'-O*H*), 4.07-4.07 (m, 1H, H-3'), 3.51 (dd, 1H, ²*J* = 10.7 Hz, ³*J*



= 5.5 Hz, H-5'a), 3.41 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 10.7 Hz, ${}^{3}J$ = 5.6 Hz, H-5'b), 2.27 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 12.6 Hz, ${}^{3}J$ = 7.8, 7.8 Hz, H-6'a), 2.26 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 12.8 Hz, ${}^{3}J$ = 10.0, 6.3 Hz, H-2'a), 1.99-1.91 (m, 2H, H-2'b, H-4'), 1.78-1.70 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 12.6 Hz, ${}^{3}J$ = 9.6, 9.6 Hz, H-6'b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 156.8 (C-6), 153.3 (C-2), 151.1 (C-4), 135.7 (C-8), 116.7 (C-3), 71.5 (C-3'), 62.8 (C-5'), 52.1 (C-1'), 49.3 (C-4'),

40.6 (C-2'), 34.0 (C-6'); **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für $C_{11}H_{15}N_5O_3$ [M+H]: 266.2759, gefunden: 266.2756.

8.2.7 Untersuchung der MITSUNOBU-Kupplung von modifizierten Pyrimidinen

*N*1-Cyclopentylthymin 93-N

Nach AAV 5 wurden 86.1 mg (1.00 mmol) Cyclopentanol mit 511 mg (2.2 mmol) *N*3-Benzoalthymin umgesetzt. Die erhaltene Reaktionslösung wurde eingeengt und in 15 mL 1%iger methanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und für 6 h gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl neutralisiert, bis zur Trockene eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:1 v/v). Es wurden die zwei Alkylierungsprodukte **93-N** und **93-O** erhalten.

Ausbeute: 105 mg (541 µmol, 54 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f-Wert: 0.39 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.17 (bs, 1H, N*H*), 7.52 (d, 1H, ⁴*J* = 0.8 Hz, H-6), 4.77 – 4.67 (m, 1H, H-1'), 1.95 – 1.86 (m, 2H, H-2'a, H-5'a), 1.81 – 1.72 (m, 5H, H-2'b, H-5'b, H-7), 1.68 – 1.53 (m, 4H, H-3', H-4'); ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 164.2 (C-4), 152.3 (C-2), 137.4 (C-6), 111.2 (C-5), 56.0 (C-1'), 32.9 (C-2', C-5'), 25.3 (C-3', C-4'), 12.8 (C-7); **UV**: λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).



O²-Cyclopentylthymin 93-O

Ausbeute: 35.2 mg (181 µmol, 18 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.10 (bs, 1H, N*H*), 7.56 (d, 1H, ⁴*J* = 0.8 Hz, H-6), 5.33 – 5.27 (m, 1H, H-1'), 1.94 – 1.83 (m, 2H, H-2'a, H-5'a), 1.81 (s, 3H, H-7), 1.74 – 1.62 (m, 4H, H-3', H-4'), 1.62 – 1.51 (m, 2H, H-2'b, H-5'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 163.3 (C-4), 157.1 (C-2), 149.7 (C-6), 116.1 (C-5), 79.1 (C-1'), 31.7 (C-2',



C-5'), 22.7 (C-3', C-4'), 11.9 (C-7); **UV**: λ_{max} = 270 nm (Acetonitril).

Reaktionsuntersuchung der Alkylierung von Thymin

Nach AAV 6 wurde der Einfluss diverser MITSUNOBU-Reagenzien bei der Regioselektivität der Alkylierung von Thymin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

	Mitsunbobu-Reagenzien		Ausbeute 93-N	Ausbeute 93-0
1	41	TPP 43	60%	32%
2	95	TPP 43	54%	35%
3	97	TPP 43	63%	38%
4	98	TPP 43	72%	20%
5	96	TPP 43	79%	17%

Tabelle 23 Reaktionsuntersuchung der Alkylierung von Thymin

N1-Cyclopentyl-5-fluoruracil 99-N

Nach AAV 5 wurden 86.1 mg (1.00 mmol) Cyclopentanol mit 472 mg (2.00 mmol) *N*3-Benzoyl-5-fluoruracil umgesetzt. Die erhaltene Reaktionslösung wurde eingeengt und in 15 mL 1%iger methanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und für 6 h gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl neutralisiert, bis zur Trockene eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:1 v/v). Es wurden die zwei Alkylierungsprodukte **99-N** und **99-O** erhalten.

Ausbeute: 63.5 mg (320 µmol, 32 %) eines farblosen Harzes.

R_f-Wert: 0.32 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.56 (bs, 1H, N*H*), 7.87 (d, 1H, ³*J* = 4.1 Hz, H-6), 4.72 – 4.61 (m, 1H, H-1'), 1.91 – 1.82 (m, 2H, H-2'a, H-5'a), 1.80 – 1.71 (m, 2H, H-2'b, H-5'b,), 1.66 – 1.51 (m, 4H, H-3', H-4'); ¹³**C**-NMR: (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 157.2 (d, ²*J* = 28.2 Hz, C-4), 149.0 (C-2), 140.2 (d, ²*J* = 236 Hz, H-5), 126.4 (d, ²*J* = 31.0 Hz, C-6), 56.8 (C-1'), 31.2 (C-2', C-5'), 24.9 (C-3', C-4'); ¹⁹**F**-NMR: (471 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -166.0; **UV**: λ_{max} = 261 nm (Acetonitril).



*O*²-Cyclopentyl-5-fluoruracil 99-O

Ausbeute: 61.5 mg (310 µmol, 31 %) eines farblosen Harzes.

R_f-Wert: 0.26 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.97 (bs, 1H, N*H*), 7.76 (d, 1H, ³*J* = 4.0 Hz, H-6), 5.27 – 5.21 (m, 1H, H-1'), 1.95 – 1.86 (m, 2H, H-2'a, H-5'a), 1.78 – 1.68 (m, 4H, H-3', H-4') 1.63 – 1.54 (m, 2H, H-2'b, H-5'b); ¹³**C**- **NMR:** (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 157.0 (d, ²*J* = 28.0 Hz, C-4), 156.8 (C-2), 142.2 (d, ²*J* = 238 Hz, H-5), 129.6 (d, ²*J* = 30.9



Hz, C-6), 76.4 (C-1'), 35.2 (C-2', C-5'), 24.9 (C-3', C-4'); ¹⁹**F-NMR:** (471 MHz, DMSOd₆): δ [ppm] = -166.0; **UV:** λ_{max} = 260 nm (Acetonitril).

Reaktionsuntersuchung der Alkylierung von 5-Fluoruracil

Nach AAV 6 wurde der Einfluss diverser MITSUNOBU-Reagenzien bei der Regioselektivität der Alkylierung von 5-Fluoruracil untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

	Mitsunbobu-Reagenzien		Ausbeute 99-N	Ausbeute 99-O
1	41	TPP 43	40%	38%
2	95	TPP 43	36%	36%
3	95	TBP	48%	23%
4	97	TPP 43	44%	42%
5	98	TPP 43	47%	39%
6	96	TPP 43	63%	30%
7	96	TBP	69%	23%

Tabelle 24 Reaktionsuntersuchung der Alkylierung von 5-Fluoruracil

N1-Cyclopentyl-5-methylpyrimidinon 101-N

Nach AAV 5 wurden 87.5 mg (1.01 mmol) Cyclopentanol mit 253 mg (2.30 mmol) 5-Methylpyrimidinon umgesetzt. Die erhaltene Reaktionslösung wurde eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:1 v/v). Es wurden die zwei Alkylierungsprodukte **101-N** und **101-O** erhalten.

Ausbeute: 25.0 mg (140 µmol, 14 %) eines farblosen Harzes.

R_f-Wert: 0.64 (DCM 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.39 (d, 1H, ⁴*J* = 3.1 Hz, H-4), 7.99 (d, 1H, ⁴*J* = 3.1 Hz, H-6), 4.81 (dd, 1H, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 7.9 Hz, H-1'), 2.04 (s, 3H, H-7), 2.03 – 1.96 (m, 2H, H-2'a, H-5'a), 1.85 – 1.76 (m, 2H, H-2'b, H-5'b), 1.74 – 1.58 (m, 4H, H-3', H-4'); ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 166.8 (C-4), 143.9 (C-6), 112.2 (C-5), 93.5 (C-1'), 29.8 (C-2', C-5'), 23.5 (C-3', C-4'), 13.0 (C-7); **UV**: λ_{max} = 318 nm (Acetonitril).



O²-Cyclopentyl-5-methylpyrimidinon 101-O

Ausbeute: 94.5 mg (530 µmol, 53 %) eines farblosen Harzes.

R_f-Wert: 0.83 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.40 (s, 2H, H-4, H-6), 5.32 – 5.26 (m, 1H, H-1'), 2.17 (s, 3H, H-7), 1.97 – 1.87 (m, 2H, H-2'a, H-5'a), 1.76 – 1.64 (m, 4H, H-3', H-4'), 1.63 – 1.52 (m, 2H, H-2'b, H-5'b); ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 162.7 (C-2), 158.4 (C-4, C-6), 123.3 (C-5), 78.0 (C-1'), 32.3 (C-2', C-5'), 22.8 (C-3', C-4'), 13.3 (C-7); UV: λ_{max} = 280 nm (Acetonitril).



8.2.8 S_N2-Kupplungen an Cyclopentanderivaten

(1S,2R,4R)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-4-bromcyclopentan 121

Zu einer Lösung von 290 mg (930 μ mol) (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **39** in 7 mL abs. Dichlormethan wurden bei -78 °C unter Stickstoff als Schutzgas 369 mg (1.41 mmol, 1.5 Äquiv.) PPh₃ und 343 mg (1.04 mmol, 1.1 Äquiv) CBr₄. zugegeben und die gelbe Lösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 mL gesättigter NaHCO₃ gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohgemisch wurde mittels Chromatotron gereinigt (PE/EE 20:1 v/v).

Ausbeute: 310 mg (830 µmol, 89%) eines farblosen Öls.
R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 10:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30-7.18 (m, 10H, arom), 4.50-4.35 (m, 4H, CH₂Ph), 4.18-4.25 (m, 1H, H-4), 3.79 (ddd, 1H, ³J = 11.2, 7.0, 5.5, Hz, H-2), 3.39 (d, 2H, ²J = 5.3 Hz, H-6), 2.59-2.49 (m, 2H, H-1, H-5a), 2.28-2.21 (m, 1H, H-3a), 2.17-2.10 (m, 1H, H-5b), 2.07-2.00



(m, 1H, H-3b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.9, 138.8 (C_q-arom.), 128.8, 128.8, 128.1, 128.0, 128.0, 128.0 (CH-arom.), 81.2 (C-2), 73.5 (CH₂Ph), 71.9 (CH₂Ph), 71,4 (C-6), 47.6 (C-4), 45.6 (C-1), 44.2 (C-5), 40.0 (C-3); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₀H₂₃BrO₂ [M+H]: 375.1, 377.1, gefunden: 375.4, 377.5.

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-4-iodcyclopentan 122

Zu einer Lösung von 159 mg (510 μ mol) (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **39** in 7 mL abs. Dichlormethan wurden bei -78 °C unter Stickstoff als Schutzgas 147 mg (560 μ mol, 1.5 Äquiv.) PPh₃ und 136 mg (560 μ mol, 1.1 Äquiv) NIS. zugegeben und die gelbe Lösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohgemisch wurde mittels Chromatotron gereinigt (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 214 mg (440 µmol, 87%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.81 (PE/EE 4:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30-7.18 (m, 10H, arom), 4.48-4.37 (m, 4H, CH₂Ph), 4.11-4.04 (m, 1H, H-4), 3.79-3.75 (m, 1H, H-2), 3.37 (d, 2H, ²J = 5.3 Hz, H-6), 2.60-2.53 (m, 1H, H-5a), 2.45-2.39 (m, 1H, H-1), 2.35-2.27 (m, 1H, H-5b), 2.19-2.11 (m, 1H, H-3b), 2.08-2.02 (m,



1H, H-3a); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.9, 138.8 (C_q-arom.), 128.8, 128.8, 128.1, 128.0, 128.0 (CH-arom.), 81.5 (C-2), 73.5 (CH₂Ph), 72.0 (CH₂Ph), 71,5 (C-6), 46.3 (C-5), 46.2 (C-1), 41.9 (C-3), 19.9 (C-4); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₀H₂₃IO₂ [M+H]: 423.1, gefunden: 423.8.

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentylmethanesulfonat 123

Variante 1:

Unter Stickstoffatomsphäre wurden zu einer Lösung von 265 mg (850 µmol) (1R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **34** in 5 mL abs. THF 130 µL (930 µmol, 1.1 Äquiv.) Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 80.0 µL (120mg, 1.01 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei vollständigem Umsatz mit 5 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 181 mg (460 µmol, 55%) eines farblosen Öls.

Variante 2:

Schutzgasatmosphäre wurden 251 (960 Äquiv.) Unter mg µmol. 2.0 Triphenylphosphin in abs. Diethylether bei 0 °C tropfenweise mit 190 µL (194 mg, 960 µmol, 2.0 Äquiv.) DIAD versetzt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Dieser dargestellte Komplex wird langsam zu einer Suspension aus 92.3 mg (960 µmol, 2.0 Äquiv.) Methansulfonsäure und 150 mg (480 µmol) (1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 39 in abs. Diethylether gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograhpisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 135 mg (346 µmol, 72%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.70 (PE/EE 2:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30-7.17 (m, 10H, arom), 5.09-5.03 (m, 1H, H-1), 4.47-4.35 (m, 4H, CH₂Ph), 3.80 (ddd, 1H, ³J = 10.0, 7.1, 5.0 Hz, H-3), 3.37 (d, 2H, ²J = 5.5 Hz, H-6), 2.90 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.39 (m, 1H, H-4), 2.33-2.25 (m, 1H, H-5a), 2.18-2.10 (m,



1H, H-5b), 2.08-2.00 (m, 1H, H-2a), 1.85-1.79 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.4 Hz, ${}^{3}J$ = 8.5, 6.1

Hz, H-2b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.4, 128.4, 127.7, 127.6, 127.6, 127.6 (CH-arom.), 81.6 (C-1), 80.2 (C-3), 73.1 (*C*H₂Ph), 71.4 (*C*H₂Ph), 70.8 (C-6), 44.4 (C-4), 39.2 (C-2), 38.7 (CH₃), 35.0 (C-5); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₁H₂₆O₅S [M+H]: 391.1, gefunden: 390.2.

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)cyclopentyl-*p*-toluolsulfonat 124

Variante 1:

Unter Stickstoffatomsphäre wurden zu einer Lösung von 265 mg (850 μ mol) (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **34** in 5 mL abs. THF 130 μ L (930 μ mol, 1.1 Äquiv.) Triethylamin gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 182 mg (950 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei vollständigem Umsatz mit 5 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (PE/EE 20:1 v/v).

Ausbeute: 214 mg (459 µmol, 54%) eines farblosen Öls.

Variante 2:

Schutzgasatmosphäre wurden Äquiv.) Unter 185 mg (704 µmol, 2.0 Triphenylphosphin in abs. Diethylether bei 0 °C tropfenweise mit 140 µL (142 mg, 704 µmol, 2.0 Äquiv.) DIAD versetzt und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Dieser dargestellte Komplex wird langsam zu einer Suspension aus 121 mg (704 µmol, 2.0 Äquiv.) p-Toluolsulfonsäure und 110 mg (352 µmol) (1S,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **39** in abs. Diethylether gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograhpisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 128 mg (275 µmol, 78%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.10 (PE/EE 10:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.71-7.67 (m, 2H, o-Tos), 7.27-7.15 (m, 12H, arom),



4.90-4.85 (m, 1H, H-1), 4.42-4.28 (m, 4H, CH_2Ph), 3.74-3.68 (m, 1H, H-3), 3.32 (dd, 2H, ${}^{2}J$ = 5.1, ${}^{3}J$ = 1.7 Hz, H-6), 2.42-2.36 (m, 1H, H-4), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.18-2.11 (m, 1H, H-2a), 2.04-1.96 (m, 1H, H-5a), 1.91-1.85 (m, 1H, H-2b), 1.72-1.65 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.5 Hz, ${}^{3}J$ = 8.3, 6.4, Hz, H-5b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 144.9 (C_q-arom.), 130.2 128.8, 128.8, 128.2, 128.0, 128.0, 128.0 (CH-arom.), 82.4 (C-1), 80.5 (C-3), 73.5 (CH₂Ph), 71.7 (CH₂Ph), 71.2 (C-6), 44.7 (C-4), 39.2(C-2), 35.1 (C-5), 22.1 (CH₃); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₇H₃₀O₅S [M+H]: 467.6, gefunden: 467.8.

Reaktionsuntersuchung der S_N2-Reaktion

S_N2-Kupplungen an Cyclopentanderivaten:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.2 Äquiv. eines *N*3-Benzoylpyrimidins in 2 mL abs. DMF bei 0 °C mit 1.2 Äquiv. einer Base 30 min gerührt und dann zu einer Lösung aus 1.0 Äquiv. Cyclopentanderivat **117-120** gegeben und für 6 h bei 50 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 1%iger methanolischer NaOH Lösung aufgenommen und für 6 h gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl neutralisiert, bis zur Trockene eingeengt und in 5 mL Methanol aufgenommen. Es wurde ein Volumen von 1000 µL abgenommen, über einen Spritzenfilter (Schleicher & Schuell Spartan 13/30, 0.2 µm) filtriert und auf ein Volumen von 5 mL verdünnt. Die Alkylierungsverhältnisse wurden HPLC-analytisch nach HPLC-Methode 4 bestimmt. Ebenfalls wurde so die Ausbeute basierend auf einer Verdünnungsreihe abgelesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 dargestellt.

		Nucleobase	N1-/0²-	Ausbeute von
		INUCIEODASE	Verhältnis	93-N
1	–Br 119	N3-Benzoylthymin	95/5	46%
2	_l 120	N3-Benzoylthymin	75/25	69%
3	–OMs 117	N3-Benzoylthymin	95/5	38%
4	–OTs 118	N3-Benzoylthymin	70/30	63%
5	-OTf 145	N3-Benzoylthymin	-	-
6	–Br 119	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	80/20	36%
7	−l 120	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	60/40	44%
8	–OMs 117	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	80/20	34%
9	–OTs 118	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	50/50	42%

 $\label{eq:scalar} \textbf{Tabelle 25} \ \text{Reaktions untersuchung der } S_{\text{N}}\text{2-Kupplung an Cyclopentanderivaten 117-120}$

S_N2-Kupplung zur Darstellung carbocyclischer Nucleoside:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.2 Äquiv. eines *N*3-Benzoylpyrimidins in 2 mL abs. DMF bei 0 °C mit 1.2 Äquiv. einer Base 30 min gerührt und dann zu einer Lösung aus 1.0 Äquiv. Cyclopentanderivat **121-124** gegeben und für 6 h bei 50 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 1%iger methanolischer NaOH Lösung aufgenommen und für 6 h gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl neutralisiert, bis zur Trockene eingeengt und in 5 mL Methanol aufgenommen. Es wurde ein Volumen von 1000 µL abgenommen, über einen Spritzenfilter (Schleicher & Schuell Spartan 13/30, 0.2 µm) filtriert und auf ein Volumen von 5 mL verdünnt. Die Alkylierungsverhältnisse wurden HPLC-analytisch nach HPLC-Methode 3 bestimmt. Ebenfalls wurde so die Ausbeute basierend auf einer Verdünnungsreihe abgelesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt.

	Abgangsgruppe X Nucleobase		<i>N</i> 1-/ <i>O</i> ²- Verhältnis	Ausbeute von 36-N
1	–Br 121	N3-Benzoylthymin	95/5	22%
2	–l 122	N3-Benzoylthymin	75/25	56%
3	–OMs 123	N3-Benzoylthymin	95/5	15%
4	–OTs 124	N3-Benzoylthymin	70/30	43%
5	-OTf	N3-Benzoylthymin	-	-
6	–Br 121	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	100/0	15%
7	−l 122	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	60/40	44%
8	–OMs 123	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	100/0	14%
9	–OTs 124	N3-Benzoyl-5-fluorouracil	50/50	38%

Tabelle 26 ReaktionReaktion**121-124** M_{N}^{2} $M_$

8.2.9 Synthese von L-*carba*-d4T 30

(1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enyl-methansulfonat 146

Es wurden 3.01 g (14.7 mmol) des Alkohols **24** in 25 mL THF gelöst und mit 2.27 mL (16.2 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0 °C wurden unter Rühren langsam 1.27 mL (16.2 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von etwas Eis beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die organischen Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 4.15 g (14.7 mmol, 100%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D{}^{20} = -60 \circ (c = 4.0; CHCl_3);$ **R**_f-Wert: 0.78 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.38 - 7.26 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.77 (ddd, 1H, ³*J* = 4.2 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, ⁴*J* = 6.2 Hz, H-3), 5.63 (ddd, 1H, ³*J* = 4.4 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, ⁴*J* = 6.2 Hz, H-4), 5.18



(dt, 1H, = 7.0 Hz, ${}^{3}J$ = 2.8 Hz, ${}^{3}J$ H-1), 4.53 (s, 2H, CH₂Ph), 3.57 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.4 Hz, ${}^{3}J$ = 4.9 Hz, H-6a), 3.32 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.4 Hz, ${}^{3}J$ = 7.7 Hz, H-6b), 3.20 – 3.12 (m, 1H, H-2), 2.96 (s, 3H, CH₃), 2.95 – 2.86 (m, 1H, H-5a), 2.67 – 2.59 (m, 1H, H-5b); 13 C- **NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.2, 138.9 (C_q-arom.); 130.8 (C-3); 130.1 (C-4); 128.8, 128.2, 128.0 (CH-arom.); 81.1 (C-1); 72.9 (C-Benzyl); 71.3 (C-6), 51.1 (C-2); 39.4 (C-5); 37.9 (CH₃); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3029, 2936, 1717, 1454, 1416, 1355, 1174, 1093, 1027, 962, 862, 749, 701; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₁₈O₄S [M+H]: 283.4, gefunden: 283.1.

(1R,2S,4S)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxy-cyclopentylmethansulfonat 147

Nach AAV 4 wurden 800 mg (2.90 mmol) (1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3enylmethansulfonat **146** mit 12.0 mL (6.00 mmol) eine 0.5 M 9-BBN-Lösung in THF umgesetzt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1/2 v/v).

Ausbeute: 271 mg (905 µmol, 31%) eines farblosen Öls.

Reaktionsoptimierung durch Konzentrationsänderung von NaOH:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.0 Äquiv. des Alkens (1R,2S)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylmethansulfonat **146** in abs. THF gelöst (5 mL pro 1 mmol) und bei 0 °C mit 2.0 Äquiv. einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF versetzt. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurden Ethanol, NaOH (3.3 Äquiv.) und 30%ige Wasserstoffperoxidlösung (350 µL pro 1 mmol Boran) bei 0 °C zugetropft und für 4-6 h gerührt. Entstandenes Natriumborat wurde abfiltriert, die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1 v/v). Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 zusamengefasst.

	Konzentration	Äquivalente	Reaktionszeit	Ausbeute 147
1	3 M NaOH	3	12 h	31%
2	3 M NaOH	3	4 h	34%
3	3 M NaOH	3	1 h	12%
4	2 M NaOH	3	4 h	30%
5	1 M NaOH	3	4 h	33%
6	0.1 M NaOH	3	4 h	28%
7	0.05 M NaOH	3	4 h	24%
8	1 M NaOH	3	12 h	31%
9	1 M NaOH	3	1 h	16%
10	1 M NaOH	2.9	12 h	27%
11	1 M NaOH	2.9	4 h	29%

 Tabelle 27 Reaktionsoptimierung durch Konzentrationsänderung von NaOH

Reaktionsoptimierung durch Verwendung alternativer Oxidationsmittel bei der Aufarbeitung der Hydroborierung:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.0 Äquiv. des zu reduzierendn Alkens (1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylmethansulfonat **146** in abs. THF gelöst (5 mL pro 1 mmol) und bei 0 °C mit 2.0 Äquiv. einer 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF versetzt. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurden ein Oxidationsmittel gelöst in 10 mL Wasser pro 1 mmol Ox.-mittel bei 0 °C zugetropft und für 4-6 h gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:2 v/v). Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 zusamengefasst.

	Oxidationsmittel	Äquivalente	Temperatur	Ausbeute 147
1	NaOH/H ₂ O ₂	3	0 °C	31%
2	Natriumperborat	3	0 °C	61%
3	Natriumperborat	3	rt	55%
4	Natriumpercarbonat	3	0 °C	61%
5	Natriumpercarbonat	3	rt	56%
6	Kaliumperoxodisulfat	3	0 °C	45%
7	Kaliumperoxomonosulfat	3	0 °C	43%
8	Oxone®	3	0 °C	77%
9	Oxone®	3	rt	68%
10	Oxone®	6	0 °C	76%
11	TMANO	3	0 °C	-

 Tabelle 28 Reaktionsoptimierung durch Verwendung alternativer Oxidationsmittel bei der Aufarbeitung

 der Hydroborierung

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -34.4$ (c = 1.22; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.38 HO (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 -OBn 7.27 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.15 (dt, 1H, ${}^{3}J$ = 6.7 Hz, ${}^{3}J$ = 4.1 Hz, ÓMs 147 H-4), 4.57 (q, 2H, ${}^{3}J$ = 11.7 Hz, CH₂-Benzyl), 4.36 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 8.8 Hz, ${}^{3}J$ = 5.9 Hz, ${}^{3}J$ = 3.2 Hz, H-1), 3.70 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 3.8 Hz, H-6a), 3.50 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 5.1 Hz, H-6b), 2.93 (s, 3H, CH₃), 2.50 (tt, 1H, ${}^{3}J$ = 8.4 Hz, ${}^{3}J$ = 4.2 Hz, H-2), 2.32 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 10.4 Hz, ${}^{3}J$ = 5.8 Hz, H-5a), 2.23 (dddd, 1H, ${}^{3}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, ${}^{3}J$ = 3.3 Hz, ${}^{3}J$ = 1.6 Hz, H-5b), 2.08 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.3 Hz, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, ${}^{3}J$ = 4.1 Hz, H-3a), 1.56 (dddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.9 Hz, ${}^{3}J$ = 4.6 Hz, ${}^{3}J$ = 3.1 Hz, ${}^{3}J$ = 1.8 Hz, H-3b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.6, 128.1, 128.0 (CH-arom.); 84.9 (C-4); 73.6 (CH₂-Benzyl); 71.5 (C-1); 70.8 (OCH_2) ; 44.6 (C-2); 43.4 (C-5); 38.0 (CH₃); 36.8 (C-3); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3408, 3029, 2936, 1717, 1454, 1414, 1351, 1174, 1093, 1027, 962, 917, 861, 749, 700, 531; **MS-ESI⁺**: (m/z) berechnet für $C_{14}H_{20}O_5S$ [M+H]: 323.1, gefunden: 322.7.

(1S,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol 142

Es wurden 461 mg (1.54 mmol) (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentylmethansulfonat **147** in 10 mL Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 310 μ L (3.1 mmol) DBU wurde 6 h unter Rückfluss bei 80 °C gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (PE/EE 1:4 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 10 mL Wasser versetzt und dann die organische Phase noch zweimal mit je 5 mL Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron (Petrolether/Essigester 4:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 131 mg (640 µmol, 42 %) eines farblosen Harzes

Reaktionsoptimierung:

Es wurden 1.0 Äquiv. (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentylmethansulfonat **147** in 4 mL Lösungsmittel gelöst. Nach Zugabe von 2.0 Äquiv. einer Base wurde unter Rückflusstemperatur des entsprechenden Lösungsmittels gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (PE/EE 1:4 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 10 mL Ethylacetat/Wasser 1:1 versetzt und dann die organische Phase noch zweimal mit je 5 mL Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron (Petrolether/Essigester 4:1 v/v) gereinigt.

	Base	Lösungsmittel	Verhältnis 142:149	Ausbeute 142
1	NaOH	CH₃CN	34:66	33%
2	DBU	CH₃CN	48:52	42%
3	NaOH	THF	30:70	35%
4	DBU	THF	50:50	38%
5	DABCO	CH₃CN	59:41	46%
6	<i>t</i> -BuOK	CH₃CN	73:27	64%
7	DBU	DMSO	43:57	38%
8	DABCO	DMSO	64:36	46%
9	<i>t</i> -BuOK	DMSO	89:11	78%
10	DBU	DMF	44:56	40%
11	DABCO	DMF	52:48	52%
12	<i>t</i> -BuOK	DMF	99:1	82%

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 6.8$ (c = 0.88; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.59; ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39 - 7.26 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.96 (dt, 1H, ³J = 5.3 Hz, ³J = 2.0 Hz, H-2), 5.83 (dd, 1H, ³J = 5.6 Hz, ³J = 2.5 Hz, H-3), 4.62 (dt, 2H, ³J = ³J = 7.0 Hz, 1.7 Hz, H-1), 4.54 (d, 2H, ³J = 3.0 Hz, CH₂Ph), 3.46 (dd, 2H, ³J



= 3.7 Hz, ${}^{3}J$ = 1.6 Hz, H-6), 2.85 (m, 1H, H-4), 2.32 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 8.6

Hz, ${}^{3}J$ = 7.1 Hz, H-5a), 1.58 (dt, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 1.9 Hz, H-5b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.6 (*C*H-arom.) 135.1 (C-2), 135.0 (C-3), 128.5, 127.8 (*C*H-arom.), 75.8 (C-1), 73.4 (*C*H₂Ph), 71.3 (C-6), 44.6 (C-4), 37.3 (C-5); **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) =3406, 3059, 3030, 2856, 1496, 1453, 1362, 1254, 1205, 1178, 1090, 1027, 937, 738, 698; **HRMS-FAB**: (m/z).: berechnet für C₁₃H₁₆O₂ (M+H).: 205.1223, gefunden: 205.1227.

(1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol 135

Es wurden 336 mg (1.28 mmol) (1*S*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **142** nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 130 mg (636 µmol, 99 %) eines farblosen Harzes.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +64.4^\circ$ (c = 0.39; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.64 (PE/EE 1:4 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.26 (m, 5H, C*H*-arom.), 6.00 (dd, 1H, ³*J* = 5.6 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, H-2), 5.90 (dt, 1H, ³*J* = 5.5 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, H-3), 4.82 (dq, 1H,



 ${}^{3}J$ = 7.4 Hz, ${}^{3}J$ = 2.6 Hz, H-1), 4.51 (s, 2H, C*H*₂Ph), 3.36 (dq, 2H, ${}^{3}J$ = 8.9 Hz, ${}^{3}J$ = 6.7 Hz, H-6), 3.20 (m, 1H, H-4), 1.92 (ddd, 2H, ${}^{3}J$ = 10.9 Hz, ${}^{3}J$ = 7.5 Hz, ${}^{3}J$ = 4.0 Hz, H-5).; 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.4 (CH-arom.) 137.0 (C-2), 134.3 (C-3), 128.4, 127.6 (CH-arom.), 77.1 (C-1), 74.0 (C-6), 73.1 (CH₂Ph), 44.9 (C-4), 37.5 (C-5); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) =3407, 3059, 2856, 1496, 1363, 1254, 1205, 1178, 1091, 1027, 937, 798, 738, 695.; HRMS-FAB: (m/z).: berechnet für C₁₃H₁₆O₂ (M+H).: 205.1223, gefunden: 205.1232.

5'-O-Benzyl-2',3'-didehydro-2',3'-didesoxy-*carba*-β-L-thymidin 138

Nach AAV 5 wurden 131 mg (640 μ mol) (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2enol **135** mit 300 mg (1.30 mmol) *N*3-Benzoylthymin **35** umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1%iger methanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und 4 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde mit 1 N HCI neutralisiert, das Gemisch bis zur Trockene eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 154 mg (490 µmol, 78%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.33 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 7.19 (d, 1H, ⁴J = 0.8 Hz, H-6), 6.10 (ddd, 1H, ³J = 5.3, 2.0, 2.0 Hz, H-2'), 5.73 (m, 1H, H-1'), 5.62 (ddd, 1H, ³J = 4.6, 2.0, 2.0 Hz, H-3'), 4.52 (m, 2H, CH₂Ph), 3.59 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz ³J = 4.3 Hz, , H-5'a), 3.47 (dd, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, H-5'b), 3.03-2.97 (m,



1H, H-4'), 2.69 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.1 Hz, ${}^{3}J$ = 9.1, 9.1 Hz, H-6'a), 1.67 (d, 3H, ${}^{4}J$ = 0.8 Hz, H-7), 1.51 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 6.0, 6.0 Hz, H-6'b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.4 (C-4); 151.6 (C-2); 139.8 (C-2'); 138.4 (C-arom_q.); 137.9 (C-6); 130.3 (C-3'); 128.9, 128.3, 128.1 (*C*H-arom.); 111.2 (C-5); 73.8 (*C*H₂Ph); 72.6 (C-5'); 61.1 (C-1'); 45.8 (C-4'); 33.7 (C-6'), 12.6 (C-7); **MS-ESI⁺**: (m/z).: berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₃ (M+Na).: 325.1, gefunden: 324.6.

2',3'-Didehydro-2',3'-didesoxy-*carba*-β-L-thymidin (L-*carba*-d4T) 30

Nach AAV 7b wurden 75.0 mg (240 μ mol) 5'-*O*-Benzyl-2',3'-didehydro-2',3'-didesoxy*carba*- β -L-thymidin **138** debenzyliert. Das Produkt wurde am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%) und anschließend in 5 mL Acetonitril/Wasser 1:1 v/v gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 36.2 mg (163 µmol, 68 %) einer farblosen Watte.

R_f-Wert: 0.16 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.51 (d, 1H, ⁴J = 0.8 Hz, H-6), 6.22 (ddd, 1H, ³J = 5.4, 2.0, 2.0 Hz, H-2'), 5.80 (ddd, 1H, ³J = 4.6, 2.0, 2.0 Hz, H-3'), 5.61 - 5.56 (m, 1H, H-1'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 11.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, H-5'a), 3.64 (dd, 1H, ²J = 11.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, H-5'a), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 2.72 (ddd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 2.72 (ddd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 2.72 (ddd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 2.72 (ddd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (dd, 1H, ²J = 5.4 Hz, H-5'b), 3.04-2.96 (m, 1H, H-4'), 3.70 (m, 1H, H-4'), 3.7



14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 8.7, 8.7 Hz, H-6'a), 1.89 (d, 3H, ${}^{4}J$ = 0.8 Hz, H-7), 1.45 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, ${}^{3}J$ = 6.3, 6.3 Hz, H-6'b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 167.2

(C-4); 154.0 (C-2); 140.0 (C-2'); 139.5 (C-6); 129.8 (C-3'); 110.8 (C-5); 64.3 (C-5'); 62.4 (C-1'); 47.1 (C-4'); 33.4 (C-6'), 11.7 (C-7); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3419, 3057, 2934, 1683, 1470, 1291, 1042; **HRMS-ESI⁺**: (m/z).: berechnet für C₁₁H₁₄N₂O₃ (M+Na).: 245.0902, gefunden: 245.0883, **UV**: λ_{max} = 266 nm (Acetonitril).

(1S,3S)-3-(Benzyloxymethyl)cyclopentanol 166

Es wurden 102 mg (500 µmol) (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol **135** und 466 mg (2.50 mmol, 5 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonylhydrazin in 6 mL Dioxan aufgenommen und zum Sieden erhitzt. Dazu wurde über einen Zeitraum von 4 h eine Lösung von 410 mg (5.00 mmol, 10 Äquiv.) Natriumacetat in 3 mL Wasser zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und auf 10 mL Wasser gegeben. Es wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograhpisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 75 mg (365 µmol, 73 %) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.54 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.26 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.47 – 5.40 (m, 1H, H-1),4.53 – 4.47 (m, 2H, C*H*₂Ph), 3.39 – 3.33 (m, 2H, H-6), 2.57–2.47 (m, 1H, H-4), 2.21 – 1.88 (m, 4H, H-2, H-3a, H-5a),



1.65 – 1.48 (m, 2H, H-3b, H-5b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.4 (*C*H-arom.) 128.4, 128.2, 127.6 (*C*H-arom.), 77.1 (C-1), 74.5 (C-6), 72.9 (*C*H₂Ph), 44.4 (C-4), 37.5 (C-5), 32.1 (C-2), 27.4 (C-3); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3360, 3030, 2934, 2857, 1496, 1453, 1363, 1338, 1203, 1164, 1094, 1071, 1026, 951, 814, 735, 696, 603, 557, 459; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₃H₁₈O₂ [M+H]: 207.2, gefunden: 207.0.

2',3'-Didesoxy-*carba*-β-L-thymidin (L-*carba*-ddT) 31

Variante1:

Analog zu AAV 5 wurden 101 mg (490 µmol) (1*S*,3*S*)-3-(Benzyloxymethyl)cyclopentanol **166** mit 225 mg (980 mmol) *N*3-Benzoylthymin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde am säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v). Da nach Chromatographie noch nichtabtrennbare MITSUNOBU-Reagenzien vorhanden waren, wurde das Gemisch nach AAV 7a direkt debenzyliert, das Produkt nach Reinigung am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%) und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 40.7 mg (181 µmol, 37 %) einer farblosen Watte.

Variante 2:

Es wurden 156 mg (372 μ mol) des benzylierten Nucleosids **30** nach AAV 9 umgesetzt. Das Produkt wurde am Chromatotron gereinigt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%) und nach Gefriertrocknung aus Acetonitril und Wasser (1:1 v/v) erhalten.

Ausbeute: 52.5 mg (234 µmol, 63 %) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[α]_D^{20}$ = +16.0 (c = 1.12; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.30 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = δ = 8.75 (bs, 1H, N*H*), 7.10 (d, 1H, ⁴*J* = 1.0 Hz, H-6), 4.95 – 4.86 (m, 1H, H-1'), 3.68 (d, 2H, ³*J* = 5.0 Hz, H-5'), 2.31 – 2.16 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.14 – 2.05 (m, 1H, H-2'a), 1.92 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, H-7), 1.89 – 1.81 (m, 1H, H-3'a), 1.76 – 1.60 (m, 2H, H-2'b, H-3'b), 1.55 – 1.45 (m, 1H, H-6'b); ¹³C-NMR:



(101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.1 (C-4), 152.4 (C-2), 137.3 (C-6), 111.3 (C-5), 66.6 (C-5'), 56.6 (C-1'), 40.1 (C-4'), 34.5 (C-6'), 30.4 (C-2'), 26.9 (C-3'), 12.9 (C-7); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3466, 3160, 3032, 2953, 1682, 1471, 1420, 1398, 1374, 1270, 1124, 1055, 1015, 593, 425; **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₁H₁₆N₂O₃ [M+H]: 225.1239, gefunden: 227.1237; **UV:** λ_{max} = 272 nm (Acetonitril).

(1R,2S,4R,5R)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 169

Es wurden 450 mg (2.20 mmol) (1*S*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol **142** nach AAV 3 umgesetzt. Das Produkt wurde am Chromatotron (PE/EE 2:1 v/v) gereinigt

Ausbeute: 408 g (1.85 mmol, 84%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ (c = 0.79; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.52 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.54(s, 2H, PhCH₂), 4.24-4.21 (m, 1H, H-1), 4.52, 3.44 (dd, 1H, ²J = 9.1, ³J = 7.8 Hz, H-7a), 3.40 (dd, 1H, ²J = 9.1, ³J = 6.4 Hz, H-7b), 2.82-2.73 (m, 1H, H-4), 1.68-



1.61 (m, 1H, H-5a), 1.57-1.52 (m, 1H, H-3), 1.44-1.39 (m, 1H, H-2), 1.03 (ddd, ${}^{2}J = 15.1$, ${}^{3}J = 11.0$, 5.0 Hz, H-6a), 0.43-0.37 (m, 1H, H-6a), 0.15-0.09 (m, 1H, H-6b); ${}^{13}C$ -**NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =138.7 (C-arom_q), 128.3, 127.4, 127.4 (C-arom.), 74.3 (C-2), 73.1 (C-7), 73.0 (*C*H₂-Bn), 37.5 (C-4), 34.3 (C-3), 24.3 (C-1), 18.7 (C-5), 4.5 (C-6); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3355, 3065, 3030, 3005, 2866, 2286, 1717, 1496, 1467, 1452, 1412, 1363, 1336, 1315, 1273, 1205, 1176, 1093, 1072, 1025, 819, 737, 713, 697, 651, 605, 552, 478; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₁₈O₂ [M+H]: 219.3, gefunden: 219.0.

(1R,2R,4R,5R)-4-(benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 170

Es wurden 178 mg (816 μ mol) (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo-[3.1.0]hexan-2-ol **169** nach AAV 2 umgesetzt. Das Produkt wurde am Chromatotron (PE/EE 2:1 v/v) gereinigt

Ausbeute: 127 g (583 mmol, 71%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -21.0$ (c = 0.81; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.50 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.54(s, 2H, PhCH₂), 4.24-4.21 (m, 1H, H-1), 4.52, 3.44 (dd, 1H, ²J = 9.1, ³J = 7.8 Hz, H-7a), 3.40 (dd, 1H, ²J = 9.1, ³J = 6.4 Hz, H-7b), 2.82-2.73 (m, 1H, H-4), 1.68-



1.61 (m, 1H, H-5a), 1.57-1.52 (m, 1H, H-3), 1.44-1.39 (m, 1H, H-2), 1.03 (ddd, ${}^{2}J = 15.1$, ${}^{3}J = 11.0$, 5.0 Hz, H-6a), 0.43-0.37 (m, 1H, H-6a), 0.15-0.09 (m, 1H, H-6b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =138.7 (C-arom_q), 128.3, 127.4, 127.4 (C-arom.), 74.3 (C-2), 73.1 (C-7), 73.0 (*C*H₂-Bn), 37.5 (C-4), 34.3 (C-3), 24.3 (C-1), 18.7 (C-5), 4.5 (C-6); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3355, 3065, 3032, 3002, 2903, 1716, 1495, 1452, 1388, 1351, 1315, 1272, 1177, 1109, 1095, 1070, 1025, 989, 960, 937, 835, 816,

734, 712, 698, 650, 600, 530, 440; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₁₈O₂ [M+H]: 219.3, gefunden: 219.1.

(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 171

Es wurden 204 mg (1.00 mmol) (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol **135** nach AAV 3 umgesetzt. Das Produkt wurde am Chromatotron (PE/EE 2:1 v/v) gereinigt

Ausbeute: 173 g (792 µmol, 79%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (c = 0.68; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.49 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.61 (ddd, 1H, ³J = 8.3, 8.3, 4.7 Hz, H-2), 4.52 (s, 2H, PhC*H*₂), 3.34 (dd, 1H, ²J = 8.9, ³J = 7.2 Hz, H-



7a), 3.30 (dd, 1H, ${}^{2}J = 9.0$, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, H-7b), 2.39-2.31 (m, 1H, H-4), 1.85-1.78 (m, 1H, H-3a), 1.54-1.47 (m, 1H, H-1), 1.37-1.31 (m, 1H, H-5), 1.19 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 13.8$ Hz, ${}^{3}J = 8.1$, 8.2 Hz, H-3b), 0.60-0.55 (m, 1H, H-6a), 0.48 (ddd, ${}^{2}J = 7.9$, ${}^{3}J = 7.8$, 5.3 Hz, H-6b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =138.5 (C-arom_q), 128.3, 127.5, (C-arom.), 74.5 (C-7), 73.3 (C-2), 73.0 (*C*H₂-Bn), 39.8 (C-4), 32.3 (C-3), 22.1 (C-1), 19.7 (C-5), 4.3 (C-6); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3409, 2894, 2859, 2044, 1718, 1496, 1365, 1314, 1273, 1205, 1180, 1093, 1060, 1028, 1001, 976, 953, 734, 565, 456; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₁₈O₂ [M+H]: 219.3, gefunden: 219.1.

(1S,2S,4R,5S)-4-(Benzyloxymethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 172

Es wurden 86.0 mg (390 μ mol) (1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-4-(Benzyloxymethyl)bicyclo-[3.1.0]hexan-2-ol **171** nach AAV 2 umgesetzt. Das Produkt wurde am Chromatotron (PE/EE 2:1 v/v) gereinigt

Ausbeute: 79.0 g (363 µmol, 93%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[α]_D^{20}$ = -11.0 (c = 0.77; CHCl₃); **R**_f-Wert: 04.48 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.58 (s, 2H, PhC*H*₂), 4.08-4.05 (m, 1H, H-2), 3.59 (dd, 1H, ²*J* = 8.9, ³*J* = 2.9 Hz, H-7a), 3.45 (dd, 1H, ²*J*



= 9.0, ${}^{3}J$ = 3.2 Hz, H-7b), 2.24-2.18 (m, 1H, H-4), 1.76 (ddd, ${}^{2}J$ = 14.8, ${}^{3}J$ = 9.1, 5.7 Hz, 1H, H-3a), 1.52-1.44 (m, 2H, H-1, H-3b), 1.29-1.25 (m, 1H, H-5), 0.50-0.43 (m, 1H, H-6a), -0.11 (ddd, ${}^{2}J$ = 5.2, ${}^{3}J$ = 3.8, 3.8 Hz, H-6b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =137.5 (C-arom_q), 128.5, 127.9, 127.8 (C-arom.), 74.1 (C-7), 73.6 (*C*H₂-Bn), 73.4 (C-2), 40.0 (C-4), 36.3 (C-3), 25.7 (C-1), 20.3 (C-5), 6.8 (C-6); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3408, 2896, 2858, 2044, 1719, 1496, 1454, 1365, 1338, 1314, 1273, 1205, 1180, 1093, 1060, 1027, 1001, 976, 953, 938, 822, 734, 715, 697, 607, 565, 456; MS-FAB: (m/z) berechnet für C₁₄H₁₈O₂ [M+H]: 219.3, gefunden: 219.0.

L-*carba*-2',3'-*endo*-Methylen-α-thymidin 174

Nach AAV 5 wurden 63.4 (291 (1R,2S,4R,5R)-4mg µmol) (Benzyloxymethyl)bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 169 mit 134 mg (582 µmol) N3-Benzoylthymin umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1%iger methanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und 4 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde mit 1 N HCl neutralisiert, das Gemisch bis zur Trockene eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v). Wegen unzureichender Reinheit wurde das Gemisch direkt weiter nach AAV 7a debenzyliert. Das Rohprodukt wurde Chromatotron getrennt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%) und in am Acetonitril/Wasser 1:1 aufgenommen und lyophilisiert.

Ausbeute: 22.0 mg (93.0 µmol, 32 %) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D{}^{20} = -8.0$ (c = 0.39; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.31 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.94 (bs, 1H, NH), 7.28 (d, 1H, 4J = 1.0 Hz, H-6), 5.00-4.96 (m, 1H, H-1'), 3.65 (dd, 1H, 2J = 10.4, 3J = 5.9 Hz, H-5'a), 3.59 (dd, 1H, 4J = 10.4, 3J = 7.5 Hz, H-5'b), 2.63-2.53 (m, 1H, H-4'), 1.93 (d, 3H, 4J = 1.0 Hz, CH₃), 1.85-1.78 (m, 1H, H-3'), 1.71-1.64 (m,



1H, H-6'a), 1.44-1.35 (m, 2H, H-2', H-6'b), 0.69-0.62 (m, 1H, H-7'a), 0.44-0.38 (m, 1H, H-7'b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.7 (C-4), 150.9 (C-2), 137.0 (C-6), 110.5 (C-5), 65.1 (C-5'), 57.3 (C-1'), 40.5 (C-4'), 32.2 (C-6'), 20.5 (C-3'), 20.4

(C-2'), 12.7 (CH₃), 4.8 (C-7'); **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₂H₁₆N₂O₃ [M+H]: 237.2744, gefunden: 237.2753; **UV:** λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

L-*carba*-2',3'-*endo*-Methylen-β-thymidin 176

Nach AAV 5 wurden 63.6 mg (291 µmol) (1R, 2R, 4R, 5R)-4-(benzyloxymethyl)bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol 170 mit 134 mg (582 µmol) N3-Benzoylthymin umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 1%iger methanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und 4 h gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde mit 1 N HCl neutralisiert, das Gemisch bis zur Trockene eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v). Wegen unzureichender Reinheit wurde das Gemisch direkt weiter nach AAV 7a debenzyliert. Das Rohprodukt wurde Chromatotron getrennt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%) und am in Acetonitril/Wasser 1:1 aufgenommen und lyophilisiert.

Ausbeute: 19.8 mg (84.5 µmol, 29 %) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -7.5$ (c = 0.31; H₂O); **R**_f-Wert: 0.28 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.92 (d, 1H, ⁴J = 1.0 Hz, H-6), 4.90 (ddd, 1H, ³J = 10.5, 7.2, 3.7 Hz, H-1'), 3.60 (dd, 1H, ²J = 10.8, ³J = 6.3 Hz, H-5'a), 3.54 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, H-5'b), 2.59-2.48 (m, 1H, H-4'), 2.13 (ddd, 1H, ²J = 14.6 Hz, ³J = 6.6, 6.6 Hz, H-6'a), 1.91



(d, 3H, ${}^{4}J$ = 1.0 Hz, CH₃), 1.64-1.55 (m, 1H, H-3'), 0.88-0.77 (m, 2H, H-6'b, H-7'a), 0.73-0.67 (m, 1H, H-7'b); 13 C-NMR: (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 166.5 (C-4), 152.7 (C-2), 139.5 (C-6), 109.6 (C-5), 63.4 (C-5'), 58.2 (C-1'), 38.8 (C-4'), 26.5 (C-6'), 16.8 (C-3'), 16.4 (C-2'), 11.1 (CH₃), 2.0 (C-7'); HRMS-FAB: (m/z) berechnet für C₁₂H₁₆N₂O₃ [M+H]: 237.2744, gefunden: 237.2746; UV: λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

8.2.10 Synthese von L-*carba*-Ribothymidin 33

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-dihydroxycyclopentylmethansulfonat 180

Es wurden umol) (1S,2R)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-70.0 mg (248 envlmethansulfonat D-146 in 3 mL eines Gemisches aus tert-Butanol/Wasser 2:1 gelöst und bei 0 °C durch zügiges Zutropfen mit einer wässrigen Lölsung von 51.0 mg (323 µmol, 1.3 Äquiv.) KMnO₄ und 12.0 mg (300 µmol, 1.2 Äquiv.) NaOH versetzt. Sofort nach gesamter Zugabe wurden zur Reaktionslösung 1 mL einer ges. NaHSO₃-Lösung gegeben. Es wurde über Celite filtriert und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:2 v/v). Es fielen die zwei Diastereomere 180 und 181 an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 dargestellt.

	KMnO₄ [Äquiv.]	NaOH [Äquiv.]	Zeit [min]	Verhältnis 180:181	Ausbeute
1	1.0	1.0	5	4:1	32%
2	1.5	1.0	5	4:1	38%
3	1.5	1.5	5	4:1	37%
4	1.5	1.0	10	4:1	38%
5	1.5	1.0	15	4:1	42%
6	1.5	1.0	20	4:1	48%
7	1.5	1.0	30	3.8: 1	53%
8	1.5	1.0	60	4:1	42%
9	1.5	0.5	60	3.5:1	32%

Tabelle 29 Reaktionsoptimierung durch Variation der Reaktionszeit nach Zugabe der KMnO₄-Lösung

Reaktionsoptimierung durch Variation der Oxidationsmittel:

Es wurden 71.0 mg (250 μ mol) (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3enylmethansulfonat **D-146** in 3 mL eines Gemisches aus *tert*-Butanol/Wasser 2:1 gelöst. Bei 0 °C wurden 500 μ g (1.25 μ mol) K₂OsO₄·2H₂O, 104 mg (750 μ mol, 3 Äquiv.) K₂CO₃ und 3 Äquiv. eines Cooxidans hinzugegeben und bei dieser Temperatur bis zum vollständigem Umsatz gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 1 mL ges. NaHSO₃-Lösung versetzt und dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:2 v/v). Es fielen die zwei Diastereomere **180** und **181** an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 dargestellt.

	K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O	Cooxidans	Cooxidans	Zeit	Verhältnis	Isolierte
	[mol%]		[Äquiv.]		180:181	Ausbeute 180
1	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	12 h	4:1	44%
2	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	24 h	4:1	51%
3	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	36 h	5:1	58%
4	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	72 h	4.5:1	62%
5	0.5	K ₃ Fe(CN) ₆	3.0	7 d	5:1	61%
6	0.5	NMO	3.0	24 h	5:1	48%
7	0.5	NMO	3.0	48 h	5:1	54%
8	0.5	NMO	3.0	5 d	5:1	61%
9	0.5	NMO	3.0	7 d	5:1	58%

Tabelle 30 Die Reaktionsoptimierung durch Variation der Oxidationsmittel

Reaktionsoptimierung durch Verwendung von AD-Mix:

Es wurden 71.0 mg (250 μ mol) (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3enylmethansulfonat **D-146** in 3 mL eines Gemisches aus *tert*-Butanol/Wasser 2:1 gelöst. Bei 0 °C wurden 357 mg (entspricht der umgerrechneten Menge, um 250 μ mol Olefin zu dihydroxylieren) des entsprechenden AD-Mix zugegeben und bei dieser Temperatur bis zum vollständigem Umsatz gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Bei Bedarf wurde die Menge von K₂OsO₄ verfünfacht und/oder 1.0 Äquiv. Methansulfonamid zugefügt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 1 mL ges. NaHSO₃-Lösung versetzt und dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:2 v/v). Es fielen die zwei Diastereomere **180** und **181** an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 31 dargestellt.

		Methan- sulfonamid	K ₂ OsO ₄	Zeit	Verhältnis 180:181	Isolierte Ausbeute 180
1	AD-Mix-α	-	-	16 h	3:1	63%
2	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	-	12 h	3:1	77%
3	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	Faktor 5	12 h	3:1	78%
4	AD-Mix-β	-	-	15 h	11:1	73%
5	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	-	12 h	11:1	82%
6	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	Faktor 5	12 h	11:1	81%

Tabelle 31 Reaktionsoptimierung durch Verwendung von AD-Mix

 $\textbf{R}_{f}\text{-}\textbf{Wert:}~~0.50$ (PE/EE 1:2 v/v); $^{1}\textbf{H-NMR:}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

[ppm] = 7.37-7.27 (m, 5H, Bn-arom.), 4.91-4.85 (m, 1H, H-1), 4.56-4.50 (m, 2H, PhC H_2), 4.09-4.05 (m, 1H, H-4), 3.86 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 8.3, 4.4 Hz, H-3), 3.70 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 9.3, 4.9 Hz, H-6a), 3.67 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 9.3, 5.5 Hz, H-6b), 2.93 (s, 3H, -C H_3), 2.53-2.47 (m, 1H, H-2), 2.31 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 15.3, ${}^{3}J$ = 8.1, 5.2 Hz, H-5a), 2.09



(ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 15.3, ${}^{3}J$ = 3.0, 3.0 Hz, H-5b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.7 (C-arom_q), 128.5, 127.9, 127.8 (C-arom), 80.1 (C-1), 74.7 (C-3), 73.5 (Ph*C*H₂), 71.5 (C-4), 68.5 (C-6), 50.5 (C-2), 38.3 (C-5), 38.2 (-*C*H₃); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3412, 2939, 1716, 1333, 1281, 1168, 1149, 1042, 932, 869, 818, 716, 520, 482, 426; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₂₀O₆S [M+H]: 317.4, gefunden: 317.1;

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-*O*-*iso*propylidylcyclopentylmethansulfonat 179

Es wurden 1.70 g (5.37 mmol) (1S, 2S, 3S, 4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4dihydroxycyclopentylmethansulfonat **180** und 3.30 mL (37.7 mmol, 7.0 Äquiv.) 2,2-Diemthoxypropan in 30 mL Aceton gelöst und mit 40 mg (232 µmol) *p*-Toluolsolfonsäure versetzt. Es wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 1:1 v/v) getrennt.

Ausbeute: 1.88 g (5.26 mmol, 98%) eines farblosen Öls

R_f-Wert: 0.73 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 5.04 (ddd, 1H, ³*J* = 5.8, 2.9 Hz, H-1), 4.69 (ddd, 1H, ³*J* = 5.9, ³*J* = 1.8, ³*J* = 1.8 Hz, H-4), 4.54 (dd, 1H, ³*J* = 6.0, ³*J* = 1.9 Hz, H-3), 4.50-4.46 (m, 2H, PhCH₂), 3.57 (dd, 1H, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, H-6a), 3.49 (dd, 1H, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, H-6a), 2.68-2.63 (m, 1H, H-2), 2.34



(dd, 1H, ${}^{2}J = 15.3$ Hz, ${}^{3}J = 5.9$, ${}^{3}J = 5.9$ Hz, H-5a), 2.30-2.24 (m, 1H, H-5b), 1.50 (s, 3H, C*H*₃-isoprop), 1.29 (s, 3H, C*H*₃-isoprop); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.7 (C-arom_q), 128.5, 127.9, 127.6 (C-arom.), 111.3 (C2-isoprop), 84.8 (C-1), 82.8 (C-3), 80.2 (C-4), 73.5 (Ph*C*H₂), 68.8 (C-6), 52.6 (C-2), 39.3 (C-5), 38.7 (*C*H₃), 26.8 (*C*H₃-isoprop), 24.4 (*C*H₃-isoprop); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3355, 3029, 2937, 1718, 1338, 1272, 1209, 1171, 1098, 1073, 1027, 1004, 966, 942, 871, 835, 794, 741, 697, 533, 520, 451; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₇H₂₆O₆S [M+H]: 357.4, gefunden: 357.0.

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-*O*-methylenylcyclopentylmethansulfonat 185

Es wurden 1.21 g (3.82 mmol) (1S, 2S, 3S, 4R)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-dihydroxycyclopentylmethansulfonat **180** und 10 mL Dimethoxymethan in 40 mL Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 3.5 mL (27.5 mmol) BF₃·Et₂O versetzt. Es wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die



wässrige Phase wurde noch dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (PE/EE 2:1 v/v). Da aber noch nichtabtrennbare Verunreinigungen vorhaneden waren, wurde das Rohgemisch direkt für die nachfolgende Eliminierung eingesetzt.

(1*S*,2*R*,5*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-1,2-*O*-*iso*propylidylcyclopent-3-en 178

Es wurden 356 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv) (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-*O-iso*propylidylcyclopentyl-methansulfonat **179** in 15 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 224 mg (2.00 mmol, 2.0 Äquiv) *tert*-BuOK wurde unter Reflux bei 153 °C für 30 min gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (PE/EE 1:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 10 mL Ethylacetat/Wasser 1:1 versetzt und dann die organische Phase noch zweimal mit je 5 mL Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 3:2 v/v) gereinigt. Es fielen die beiden Produkte **178** und **187** an.

Ausbeute: 240 mg (920 µmol, 92 %) eines farblosen Öls

R_f-Wert: 0.92 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 5.86 (m, 1H, H-4), 5.78 (m, 1H, H-3), 5.16-5.13 (m, 1H, H-2), 4.57-4.53 (m, 1H, H-1), 4.52 (s, 2H, PhC*H*₂), 3.50 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, H-6a), 3.37 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, H-6b), 3.07-3.03 (m, 1H, H-5), 1.41 (s, 3H, C*H*₃), 1.35 (s, 3H, C*H*₃); ¹³C-NMR: (101 MHz,



CDCl₃): δ [ppm] = 138.3 (C-arom_q), 134.0 (C-4), 132.7 (C-3), 128.4, 127.6, 127.5 (C-arom.), 110.0 (C2-isoprop), 85.0 (C-2), 81.4 (C-1), 73.1 (Ph*C*H₂), 71.1 (C-6), 52.6 (C-5), 27.4 (*C*H₃-isoprop), 25.6 (*C*H₃-isoprop); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3062, 2985, 2929, 2856, 1721, 1453, 1369, 1314, 1270, 1246, 1206, 1176, 1158, 1098, 1044, 907, 865, 737, 713, 697, 647, 607, 513; **MS-FAB**: (m/z) berechnet für C₁₆H₂₀O₃ [M+H]: 261.3, gefunden: 261.1.

(1R,2S)-3-(Benzyloxymethyl)-1,2-O-isopropylidylcyclopent-3-en 187

Ausbeute: 15 mg (60 µmol, 6 %) eines farblosen Öls

R_f-Wert: 0.82 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.72 (ddd, 1H, ³*J* = 6.1, 3.5, 3.5 Hz, H-4), 4.58-4.48 (m, 4H, H-1,H,2, PhC*H*₂), 3.75 (dd, 1H, ²*J*)



= 9.5 Hz, ${}^{3}J$ = 4.7 Hz, H-6a), 3.37 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.5 Hz, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz, H-6b), 2.32-2.27 (m, 1H, H-5), 2.05-2.00 (m, 2H, H-5), 1.45 (s, 3H, C*H*₃), 1.29 (s, 3H, C*H*₃); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.8 (C-arom_q), 128.5, 127.9, 127.7 (C-arom.), 111.1 (C2-isoprop), 81.9 (C-1), 78.9 (C-4), 74.5 (C-2), 73.6 (Ph*C*H₂), 68.3 (C-6), 49.4 (C-3), 40.5 (C-5), 27.4 (*C*H₃-isoprop), 24.4 (*C*H₃-isoprop); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3414, 2934, 1715, 1452, 1366, 1315, 1272, 1209, 1175, 1095, 1070, 1025, 853, 753, 712, 699, 647, 603, 518; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₆H₂₀O₃ [M+H]: 261.3, gefunden: 261.0.

(1S,2R,5S)-5-(Benzyloxymethyl)-1,2-O-methylenylcyclopent-3-en 186

Es wurden 729 mg (2.20 mmol) (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-3,4-*O*methylenylcyclopentyl-methansulfonat **185** in 20 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 274 mg (2.44 mmol, 1.2 Äquiv) *tert*-BuOK wurde unter Reflux bei 153 °C für 30 min gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (PE/EE 1:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 10 mL Ethylacetat/Wasser 1:1 versetzt und dann die organische Phase noch zweimal mit je 5 mL Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 3:2 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 335 mg (1.51 mmol, 69 %) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.75 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 5.99 (dd, 1H, ${}^{3}J = 9.2$, ${}^{3}J = 6.3$ Hz, H-4), 5.76 (ddd, 1H, ${}^{3}J = 5.9$, ${}^{3}J = 1.8$ Hz, ${}^{4}J = 1.8$ Hz, H-3), 5.21-5.18 (m, 1H, H-2), 4.98 (s, 1H, H-7a), 4.73 (s, 1H, H-7b), 4.52 (s, 2H, PhC*H*₂), 4.47-4.44 (m, 1H, H-1), 3.50 (dd, 1H, ${}^{2}J = 9.2$ Hz, ${}^{3}J = 5.5$ Hz, H-6a), 3.39 (dd, 1H, ${}^{2}J = 9.2$ Hz, ${}^{3}J = 6.3$ Hz,



H-6b), 3.05-3.00 (m, 1H, H-5); ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.2 (C-arom_q), 137.1 (C-4), 129.3 (C-3), 128.4, 127.6, 127.5 (C-arom.), 92.8 (C-7), 84.5 (C-2),80.6 (C-1), 73.1 (Ph*C*H₂), 71.1 (C-6), 52.1 (C-5), 1272, 1209, 1175, 1095, 1070, 1025, 853, 753, 712, 699, 647, 603, 518; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₁₆O₃ [M+H]: 223.3, gefunden: 223.0.

(1S,2R,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-O-isopropylidylcyclopentanol 189

Nach AAV 4 wurden 335 mg (1.28 mmol) (1*S*,2*R*,5*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-1,2-*Oiso*propylidylcyclopent-3-en **178** mit 5.2 mL einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in THF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 206 mg (724 µmol, 58 %) eines farblosen Öls

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.4$ ° (c = 0.43; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.62 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.60-4.56 (m, 1H, H-2), 4.56-4.54 (m, 2H, PhC*H*₂), 4.43-4.39 (m, 1H, H-3), 4.10-4.06 (m, 1H, H-1), 3.62 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, H-6a), 3.48 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, H-6b), 2.44 (ddd, 1H, ²*J* = 14.5 Hz, ³*J* = 9.4, ³*J* = 5.4 Hz, H-5a), 2.39-2.32 (m, 1H, H-4), 1.58-1.52 (m, 1H, H-



5bb), 1.41 (s, 3H, C*H*₃), 1.27 (s, 3H, C*H*₃); ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.4 (C-arom_q), 128.6, 128.2, 128.0 (C-arom.), 111.6 (C2-isoprop), 88.4 (C-3), 84.3 (C-2), (C-4), 76.8 (C-1), 73.2 (PhCH₂), 72.2 (C-6), 46.0 (C-4), 35.7 (C-5), 26.7 (CH₃-isoprop), 24.1 (*C*H₃-isoprop); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3368, 2921, 2852, 1564, 1425, 1370, 1337, 1207, 1159, 1042, 925, 867, 717, 698, 649, 460, 410; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₆H₂₂O₄ [M+H]: 279.4, gefunden: 279.0.

(1S,2R,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-O-methylenylcyclopentanol 190

Nach AAV 4 wurden 328 mg (1.38 mmol) (1S,2R,5S)-5-(Benzyloxymethyl)-1,2-*O*methylenylcyclopent-3-en **186** mit 5.52 mL einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in THF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 214 mg (856 µmol, 62 %) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.3 \circ (c = 0.36; CHCl_3);$ **R**_f-Wert: 0.64 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.39-7.28 (m, 5H, Bn-arom.), 4.97 (s, 1H, H-7a), 4.71 (s, 1H, H-7b),



4.58-4.55 (m, 2H, PhC*H*₂), 4.52-4.48 (m, 1H, H-3), 4.31-4.28 (m, 1H, H-2), 4.15-4.11 (m, 1H, H-1), 3.660 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.0 Hz, ${}^{3}J$ = 3.5 Hz, H-6a), 3.49 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.0 Hz, ${}^{3}J$ = 2.9 Hz, H-6b), 3.41-2.34 (m, 2H, H-4, H-5a), 1.60-1.55 (m, 1H, H-5b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 136.8 (C-arom_q), 128.7, 128.2, 128.0 (C-arom.), 94.8 (C-7), 88.3 (C-2), 84.3 (C-3), 76.3 (C-1), 73.8 (Ph*C*H₂), 72.1 (C-6), 45.1 (C-4), 36.2 (C-5); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3386, 2925, 2854, 1719, 1453, 1362, 1273, 1163, 1082, 1026, 736, 697; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₄H₁₈O₄ [M+H]: 251.3, gefunden: 251.1.

(1R,2S,3S,4S)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-dihydroxycyclopentylbenzoat 194

Es wurden 77.0 mg (250 µmol) (1*R*,4*R*)-4-Benzyloxymethylcyclopent-2-enylbenzoat **193** in 3 mL eines Gemisches aus *tert*-Butanol/Wasser 2:1 gelöst und bei 0 °C durch zügiges Zutropfen mit einer wässrigen Lösung von 51.0 mg (323 µmol, 1.3 Äquiv.) KMnO₄ und 12.0 mg (300 µmol, 1.2 Äquiv.) NaOH versetzt. Sofort nach gesamter Zugabe wurden zur Reaktionslösung 1 mL einer ges. NaHSO₃-Lösung gegeben. Es wurde über Celite filtriert und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:2 v/v). Es fielen die zwei Diastereomere **194** und **195** an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt.

	KMnO₄ [Äquiv.]	NaOH [Äquiv.]	Zeit [min]	Verhältnis 194:195	Ausbeute
1	1.5	1.0	5	2:1	22%
2	1.5	1.0	10	2:1	24%
3	1.5	1.0	15	2:1	25%
4	1.5	1.0	20	1.5:1	24%
5	1.5	1.0	30	1.5:1	28%
6	1.5	1.0	60	1.5:1	23%

Tabelle 32 Reaktionsoptimierung durch Variation der Reaktionszeit nach Zugabe der KMnO₄-Lösung

Reaktionsoptimierung durch Verwendung von AD-Mix:

Es wurden 77.0 mg (250 μ mol) (1*R*,4*R*)-4-Benzyloxymethylcyclopent-2-enylbenzoat **193** in 3 mL eines Gemisches aus *tert*-Butanol/Wasser 2:1 gelöst. Bei 0 °C wurden

(entspricht der umgerrechneten Menge, um 250 µmol Olefin zu 357 mg dihydroxylieren) des entsprechenden AD-Mix zugegeben und bei dieser Temperatur bis vollständigem Umsatz gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde zum dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:2 v/v). Bei Bedarf wurde die Menge von K₂OsO₄ verfünfacht und/oder 1.0 Äquiv. Methansulfonamid zugefügt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 1 mL ges. NaHSO₃-Lösung versetzt und dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (PE/EE 1:2 v/v). Es fielen die zwei Diastereomere 194 und 195 an. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

		Methan-	K ₂ OsO ₄	Zeit	Verhältnis	Isolierte
		sulfonamid			194: 195	Ausbeute 194
1	AD-Mix-α	-	-	15 h	4:1	52%
2	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	-	12 h	4.2:1	68%
3	AD-Mix-α	1.0 Äquiv	Faktor 5	13 h	4:1	66%
4	AD-Mix-β	-	-	15 h	2:1	61%
5	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	-	14 h	2:1	68%
6	AD-Mix-β	1.0 Äquiv	Faktor 5	14 h	2:1	66%

 Tabelle 33 Reaktionsoptimierung durch Verwendung von AD-Mix

R_f-Wert: 0.62 (DCM/MeOH 19:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.01 – 7.96 (m, 2H, Bz-arom.), 7.69 – 7.63 (m, 1H, Bz-arom.), 7.57 – 7.50 (m, 2H, Bz-arom.), 7.37-7.27 (m, 5H, Bn-arom.), 5.13 – 5.07 (m, 1H, H-1), 5.05 (d, 1H, ³J = 6.4 Hz, OH), 4.67 (d, 1H, ³J = 6.4 Hz, OH), 4.53 – 4.4.43



(m, 2H, PhC H_2), 4.11 – 4.07 (m, 1H, H-2), 3.97 – 3.94 (m, 1H, H-3), 3.63 (dd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ²J = 9.1 Hz, H-6a), 3.56 (dd, 1H, ³J = 7.2 Hz, ²J = 9.1 Hz, H-6b), 2.41 – 2.34 (m, 1H, H-5a), 1.66 – 1.59 (m, 1H, H-5b); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 166.2 (C-Bz_q), 139.1 (C-arom_q), 133.6, 129.5, 129.1, 128.5, 128.3 127.9, 127.8 (C-arom), 80.1 (C-1), 78.2 (C-3), 72.4 (Ph CH_2), 72.1 (C-2), 70.3 (C-6), 32.1 (C-5); **MS-FAB**: (m/z) berechnet für C₂₀H₂₂O₅ [M+H]: 343.4, gefunden: 343.1.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-*O*-*iso*propylidylcyclopentylbenzoat 196

Es wurden 40.0 mg (117 µmol) (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3dihydroxycyclopentylbenzoat **194** und 72 µL (585 µmol, 5.0 Äquiv.) 2,2-Diemthoxypropan in 5 mL Aceton gelöst und mit 1.0 mg (6.0 µmol, 0.05 Äquiv.) *p*-Toluolsolfonsäure versetzt. Es wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (PE/EE 1:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt am Chromatotron (PE mit EE-Gradient 0-20%) getrennt.

Ausbeute: 42 mg (109 µmol, 93%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.95 (PE/EE 1:1 v/v); ¹**H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.99 (dd, 2H, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 8.3 Hz, Bz-a), 7.56 (ddd, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, Bz-c), 7.46-7.40 (m, 2H, Bz-b), 7.39-7.27 (m, 5H, Bn-arom.), 5.27-5.24 (m, 1H, H-1), 4.81-4.77 (m, 1H, H-3), 4.54-4.51 (m, 1H, H-2), 4.51 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, PhCH₂-a), 4.46 (d, 1H, ²J = 12.1 Hz, PhCH₂-b), 3.73 (dd, 1H, ²J = 9.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, H-6a), 3.45



(dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.0 Hz, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, H-6b), 2.55-2.44 (m, 1H, H-4), 1.95-1.87 (m, 1H, H-5a), 1.80 (ddd, ${}^{2}J$ = 9.1 Hz, ${}^{3}J$ = 9.0, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, H-5b), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.0 (C-Bz_q), 138.9 (C-arom_q), 133.5 (C-Bz-c), 130.0 C-Bz-a), 128.8, 128.1, 128.0 (C-arom., C-Bz-b), 111.1 (C2-isoprop), 85.2 (C-2), 80.3 (C-3), 79.0 (C-1), 73.8 (PhCH₂), 69.8 (C-6), 42.7 (C-4), 32.4 (C-5), 26.4 (CH₃-isoprop), 24.3 (CH₃-isoprop); **MS-FAB**: (m/z) berechnet für C₂₃H₂₆O₅ [M+H]: 383.5, gefunden: 383.5.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-*O*-*iso*propylidylcyclopentanol 191

Variante 1:

Es wurden 40.0 mg (105 μ mol) (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-*Oiso*propylidylcyclopentylbenzoat **196** in 5 mL einer 1%igen methanolischen NaOH-Lösung aufgenommen und bei Raumtemperatur für 6 h gerührt. Es wurde vorsichtig mit 1 N HCl neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte am Chromatotron (PE/EE 10:1 v/v). Ausbeute: 25.5 mg (91.6 µmol, 87%) eines hellgelben Öls.

Variante 2:

Nach AAV 2 wurden 120 mg (115 μ mol) (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-*Oiso*propylidylcyclopentanol **189** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 15.3 mg (55.2 µmol, 48%) eines hellgelben Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +30.0^\circ$ (c = 0.24; CHCl₃); R_f-Wert: 0.47 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Bn-arom.), 4.74-4.69 (m, 1H, H-3), 4.58 (d, 1H, ²*J* = 12.2 Hz, PhC*H*₂-a), 4.52 (d, 1H, ²*J* = 12.2 Hz, PhC*H*₂-b), 4.38 (dd, 1H, ³*J* = 5.5, 1.1 Hz, H-2), 4.14-4.10 (m, 1H, H-1), 3.73 (dd, 1H, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, H-6a), 3.48 (dd, 1H, ²*J*



= 9.2 Hz, ${}^{3}J$ = 6.9 Hz, H-6b), 2.62-2.52 (m, 1H, H-4), 1.72-1.66 (m, 2H, H-5), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.6 (C-arom_q), 128.3, 127.6, 127.5 (C-arom.), 110.1 (C2-isoprop), 86.7 (C-2), 79.9 (C-3), 75.6 (C-1), 73.1 (PhCH₂), 69.5 (C-6), 41.3 (C-4), 34.5 (C-5), 26.0 (CH₃-isoprop), 23.9 (CH₃-isoprop); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3436, 2986, 2930, 2859, 1454, 1371, 1267, 1250, 1207, 1164, 1134, 1090, 1060, 1016, 989, 954, 881, 865, 812, 735, 697, 601, 576, 516, 478, 445; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₆H₂₂O₄ [M+H]: 279.4, gefunden: 279.1.

5'-O-Benzyl-L-carba-ribothymdin 204

Darstellung durch Dihydroxylierung:

Es wurden 30 mg (96 µmol) 5'-O-Benzyl-2',3'-didehydro-2',3'-didesoxy-*carba*- β -Lthymidin **138** in 3 mL eines Gemisches aus *tert*-Butanol/Wasser 2:1 gelöst. Bei 0 °C wurden 140 mg AD-Mix α zugegeben und bei dieser Temperatur 48 h bis zum vollständigem Umsatz gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (DCM/MeOH 19:1 v/v). Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 5 mL ges. NaHSO₃-Lösung versetzt und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron getrennt (DCM mit Methanol-Gradient 0-5%).

Ausbeute: 17.7 mg (51 µmol, 53%) eines farblosen Öls.

Darstellung durch MITSUNOBU-Reaktion:

Nach AAV 5 wurden 20.0 mg (71.9 μ mol) (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-*Oiso*propylidylcyclopentanol **191** mit 33.1 mg (143 μ mol) *N*3-Benzoylthymin **35** unter MITSUNOBU-Bedingungen umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde der Rückstand in 4 mL einer 1%igen methanolischen NaOH-Lösung aufgenommen, für 3 h gerührt und dann mit 1M HCI-Lösung neutralisiert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:2 v/v).

Ausbeute: 8.2 mg (24 µmol, 33%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ (c = 0.12; MeOH); **R**_f-Wert: 0.11 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.72 (d, 1H, ⁴*J* = 0.9 Hz, H-6), 7.39-7.25 (m, 5H, Bn-arom.), 5.09-5.01 (m, 1H, H-1'), 4.58 (d, 1H, ²*J* = 11.8 Hz, PhC*H*₂-a), 4.53 (d, 1H, ²*J* = 11.8 Hz, PhC*H*₂-b), 4.19-4.13 (m, 2H, H-2', H-3'), 3.79 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, H-5'a), 3.59 (dd, 1H, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, H-5'b), 2.26-2.11 (m,



2H, H-4', H-6'a), 1.86 (d, 3H, ${}^{4}J$ = 0.9 Hz, CH₃), 1.81-1.71 (m, 1H, H-6'b); 13 C-NMR: (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 166.6 (C-4), 153.7 (C-2), 142.9 (C-6), 139.8 (C-arom_q), 129.4, 128.9, 128.7 (C-arom), 109.7 (C-5), 74.2 (PhCH₂), 73.0 (C-2'), 72.9 (C-3'), 70.8 (C-5'), 55.9 (C-1'), 40.9 (C-4'), 32.5 (C-6'), 12.4 (CH₃); **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₈H₂₂N₂O₅ [M+H]: 347.4, gefunden: 347.5. **UV**: λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

L-carba-ribothymidin 33

Nach AAV 7a wurden 20.6 mg (59.6 µmol) 5'-*O*-Benzyl-L-*carba*-ribothymdin **204** debenzyliert. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron getrennt (DCM mit Methanol-Gradient 0-10%) und in Acetonitril/Wasser 1:1 aufgenommen und lyophilisiert.

Ausbeute: 12.5 mg (48.8 µmol, 82%) einer farblosen Watte.

Drehwert: $[\alpha]_D{}^{20} = -6.5$ (c = 0.1; H₂O); **R**_f-Wert: 0.21 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.74 (d, 1H, ⁴J = 1.0 Hz, H-6), 7.39-7.25 (m, 5H, Bn-arom.), 5.08-5.01 (m, 1H, H-1'), 4.33-4.26 (m, 2H, H-2', H-3'), 3.86 (dd, 1H, ²J = 11.0 Hz, ³J = 6.9 Hz, H-5'a), 3.59 (dd, 1H, ²J = 11.0 Hz, ³J = 5.9 Hz, H-5'b), 2.28-2.17 (m, 2H, H-4', H-6'a), 1.91 (d, 3H, ⁴J = 1.0 Hz, CH₃), 1.86-1.77 (m, 1H, H-6'b);



¹³**CNMR:** (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 166.5 (C-4), 153.0 (C-2), 142.0 (C-6), 109.8 (C-5), 71.5 (C-2'), 71.4 (C-3'), 60.8 (C-5'), 55.0 (C-1'), 40.7 (C-4'), 30.1 (C-6'), 11.5 (*C*H₃); **HRMS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₁H₁₆N₂O₅ [M+H]: 257.2625, gefunden: 257.2629. **UV:** λ_{max} = 271 nm (Acetonitril).

8.2.11 Versuch der Darstellung von *carba*-L-FMAU 205

cis-1,4-Cyclopent-2-enol 159

Methode nach KORACH

Es wurden 138 g (1.30 mmol) Natriumcarbonat in 700 mL Dichlormethan suspendiert und mit frisch destilliertem 68.5 g (1.04 mmol) Cyclopentadien **22** versetzt. Bei 0 °C wurden 100 mL (35%, 520 mmol) Peressigsäure, in welcher zuvor 2.60 g (32.0 mmol) Natriumacetatgelöst wurde, über den Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Anschließend wurde noch für 90 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat wurde bei 0-5 °C in 250 mL dest. Wasser getropft. Es wurde noch für eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt, anschließend wurden die Phasen getrennt, die organische Phase wurde dreimal mit 100 mL Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter vermindertem Druck eingeengt, anschließend wurde im Ölpumpenvakuum destilliert. Die Fraktionen, die Produkt enthielten, wurden zweimal säulenchromatographisch (DCM/MeOH 19:1, Diethylether mit 1% MeOH) gereinigt, das Produkt konnte dennoch nicht sauber erhalten werden. Die Verunreinigung konnte als *cis*-1,2-Cyclopent-3-endiol charakterisiert werden (1:1.3).

Ausbeute: 4.86 g (50.0 mol, 10%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.33 (Diethylether mit 1% MeOH); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.00 (s, 2H, H-2, H-3), 4.66 (ddd, 2H, ${}^{3}J = 7.3$ Hz, ${}^{3}J = 3.6$ Hz, ${}^{4}J = 0.9$ Hz, H-1, H-4), 2.71 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 14.5$ Hz, ${}^{3}J = 7.2$ Hz, ${}^{3}J = 7.2$ Hz, H-5a), 1.56 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 14.4$ Hz, ${}^{3}J = 14.4$ Hz, 3



3.5 Hz, ${}^{3}J$ = 3.5 Hz, H-5b).; 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 136.5 (C-2, C-3), 75.1 (C-1, C-4), 43.8 (C-5); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3318, 3060, 2924, 2855, 1711, 1433, 1356, 1316, 1261, 1116, 1065, 1017, 722; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₅H₈O₂ [M+H]⁺:101.1, gefunden: 123.1 [M+Na⁺].

(1*R*,4*S*)-1-Hydroxycyclopent-2-en-4-ylacetat 158

Es wurde 11.2 g (114 mmol) *cis*-1,4-Cyclopent-2-enol **159** in 50 mL THF gelöst, mit 11.2 g Pancreatin (8x U. S. P.), 63.0 mL (58.6 g, 681 mmol) Vinylacetat und 800 μ L (5.70 mmol) Triethylamin versetzt und für 20 Stunden bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Celite filtriert und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 3.85 g (27.1 mmol, 55%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -53.0$ ° (c = 1.0; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.58 (DCM/MeOH 9:1 v/v); ¹**H-NMR:** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =6.12 (ddd, 1H, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, H-2), 5.99 (ddd, 1H, ³*J* = 5.6 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1.0 Hz, H-3), 5.55 –



5.45 (m, 1H, H-4), 4.76 – 4.67 (m, 1H, H-1), 2.80 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.7 Hz, ${}^{3}J$ = 7.3 Hz, ${}^{3}J$ = 7.3 Hz, H-5a), 2.06 (s, 3H, H-7), (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 14.7 Hz, ${}^{3}J$ = 3.8 Hz, ${}^{3}J$ = 3.8 Hz, H-5b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =170.8 (C-6), 138.5 (C-2), 132.6 (C-3), 77.9 (C-4), 74.9 (C-1), 40.5 (C-5), 21.3 (C-7); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3389, 2947, 1734, 1362, 1245, 1059, 1019, 771; MS-FAB: (m/z) berechnet für C₇H₁₀O₃ [M+H]⁺: 143.1, gefunden: 143.2.

(1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 135

1) Darstellung der Grignardverbindung BOMMgCI:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3.32 g (137 mmol) im Ölpumpenvakuum getrocknete Magnesiumspäne mit Brom und HgCl₂ aktiviert und bei Raumtemperatur mit 2 mL einer Lösung von BOMCI in abs. THF (816 mM, 1.63 mmol) versetzt. Sobald das Reaktionsgemisch sich erwärmte wurde es auf -5 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden weitere 98.0 mL der BOMCI-Lösung (80.0 mmol) über ca. 1 h hinzugetropft. Die farblose, trübe Suspension wurde für weitere 70 h bei 0 °C gerührt.

2) Darstellung des (1R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enols 135

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 183 mg (2.04 mmol) CuCN ebenfalls zuvor im Ölpumpenvakuum getrocknet in 10 mL abs. THF suspendiert. Bei –18 °C wurde die BOMMgCI-Suspension hinzugetropft. Es wurde für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden das ebenfalls im Vakuum getrocknete 2.90 g (20.4 mmol) (1*R*,4*S*)-1-Hydroxycyclopent-2-en-4-ylacetat **158** in 10 mL abs. THF zugetropft. Nach 30 min konnte dünnschichtchromatographisch eine vollständige Umsetzung des Edukts festgestellt werden. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Ammoniaklösung versetzt. Nach Zugabe von Ethylacetat wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 2.78 g (13.6 mmol, 67%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +145 ° (c = 1.0; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.53 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.33 (m, 5H, C*H*-arom.), 6.00 (ddd, 1H, ³J = 5.6 Hz, ³J = 2.1 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, H-3), 5.90 (ddd,



1H, ${}^{3}J = 5.6$ Hz, ${}^{3}J = 2.1$ Hz, ${}^{4}J = 2.1$ Hz, H-2), 4.90-4.88 (m, 1H, H-1), 4.52 (s, 2H, CH₂Ph), 3.40 - 3.32 (m, 2H, H-6), 3.24 - 3.16 (m, 1H, H-4), 1.97 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 14.1$ Hz, ${}^{3}J = 7.2$ Hz, ${}^{3}J = 4.9$ Hz, H-5a), 1.87 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 14.1$, ${}^{3}J = 7.8$ Hz, ${}^{3}J = 3.1$ Hz, H-5b).; 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =138.4 (C_q-arom.), 137.0 (C-3), 134.4

(C-2), 128.4 (*C*H-arom.), 127.6 (*C*H-arom.), 77.1 (C-1), 74.0 (C-6), 73.1 (C-7), 45.0 (C-4), 37.5 (C-5); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3368, 3059, 3029, 2926, 2856, 1686, 1496, 1454, 1361, 1073, 1028, 739, 698; **HRMS-FAB:** (m/z).: berechnet für C₁₃H₁₆O₂ (M+H).: 205.1223, gefunden: 205.1232.

(1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol D-24

Analog zur Darstellung von **135** wurden unter Schutzgasatmosphäre 91.0 mg (1.02 mmol) CuCN zuvor im Ölpumpenvakuum getrocknet in 5 mL abs. Diethylether suspendiert. Bei –18 °C wurde die zuvor dargestellte BOMMgCI-



Suspension (vergleiche Seite 236) hinzugetropft. Es wurde für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden ebenfalls im Vakuum getrocknete 1.43 g (10.1 mmol) (1R,4S)-1-Hydroxycyclopent-2-en-4-ylacetat **158** in 10 mL abs. Diethylether zugetropft. Nach 30 min konnte dünnschichtchromatographisch eine vollständige Umsetzung des Edukts festgestellt werden. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Ammoniaklösung versetzt. Nach Zugabe von Ethylacetat erfolgte Phasentrennung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE 1:1 v/v).

Ausbeute: 1.25 g (6.16 mmol, 61%) eines farblosen Öls.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Kapitel 8.2.3 Seite 174 überein.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-Benzyloxymethyl-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-2-ol syn-217

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 500 mg (2.90 mmol) mCPBA in 10 mL abs. 0°C DCM gelöst und bei mit einer Lösung von (1R, 4R)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol 193 (400 mg, 2.00 mmol) in 5 mL DCM versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgte am Chromatotron (PE/EE 4:1 v/v).

Ausbeute: 320 mg (1.45 mmol, 73%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +58 \circ (c = 1.0; CHCl_3); R_f-Wert: 0.44 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): <math>\delta$ [ppm] = 7.37 - 7.27 (m, 5H, C*H*-arom.), 4.49 (d, 2H, ⁴*J* = 1.5 Hz, C*H*₂Ph), 4.39 (dd, 1H, ³*J* = 7.5 Hz, ³*J* = 7.5 Hz, H-2), 3.52 (dd, 1H, ³*J* = 2.6 Hz, ³*J* = 1.5 Hz,



H-1), 3.48 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 2.7 Hz, ${}^{3}J$ = 2.7 Hz, H-5), 3.44 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.7 Hz, H-6a), 3.35 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 6.4 Hz, H-6b), 2.63 – 2.59 (m, 1H, H-4), 1.85 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.4 Hz, ${}^{3}J$ = 8.2 Hz, H-3a), 1.40 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.4 Hz, ${}^{3}J$ = 8.3 Hz, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, H-3b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =138.1 (C_{q} -arom.), 128.4, 127.7, 127.4 (CH-arom.), 73.3 (C-7), 73.0 (C-2), 71.0 (C-6), 59.2 (C-1), 58.8 (C-5), 39.6 (C-4), 32.3 (C-3); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3406, 3029, 2917, 2859, 1496, 1454, 1363, 1073, 865, 738, 698; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₁₃H₁₆O₃ (M+H): 221.1, gefunden: 221.0.

(1*R*,4*R*)-4-Benzyloxymethylcyclopent-2-enylbenzoat 193

Es wurden 400 mg (1.96 mmol) (1*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)cyclopent-2-enol **135** in 20 mL eines Lösungsmittelgemischs aus Acetonitril und Pyridin im Verhältnis 5:2 gelöst und 250 μ L (2.16 mmol) Benzoylchlorid bei 0 °C zugetropft. Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte nach 30 min eine vollständige Umsetzung des Eduktes. Die Reaktionslösung wurde mit Methanol versetzt, anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde am Chromatotron gereinigt (PE/EE 2:1 v/v).

Ausbeute: 600 mg (1.94 mmol, 99%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +128 \circ (c = 1.0; CHCl_3);$ **R**_f-Wert: 0.44 (PE/EE 1:2 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.03 - 8.02 (m, 2H, H-12, H-8), 7.56 - 7.53 (m, 1H, H-10), 7.46 - 7.41 (m, 2H, H-9, H-11), 7.38 -7.34 (m, 5H, C*H*-arom.), 6.16 (dd, 1H, ³*J* =



5.6 Hz, ${}^{3}J$ = 1.4 Hz, H-3), 6.01 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz, ${}^{3}J$ = 2.1 Hz, ${}^{4}J$ = 2.1 Hz, H-2), 5.97 – 5.96 (m, 1H, H-1), 4.54 (s, 2H, CH₂Ph), 3.43 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 6.6 Hz, ${}^{3}J$ = 2.4 Hz, H-13), 3.30 – 3.24 (m, 1H, H-4), 2.16 – 2.13 (m, 2H, H-5).; 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.5 (C-6), 139.5 (C-3), 132.8 (C-10), 130.5 (C-2), 129.6 (C-8, C-12), 128.4 (C-9, C11), 128. (CH-arom.), 127.6 (CH-arom.), 80.5 (1), 73.7 (C-13), 73.2 (C-14), 45.2 (C-4), 34.1 (C-5); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3063, 3032, 2855, 1712, 1452, 1315, 1269, 1107, 1070, 1026, 748, 712.; **HRMS-FAB**: (m/z).: berechnet für C₁₃H₁₆O₂ (M+H).: 309.1485, gefunden: 309.1479.

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-6-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ylbenzoat syn-209

Es wurden 172 mg (780 µmol) (1R,2R,4S,5S)-4-Benzyloxymethyl-6oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol syn-207 in 5 mL eines Lösungsmittelgemischs aus Acetonitril und Pyridin im Verhältnis 5:2 gelöst und 100 µL (0.86 mmol, 0.10 mL) O°O zugetropft. 30 Benzovlchlorid bei Nach Minuten konnte mittels Dünnschichtchromatographie eine vollständige Umsetzung des Eduktes festgestellt werden. Die Reaktionslösung wurde mit Methanol versetzt, anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde am Chromatotron gereinigt (PE/EE 2:1 v/v).

Ausbeute: 251 mg (774 µmol, 99%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +86 \circ (c = 1.0; CHCl_3);$ **R**_f-Wert: 0.38 (PE/EE 4:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.09 (dd, 2H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, H-8, H-12), 7.58 -



7.55 (m, 1H, H-10), 7.44 (t, 2H, ${}^{3}J$ = 7.7 Hz, H-9, H-11), 7.39 – 7.29 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.47 (dt, 1H, ${}^{3}J$ = 8.2 Hz, ${}^{3}J$ = 8.2 Hz, ${}^{4}J$ = 1.3 Hz, H-2), 4.54 (s, 2H, C*H*₂Ph), 3.77 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 2.5 Hz, ${}^{3}J$ = 1.4 Hz, H-1), 3.53 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 2.4 Hz, H-5), 3.52 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.4 Hz, ${}^{3}J$ = 4.7 Hz, H-13a), 3.43 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 6.4 Hz, H-13b), 2.70 – 2.67 (m, 1H, H-4), 2.00 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.2 Hz, ${}^{3}J$ = 8.3 Hz, H-3a), 1.72 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 13.3 Hz, ${}^{3}J$ = 8.3 Hz, ${}^{3}J$ = 8.3 Hz, H-3b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.4 (C-6), 138.0 (*C*_q-arom.), 130.0 (C-7), 133.0 (C-10), 129.8 (C-8, C-12), 128.3 (C-9, C-11), 128.5 (*C*H-arom.), 127.7 (*C*H-arom.), 127.5 (*C*H-arom.), 75.5 (2), 73.3 (C-14), 70.8 (C-13), 57.7 (C-5), 56.7 (C-1), 39.1 (C-4), 28.3 (C-3); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3062, 3031, 2950, 2857, 1716, 1452, 1315, 1300, 1269, 1113, 1071, 1027, 877, 843, 713; **HRMS-FAB:** (m/z).: berechnet für C₂₀H₂₀O₄ (M+H).: 325.1434, gefunden: 325.1442.

(1S,2R,4S,5R)-4-(Benzyloxymethyl)-6-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-ylbenzoat *anti*-209

Es wurden 250g (810 µmol) (1*R*,4*R*)-4-Benzyloxymethylcyclopent-2-enylbenzoat **193** in 6 mL abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 0.20 g (1.17 mmol) *m*CPBA, ebenfalls gelöst in abs. 2 mL DCM, versetzt. Nach 20 h Rühren bei 0 °C bis Raumtemperatur wurde weitere 70.0 mg (400 µmol) *m*CPBA zu der Reaktionslösung gegeben. Diese wurde für 72 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte am Chromatotron (PE/EE 4:1). Aus dem ¹H-NMR-Spektrum wurde ein *syn-/anti*-Gemisch im Verhältnis 0.6:1 identifiziert. Wegen ähnlicher Polaritäten ließen sich die beiden Diastereomere nicht chromatographisch voneinander trennen. Dennoch konnte aus dem Gemisch heraus eine NMR-Charakterisierung für *anti-209* vorgenommen werden.

R_f-Wert: 0.45 (PE/EE 4:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.04 - 8.01 (m, 2H, H-8, H-12), 7.59 - 7.56 (m, 1H, H-10), 7.47 - 7.43 (m, 2H, H-9, H-11), 7.36 -7.30 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.50 (d, 1H, ³*J* =


5.6 Hz, H-2), 4.62 – 4.54 (m, 2H, CH₂Ph), 3.70 (bs, 1H, H-1), 3.67 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 2.1 Hz, H-5), 3.63 – 3.60 (m, 1H, H-13a), 3.54 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 8.9 Hz, ${}^{3}J$ = 6.2 Hz, 13-H_b), 2.69 – 2.63 (m, 1H, H-4), 1.96 – 1.89 (m, 1H, H-3a), 1.48 (ddd, 1H, ${}^{2}J$ = 15.1 Hz, ${}^{3}J$ = 9.6 Hz, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz, H-3b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 133.1 (C-10), 129.6 (C-8, C-12), 128.3 (C-9, C-11), 128.6 (CH-arom.), 127.8 (CH-arom.), 127.6 (CH-arom.), 74.3 (C-2), 73.3 (C-14), 70.9 (C-13), 57.4 (C-1), 56.3 (C-5), 39.0 (C-4), 28.3 (C-3).

(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-2-hydroxycyclopentylbenzoat 218

Es wurden 30.0 mg (100 µmol) (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-2-Benzoyl-4-benzyloxymethyl-6oxabicyclo[3.1.0]hexan *syn*-209 in 3 mL abs. DCM gelöst und bei –20 °C mit 20 µL (0.20 mmol) Benzylalkohol versetzt. Zusätzlich wurden 13.0 µL (100 µmol) BF₃·Et₂O hinzugefügt. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zu der Reaktionslösung gegeben, nach Zugabe von EE wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde am Chromatotron (PE mit 1% EE) gereinigt.

Ausbeute: 12.3 mg (30.0 µmol, 30%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -33$ ° (c = 1.0; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.79 (PE/EE 2:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.02 (dd, 2H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, H-8, H-12), 7.59 – 7.56 (m, 1H, H-10), 7.46 – 7.43 (m, 2H, H-9, H-11), 7.37 – 7.29 (m, 10H, C*H*-arom.), 5.26 (ddd, 1H, ³J = 6.8 Hz, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 3.4 Hz, H-1), 4.76 (d, 1H, ²J =



11.9 Hz, H-13a), 4.70 (d, 1H, ${}^{2}J = 11.9$ Hz, H-13b), 4.54 (s, 2H, H-15), 4.08 – 4.07 (m, 1H, H-3), 4.07 – 4.01 (m, 1H, H-2), 3.64 (dd, ${}^{2}J = 8.7$ Hz, ${}^{3}J = 5.3$ Hz, H-14a), 3.49 (dd, 1H, ${}^{2}J = 8.6$ Hz, ${}^{3}J = 8.6$ Hz, H-14b), 2.49 – 2.42 (m, 1H, H-4), 1.97 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 14.5$ Hz, ${}^{2}J = 11.0$ Hz, ${}^{3}J = 7.5$ Hz, H-5a), 1.88 (ddd, 1H, ${}^{2}J = 11.1$ Hz, ${}^{3}J = 5.3$ Hz, H-14z, ${}^{3}J = 5.3$ Hz, H-14z,

8.1 Hz, ${}^{3}J = 2.3$ Hz, H-5b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 185.3 (C-6), 165.9 (C-7), 138.3 (C_{q} -arom.), 133.1 (C-10), 129.6 (C-8, C-12), 128.5 6 (*C*H-arom.), 128.4 6 (*C*H-arom.), 127.8 6 (*C*H-arom.), 127.6 6 (*C*H-arom.), 89.4 (C-3), 80.8 (C-2), 77.3 (C-1), 73.5 (C-15), 72.9 (C-14), 72.3 (C-13), 42.4 (C-4), 31.1 (C-5); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) =3476, 3063, 3031, 2924, 2857, 1717, 1602, 1452, 1365, 1315, 1275, 1111, 1071, 1027, 737, 713, 698; **MS-FAB:** (m/z) berechnet für C₂₇H₂₈O₅ [M+H]⁺: 433.2, gefunden: 433.4.

8.2.12 Inkorporation von D-*carba*-dT D-11 in ein Oligonucleotid

5´-O-(DMTr)-D-carba-dT 245

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre und mit getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt. Es wurden 100 mg (416 µmol) D-*carba*-dT **D-11** zweimal mit Pyridin coevaporiert, in 15 mL Pyridin gelöst, mit 211 mg (624 µmol) Dimethoxytritylchlorid und 106 mg (624 µmol) Silbernitrat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis sich dünnschichtchromatographisch (DCM/MeOH 9:1)



kein Edukt mehr detektieren ließ. Nach Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestillert. Der Rückstand wurde am Chromatotron (DCM + 0.1% Triethylamin mit Methanolgradient 0-5%) gereinigt.

Ausbeute: 198 mg (366 µmol, 88%) eines farblosen Feststoffes.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[227,228]

3'-O-[(2-Cyanoethoxy)-(*N,N'*-di*iso*propylamino)-phosphinyl)]-5´-O-(DMTr)-Dcarba-dT 246

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre und mit getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt.

Es wurden 195 mg (362 µmol) 5´-O-(DMTr)-D-*carba*-dT **245** zweimal mit Acetonitril coevaporiert, in Dichlormethan und Acetonitril (je 12 mL) gelöst und mit 43.0 mg (362

DCI µmol) versetzt. Unter Rühren wurden 1.5 Äquivalente 2-O-Cyanoethyl-N,N,N,N-tetraisopropylphosphordiamidit zugetropft und die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes (ca. 2 h) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Dichlormethan



extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestillert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit 2% Triethylamin gereinigt. Als Eluent diente Dichlormethan. Anschließend wurde das Produkt einmal mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel entfernt. Durch anschließende Gefriertrocknung aus Benzol konnte das gewünschte Produkt als Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 88.0 mg (138 µmol, 38%) eines farblosen Feststoffes.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. ^[227,228]

8.2.13 Synthese eines D-*carba*-dT-Diphosphatprodrugsystems

(1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclopent-3-en 248

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Es wurden 1.95 g (9.54 mmol) (1*R*,2*S*)-2-(Benzyloxymethyl)cyclopent-3-enol **D-24** in 20 mL absolutem DMF gelöst. Nach Zugabe von 1.69 g (24.8 mmol) Imidazol und 1.87 g (12.4 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wurde für 1.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde viermal mit dest. Wasser gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE 2:1 v/v.)

Ausbeute: 2.55 g (8.01 mmol, 84%) eines gelblichen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +143 \circ (c = 2.5; CHCl_3); R_f-Wert: 0.66 (PE/EE 1:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): <math>\delta$ [ppm] = 7.27 - 7.19 (m, 5H, C*H*-arom.), 5.64 (ddd, 1H, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, H-4), 5.59 (dd, 1H, ³*J* = 6.0 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, H-3), 4.46 (s, 2H, C*H*₂Ph), 4.22 (dd, 1H, ³*J* = 4.1 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, H-1), 3.37 - 3.30



(m, 2H, H-6), 2.77 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 7.9 Hz, ${}^{3}J$ = 3.9 Hz, ${}^{3}J$ = 1.9 Hz, H-2), 2.56 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, ${}^{2}J$ = 9.0 Hz, H-5a), 2.19 (ddd, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, ${}^{3}J$ = 4.1, ${}^{2}J$ = 16.7 Hz, 1H, H-5b), 0.81 (s, 9H, *tert*-Bu), 0.05 – 0.02 (m, 6H, CH₃), 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 130.4, 129.4, 128.3 (CH-arom.), 127.6 (C-3), 127.5 (C-4), 75.1 (C-1), 73.1 (C-7), 72.2 (C-6), 42.1 (C-5), 25.9 (*tert*-Bu), -4.7 (CH₃); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 2953, 2928, 2886, 2856, 1723, 1252, 1097, 1068, 834, 775; MS-EI⁺: (m/z) berechnet für C₁₉H₃₀O₂Si: 318.2 g/mol, gefunden: 317.2 g/mol (M – H).

(1R,3R,4S)-3-(Benzyloxymethyl)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol 249

Nach AAV 4 wurden 1.82 g (5.70 mmol) Cyclopenten **248** mit 22.8 mL 9-BBN-Lösung (0.5 M in THF, 11.4 mmol) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereingt (PE/EE 3:1 v/v).

Ausbeute: 1.33 g (3.95 mmol, 70%) eines gelblichen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +27.0$ ° (c = 1.5; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.16 (PE/EE 2:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 – 7.27 (m, 5H, C*H*-arom.), 4.53 (d, 2H, ³*J* = 1.6 Hz, C*H*₂Ph), 4.26 - 4.25 (dd, 2H, ³*J* = 12.1 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, H-1, H-4); 3.53 – 3.46



(m, 2H, H-6); 2.36 – 2.27 (m, 1H, H-2a); 2.08 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 9.6 Hz, ${}^{3}J$ = 4.7 Hz, H-5a); 1.99 – 1.94 (m, 1H, H-3); 1.77 – 1.70 (m, 1H, H-5b); 1.48 – 1.44 (m, 1H, H-2b); 0.86 (s, 9H, *tert*-Bu); 0.01 (s, 6H, Me); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.5, 127.8, 127.7 (*C*H-arom.), 74.8 (C-4), 73.3 (C-7), 71.9 (C-1), 71.5 (C-6), 47.1 (C-3), 45.8 (C-5), 37.4 (C-2), 25.8 (*tert*Bu), - 4.6 (Me), - 4.8 (Me); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3345, 2928, 2860, 1715, 1452, 1272, 1096, 1069, 1025, 712; **MS-EI**⁺: (m/z) berechnet für C₁₉H₃₂O₃Si: 336.2, gefunden: 338.3 g/mol (M + 2H).

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol 247

Nach AAV 2 wurden 1.30 g (3.90 mmol) Cyclopentanol **249**, 2.07 g (7.72 mmol) Triphenylphosphin, 1.52 mL (7.72 mmol) DIAD und 945 mg (7.72 mmol) Benzoesäure in 30 mL absolutem Diethylether zusammen umgesetzt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatograhpisch gereinigt (PE/EE 3:1 v/v).

Ausbeute: 1.21 g (3.59 mmol, 93%) eines gelblichen Öls erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.5 \circ (c = 2.3; CHCl_3);$ **R**_f-Wert: 0.26 (PE/EE 2:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36 – 7.28 (m, 5H, C*H*-arom.), 4.53 – 4.45 (m, 2H, C*H*₂Ph), 4.26 – 4.21 (m, 2H, H-1, H-4), 3.36 (dd, 1H, ⁴*J* = 5.6 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, H-



6a), 3.23 (dd, 1H, ${}^{4}J$ = 7.4 Hz, ${}^{3}J$ = 9.3 Hz, H-6b), 2.51 – 2.44 (m, 1H, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 1H, H-5a), 1.83 – 1.76 (m, 1H, H-3), 1.54 (ddd, 1H, ${}^{4}J$ = 5.6 Hz, ${}^{3}J$ = 6.9 Hz, ${}^{2}J$ = 14.2 Hz, H-5a), 1.29 – 1.22 (m, 1H, H-2a), 0.88 (s, 9H, *tert*-Bu), 0.09 (s, 3H, Me), 0.07 (s, 3H, Me); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.3, 127.5, 127.4 (*C*H-arom.), 74.1 (C-4), 73.0 (C-7), 72.1 (C-1), 71.5 (C-6), 47.4 (C-3), 42.9 (C-5), 38.0 (C-2), 25.8 (*tert*-Bu), - 4.8 (Me), - 4.9 (Me); IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3344, 3063, 3030, 2928, 2857, 1715, 1453, 1273, 1068, 698; MS-EI⁺: (m/z) berechnet für C₁₉H₃₂O₃Si: 336.2, gefunden: 336.2 g/mol.

5'-O-Bn-3'-O-TBDMS-D-carba-dT 251

Nach AAV 5 wurden 1.16 g (3.46 mmol) Cyclopentanol **247**, 2.72 g (10.4 mmol) Triphenylphosphin, 1.88 mL (9.68 mmol) DIAD mit 1.50 g (6.91 mmol) *N*3-Benzoylthymin **35** in 30 mL abs. Acetonitril umgesetzt. Anschließend wurden das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 20 mL einer 1%igen methanolischen NaOH-Lösung zugegeben. Nach weiteren 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur, wurde die Lösung mit 1 M Salzsäure neutralisiert, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE, 3:1 v/v).

Ausbeute: Das so erhaltene Produkt zeigte noch Spuren von Triphenylphosphinoxid und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt. **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = -11.3 \circ (c = 2.2; CHCl_3); R_f-Wert: 0.72$ (PE/EE 2:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.10 (s, 1H, NH), 7.36 – 7.28 (m, 5H, C*H*-arom.), 7.09 (s, 1H, H-6), 5.13 (dd, 1H, ³J = 8.8 Hz, ³J = 8.8 Hz, H-1'); 4.55 – 4.48 (m, 2H, C*H*₂Ph), 4.23 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ³J = 4.9 Hz, H-3'), 3.73 – 3.71 (m, 2H, H-5'), 2.21 – 2.10 (m, 1H, H-4'), 1.95 (dd, 2H, ³J = 8.7 Hz, ³J = 5.2 Hz, H-6'), 1.40 – 1.31 (m, 2H, H-2'),



0.86 (s, 9H, *tert*-Bu), 0.03 (s, 6H, Me); ¹³**C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.8 (C-4), 151.0 (C-2), 137.2 (C-6), 128.4, 127.7, 127.6 (*C*H-arom.), 110.9 (C-5), 73.9 (C-1'), 61.8 (C-5'), 54.4 (C-3'), 47.6 (C-4'), 40.3 (C-2'), 31.9 (C-6'), 25.7 (*tert*-Bu), 12.3 (C-7), -4.7 (Me), -4.9 (Me); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3164, 3028, 2952, 2928, 2854, 1681, 1648, 1078, 835, 776; **MS-EI⁺:** (m/z) berechnet für C₂₄H₃₆N₂O₄Si: 444.2, gefunden: 445.2 g/mol (M + H).

5'-O-Bn-D-*carba*-dT 252

Es wurden 790 mg (1.40 mmol) **251** in 24 mL THF gelöst und 2.1 mL einer 1 molaren Lösung von TBAF in THF zugetropft. Nach Rühren für 3 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt am Chromatotron gereinigt (Dichlormethan mit Methanolgradienten 0-10% v/v).

Ausbeute: 295 mg (893 µmol, 64%) eines hellgelblichen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.8$ ° (c = 1.6; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.30 (Dichlormethan/Methanol, 19:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.45 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.28 (m, 5H, C*H*-arom.), 7.06 (d, 1H, ⁴*J* = 0.8 Hz, H-6), 5.14 (dd, 1H, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, H-1'), 4.57 – 4.50 (m, 2H, C*H*₂Ph), 4.28 (dd, 1H, ³*J* = 11.2 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, H-3'), 3.66 (dd, 1H, ³*J* = 4.3 Hz, ²*J* = 9.1 Hz, H-5'a), 3.52 (dd, 1H, ³*J* = 6.4 Hz, ²*J* = 9.1 Hz, H-



5'b), 2.32 – 2.17 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.07 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 8.6 Hz, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz, H-2'), 1.80 (d, 1H, ${}^{4}J$ = 0.8 Hz, Me), 1.53 (ddd, ${}^{3}J$ = 9.3 Hz, ${}^{3}J$ = 9.3 Hz, ${}^{2}J$ = 12.1 Hz, H-6'b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.9 (C-4), 151.1 (C-2), 137.2 (C-6), 128.5, 127.8, 127. (CH-arom.), 111.1 (C-5), 75.0 (C-1'), 73.4 (C-7), 72.3 (C-5'), 54.2 (C-3'), 46.7 (C-4'), 39.3 (C-2'), 32.4 (C-6), 12.4 (C-7); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3391, 3181, 3031, 2926, 2855, 1655, 1453, 1271, 1070, 743; **MS-EI⁺**: (m/z) berechnet für C₁₈H₂₂N₂O₄: 330.1, gefunden: 331.1 g/mol (M + H).

5'-O-Bn-3'-O-iso-butyryl-D-carba-dT

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 263 mg (797 µmol) 252 mit abs. Pyridin coevaporiert und anschließend in 5 mL abs. Pyridin gelöst. Nach Zutropfen von 0.53 mL (3.2 mmol) frisch destilliertem *iso*-Buttersäureanhydrid wurde das Reaktionsgemisch für 3 h gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Es wurden erneut 0.27 mL (1.594 mmol) iso-Buttersäureanhydrid zugegeben und für weitere 2 h gerührt. Durch Zugabe von 1.5 mL Methanol wurde die Reaktion beendet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zweimal mit Toluol coevaporiert. Nachdem der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen wurde, wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt Chromatotron chromatographisch gereinigt (Dichlormethan wurde am mit Methanolgradienten 0-3% v/v).

Ausbeute: 295 mg (893 µmol, 64%) eines hellgelblichen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.9 \circ (c = 1.7; CHCl_3); R_f-Wert: 0.60 (PE/EE 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl_3): <math>\delta$ [ppm] = 9.22 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.28 (m, 5H, C*H*-arom.), 7.12 (s, 1H, H-6), 5.26 – 5.17 (m, 1H, H-1'), 5.15 (ddd, 1H, ³J = 5.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, ³J = 2.7 Hz, H-3'), 4.58 – 4.48 (m, 2H, CH₂Ph), 3.70 (dd, 1H, ³J = 3.9 Hz, ²J = 9.1 Hz, H-5'a), 3.56 (dd, 1H, ³J = 3.6 Hz, ²J = 9.1 Hz, H-5'b); 2.56 – 2.47 (m, 1H, H-4'), 2.41 –



2.25 (m, 2H, H-6'), 2.15 – 2.02 (m, 2H, H-2'), 1.74 (s, 3H, H-7), 1.16 (d, 3H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, CH₃-a), 1.14 (d, 3H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, CH₃-b); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.8 (C-8), 163.7 (C-4), 151.1 (C-2), 136.4 (C-6), 128.5, 127.8, 127.6 (CH-arom.), 111.3 (C-5), 76.5 (C-1'), 73.5 (C-7'), 71.3 (C-5'), 53.8 (C-3'), 44.3 (C-4'), 37.5 (C-2'), 33.9 (C-9), 32.1 (C-6'), 18.8 (2xCH₃), 12.4 (C-7); **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3184, 3033,

2971, 2926, 2854, 1677, 1269, 1154, 713; **MS-EI⁺:** (m/z) berechnet für C₂₂H₂₈N₂O₅: 400.2, gefunden: 401.2 g/mol (M + H).

3'-O-iso-ButyryI-D-carba-dT 253

Nach AAV 7a wurden 808 mg (1.82 mmol) 5'-*O*-Bn-3'-*O*-*iso*-butyryl-D-*carba*-dT hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde der Rückstand am Chromatotron (Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 257 mg (724 µmol, 40%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -230$ ° (c = 0.7; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.35 (Dichlormethan/Methanol, 19:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.03 (s, 1H, NH), .13 (s, 1H, H-6),5.13 – 5.09 (m, 2H, H-1', H-3'),3.73 (dd, 2H, ³J = 7.0 Hz, H-5'); 2.55 (ddd, 2H, ³J = 6.9 Hz, ²J = 13.8 Hz, H-6'),2.21 –2.14 (m, 2H, H-4', H-2'a),1.94 (s, 3H, Me),1.69 –1.67 (m, 1H, H-2'a),1.16 (d, ³J = 6.8 Hz, 6H, CH₃); ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.5 (C-8), 163.6 (C-4), 151.0 (C-2), 136.7 (C-6), 111.4 (C-5), 75.2 (C-1'), 63.2 (C-5'), 54.3 (C-3'), 46.7 (C-4'), 36.8 (C-2'), 34.0 (C-9), 32.0 (C-6'), 18.9 (CH₃), 18.8 (CH₃),



12.6 (C-7); **IR:** \tilde{v} [cm⁻¹] (Film) = 3429, 3182, 3054, 2973, 2928, 2876, 1672, 1469, 1156, 734; **MS-EI⁺:** (m/z) berechnet für C₁₅H₂₂N₂O₅: 310.1, gefunden: 311.1 g/mol (M+H).

3'-O-TBDMS-D-carba-dT 254

Nach AAV 7a wurden 220 mg (550 µmol) **251** hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde der Rückstand am Chromatotron (Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 157 mg (503 µmol, 92%) eines farblosen Öls.

Drehwert: $[α]_D^{20} = -19.3$ ° (c = 1.6; CHCl₃); **R**_f-Wert: 0.25 (Petrolether/Ethylacetat, 2:1); ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.38 (s, 1H, NH), 7.11 (d, 1H, ⁴J = 0.9 Hz, H-6), 5.01 –



4.92 (m, 1H, H-1'), 4.24 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 11.3 Hz, ${}^{3}J$ = 11.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.7 Hz, H-3'), 3.72 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 5.1 Hz, ${}^{2}J$ = 2.3 Hz, H-5'), 2.29 –2.21 (m, 1H, H-4'), 2.13 – 1.96 (m, 3H, H-6a, H-2'), 1.91 (d, ${}^{4}J$ = 0.9 Hz, 3H, Me); 0.87 (s, 9H, *tert*-Bu); 0.06 (s, 3H, C*H*₃-a), 0.04 (s, 3H, C*H*₃-b); 13 **C-NMR:** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.0 (C-4), 151.0 (C-2), 138.1 (C-6), 110.9 (C-5), 73.9 (C-1'), 63.5 (C-5'), 55.9 (C-3'), 40.3 (C-4'), 39.8 (C-2'), 31.3 (C-6'), 25.8 (*tert*-Bu), 12.5 (C-7), -4.6 (*C*H₃); -4.9 (*C*H₃); **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (Film) = 3374, 3184, 3036, 2953, 2927, 2855, 1676, 1257, 1047, 833; **MS-EI⁺:** (m/z) berechnet für C₁₇H₃₀N₂O₄Si: 354.2, gefunden: 355.2 g/mol (M + H).

Versuch der Darstellung von Diammonium-3'-O-TBDMS-D-carba-dTMP

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 120 mg (337 µmol) **254**, 139 µL (1.48 mmol) Phosphorylchlorid, 120 µL (1.48 mmol) Pyridin und 13.4 µL (741 µmol) dest. Wasser in 2 mL absolutem Acetonitril nach AAV 8 umgesetzt. Die Reinigung erfolgte mehrmals mittels Umkehrphasenchromatographie (zunächst H₂O, dann H₂O/MeOH 1:1). Das Eluat wurde anschließend gefriergetrocknet.

Es zeigte sich, dass anstelle des gewünschten Produktes die Verbindung D-*carba*dTMP **257** entstanden ist.

Diammonium-3'-O-iso-butyryI-D-carba-dTMP 255

Unter Stickstoffatmosphäre wurden nach AAV 8 138 mg (441 µmol) **253**, 181 µL (1.94 mmol) Phosphorylchlorid, 156 µL (1.94 mmol) Pyridin und 17.5 µL (970 µmol) dest. Wasser in 1.5 mL absolutem Acetonitril umgesetzt. Die Reinigung erfolgte mehrmals mittels Umkehrphasenchromatographie (zunächst H₂O, dann H₂O/MeOH 1:1 v/v). Das Eluat wurde anschließend an der Lyophille gefriergetrocknet.

Ausbeute: 94.1 mg (222 µmol, 50%) farblose Watte.

R_f-Wert: 0.32 (Dichlormethan/Methanol 9:1 v/v); ¹H-NMR: (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.62 (d, 1H, ⁴*J* = 1.0 Hz, H-6), 5.14 (ddd, 1H, ³*J* = 7.1 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, H-1'), 5.05 (ddd, 1H, ³*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, H-3'), 3.98 (ddd, 2H, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, ²*J* = 15.5 Hz, H-5'), 2.64 (ddd, 1H, ³*J* = 7.0 Hz, ²*J* = 14.0 Hz, H-6'a), 2.38 – 2.31 (m, 1H, H-4'), 2.29 –



2.20 (m, 2H, H-2'), 2.16 – 2.10 (m, 1H, H-6'b); 1.91 (d, ${}^{4}J$ = 0.9 Hz, 3H, H-7); 1.77 (dq, 1H, ${}^{3}J$ = 12.7 Hz, ${}^{3}J$ = 10.5 Hz, H-9); 1.17 (d, 3H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, CH₃-a), 1.15 (d, 3H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, CH₃-b); 13 C-NMR: (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 180.2 (C-8), 166.6 (C-4), 152.5 (C-2), 139.5 (C-6), 111.2 (C-5), 76.0 (C-1'), 65.8 (d, ${}^{2}J$ = 5.1 Hz, C-5'), 54.6 (C-3'), 44.0 (d, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, C-4'), 36.3 (C-2'), 33.9 (C-9), 31.2 (C-6'), 18.1 (2xCH₃), 11.4 (C-7); 31 P-NMR: (162 MHz, 1 H-entkoppelt, D₂O): δ [ppm] = 0.52.

Bis-(tetra-n-butylammonium-3'-O-iso-butyryl-D-carba-dTMP

Es wurden 78.9 mg (186 µmol) **255** in wenig dest. Wasser gelöst und mittels eines lonenaustauschers protoniert. Zu dem wässrigen Eluat wurden dann 0.22 mL (0.34 mmol) 40%ige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung, in 5 mL dest. Wasser gelöst, gegeben. Anschließend wurde die Lösung gefriergetrocknet.

Ausbeute: 160 mg (83.7 µmol, 45%) farblose Watte.

¹**H-NMR:** (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.53 (s, 1H, H-6), 5.44 (s, 1H, H-1'), 5.05 (ddd, 1H, ${}^{3}J$ = 9.7 Hz, ${}^{3}J$ = 8.5 Hz, ${}^{3}J$ = 8.5 Hz, H-3'), 4.31 (dd, 1H, ${}^{3}J$ = 5.1 Hz, ${}^{2}J$ = 12.6 Hz, H-5'a), 3.18 (t, 16H, ${}^{3}J$ = 8.5 Hz, CH₃-a), 2.42 – 2.33 (m, 1H, H-4'), 2.28 – 2.02 (m, 4H, H-6', H-2'), 1.86 (s, 3H, H-7), 1.69 – 1.59 (m, 16H, CH₃-b), 1.35 (qt, 16H, ${}^{3}J$ = 14.7 Hz, ${}^{3}J$ = 7.4 Hz, CH₃-c), 1.14 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, H-9), 1.04 (d, 6H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, CH₃), 0.93 (t, 24H, ${}^{3}J$ = 7.4 Hz,



C*H*₃-ammonium); ¹³C-NMR: (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 185.2 (C-8), 170.6 (C-4), 139.5 (C-6), 111.2 (C-5), 72.9 (C-1'), 58.2 (d, ${}^{2}J$ = 2.8 Hz, C-5'), 53.9 (C-3'), 47.2 (C-4'), 38.2 (C-2'), 32.4 (C-9), 23.2 (C-a), 19.4 (*C*H₃), 19.2 (C-b), 12.8 (C-7); ³¹P-NMR: (162 MHz, ¹H-entkoppelt, D₂O): δ [ppm] = 3.97.

tetra-*n*-Butylammonium-bis-(4-*iso*-butyryloxybenzyl)-3'-*O-iso*-butyryl-D-*carba*dTDP 259

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Es wurden 83.1 mg (43.4 µmol) Bis-(tetra-*n*-butylammonium-3'-*O*-*iso*-butyryl-D*carba*-dTMP in einem Tropftrichter in 3 mL abs. Acetonitril gelöst und eine Stunde über 3 Å Molsieb getrocknet. Nach Ablassen der Lösung wurde das Molsieb zweimal mit je 2 mL abs. Acetonitril gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2.5 mL abs. Acetonitril gelöst. Zur Lösung 78.8 wurden (152 µmol) Bis-(4-isobutyryloxybenzyl)N,Nmg di*iso*propylaminophosphoramidit (BAP) und 19.1 (0.162 mg mmol) 4,5-Dicyanoimidazol (DCI) zugegeben. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (EE/MeOH, 7:3). Nach 1.75 Stunden wurden weitere 14.8 mg (28.6 µmol) BAP und 4.5 mg (38 µmol) DCI zugegeben, nach weiteren 1.5 Stunden nochmals dieselben Mengen. Die Oxidation erfolgte nach weiteren drei Stunden durch Zugabe von 38.1 µL (209 µmol) einer 5.5 molaren Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid in *n*-Decan bei –20 °C. Die Lösungsmittel wurden nach 15 minütigem Rühren unter vermindertem Druck entfernt. Es erfolgte die Reinigung des Rückstandes mittels Umkehrphasenchromatographie (MeOH/H₂O, zunächst 1:1, dann 3:1, dann 5:1) und anschließender Gerfriertrocknung.

Ausbeute: 15.1 mg (712 nmol, 16%) farblose Watte.

R_f-Wert: 0.69 (Wasser/Methanol, 3:1); ¹**H**-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 (d, 1H, ⁴*J* = 1.1 Hz, H-6), 7.35 – 7.32 (m, 4H, C*H*arom.), 6.99 – 6.96 (m, 4H, C*H*-arom.), 5.07 (s, 2H, C*H*₂Ph), 5.05 (s, 2H, C*H*₂Ph), 4.53 (s, 1H, H-1'), 4.17 (ddd, 1H, ³*J* = 7.1 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, H-3'), 3.99 (ddd, 2H, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, ²*J* = 10.2 Hz, H-5'), 3.16 (t, 8H, ³*J* = 8.6 Hz, CH₂-a), 2.74 (dq, 3H, ³*J* = 7.0 Hz, C*H*-iso-Pr); 2.15 – 2.05 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.00 – 1.93 (m, 1H, H-2'a), 1.88 – 1.84 (m, 2H, H-6'b, H-2'b); 1.81 (d, 3H, ⁴*J* = 1.0 Hz, H-7), 1.63 – 1.55 (m, 8H, C*H*₃-b); 1.34 (qt, 8H, ³*J* =



14.9 Hz, ${}^{3}J$ = 7.4 Hz, CH₂-c), 1.22 (d, 18H, ${}^{3}J$ = 7.0 Hz, CH₃-*iso*-Pr), 0.95 (t, 12H, ${}^{3}J$ = 7.4 Hz, CH₃-ammonium); 13 C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.0 (3x C=O), 152.5 (C-2, C-4), 139.6 (C-6), 135.0 (2x C-I), 129.6 (2x C-II), 122.5 (2x C-III), 111.7 (C-5), 73.5 (C-3'), 70.3 (d, ${}^{2}J$ = 5.6 Hz, C-5'), 68.5 (d, ${}^{2}J$ = 6.2 Hz, CH₂Ph), 67.7 (d, ${}^{2}J$ = 5.1 Hz, CH₂Ph), 59.6 (C-a), 40.0 (C-2'), 35.3 (CH-*iso*-Pr), 33.1 (C-4'), 24.8 (C-b),

20.7 (C-c),19.2 (CH₃-*iso*-Pro), 13.9 (C-d), 12.4 (C-7); ³¹**P-NMR:** (162 MHz, ¹H-entkoppelt, D₂O): δ [ppm] = -11.4 (d, ²J = 21.0 Hz, P- α); -12.9 (d, ²J = 21.5 Hz, P- β).

9 Gefahrstoffverzeichnis

Die folgende Liste umfasst die Verbindungen und Lösemittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind mit den jeweiligen Gefahrensymbolen, R-Sätzen sowie S-Sätzen gekennzeichnet. Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden.

Substanzname	R-Sätze	S-Sätze	Symbole
9-BBN (0.5 M in THF)	19-22-14/15-	16-26-33-36/37/38	F, X _i
	36/37/38		
Aceton	11-36-66-67	2-9-16-26	F
Acetonitril	11-23/24/25	16-27-45	F, T
Ammoniak	10-23-34-50	9-16-26-36/37/39-45-61	T, N
Benzoesäure	22-41-37/38-42/43	22-26-36	X _i
Benzen	45-11-	53.1-45	F, T
	48/23/24/25.1		
Benzen-d ₆	45-11-	53-45	F, T
	E48/23/24/25		
Benzylbromid	36/37/38	26-39	X _i
Benzylchlormethylether	45-36/37/38	53-26-36/37/39-45	Т
Boran-THF-Komplex	11-19-22-14/15-	16-26-29-33-36	F, X _i
	36/37/38-66-67		
Bortrichlorid	14-35-40-26/28	9-23-26-45-28-36/37/39	T, C
Brom	26-35-50	7/9-26-26-45-61	T, C, N
tert-Butylchlordimethyl-	10-34	26-45-36/37/39	F, C
silan			
Chloroform	22-38-40-48/20/22	36/37	X _n
Chloroform-d ₁	22-38-40-48/20/22	36/37	X _n
m-Chlorperbenzoesäure	7-36/37/38	3/7-14.10-36/37/39	О, Х _і
Chlortriphenylmethan	34	26-45-36/37/39	X _i
Cyclohexen	11-22-65	16-33-36/37-62	X _n , F
Deuteriumoxid (D ₂ O)			
Dichlormethan	40	23.2-24/25-36/37	X _n

Substanzname	R-Sätze	S-Sätze	Symbole
Dicyclopentadien	11-20/22-36/37/38-	16-36/37-61	X _n , F, N
	51/53		
Diethylether	12-19-22-66-67	(2-)-9-16-29-33	F⁺
Di <i>iso</i> propylazodicarboxy-	40-36/37/38	26-36/37/39	X _i
lat (DIAD)			
Dimethylformamid	61-E20/21-36	53-45	Т
Dimethylsulfoxid	36/38	26	X _i
Dimethylsulfoxid-d ₆	36/38	26	X _i
Dioxan	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46	F, X _n
Eisessig	10-35	23.2-26-45	С
Ethanol	11	7-16	F
Ethylacetat	11-36-66-67	(2-)16-26-33	F
<i>n</i> -Hexan	11-36/37-67	(2-)9-16-29-33-36/37-	F, X _n
		61-62	
lod	20/21	23-25	X _n
Kaliumcarbonat	22-36/37/38	22-26	X _n
Kaliumhydroxid	35	26-37/39-45	С
Lithiumaluminiumhydrid	15	7/8-24/25-43.6	F
Lithiumhydrid	14-34	16-26-27-36/37/39	F, C
Magnesiumsulfat			
Methanol	11-23/25	7-16-24-45	F, T
Methyliodid	21-23/25-37/38-40	36/37-38-45	Т
Natriumchlorid			
Natriumdisulfit	22-31-37-41	26-39	X _n
Natriumhydrid	15-34	7/8-26-36/37/39-43.6-	F, C
		45	
Natriumhydrogencarbonat			
Natriumhydroxid	35	26-37/39-45	С
Natriumsulfat			
Palladium auf Aktivkohle	7-36/37/38	17-26-36	F, X _i
<i>n</i> -Pentan	11	(2-)9-16-29-33-61-62	F
Petrolether	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62	F, X _n
Phosphortrichlorid	34-37	7/8-26-45	С

Substanzname	R-Sätze	S-Sätze	Symbole
α-Pinen	10-36/37/37	16-26-36	Xi
Pyridin	11-20/21/22	26-28.1	F, X _n
Salzsäure	34-37	26-36/37/39-45	С
Schwefelsäure	35	26-30-45	С
Tetrabutylammonium-	11-19-34-37/38	16-26	X _i , F
flourid in THF			
Tetrabutylammoniumiodid	22-36/37/38	26-36	X _n
Tetrachlorkohlenstoff	23/24/25-40-48/23-	23-36/37-45-59-61	T, N
	52/53-59		
Tetrahydrofuran	11-19-36/37	16-29-33	F, X _i
Tetramethylsilan (TMS)	12	9-16-29-43.3	F⁺
Thymin		22-24/25	
Toluen	11-20	16-25-29-33	F, X _n
p-Toluensulfonsäure	36/373/38	26-37	X _i
Triethylaluminium	14-17-34-23/24/25	16-26-45-36/37/39	F, C
Triethylamin	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45	F, C
Triflatanhydrid	14-34	26-445-36/37/39	С
Trifluoressigsäure	20-35	9-26-27-28.1-45	С
Triphenylphosphin	22-43-48/20/22-	26-36/37/39-61	X _n , N
	50/53		
Wasserstoff	12	9-16-33	F ⁺
Wasserstoffperoxid 30%ig	34	3-26-36/37/39-45	С

10 Literatur

- [1] M. Patlak; B. Blumberg; M. Hilleman; W. Rutter, The Hepatitis B Story, In: *Beyond Discovery(TM): The Path from Research to Human Benefit*, National Acadamy of Science; **2000**.
- [2] F. V. Chisari; C. Ferrari, Viral Hepatitis, In: *Viral Pathogenesis*; Lippincott Raven; Philadelphia; **1997**, 745-778.
- W. S. Robinson, Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, In: *Mandell, Douglas and Benett's Priciples and Practice of Infectious Deseases, 5th ed.*; Churchill Livingstone Inc.; Philadelphia; **2000**, 1652-1685.
- [4] M. A. Kane; Weltweite Epidemiologie der Hepatitis B. Sozial und Präventivmedizin
 1998, 43 (Suppl. 1), 24-26.
- [5] F. J. Mahoney; M. A. Kane, Hepatitis B Vaccine, In: *Vaccines 3rd*; W. B. Saunders Company; Philadelphia; **1999**, 158-182.
- [6] D. Ganem; R. J. Schneider, Hepadnaviridae: The viruses and their replication, In: *Fields Virology*; 4th ed.; Knipe, D. M., Howley, P. M., Eds.; Lippincott, Williams & Wilkins; Philadelphia; **2001**, 2923-2969.
- [7] S. Modrow; D. Falke; U. Truyen; *Molekulare Virologie*; 2. Auflage ed.; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, Oxford, **2003**.
- [8] N. Gitlin; Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin. Chem. (Washington, D. C.)* **1997**, *43*, 1500-1506.
- [9] C.-L. Lai; R.-N. Chien; N. W. Y. Leung; T.-T. Chang; R. Guan; D.-I. Tai; K.-Y. Ng; P.-C. Wu; J. C. Dent; J. Barber; S. L. Stephenson; D. F. Gray; A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339, 61-68.
- [10] N. Previsani; D. Lavanchy *Hepatitis B*, World Health Organization, Department of communicable Diseases Surveillance and Response, **2002**.1-76.
- [11] J. A. V. Coates; N. Cammack; H. J. Jenkinson; I. M. Mutton; B. A. Pearson; R. Storer;
 J. M. Cameron; C. R. Penn; The separated enantiomers of 2'-deoxy-3'-thiacytidine
 (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36, 202-5.

- [12] P. A. Furman; M. Davis; D. C. Liotta; M. Paff; L. W. Frick; D. J. Nelson; R. E. Dornsife; J. A. Wurster; L. J. Wilson; et al.; The anti-hepatitis B virus activities, cytotoxicities, and anabolic profiles of the (-) and (+) enantiomers of cis-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 2686-92.
- [13] P. A. Furman; J. E. Wilson; J. E. Reardon; G. R. Painter; The effect of absolute configuration on the anti-HIV and anti-HBV activity of nucleoside analogs. *Antiviral Chem. Chemother.* **1995**, *6*, 345-55.
- [14] C. N. Chang; S. L. Doong; J. H. Zhou; J. W. Beach; L. S. Jeong; C. K. Chu; C. H. Tsai; Y. C. Cheng; D. Liotta; R. Schinazi; Deoxycytidine deaminase-resistant stereoisomer is the active form of (+/-)-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in the inhibition of hepatitis B virus replication. *J Biol Chem* **1992**, *267*, 13938-42.
- [15] B. Jarvis; D. Faulds; Lamivudine: a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* **1999**, *58*, 101-141.
- [16] P. Wang; J. H. Hong; J. S. Cooperwood; C. K. Chu; Recent advances in Lnucleosides: chemistry and biology. *Antiviral Res.* **1998**, *40*, 19-44.
- [17] G. Gumina; G. Y. Song; C. K. Chu; L-Nucleosides as chemotherapeutic agents. FEMS Microbiol. Lett. 2001, 202, 9-15.
- [18] G. Gumina; Y. Chong; H. Choo; G.-Y. Song; C. K. Chu; L-nucleosides: antiviral activity and molecular mechanism. *Curr. Top. Med. Chem. (Hilversum, Neth.)* 2002, 2, 1065-1086.
- M. L. Bryant; E. G. Bridges; L. Placidi; A. Faraj; A.-G. Loi; C. Pierra; D. Dukhan; G. Gosselin; J.-L. Imbach; B. Hernandez; A. Juodawlkis; B. Tennant; B. Korba; P. Cote; P. Marion; E. Cretton-Scott; R. F. Schinazi; J.-P. Sommadossi; Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, *45*, 229-235.
- M. L. Bryant; E. G. Bridges; L. Placidi; A. Faraj; A.-G. Loi; C. Pierra; D. Dukhan; G. Gosselin; J.-L. Imbach; B. Hernandez; A. Juodawlkis; B. Tennant; B. Korba; P. Cote;
 E. Cretton-Scott; R. F. Schinazi; J.-P. Sommadossi; Anti-HBV specific beta -L-2'-deoxynucleosides. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* 2001, 20, 597-607.

- [21] C. K. Chu; T. Ma; K. Shanmuganathan; C. Wang; Y. Xiang; S. B. Pai; G.-Q. Yao; J.-P. Sommadossi; Y.-C. Cheng; Use of 2'-fluoro-5-methyl-beta -L-arabinofuranosyluracil as a novel antiviral agent for hepatitis B virus and Epstein-Barr virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 979-81.
- [22] S. B. Pai; S.-H. Liu; Y.-L. Zhu; C. K. Chu; Y.-C. Cheng; Inhibition of hepatitis B virus by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro-5-methyl-beta -L-arabinofuranosyl uracil. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 380-6.
- [23] A. Severini; X.-Y. Liu; J. S. Wilson; D. L. J. Tyrrell; Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-)-beta -L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1430-5.
- [24] K. Das; X. Xiong; H. Yang; C. E. Westland; C. S. Gibbs; S. G. Sarafianos; E. Arnold; Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol* 2001, 75, 4771-9.
- [25] Y. Chong; C. K. Chu; Understanding the unique mechanism of L-FMAU (Clevudine) against hepatitis B virus: molecular dynamics studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 3459-3462.
- [26] G.-Q. Yao; S.-H. Liu; E. Chou; M. Kukhanova; C. K. Chu; Y.-C. Cheng; Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro-5-methyl-beta -Larabinofuranosyluracil. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 941-7.
- [27] K. L. Nash; G. J. M. Alexander; The case for combination antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect. Dis.* 2008, *8*, 444-448.
- [28] C.-L. Lai; J. Dienstag; E. Schiff; N. W. Y. Leung; M. Atkins; C. Hunt; N. Brown; M. Woessner; R. Boehme; L. Condreay; Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *36*, 687-696.
- [29] S. J. Hadziyannis; N. C. Tassopoulos; E. J. Heathcote; T.-T. Chang; G. Kitis; M. Rizzetto; P. Marcellin; S. G. Lim; Z. Goodman; J. Ma; C. L. Brosgart; K. Borroto-Esoda; S. Arterburn; S. L. Chuck; Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* **2006**, *131*, 1743-1751.

- [30] A. D. Borthwick; K. Biggadike; Synthesis of chiral carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571-623.
- [31] C. Desgranges; G. Razaka; M. Rabaud; H. Bricaud; J. Balzarini; E. De Clercq; Phosphorolysis of (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) and other 5substituted-2'-deoxyuridines by purified human thymidine phosphorylase and intact blood platelets. *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 3583-90.
- [32] R. C. Cookson; P. J. Dudfield; R. F. Newton; P. Ravenscroft; D. I. C. Scopes; J. M. Cameron; (+-)-Carbocyclic (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine: a potent antiherpes agent. *Eur. J. Med. Chem.--Chim. Ther.* **1985**, *20*, 375-7.
- [33] W. Saenger; *Principles of Nucleic Acid Structure*; Springer Verlag: New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, **1984**.
- [34] M. Tomimoto; N. Go; Analytic Theory of Pseudorotation in Five-Membered Rings.
 Cyclopentane, Tetrahydrofuran, Ribose, and Deoxyribose. J. Phys. Chem. 1995, 99, 563-77.
- [35] A. Wu; D. Cremer; A. A. Auer; J. Gauss; Extension of the Karplus Relationship for NMR Spin-Spin Coupling Constants to Nonplanar Ring Systems: Pseudorotation of Cyclopentane. J. Phys. Chem. A 2002, 106, 657-667.
- [36] D. Cremer; J. A. Pople; General definition of ring puckering coordinates. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354-8.
- [37] P. Collins; R. Ferrier; *Monosaccharides Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons: Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1996.
- [38] V. E. Marquez; T. Ben-Kasus; J. J. Barchi, Jr.; K. M. Green; M. C. Nicklaus; R. Agbaria; Experimental and Structural Evidence that Herpes 1 Kinase and Cellular DNA Polymerase(s) Discriminate on the Basis of Sugar Pucker. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 543-549.
- [39] V. E. Marquez; Carbocyclic nucleosides. *Adv. Antiviral Drug Des.* **1996**, *2*, 89-146.
- [40] J. Balzarini; H. Baumgartner; M. Bodenteich; E. De Clercq; H. Griengl; Synthesis and biological properties of (+)- and (-)-(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxy-1'a-carbauridine. *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 855-8.

- [41] S. Yaginuma; N. Muto; M. Tsujino; Y. Sudate; M. Hayashi; M. Otani; Studies on neplanocin A, new antitumor antibiotic. I. Producing organism, isolation and characterization. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359-66.
- [42] E. De Clercq; J. Murase; V. E. Marquez; Broad-spectrum antiviral and cytocidal activity of cyclopentenylcytosine, a carbocyclic nucleoside targeted at CTP synthetase. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *41*, 1821-9.
- [43] T. Kusaka; H. Yamamoto; M. Shibata; M. Muroi; T. Kishi; K. Mizuno; Streptomyces citricolor and a new antibiotic, aristeromycin. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1968**, *21*, 255-63.
- [44] V. Merlo; S. M. Roberts; R. Storer; R. C. Bethell; Synthesis and biological activity of the diphosphorylphosphonate derivatives of (+)- and (-)-cis-9-(4'-hydroxycyclopent-2'enyl)guanine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1994, 1477-81.
- [45] R. Vince; M. Hua; J. Brownell; S. Daluge; F. C. Lee; W. M. Shannon; G. C. Lavelle; J. Qualls; O. S. Weislow; R. Kiser; et al.; Potent and selective activity of a new carbocyclic nucleoside analog (carbovir: NSC 614846) against human immunodeficiency virus in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 156, 1046-53.
- [46] M. B. Faletto; W. H. Miller; E. P. Garvey; M. H. St Clair; S. M. Daluge; S. S. Good; Unique intracellular activation of the potent anti-human immunodeficiency virus agent 1592U89. Antimicrob Agents Chemother **1997**, *41*, 1099-107.
- [47] P. J. Bolon; P. Wang; C. K. Chu; G. Gosselin; V. Boudou; C. Piera; C. Mathe; J.-L. Imbach; A. Faraj; et al.; Anti-human immunodeficiency and anti-hepatitis B virus activities of beta -L-2',3'-dideoxy purine nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 1657-1662.
- [48] W. H. Miller; S. M. Daluge; E. P. Garvey; S. Hopkins; J. E. Reardon; F. L. Boyd; R. L. Miller; Phosphorylation of carbovir enantiomers by cellular enzymes determines the stereoselectivity of antiviral activity. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 21220-4.
- [49] P. Wang; R. F. Schinazi; C. K. Chu; Asymmetric synthesis and anti-HIV activity of Lcarbocyclic 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxyadenosine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1585-1588.
- [50] P. Wang; B. Gullen; M. G. Newton; Y.-C. Cheng; R. F. Schinazi; C. K. Chu; Asymmetric Synthesis and Antiviral Activities of L-Carbocyclic 2',3'-Didehydro-2',3'dideoxy and 2',3'-Dideoxy Nucleosides. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3390-3399.

- [51] Y. Fulmer Shealy; J. D. Clayton; 9-[beta -DL-2alpha ,3alpha -Dihydroxy-4beta -(hydroxymethyl)cyclopentyl] adenine, the carboxylic analog of adenosine. J. Am. Chem. Soc. **1966**, 88, 3885-7.
- [52] S. M. Daluge; M. T. Martin; B. R. Sickles; D. A. Livingston; An efficient, scalable synthesis of the HIV reverse transcriptase inhibitor ziagen (1592U89). *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2000**, *19*, 297-327.
- [53] J. C. Jagt; A. M. Van Leusen; Chemistry of sulfonyl cyanides. 4. Diels-Alder cycloadditions of sulfonyl cyanides with dienes. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 1343-54.
- [54] J. C. Jagt; A. M. Van Leusen; Diels-Alder cycloadditions of sulfonyl cyanides with cyclopentadiene. Synthesis of 2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 564-6.
- [55] J. J. Partridge; N. K. Chadha; M. R. Uskokovic; Asymmetric synthesis of loganin.
 Stereospecific formation of (1R,2R)- and (1S,2S)-2-methyl-3-cyclopenten-1-ol and (2R)- and (2S)-2-methylcyclopentanone. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532-40.
- [56] K. Biggadike; A. D. Borthwick; A. M. Exall; B. E. Krik; S. M. Roberts; P. Youds; Short convergent route to homochiral carbocyclic 2'-deoxynucleosides and carbocyclic ribonucleosides. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1083-4.
- [57] G. S. Bisacchi; S. T. Chao; C. Bachard; J. P. Daris; S. Innaimo; G. A. Jacobs; O. Kocy; P. Lapointe; A. Martel; et al.; BMS-200475, a novel carbocyclic 2'-deoxyguanosine analog with potent and selective anti-hepatitis B virus activity in vitro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 127-132.
- [58] L. J. Liu; O. H. Ko; J. H. Hong; Synthesis and anti-HIV-1 activity of carbocyclic versions of stavudine analogues using a ring-closing metathesis. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2008, 29, 1723-1728.
- [59] O. R. Ludek; C. Meier; New convergent synthesis of carbocyclic nucleoside analogues. *Synthesis* **2003**, 2101-2109.
- [60] K. Biggadike; A. D. Borthwick; A. M. Exall; B. E. Kirk; S. M. Roberts; P. Youds; A. M.
 Z. Slawin; D. J. Williams; Synthesis of fluorinated carbocyclic nucleosides: preparation of carbocyclic 1-(2'-deoxy-6'-fluororibofuranosyl)-5-iodouracils. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 255-6.

- [61] M. G. Woll; J. D. Fisk; P. R. LePlae; S. H. Gellman; Stereoselective synthesis of 3substituted 2-aminocyclopentanecarboxylic acid derivatives and their incorporation into short 12-helical beta -peptides that fold in water. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 12447-12452.
- [62] S. Jessel; E. Hense; C. Meier; Cyclopentane-Nucleobase Coupling in the Synthesis of Carbocyclic L-Nucleosides: is A SN2-Reaction an Alternative to the Mitsunobu-Reaction? *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1181-1184.
- [63] O. Mitsunobu; The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [64] M. L. Edwards; D. M. Stemerick; J. R. McCarthy; Stereospecific synthesis of secondary amines by the Mitsunobu reaction. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3417-20.
- [65] D. L. Hughes; Progress in the Mitsunobu reaction. A review. Org. Prep. Proced. Int. 1996, 28, 127-64.
- [66] D. L. Hughes; The Mitsunobu reaction. Org. React. (Hoboken, NJ, U. S.) 1992, 42, No pp given.
- [67] I. Koppel; J. Koppel; F. Degerbeck; L. Grehn; U. Ragnarsson; Acidity of imidodicarbonates and tosylcarbamates in dimethyl sulfoxide. Correlation with yields in the Mitsunobu reaction. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7172-4.
- [68] G. J. Quallich; T. W. Makowski; A. F. Sanders; F. J. Urban; E. Vazquez; Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines Containing Electron-Withdrawing Groups. J. Org. Chem. 1998, 63, 4116-4119.
- [69] T. Tsunoda; F. Ozaki; N. Shirakata; Y. Tamaoka; H. Yamamoto; S. Ito; Formation of heterocycles by the Mitsunobu reaction. Stereoselective synthesis of (+)-alpha skytanthine. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2463-6.
- [70] W. D. Vaccaro; H. R. Davis, Jr.; Sugar-substituted 2-azetidinone cholesterol absorption inhibitors: enhanced potency by modification of the sugar. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 313-318.
- [71] M. Liu; M. Sainsbury; N. Carter; The synthesis of some 6,7-annulated codeines. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 241-244.

- [72] L. J. S. Knutsen; J. Lau; H. Petersen; C. Thomsen; J. U. Weis; M. Shalmi; M. E. Judge; A. J. Hansen; M. J. Sheardown; N-Substituted Adenosines as Novel Neuroprotective A1 Agonists with Diminished Hypotensive Effects. *J. Med. Chem.* 1999, *42*, 3463-3477.
- [73] A. Garofalo; G. Campiani; I. Fiorini; V. Nacci; Polycondensed heterocycles. X. A new method for the preparation of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzothiazepines by intramolecular Mitsunobu cyclization. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1479-1490.
- [74] J. R. Pfister; A one-pot synthesis of aziridines from 2-aminoethanols. *Synthesis* **1984**, 969-70.
- [75] M. J. Horvath; D. Saylik; P. S. Elmes; W. R. Jackson; C. G. Lovel; K. Moody; A Mitsunobu-based procedure for the preparation of alkyl and hindered aryl isocyanates from primary amines and carbon dioxide under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 363-366.
- [76] J. R. Henry; L. R. Marcin; M. C. McIntosh; P. M. Scola; G. D. Harris, Jr.; S. M. Weinreb; Mitsunobu reactions of N-alkyl and N-acyl sulfonamides an efficient route to protected amines. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709-12.
- [77] T. Tsunoda; M. Nagaku; C. Nagino; Y. Kawamura; F. Ozaki; H. Hioki; S. Ito; Carboncarbon bond formation with new Mitsunobu reagents. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2531-4.
- [78] H. R. Moon; H. O. Kim; M. W. Chun; L. S. Jeong; V. E. Marquez; Synthesis of Cyclo propyl-Fused Carbocyclic Nucleosides via the Regioselective Opening of Cyclic Sulfites. J. Org. Chem. 1999, 64, 4733-4741.
- [79] V. E. Marquez; P. Russ; R. Alonso; M. A. Siddiqui; S. Hernandez; C. George; M. C. Nicklaus; F. Dai; H. Ford, Jr.; Synthesis of conformationally restricted carbocyclic nucleosides: the role of the O(4')-atom in the key hydration step of adenosine deaminase. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2119-2129.
- [80] J. B. Rodriguez; V. E. Marquez; M. C. Nicklaus; J. J. Barchi, Jr.; Synthesis of cyclopropane-fused dideoxycarbocyclic nucleosides structurally related to neplanocin C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6233-6.
- [81] H. Choo; Y. Chong; C. K. Chu; Solid Phase Synthesis of Carbocyclic L-2'-Deoxynucleosides. Org. Lett. 2001, 3, 1471-1473.

- [82] T. F. Jenny; J. Horlacher; N. Previsani; S. A. Benner; Carbocyclic analogs of nucleosides. 2. Synthesis of 2',3'-dideoxy-5'-homonucleoside analogs. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1944-54.
- [83] K. A. Cruickshank; J. Jiricny; C. B. Reese; The benzoylation of uracil and thymine. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 681-4.
- [84] C. Bonnal; C. Chavis; M. Lucas; Synthesis of meso-2',3'-dideoxy-3'beta hydroxymethyl carbocyclic nucleosides as potential antiviral drugs. Unusual competitive 2-O-versus N1-alkylation of 3-substituted pyrimidines under Mitsunobu conditions. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1994, 1401-10.
- [85] D. L. Comins; H. Hong; G. Jianhua; Asymmetric synthesis of camptothecin alkaloids: a nine-step synthesis of (S)-camptothecin. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5331-4.
- [86] G. Wang; Conformationally locked nucleosides. Synthesis of 3(R,S)-(adenin-9-yl)-1and 3(R,S)-(cytosin-1-yl)-1-hydroxymethylbicyclo[2.1.1]hexanes. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 7139-7143.
- [87] K. Barral; P. Halfon; G. Pepe; M. Camplo; Synthesis of (+-) cis-substituted cyclohexenyl and cyclohexanyl nucleosides via a double Mitsunobu-type reaction. *Tetrahedron Lett.* 2001, 43, 81-84.
- [88] L. A. Paquette; R. E. Hartung; D. J. France; Conversion of the Enantiomers of Spiro[4.4]nonane-1,6-Diol into Both Epimeric Carbaspironucleosides Having Natural C1' Absolute Configuration. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 869-871.
- [89] R. J. Worthington; A. P. O'Rourke; J. Morral; T. H. S. Tan; J. Micklefield; Mixedsequence pyrrolidine-amide oligonucleotide mimics: Boc(Z) synthesis and DNA/RNA binding properties. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 249-259.
- K. J. Divakar; C. B. Reese; 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)- and 4-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1 (beta -D-2,3,5-tri-O-acetylarabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-ones. Valuable intermediates in the synthesis of derivatives of 1-(beta -D-arabinofuranosyl)cytosine (ara-C). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1982, 1171-6.
- [91] X. X. Zhou; C. J. Welch; J. Chattopadhyaya; Pyridyl groups for protection of the imide functions of uridine and guanosine. Exploration of their displacement reactions for site-specific modifications of uracil and guanine bases. *Acta Chem. Scand., Ser. B* 1986, *B40*, 806-16.

- K. Felczak; A. Miazga; J. Poznanski; M. Bretner; T. Kulikowski; J. M. Dzik; B. Golos;
 Z. Zielinski; J. Ciesla; W. Rode; 5-Substituted N4-Hydroxy-2'-deoxycytidines and
 Their 5'-Monophosphates: Synthesis, Conformation, Interaction with Tumor
 Thymidylate Synthase, and in Vitro Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* 2000, *43*, 4647-4656.
- [93] A. Matsuda; K. Obi; T. Miyasaka; Reaction of uracil nucleosides with 1methylimidazole in the presence of phosphoryl chloride: a convenient method for the synthesis of 4-substituted pyrimidin-2(1H)-one nucleosides. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2575-8.
- [94] E. Matthes; A. Funk; I. Krahn; K. Gaertner; M. von Janta-Lipinski; L. Lin; H. Will; H. Sirma; Strong and selective inhibitors of hepatitis B virus replication among novel N4-hydroxy- and 5-methyl-beta -L-deoxycytidine analogues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, *51*, 2523-2530.
- [95] A. Les; L. Adamowicz; W. Rode; Structure and conformation of N4-hydroxycytosine and N4-hydroxy-5-fluorocytosine. A theoretical ab initio study. *Biochim. Biophys. Acta, Gene Struct. Expression* **1993**, *1173*, 39-48.
- [96] N. J. C. Snell; Ribavirin current status of a broad spectrum antiviral agent. *Expert Opin. Pharmacother.* **2001**, *2*, 1317-1324.
- [97] J. Shepherd; H. Brodin; C. Cave; N. Waugh; A. Price; J. Gabbay; Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004, *8*, iii-iv, 1-125.
- [98] E. Jaeckel; M. Cornberg; H. Wedemeyer; T. Santantonio; J. Mayer; M. Zankel; G. Pastore; M. Dietrich; C. Trautwein; M. P. Manns; B. Atzler; S. Walker; G. Berger; A. Bieberle; D. Schoett; J. Bubeck; P. Buggisch; H. Greten; C. R. de Mas; T. Bozkurt; J. Eichmueller; W. P. Fritsch; C. Gerasch; P. Halberstadt; J. Epping; H. Hinrichsen; U. R. Foelsch; J. Kemper; F. Kozel; W. Kraupa; T. Schneider; M. R. Kraus; K. Wilms; J. Kroeger; M. Zeitz; P. Leidig; D. Leykam; R. Linhart; U. Lippert; V. Makelke; K. Mohnsen; K. Pries; B. Pusch; H. Lutz; R. D. Rackwitz; R. Goetz; M. Respondek; W. Zoller; A. Schober; A. Schramm; M. Schwerdtfeger; W. E. Flegg; A. Steinmetz; U. Tiwisina; U. Treichel; G. Gerken; J. Hadem; S. Heringlake; N. Koerbel; T. Mansuroglu; A. Schneider; A. Schueler; J. Wedemeyer; Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha -2b. *N. Engl. J. Med.* 2001, *345*, 1452-1457.

- [99] P. R. Wyde; Respiratory syncytial virus (RSV) disease and prospects for its control. *Antiviral Res.* **1998**, *39*, 63-79.
- [100] J. B. McCormick; I. J. King; P. A. Webb; C. L. Scribner; R. B. Craven; K. M. Johnson;
 L. H. Elliott; R. Belmont-Williams; Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. N Engl J Med 1986, 314, 20-6.
- [101] I. Jordan; T. Briese; N. Fischer; J. Y.-N. Lau; W. I. Lipkin; Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J. Infect. Dis.* 2000, *182*, 1214-1217.
- [102] S. Crotty; D. Maag; J. J. Arnold; W. Zhong; J. Y. N. Lau; Z. Hong; R. Andino; C. E. Cameron; The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat. Med. (N. Y.)* **2000**, *6*, 1375-1379.
- [103] J. A. Secrist, III; J. A. Montgomery; Y. F. Shealy; C. A. O'Dell; S. J. Clayton; Resolution of racemic carbocyclic analogs of purine nucleosides through the action of adenosine deaminase. Antiviral activity of the carbocyclic 2'-deoxyguanosine enantiomers. J. Med. Chem. 1987, 30, 746-9.
- [104] L. L. Bennett, Jr.; P. W. Allan; D. L. Hill; Metabolic studies with carbocyclic analogs of purine nucleosides. *Mol. Pharmacol.* **1968**, *4*, 208-17.
- [105] O. R. Ludek; C. Meier; Synthesis of carbocyclic pyrimidine nucleosides using the Mitsunobu reaction - part II: influence of the solvent on N1- versus O2-alkylation. *Synlett* **2006**, 324-326.
- [106] A. D. Borthwick; A. J. Crame; A. M. Exall; G. G. Weingarten; M. Mahmoudian; A short, convergent synthesis of two chiral antiviral agents, (+)-carbocyclic 2'-deoxy-5 [(E)-2-bromovinyl]uridine and (+)-carbocyclic 2'-deoxyguanosine. *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 6929-32.
- [107] O. R. Ludek; C. Meier; Influence of the N3-protection group on N1- vs. O2-alkylation in the Mitsunobu reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 941-946.
- [108] T. Tsunoda; Y. Yamamiya; S. Ito; 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidine tributylphosphine, a new reagent system for Mitsunobu reaction. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-42.
- [109] E. E. Smissman; A. Makriyannis; Azodicarboxylic acid esters as dealkylating agents. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1652-7.

- [110] T. Tsunoda; J. Otsuka; Y. Yamamiya; S. Ito; N,N,N',N'-Tetramethylazodicarboxamide (TMAD), a new versatile reagent for Mitsunobu reaction. Its application to synthesis of secondary amines. *Chem. Lett.* **1994**, 539-42.
- [111] M. Kiankarimi; R. Lowe; J. R. McCarthy; J. P. Whitten; Diphenyl 2-pyridylphosphine and di-tert-butyl azodicarboxylate: convenient reagents for the Mitsunobu reaction. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4497-4500.
- [112] A. G. M. Barrett; R. S. Roberts; J. Schroeder; Impurity Annihilation: Chromatography-Free Parallel Mitsunobu Reactions. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2999-3001.
- [113] P. Lan; J. A. Porco, Jr.; M. S. South; J. J. Parlow; The Development of a Chromatography-Free Mitsunobu Reaction: Synthesis and Applications of an Anthracene-Tagged Phosphine Reagent. J. Comb. Chem. 2003, 5, 660-669.
- [114] T. Y. S. But; P. H. Toy; Organocatalytic Mitsunobu Reactions. J. Am. Chem. Soc.
 2006, 128, 9636-9637.
- [115] N. M. Howarth; L. P. G. Wakelin; D. M. Walker; Synthesis of the four diastereoisomers of 3-thymine-1-(tbutoxycarbonyl)aminocyclopentane-1-carboxylic acid. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 695-698.
- [116] T. Nagamatsu; H. Yamasaki; General syntheses of 1-alkyltoxoflavin and 8alkylfervenulin derivatives of biological significance by the regioselective alkylation of reumycin derivatives and the rates of transalkylation from 1-alkyltoxoflavins into nucleophiles. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2001, 130-137.
- [117] Z. Paryzek; B. Tabaczka; The preparation of 1-allyluracil. N(1)-alkylation of N(3)protected uracil derivatives. Org. Prep. Proced. Int. 2001, 33, 400-405.
- [118] P. Ravenscroft; R. F. Newton; D. I. C. Scopes; A new synthesis of (+-)-carbocyclic 2'deoxyuridines. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 747-8.
- [119] X.-F. Zhu; F. Nydegger; A. Gossauer; Stereospecific synthesis of carba-nucleotides designed for antisense methodology. *Helv. Chim. Acta* 2004, 87, 2245-2265.
- [120] K. Biggadike; A. D. Borthwick; A. M. Exall; Short convergent route to chiral pyrimidine analogs of 2'-deoxyneplanocin A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 458-9.

- [121] G. Gosselin; L. Griffe; J.-C. Meillon; R. Storer; A short and novel synthesis of carbocyclic nucleosides and 4'-epi-carbocyclic nucleosides from 2-cyclopenten-1ones. *Tetrahedron* 2006, 62, 906-914.
- [122] O. R. Ludek; V. E. Marquez; Convergent or linear? A challenging question in carbocyclic nucleoside chemistry. Synthesis 2007, 3451-3460.
- [123] T. Mukaiyama; Oxidation-reduction condensation. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 111-20.
- [124] B. R. Castro; Replacement of alcoholic hydroxyl groups by halogens and other nucleophiles via oxyphosphonium intermediates. *Org. React. (N. Y.)* **1983**, *29*, 1-162.
- [125] Y. Canac; E. Levoirier; A. Lubineau; New Access to C-Branched Sugars and C-Disaccharides under Indium Promoted Barbier-type Allylations in Aqueous Media. J. Org. Chem. 2001, 66, 3206-3210.
- [126] J. A. Singletary; H. Lam; G. B. Dudley; A Succinct Method for Preparing the Stork-Jung Vinylsilane Robinson Annulation Reagent. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 739-741.
- [127] P. McGurk; G. X. Chang; T. L. Lowary; M. McNeil; R. A. Field; Stereospecific synthesis of 5-phospho-alpha -D-arabinosyl-C-phosphonophosphate (pACpp): a stable analog of the putative mycobacterial cell wall biosynthetic intermediate 5phospho-D-arabinosyl pyrophosphate (pApp). *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2231-2234.
- [128] B. Helferich; R. Gootz; Some new I-acyl derivatives of glucose. Synthesis of alpha bonzyl glucoside. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1929**, *62B*, 2788-92.
- [129] B. Helferich; E. Schmitz-Hillebrecht; A new method for the synthesis of glucosides of the phenols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1933**, *66B*, 378-83.
- [130] B. Helferich; L. Forsthoff; D-Glucoside formation from 1-O-acyl-D-glucoses. Chem. Ber. 1961, 94, 158-63.
- [131] W. Koenigs; E. Knorr; Some derivatives of grape sugars and galactose. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981.
- [132] E. Fischer; B. Helferich; Synthetic glucosides of the purines. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1914, 47, 210-33.

- [133] J. Davoll; B. A. Lowy; A new synthesis of purine nucleosides. The synthesis of adenosine, guanosine, and 2,6-diamino-9-beta -D-ribofuranosylpurine. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1650-5.
- [134] J. Davoll; A synthesis of crotonoside. J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 3174-6.
- [135] J. Davoll; B. A. Lowy; Some synthetic analogs of natural purine nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1563-6.
- [136] U. Niedballa; H. Vorbrueggen; Synthesis of nucleosides. 11. General synthesis of Nglycosides. III. Simple synthesis of pyrimidine disaccharide nucleosides. J. Org. Chem. 1974, 39, 3664-7.
- [137] U. Niedballa; H. Vorbrueggen; Synthesis of nucleosides. 12. General synthesis of Nglycosides. Iv. Synthesis of nucleosides of hydroxy and mercapto nitrogen heterocycles. J. Org. Chem. 1974, 39, 3668-71.
- [138] U. Niedballa; H. Vorbrueggen; Synthesis of nucleosides. 13. General synthesis of Nglycosides. V. Synthesis of 5-azacytidines. J. Org. Chem. 1974, 39, 3672-3.
- [139] U. Niedballa; H. Vorbrueggen; Synthesis of nucleosides. 10. General synthesis of Nglycosides. II. Synthesis of 6-methyluridines. J. Org. Chem. **1974**, *39*, 3660-3.
- [140] U. Niedballa; H. Vorbrueggen; Synthesis of nucleosides. 9. General synthesis of Nglycosides. I. Synthesis of pyrimidine nucleosides. J. Org. Chem. 1974, 39, 3654-9.
- [141] G. E. Hilbert; T. B. Johnson; Pyrimidines. CXVII. Method for the synthesis of nucleosides. J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 4489-94.
- [142] G. E. Hilbert; T. B. Johnson; Pyrimidines. CXV. Alkylation on nitrogen of the pyrimidine cycle by application of a new technic involving molecular rearrangements. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2001-7.
- [143] H. Vorbrueggen; K. Krolikiewicz; B. Bennua; Nucleoside syntheses. XXII. Nucleoside synthesis with trimethylsilyl triflate and perchlorate as catalysts. *Chem. Ber.* 1981, 114, 1234-55.
- [144] H. Vorbrueggen; G. Hoefle; Nucleoside syntheses. XXIII. On the mechanism of nucleoside synthesis. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256-68.
- [145] H. Vorbrueggen; B. Bennua; Nucleoside syntheses. XXV. A new simplified nucleoside synthesis. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1279-86.

- [146] T. Wirth; Chiral selenium compounds in organic synthesis. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1-28.
- [147] P. W. Roesky; T. E. Mueller; Enantioselective catalytic hydroamination of alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708-2710.
- [148] M. Nobis; B. Driessen-Holscher; Recent developments in transition metal catalyzed intermolecular hydroamination reactions a breakthrough? *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, *40*, 3983-3985.
- [149] T. E. Mueller; M. Beller; Metal-Initiated Amination of Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1998**, *98*, 675-703.
- [150] Z. Li; J. Zhang; C. Brouwer; C.-G. Yang; N. W. Reich; C. He; Bronsted Acid Catalyzed Addition of Phenols, Carboxylic Acids, and Tosylamides to Simple Olefins. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175-4178.
- [151] L.-W. Xu; C.-G. Xia; X.-X. Hu; An efficient and inexpensive catalyst system for the aza-Michael reactions of enones with carbamates. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* 2003, 2570-2571.
- [152] M. Beller; C. Breindl; Anti-Markovnikov functionalization of unsaturated compounds.
 3. Base-catalyzed hydroamination of aromatic olefins an efficient route to 1-aryl-4-(arylethyl)piperazines. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6359-6368.
- [153] J. Seayad; A. Tillack; C. G. Hartung; M. Beller; Base-catalyzed hydroamination of olefins: an environmentally friendly route to amines. *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 795-813.
- [154] A. Khalafi-Nezhad; A. Zarea; M. N. S. Rad; B. Mokhtari; A. Parhami; Microwaveassisted michael addition of some pyrimidine and purine nucleobases with alpha ,beta -unsaturated esters: a rapid entry into carboacyclic nucleoside synthesis. *Synthesis* 2005, 419-424.
- [155] H. C. Brown; G. Zweifel; Hydroboration of acetylenes-a convenient conversion of internal acetylenes to cis olefins of high purity and of terminal acetylenes to aldehydes. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 1512.
- [156] G. Zweifel; H. C. Brown; Hydration of olefins, dienes, and acetylenes via hydroboration. Org. Reactions (A. C. Cope, Editor-in-Chief, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963) 1963, 13, 1-54.

- [157] G. W. Kabalka; T. M. Shoup; N. M. Goudgaon; Sodium perborate: a mild and convenient reagent for efficiently oxidizing organoboranes. J. Org. Chem. 1989, 54, 5930-3.
- [158] G. W. Kabalka; P. P. Wadgaonkar; T. M. Shoup; Oxidation of organoboranes with sodium percarbonate. *Organometallics* **1990**, *9*, 1316-20.
- [159] D. H. B. Ripin; W. Cai; S. J. Brenek; A safe, scaleable method for the oxidation of carbon-boron bonds with oxone. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5817-5819.
- [160] G. W. Kabalka; H. C. Hedgecock, Jr.; Mild and convenient oxidation procedure for the conversion of organoboranes to the corresponding alcohols. J. Org. Chem. 1975, 40, 1776-9.
- [161] B. Reichardt; C. Meier; A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 935-937.
- [162] B. Reichardt; O. R. Ludek; C. Meier; New and efficient synthesis of racemic cyclopent-3-en-1-yl nucleoside analogues and their derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2006, 71, 1011-1028.
- [163] D. R. Williams; D. L. Brown; J. W. Benbow; Studies of Stemona alkaloids. Total synthesis of (+)-croomine. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1923-5.
- [164] R. Rodebaugh; J. S. Debenham; B. Fraser-Reid; Debenzylation of complex oligosaccharides using ferric chloride. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477-5478.
- [165] M. Ito; M. Matsuumi; M. G. Murugesh; Y. Kobayashi; Scope and Limitation of Organocuprates, and Copper or Nickel Catalyst-Modified Grignard Reagents for Installation of an Alkyl Group onto cis-4-Cyclopentene-1,3-diol Monoacetate. J. Org. Chem. 2001, 66, 5881-5889.
- [166] T. Ainai; M. Matsuumi; Y. Kobayashi; Efficient Total Synthesis of 12-oxo-PDA and OPC-8:0. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7825-7832.
- [167] Y. Kobayashi; M. G. Murugesh; M. Nakano; E. Takahisa; S. B. Usmani; T. Ainai; A new method for installation of aryl and alkenyl groups onto a cyclopentene ring and synthesis of prostaglandins. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7110-7123.
- [168] M. Korach; D. R. Nielsen; W. H. Rideout; Dihydroxycyclopentene. Org. Synth. 1962, 42, 50-3.

- [169] C. Kaneko; A. Sugimoto; S. Tanaka; Facile one-step synthesis of cis-2-cyclopenteneand cis-2-cyclohexene-1,4-diols from the corresponding cyclodienes. *Synthesis* **1974**, 876-7.
- [170] D. R. Deardorff; D. C. Myles; Palladium(0)-catalyzed syn-1,4-addition of carboxylic acids to cyclopentadiene monoepoxide: cis-3-acetoxy-5-hydroxycyclopent-1-ene. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 114-115.
- [171] D. R. Deardorff; D. C. Myles; K. D. MacFerrin; A palladium-catalyzed route to monoand diprotected cis-2-cyclopentene-1,4-diols. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5615-18.
- [172] D. R. Deardorff; C. Q. Windham; C. L. Craney; Enantioselective hydrolysis of cis-3,5-diacetoxycyclopentene: (1R,4S)-(+)-4-hydroxy-2-cyclopentenyl acetate: (4-Cyclopentene-1,3-diol, monoacetate, (1R-cis)-). Org. Synth. 1996, 73, 25-35.
- [173] F. Theil; H. Schick; G. Winter; G. Reck; Enzymes in organic synthesis. Part 7. Lipasecatalyzed transesterification of meso-cyclopentanediols. *Tetrahedron* 1991, 47, 7569-82.
- [174] M.-Y. Chang; C.-H. Lin; A.-Y. Lee; H.-M. Tai; N.-C. Chang; Total synthesis of (+-)boschnialactone and (+-)-tetrahydroanhydrodesoxyaucubigenin. *J. Chin. Chem. Soc.* (*Taipei*) **1999**, *46*, 205-210.
- [175] J. B. Rodriguez; V. E. Marquez; M. C. Nicklaus; H. Mitsuya; J. J. Barchi, Jr.; Conformationally Locked Nucleoside Analogs. Synthesis of Dideoxycarbocyclic Nucleoside Analogs Structurally Related to Neplanocin C. J. Med. Chem. 1994, 37, 3389-9.
- [176] A. Ezzitouni; V. E. Marquez; Conformationally locked carbocyclic nucleosides built on a bicyclo[3.1.0]hexane template with a fixed Southern conformation. Synthesis and antiviral activity. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 1073-1078.
- [177] A. Ezzitouni; P. Russ; V. E. Marquez; (1S,2R)-[(Benzyloxy)methyl]cyclopent-3-enol. A Versatile Synthon for the Preparation of 4',1'a-Methano- and 1',1'a-Methanocarbocyclic Nucleosides. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4870-4873.
- [178] V. E. Marquez; A. Ezzitouni; P. Russ; M. A. Siddiqui; H. Ford, Jr.; R. J. Feldman; H. Mitsuya; C. George; Barchi; J. Joseph; HIV-1 Reverse Transcriptase Can Discriminate between Two Conformationally Locked Carbocyclic AZT Triphosphate Analogs. J. Am. Chem. Soc. **1998**, *120*, 2780-2789.

- [179] J. Furukawa; N. Kawabata; J. Nishimura; A stereospecific synthesis of cyclopropane derivatives from olefins. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3495-8.
- [180] J. Furukawa; N. Kawabata; J. Nishimura; Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-8.
- [181] J. Nishimura; N. Kawabata; J. Furukawa; Novel synthesis of methylcyclopropanes from olefins. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2647-59.
- [182] H. Becker; K. B. Sharpless; A new ligand class for the asymmetric dihydroxylation of olefins. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448-51.
- [183] E. Fanton; J. Gelas; D. Horton; Novel modes for selective protection of ketose sugars and oligosaccharides of biological and industrial importance. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 21-2.
- [184] Y.-L. Chen; R. Leguijt; H. Redlich; Propane-1,3-di-yl dithioacetals of carbohydrates; Part 7: Preparation of amino-cyclitols and imino-sugars by intramolecular cyclizations of D-glucosamine propane-1,3-di-yl dithioacetal derivatives. *Synthesis* 2006, 2242-2250.
- S. Ogawa; T. Furuya; H. Tsunoda; O. Hindsgaul; K. Stangier; M. M. Palcic; Synthesis of beta -D-GlcpNAc-(1->2)-5a-carba-alpha -D-Manp-(1->6)-beta -D-Glcp-O(CH2)7CH3: a reactive acceptor analog for N-acetylglucosaminyltransferase-V. *Carbohydr. Res.* 1995, 271, 197-205.
- [186] K. Tadano; H. Maeda; M. Hoshino; Y. limura; T. Suami; A novel transformation of four aldoses to some optically pure pseudohexopyranoses and a pseudopentofuranose, carbocyclic analogs of hexopyranoses and pentofuranose. Synthesis of derivatives of (1S,2S,3R,4S,5S)-, (1S,2S,3R,4R,5S)-, (1R,2R,3R,4R,5S)-, (1S,2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-tetrahydroxy-1-(hydroxymethyl)cyclohexanes and (1S,2S,3S,4S)-2,3,4trihydroxy-1(hydroxymethyl)cyclopentane. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1946-56.
- [187] G. Rassu; L. Auzzas; L. Pinna; V. Zambrano; L. Battistini; F. Zanardi; L. Marzocchi;
 D. Acquotti; G. Casiraghi; Variable Strategy toward Carba Sugars and Relatives.
 2.Diversity-Based Synthesis of beta -D-Xylo, beta -D-Ribo, beta -L-Arabino, and beta
 -L-Lyxo 4a-Carbafuranoses and (4a-Carbafuranosyl)thiols. *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 8070-8075.

- [188] K. Tadano; H. Maeda; M. Hoshino; Y. limura; T. Suami; A new transformation of aldose derived synthons to pseudo-hexopyranose or pseudo-pentofuranose derivatives. *Chem. Lett.* **1986**, 1081-4.
- [189] C. Marschner; G. Penn; H. Griengl; Synthesis of alpha and beta -Dcarbaribofuranose from (+)-norborn-5-en-2-one. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2873-4.
- [190] G. Mehta; D. S. Reddy; Poly-cyclitols: stereoselective synthesis of enantiopure polyhydroxylated hydrindanes (annulated carba sugars). *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9137-9140.
- [191] G. Mehta; N. Mohal; A norbornyl route to cyclopentitols via novel regiospecific fragmentation of a 2,7-disubstituted norbornane. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5791-5794.
- [192] S. Ghosh; T. Bhaumik; N. Sarkar; A. Nayek; A Convenient Approach for Access to Both Carbapentofuranoses and Carbahexopyranoses. Stereocontrolled Synthesis of Enantiopure Carba-D-ribofuranoses, Carba-D-arabinofuranoses and Carba-Lgulopyranose. J. Org. Chem. 2006, 71, 9687-9694.
- [193] M. X.-W. Jiang; B. Jin; J. L. Gage; A. Priour; G. Savela; M. J. Miller; Substrate-Dependent Dihydroxylation of Substituted Cyclopentenes: Toward the Syntheses of Carbocyclic Sinefungin and Noraristeromycin. J. Org. Chem. 2006, 71, 4164-4169.
- [194] P. Wang; L. A. Agrofoglio; M. G. Newton; C. K. Chu; Chiral Synthesis of Carbocyclic Analogues of L-ribofuranosides. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4173-4178.
- [195] S. S. Carroll; J. E. Tomassini; M. Bosserman; K. Getty; M. W. Stahlhut; A. B. Eldrup;
 B. Bhat; D. Hall; A. L. Simcoe; R. LaFemina; C. A. Rutkowski; B. Wolanski; Z. Yang;
 G. Migliaccio; R. De Francesco; L. C. Kuo; M. MacCoss; D. B. Olsen; Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs. *J. Biol. Chem.* 2003, *278*, 11979-11984.
- [196] K. Biggadike; A. D. Borthwick; D. Evans; A. M. Exall; B. E. Kirk; S. M. Roberts; L. Stephenson; P. Youds; A. M. Z. Slawin; D. J. Williams; Synthesis of fluorinated carbocyclic nucleosides: preparation of (+-)-carbocyclic-FMAU and some congeners. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 251-4.
- [197] A. D. Borthwick; D. N. Evans; B. E. Kirk; K. Biggadike; A. M. Exall; P. Youds; S. M. Roberts; D. J. Knight; J. A. V. Coates; Fluoro carbocyclic nucleosides: synthesis and

antiviral activity of 2'- and 6'-fluoro carbocyclic pyrimidine nucleosides including carbocyclic 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta -D-arabinofuranosyl)-5-methyluracil and carbocyclic 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta -D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 179-86.

- [198] A. Miah; C. B. Reese; Q. Song; Z. Sturdy; S. Neidle; I. J. Simpson; M. Read; E. Rayner; 2',3'-Anhydrouridine. A useful synthetic intermediate. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1998, 3277-3284.
- [199] H. B. Henbest; R. A. L. Wilson; Aspects of stereochemistry. I. Stereospecificity in formation of epoxides from cyclic allylic alcohols. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958-65.
- [200] M. Colombini; P. Crotti; V. Di Bussolo; L. Favero; C. Gardelli; F. Macchia; M. Pineschi; Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. 9. Synthesis and ring opening reactions of cis- and trans-oxides derived from 3-(benzyloxymethyl)cyclopentene and methyl 2-cyclopenten-1-carboxylate. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8089-112.
- [201] J. A. Ramirez; E. G. Gros; L. R. Galagovsky; Effects on Bioactivity due to C-5 Heteroatom Substituents on Synthetic 28-Homobrassinosteroid Analogs. *Tetrahedron* 2000, *56*, 6171-6180.
- [202] M. Hudlicky; Reaction of epoxides with diethylaminosulfur trifluoride. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 373-84.
- [203] T. Inagaki; T. Fukuhara; S. Hara; Effective fluorination reaction with Et3N.3HF under microwave irradiation. *Synthesis* 2003, 1157-1159.
- [204] S. Ghilagaber; W. N. Hunter; R. Marquez; Enantioselective synthesis of C3 fluoro-MEP. Org. Biomol. Chem. 2007, 5, 97-102.
- [205] K. A. Parker; W. Chang; Regioselectivity of Rhodium Nitrene Insertion. Syntheses of Protected Glycals of L-Daunosamine, D-Saccharosamine, and L-Ristosamine. *Org. Lett.* 2005, 7, 1785-1788.
- [206] W. T. Markiewicz; Tetraisopropyldisiloxane-1,3-diyl, a group for simultaneous protection of 3'- and 5'-hydroxy functions of nucleosides. *J. Chem. Res.* (S) **1979**, 24-5.

- [207] K. Furusawa; C. Obata; H. Matsumura; M. Takeuchi; T. Kuwamura; Bilayer membranes of amphiphilic crown ethers with amino acid residue. *Chem. Lett.* **1990**, 1047-50.
- [208] K. Biggadike; A. D. Borthwick; D. Evans; A. M. Exall; B. E. Kirk; S. M. Roberts; L. Stephenson; P. Youds; Use of diethylaminosulfur trifluoride (DAST) in the preparation of synthons of carbocyclic nucleosides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1988, 549-54.
- [209] G. S. Lal; E. Lobach; A. Evans; Fluorination of thiocarbonyl compounds with bis(2methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (Deoxo-Fluor reagent): a facile synthesis of gemdifluorides. *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 4830-4832.
- [210] Y. F. Shealy; C. A. O'Dell; Synthesis of the carbocyclic analogs of uracil nucleosides. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1015-20.
- [211] Y. F. Shealy; C. A. O'Dell; W. M. Shannon; G. Arnett; Carbocyclic analogs of 5substituted uracil nucleosides. Synthesis and antiviral activity. J. Med. Chem. 1983, 26, 156-61.
- [212] Y. F. Shealy; C. A. O'Dell; G. Arnett; W. M. Shannon; Synthesis and antiviral activity of the carbocyclic analogs of 5-ethyl-2'-deoxyuridine and of 5-ethynyl-2'-deoxyuridine. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 79-84.
- [213] J. Beres; G. Sagi; I. Tomoskozi; L. Gruber; E. Baitz-Gacs; L. Otvos; E. De Clercq; Stereospecific synthesis and antiviral properties of different enantiomerically pure carbocyclic 2'-deoxyribonucleoside analogs derived from common chiral pools: (+)-(1R,5S)- and (-)-(1S,5R)-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1353-60.
- [214] O. R. Ludek; T. Kraemer; J. Balzarini; C. Meier; Divergent synthesis and biological evaluation of carbocyclic alpha -, iso- and 3'-epi-nucleosides and their lipophilic nucleotide prodrugs. *Synthesis* **2006**, 1313-1324.
- [215] G. Antonelli; O. Turriziani; A. Verri; P. Narciso; F. Ferri; G. D'Offizi; F. Dianzani; Longterm exposure to zidovudine affects in vitro and in vivo the efficiency of phosphorylation of thymidine kinase. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1996**, *12*, 223-8.
- [216] C. Meier; E. De Clercq; J. Balzarini; Nucleotide delivery from cycloSaligenyl-3'-azido-3'-deoxythymidine monophosphates (cycloSal-AZTMP). *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 837-846.
- [217] J. Balzarini; P. Herdewijn; E. De Clercq; Differential patterns of intracellular metabolism of 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine and 3'-azido-2',3'dideoxythymidine, two potent anti-human immunodeficiency virus compounds. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 6127-33.
- [218] J. Balzarini; L. Naesens; S. Aquaro; T. Knispel; C. F. Perno; E. De Clercq; C. Meier; Intracellular metabolism of cyclosaligenyl 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine monophosphate, a prodrug of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine). *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 1354-1361.
- [219] A. Lavie; I. R. Vetter; M. Konrad; R. S. Goody; J. Reinstein; I. Schlichting; Structure of thymidylate kinase reveals the cause behind the limiting step in AZT activation. *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 601-604.
- [220] O. R. Ludek; J. Balzarini; C. Meier; Synthesis and antiviral evaluation of carbocyclic 3'-azidothymidine (AZT) analogs and their cyclo-Sal-phosphate triesters. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 932-940.
- [221] H. C. Mueller; C. Meier; J. Balzarini; J. Reinstein; Novel Nucleotide Analogues as Potential Substrates for TMPK, a Key Enzyme in the Metabolism of AZT. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 821-823.
- [222] P. L. Boyer; B. C. Vu; Z. Ambrose; J. G. Julias; S. Warnecke; C. Liao; C. Meier; V. E. Marquez; S. H. Hughes; The Nucleoside Analogue D-carba T Blocks HIV-1 Reverse Transcription. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5356-5364.
- [223] H. J. Jessen; T. Schulz; J. Balzarini; C. Meier; Bioreversible protection of nucleoside diphosphates. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 8719-8722.
- [224] H. J. Jessen; Dissertation, Universität Hamburg, **2008**.
- [225] T. Sowa; S. Ouchi; Facile synthesis of 5'-nucleotides by the selective phosphorylation of a primary hydroxyl group of nucleosides with phosphoryl chloride. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2084-90.
- [226] D. S. Connor; G. W. Klein; G. N. Taylor; R. K. Boeckman, Jr.; J. B. Medwid; Benzyl chloromethyl ether. Org. Synth. 1972, 52, 16-19.
- [227] B. M. Dominguez; P. M. Cullis; 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one epoxide: a versatile intermediate for the synthesis of cyclopentyl carbocyclic 2-deoxy-, 3-deoxy-& ara- ribonucleoside analogs. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5783-5786.

[228] A. Szemzo; J. Szecsi; J. Sagi; L. Otvos; First synthesis of carbocyclic oligothymidylates. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1463-6.

11 Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Sönke Jessel geboren am 03.08.1979 in Kiel

<u>Schulbildung</u>

1986-1990	Grundschule Reinfeld Holst.
1990-1999	Theodor-Mommsen-Gymnasium, Bad Oldesloe – Abschluss: Abitur

Akademische Ausbildung

10/2000-6/2005	Universität Hamburg: Studium der Chemie
11/2004-6/2005	Diplomarbeit an der Universität Hamburg am Institut für Organische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Chris Meier Stereoselektive Synthese carbocyclischer L-Nucleosidanaloga
6/2005-4/2009	Promotion an der Universität Hamburg am Institut für Organische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Meier
Berufserfahrung	
10/2005-4/2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in Lehre und Forschung, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg
seit 10/2009	Projektleiter Chemie bei der IP Bewertungs AG, Hamburg

Publikationen

- C. Ducho, U. Görbig, S. Jessel, N. Gisch, J. Balzarini, C. Meier, Novel cycloSal Nucleotides with Reduced Inhibitory Potency towards Human Butyrylcholinesterase, *Nucleoside, Nucleotides & Nucleic Aci*ds 2005, 24, 519-522.
- C. Meier, S. Jessel, B. Reichardt, O. Ludek, J. Balzarini, Stereoselective Synthesis and biological Evaluation of D- and L-carba-Nucleosides as Potential *Antiviral Agents Antiviral Res.* **2006**, 70, A27.
- S. Jessel, C. Meier, Cyclopentane-Nucleobase Coupling in the Synthesis of Carbocyclic L-nucleosides: Is a S_N2-reaction an Alternative to the Mitsunobureaction? *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids.* **2007**, 26, 1181-1184.
- C. Ducho, U. Görbig, S. Jessel, N. Gisch, J. Balzarini, C. Meier, Bis-cycloSald4T-monophosphates - Drugs that deliver two molecules of bioactive nucleotides, *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, 50, 1335-1346.
- S. Jessel, C. Meier, Carbocyclic L-nucleoside analogs as potential antiviral agents. *Nucleic Acids Symposium Series* **2008**, 52, 615-616.

Teilnahme an Fachkonferenzen:

- 1st EuCheMS Chemistry Congress 2006, Budapest (Posterpräsentation)
- 17th International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids 2006, Bern (Posterpräsentation)
- 21st International Conference on Antiviral Research 2008, Montreal (Posterpräsentation)
- 17th International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids 2008, Kyoto (Posterpräsentation)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den 19.03.2010

VERBINDUNGSÜBERSICHT I



172

VERBINDUNGSÜBERSICHT II



176 R = H 175 R = Bn