

**Synthese carbocyclischer Analoga
des Thymidylats für Struktur-Aktivitäts-
Untersuchungen an Thymidylatkinasen**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Olaf R. Ludek

aus Hamburg

Hamburg 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. Chris Meier
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke

Tag der Disputation: 15.07.2005

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis März 2005 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Chris Meier gilt mein Dank für die interessante Themenstellung und den gewährten wissenschaftlichen Freiraum, das stete Interesse und zahlreiche konstruktive Diskussionen.

Herrn Dr. V. Sinnwell sowie Herrn Dr. E.T.K. Haupt und ihren Teams danke ich für die Durchführung der zahlreichen NMR-Experimente sowie für anregende Diskussionen.

Für die Messung der Massenspektren bedanke ich mich bei Frau A. Meiners und Frau C. Christ.

Herrn Prof. Dr. J. Kopf danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. W.A. König (†) für die stete Hilfsbereitschaft bei der Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen durch Gaschromatographie an chiralen Phasen.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises Meier danke ich für die gute Zusammenarbeit und die ständige Diskussionsbereitschaft über die jeweils aktuellen Lebensfragen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kollegen aus Labor U-515 Herrn Dipl. Chem. J.O. (Steiner) Thomann, Herrn Dipl. Chem. U. Görbig, Herrn Dipl. Chem. H. Jessen sowie Herrn Dr. C. Müller und Frau Dr. U. Muus für das angenehme Arbeitsklima und den ungewöhnlichen Musikgeschmack.

Für die tatkräftige Unterstützung im Labor möchte ich mich bei den OC-F-Praktikanten Herrn T. Krämer, Herrn B. Schüpbach, Herrn S. Kopitzki, Frau M. Büchert und Herrn T. Schulz bedanken.

Für die mentale Unterstützung während dieser Arbeit und die kritische Auseinandersetzung mit diesem Manuskript danke ich besonders meiner Freundin Frau Dr. Ulrike Muus.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern für ihr stetes Interesse an meinem Studium sowie die umfassende Unterstützung.

Meiner Familie und Uli

Seht ihr den Mond dort stehen?
Er ist nur halb zu sehen
Und ist doch rund und schön!
So sind wohl manche Sachen,
Die wir getrost belachen,
Weil unsre Augen sie nicht sehn.

Aus *Abendlied* (Mathias Claudius)

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINEITUNG	1
2	KENNTNISSTAND	4
2.1	Die reverse Transkription	4
2.2	Aktivierung der Nucleotide	5
2.3	Pro-Nucleotid Konzepte	6
2.4	Das <i>cycloSal</i> -Konzept	8
2.5	AZT 1 als <i>anti</i> -HIV-Wirkstoff	10
2.6	Die Thymidylatkinase	12
2.7	Carbocyclische Nucleoside	17
3	AUFGABENSTELLUNG	22
4	RESULTATE UND DISKUSSION	23
4.1	Darstellung des carbocyclischen Grundgerüsts	23
4.1.1	Synthese	23
4.1.2	Analytik	24
4.2	Synthese von <i>carba</i> -2'-Desoxythymidin 25	27
4.2.1	Darstellung von <i>carba</i> -dT 25 durch nucleophile Öffnung eines Epoxids	29
4.2.2	Darstellung von <i>carba</i> -dT 25 durch nucleophile Substitution	33
4.2.3	Synthese weiterer carbocyclischer Pyrimidinnucleosidanaloga	64
4.3	Modifikationen an der 3'-Position des <i>carba</i> -2'-Desoxythymidins 25	68
4.3.1	Darstellung von <i>carba</i> -AZT 33 und <i>carba</i> -3'-Desoxy-3'-thiocyanato- thymidin 34 durch nucleophile Substitution	69
4.3.2	Darstellung von <i>carba</i> -3'-Allyl-2'-desoxythymidin 35 und <i>carba</i> -2'-Desoxy-3'- propargyl-thymidin 36 durch radikalische Substitution	74
4.4	Synthese carbocyclischer 2'-Desoxy- <i>threo</i> -pentofuranosyl Nucleoside	76
4.4.1	Aktivierung des Cyclopentenols 32	77
4.4.2	Darstellung der Nucleoside	81
4.5	Synthese der Nucleosid-5'-monophosphate	83
4.5.1	Synthese von Monophosphaten durch Spaltung von Phosphattriestern	83
4.5.2	Synthese von Monophosphaten durch Hydrolyse von <i>cycloSal</i> - Phosphattriestern	85
4.6	Antivirale <i>in vitro</i> -Aktivitäten	96
4.7	Synthese von <i>carba</i> -Nucleosiden durch Wiederverwertung	99

4.7.1	Darstellung von (+/-)- <i>carba</i> -dT 25	102
5	ZUSAMMENFASSUNG	108
6	SUMMARY	115
7	AUSBLICK	117
8	EXPERIMENTELLER TEIL	119
8.1	Allgemeines	119
8.1.1	Lösemittel	119
8.1.2	Verwendete Puffer und Reagenzien.....	120
8.1.3	Chromatographie.....	120
8.1.4	Kernresonanzspektroskopie (NMR)	122
8.1.5	Massenspektrometrie (MS).....	122
8.1.6	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)	122
8.1.7	Polarimeter	123
8.1.8	Ultraviolett-spektroskopie (UV).....	123
8.1.9	Schmelzpunktbestimmungsapparatur	123
8.1.10	Geräte	123
8.2	Analytische Arbeitsvorschriften	123
8.2.1	Hydrolysekinetiken in Phosphatpuffer.....	123
8.2.2	³¹ P-NMR-Hydrolysestudien.....	124
8.2.3	Bestimmung der Produktverhältnisse bei der MITSUNOBU-Kupplung.....	125
8.3	Präparative Arbeitsvorschriften	125
8.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	125
8.4	Allgemeine Synthesen	135
8.5	Synthese von <i>carba</i> -dT 25 durch nucleophile Epoxidöffnung	144
8.6	Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga durch nucleophile Substitution	151
8.7	Modifikationen an der 3'-Position von <i>carba</i> -dT 25	169
8.8	Synthese carbocyclischer 3'- <i>epi</i> -Nucleosidanaloga.....	183
8.9	Synthese der <i>cycloSal</i> -Phosphatriester	195
8.10	Synthese der Nucleosid-5'-monophosphate.....	204
8.11	Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga durch Wiederverwertung	212
9	GEFAHRSTOFFVERZEICHNIS	217
10	LITERATURVERZEICHNIS	220

ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

3TC	2'-Desoxy-3'-thiacytidin, Lamivudin, Epivir [®]
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
ABC	<i>carba</i> -2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-6-cyclopropylaminoguanosin, Abacavir, Ziagen [®]
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
AIDS	Erworbenes Immunschwäche Syndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrom)
AZT	3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin, Zidovudin, Retrovir [®]
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
BVdU	(<i>E</i>)-5-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin, Brivudin, Zostex [®]
CC ₅₀	Cytotoxische Konzentration
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CEM	Lymphozytenzellstamm
CMV	Cytomegalie Virus
COSY	Korrelations-Spektroskopie (correlation spectroscopy)
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
D ₂ O	Deuteriumoxid
d4T	2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidin, Stavudin, Zerit [®]
DC	Dünnschichtchromatographie
ddA	2',3'-Didesoxyadenosin
ddC	2',3'-Didesoxycytidin, Zalcitabin, Hivid [®]
ddI	2',3'-Didesoxyinosin, Didanosin, Videx [®]
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimethylsulfoxid (sechsfach deuteriert)
DMTr	4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DP	Diphosphat
dT	2'-Desoxythymidin
DTE	Dithioethyl
EBV	Epstein-Barr Virus
EC ₅₀	Effektive Konzentration
ESI	Elektrosprayionisierung
FAB	fast atom bombardment
GCV	9-[2-Hydroxy-1-hydroxymethylethoxymethyl]guanin, Ganciclovir, Cymevene [®]
HBV	Hepatitis-B Virus
HIV	Humanes Immunschwäche Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
HSV	Herpes Simplex Virus
IR	Infrarot
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
m	Multipllett

M	Molar
MP	Monophosphat
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCV	9-[4-Hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl]guanin, Penciclovir, Vectavir [®]
PMPA	(<i>R</i>)-9-[2-Phosphonylmethoxypropyl]adenin, Tenofovir
POC	<i>iso</i> -Propyloxycarbonyloxymethyl
POM	Pivaloyloxymethyl
ppm	parts per million
PTC	Phenoxythiocarbonyl
q	Quadruplett
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonucleinsäure
R _t	Raumtemperatur
s	Singulett
SATE	<i>S</i> -Acylthioethyl
SG	Schutzgruppe
SGTE	<i>S</i> -(β -Glucopyranosidyl)-2-thioethyl
t	Triplet
T	Thymin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TK	Thymidinkinase
TK ⁻	Thymidinkinase-defizient
TmpK	Thymidylatkinase
TP	Triphosphat
t _R	Retentionszeit
Trt	Triphenylmethyl
UV	Ultraviolett
VZV	Varicella-Zoster Virus

1 EINEITUNG

Das HI-Virus, das die Immunschwächekrankheit AIDS auslöst, wurde Mitte der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts von L. MONTAGNIER und R. C. GALLO isoliert und charakterisiert.^{1,2,3} Es unterteilt sich in zwei Familien, HIV-1 (Vorkommen in Nordamerika, Europa und Nordafrika) und HIV-2 (Vorkommen vor allem in Asien), die ihrerseits in Subtypen gegliedert werden. Genetisch unterscheiden sich die beiden Familien um etwa 30 % in ihrer Erbinformation.⁴

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO sowie UNAIDS sind derzeit (Stand Dezember 2004) etwa 39 Millionen Menschen weltweit mit dem HI-Virus infiziert, über 20 Millionen Menschen sind bereits verstorben.⁵ Vor allem in Ländern der Dritten Welt hat die Ausbreitung von HIV bedrohliche Ausmaße angenommen. Durch die hohe Zahl an Todesopfern sind bereits große Lücken im sozialökonomischen Gefüge entstanden. Trotz zweier Jahrzehnte intensiver Forschung konnten bisher weder Impfstoffe noch heilende Medikamente gegen das HI-Virus entwickelt werden. Dies ist im Wesentlichen auf die hohe Variabilität des Virus zurückzuführen. Zusammengesetzt ist das HI-Virus aus einem zweischichtigen Capsid sowie einer Lipiddoppelschichtmembran, die das RNA-Genom umhüllen. Zusätzlich befinden sich im Kern noch mehrere Moleküle des Enzyms Reverse Transkriptase (RT), die für die Replikation des Virus essentiell sind. Zur Erkennung der Wirtszellen präsentiert HIV auf der Membranoberseite zwei Glycoproteine, gp41 und gp120.⁶

Wirtszellen für HIV sind CD4-positive Zellen, d.h. Zellen die den Oberflächenrezeptor CD4 tragen. Hierzu gehören u. a. T-Helferzellen, denen eine entscheidende Funktion im Immunsystem zukommt. Sie senden nach Erkennung einer körperfremden Substanz den Botenstoff Interleukin 2 (IL2) aus und aktivieren damit antikörperproduzierende Zellen (humorale Immunantwort) und T-Killerzellen (zelluläre Immunantwort) zur Gegenabwehr.^{6,7} Eine Infektion durch HIV führt zur Lyse der T-Helferzelle. Daher ist das Immunsystem nicht mehr in der Lage, den Organismus erfolgreich vor Eindringlingen zu schützen. Bei einer Infektion binden die gp120-Glycoproteine des HIV an die CD4-Rezeptoren auf der Oberfläche einer T-Helferzelle und ermöglichen somit die Verschmelzung beider Membranen. Somit kann der Kern des Virus nun direkt in das Cytoplasma der Wirtszelle entlassen werden. Nach der Infektion der Wirtszelle beginnt der Replikationszyklus des Virus (Abbildung 1).

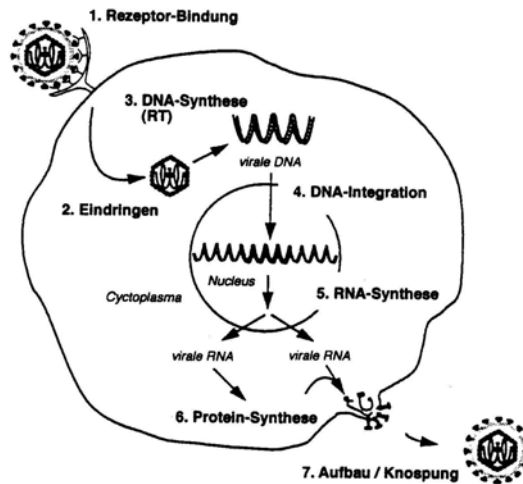


Abbildung 1: Der retrovirale Replikationszyklus

Zu Beginn der Replikation wird die virale einzelsträngige RNA zunächst in ein RNA/DNA-Hybrid und dann in doppelsträngige DNA umgeschrieben. Beide Prozesse werden durch die Reverse Transkriptase katalysiert. Die neugebildete DNA wird anschließend im Zellkern in das Genom der Wirtszelle integriert und dort transkribiert. Dabei entstehen neben der viralen einzelsträngigen RNA auch mRNAs für einige Vorläuferproteine. Aus diesen werden die entsprechenden Proteine mit Hilfe des Enzyms HIV-Protease freigesetzt. Virusproteine und virale RNA bilden anschließend durch Ausknospung neue Viren, die weitere T-Helferzellen infizieren können.⁶

Die genaue Kenntnis des biochemischen Verlaufs der Virusreplikation eröffnet die Möglichkeit, gezielt in den Mechanismus einzugreifen und somit die Ausbreitung des Virus zu verhindern. Momentan werden sechs verschiedene Strategien zur Behandlung von HIV-Infektionen verfolgt:

- Die Inhibierung des Glycoproteins gp 120 der Virushülle soll die Bindung von HIV an den CD4-Rezeptor unterbinden.
- Die Inhibierung der RT soll die Bildung von DNA aus der viralen RNA verhindern.
- Eine Hybridisierung der mRNA mit Antisense-Oligonucleotiden soll die Translation unterbinden.
- Die Bildung von Triple-Helices kann die Transkription der DNA in virale mRNA verhindern.
- Protease-Inhibitoren sollen die Proteinsynthese hemmen.
- Eine weitere Möglichkeit stellt die Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Applikation von RT- und Protease-Inhibitoren dar.

Von den genannten Möglichkeiten ist die Inhibition der Reversen Transkriptase von besonderem Interesse, da dieser Vorgang für Retroviren spezifisch, für die Wirtszelle hingegen von keinerlei Bedeutung ist. Nucleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NRTIs) gehörten zu den ersten AIDS-Medikamenten. Derzeit werden die als kompetitive Inhibitoren agierenden Nucleosidanaloga 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidin (AZT; Zidovudin, Retrovir[®]) **1**, 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin (d4T; Stavudin, Zerit[®]) **2**, 2',3'-Dideoxycytidin (ddC; Zalcitabin, Hivid[®]) **3**, 2',3'-Dideoxyinosin (ddI; Didanosin, Videx[®]) **4**, 2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin (3TC; Lamivudin, Epivir[®]) **5a**, 2',3'-Dideoxy-5-fluor-3'-thiacytidin (FTC; Emtricitabin, Emtriva[®]) **5b** sowie *carba*-2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydro-6-cyclopropylaminoguanosin (ABC, Abacavir, Ziagen[®]) **6** und Bis-(POC)-PMPA (Tenofovir Disoproxil, Viread[®]) **7** klinisch gegen das HI-Virus eingesetzt (Abbildung 2).⁸

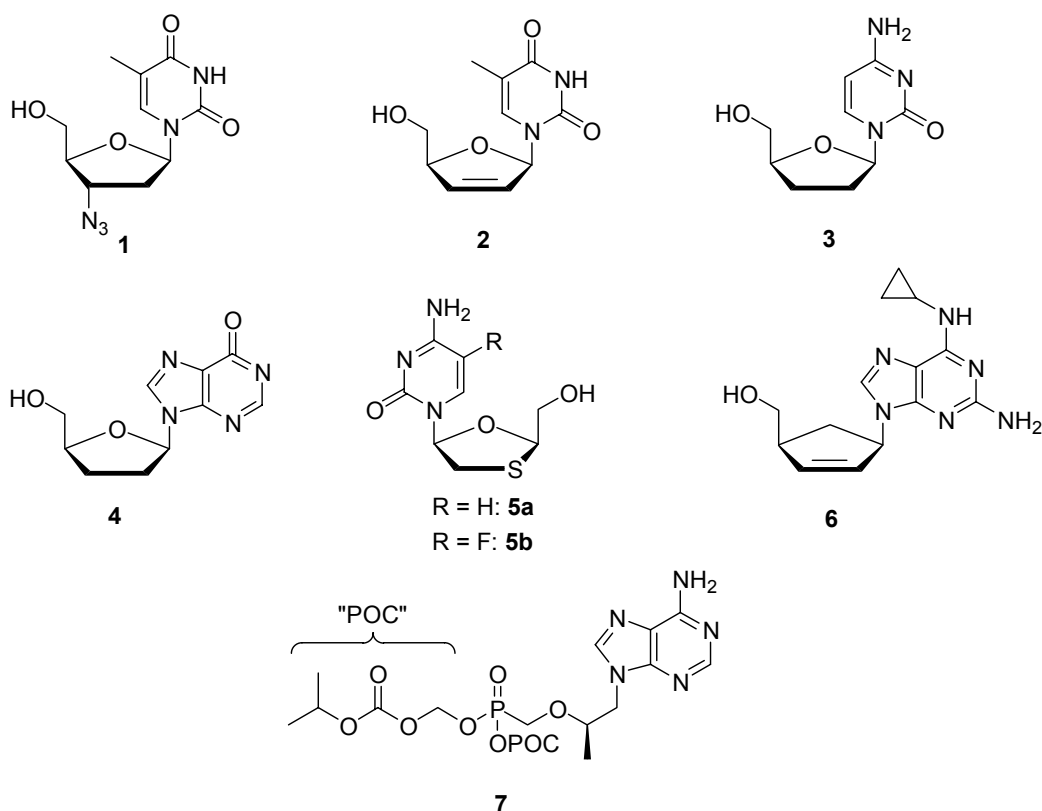


Abbildung 2: In der HIV-Therapie eingesetzte Nucleosid- und Nucleotidanaloga

Allen RT-inhibierenden Nucleosidanaloga ist das Fehlen einer 3'-Hydroxygruppe gemein. Nach dem Einbau in den DNA-Strang bei der reversen Transkription können diese Moleküle keine weitere Phosphodiesterbrücke zu einem folgenden Nucleotid ausbilden und es kommt unweigerlich zum Kettenabbruch. Die genetische Information des Virus bleibt somit unvollständig.⁹

2 KENNTNISSTAND

2.1 Die reverse Transkription

Zur Weitergabe der genetischen RNA-Information eines Retrovirus wird eine DNA-Kopie des Genoms erstellt. Diese Übersetzung katalysiert die Reverse Transkriptase. Dieses Enzym benötigt einzelsträngige RNA als Matrize. An dieser Vorlage synthetisiert sie, ausgehend von einer kurzen Startsequenz (Primer), den komplementären DNA-Strang und es entsteht ein RNA/DNA-Hybrid. Substrate der Reversen Transkriptase sind die vier Desoxyribonucleosidtriphosphate dATP, dGTP, dCTP und dTTP. Bei jedem Schritt wird zunächst durch spezifische Basenpaarung das zur jeweiligen Base des Matrizenstranges komplementäre Nucleotid gebunden (Abbildung 3). Dann greift die 3'-Hydroxygruppe des zuletzt eingebauten Bausteins nucleophil den α -Phosphatrest des nächsten Triphosphats an. Dadurch kommt es unter Austritt von Pyrophosphat zur Knüpfung einer neuen Phosphodiesterbrücke. Nach Verschiebung des Enzyms zur nächsten Base auf der Matrizen-RNA wiederholen sich die Schritte. Die Reverse Transkriptase arbeitet somit nach dem gleichen Prinzip wie die DNA-Polymerasen (5'→3'-Polymerase).⁶

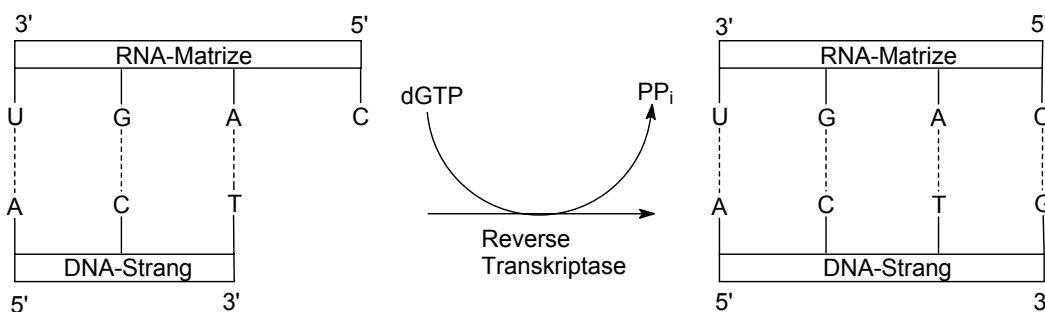


Abbildung 3: Bildung eines RNA/DNA-Hybrids durch Reverse Transkriptase

Die Reverse Transkriptase verfügt über keine Korrekturlesefunktion, d. h. falsch gepaarte Nucleotide können nach dem Einbau in den wachsenden DNA-Strang nicht wieder herausgeschnitten werden.¹⁰

Die in der Chemotherapie von HIV verwendeten Nucleosidanaloga (Abbildung 2, S. 3) werden nach Aktivierung zu den entsprechenden Triphosphaten von der Reversen Transkriptase ebenfalls nicht als Fremdkörper erkannt. Nach dem Einbau in den neuen DNA-Strang gibt es für das Enzym somit keine Möglichkeit das falsche Nucleotid herauszuschneiden und es kommt unweigerlich zum Abbruch der DNA-Synthese.¹¹

2.2 Aktivierung der Nucleotide

Nucleotide gehören zu den sehr komplexen Metaboliten im Organismus. Ihre Biosynthese ist langwierig und mit einem hohen Energieaufwand verbunden. Neben der *de novo* Synthese von Nucleotiden hat der Organismus daher einen Syntheseweg unter Wiederverwertung von DNA-Abbauprodukten herausgebildet, den sog. *salvage pathway*. Vor allem die Purinbasen Adenin und Guanin werden im tierischen Organismus bis zu etwa 90 % durch die Verknüpfung mit Phosphoribosyldiphosphat (PRPP) wieder zu Nucleosidmonophosphaten aufgebaut. Der Anteil der wiederverwerteten Pyrimidinbasen ist sehr viel geringer.⁷

Die aktiven Formen der Nucleotide bei Biosynthesen und Energieumwandlungen sind die Di- und Triphosphate. Nucleosidmonophosphate werden durch spezifische Nucleosidmonophosphatkinasen (NMP-Kinasen) zu Diphosphaten phosphoryliert, die ATP als Phosphorylgruppendorner verwenden. (Abbildung 4).⁶ Nucleosiddiphosphate und -triphosphate können mit Hilfe der Nucleosiddiphosphatkinase (NDP-Kinase) ineinander umgewandelt werden. Dieses Enzym hat im Gegensatz zu den Nucleosidmonophosphatkinasen nur eine geringe Basenspezifität, zeigt jedoch eine starke Affinität zum Glycon des Nucleotids.¹² Mechanistische Untersuchungen zum Phosphorylgruppentransfer konnten hier zeigen, dass die 3'-Hydroxygruppe des Desoxyriboseringes durch Stabilisierung der β -Phosphateinheit über eine Wasserstoffbrückenbindung direkt an der katalytischen Reaktion beteiligt ist.^{13,14}

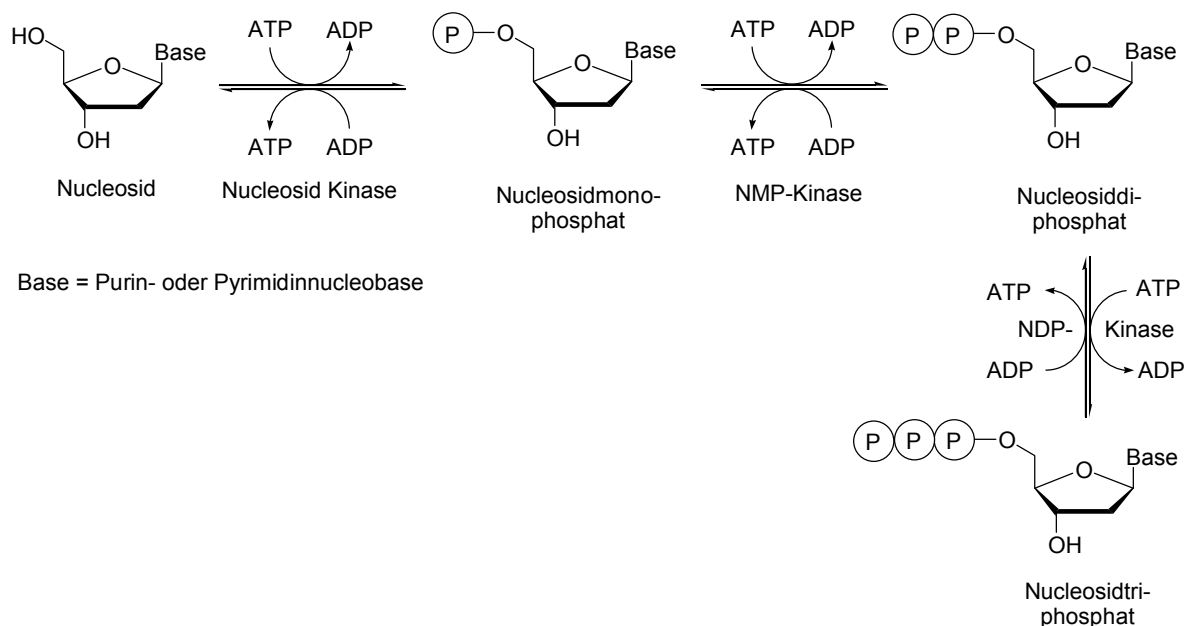


Abbildung 4: Enzymatische Phosphorylierungskaskade vom Nucleosid zum Nucleosidtriphosphat

2.3 Pro-Nucleotid Konzepte

Wie die natürlichen DNA-Bausteine müssen auch die in der HIV-Therapie verwendeten Nucleosidanaloga intrazellulär in die aktiven Triphosphate umgewandelt werden. Als Ausgangsverbindungen eignen sich nur die Nucleoside, da die Diffusion durch die unpolare Zellmembran keine Ladung des Moleküls erlaubt.^{15,16} Die Aktivierung dieser Wirkstoffe läuft über das gleiche enzymatische System, das auch die natürlichen Bausteine als Substrate verwendet.^{17,18} Hieraus ergibt sich die Herausforderung, dass die Therapeutika zum einen gute Substrate für die Reverse Transkriptase, zum anderen aber auch gute Substrate für die aktivierenden Kinasen sein müssen. Diese Voraussetzungen sind jedoch bei vielen antiviral wirksamen Nucleosidanaloga nicht gegeben, so dass deren Wirkpotential nicht voll ausgeschöpft werden kann.

Im Falle des d4Ts **2** befindet sich auf Grund der hohen Substratspezifität der Thymidinkinase eine Limitierung am Anfang der Phosphorylierungskaskade.^{15,19,20} Somit liegt der Versuch nahe, der Zelle das Nucleosidmonophosphat direkt zur Verfügung zu stellen. Monophosphate können infolge ihrer Ladung die Zellmembran jedoch nicht durchdringen. Darüber hinaus werden derartige Verbindungen im Blut aufgrund von Nucleotidasen und nichtspezifischen Phosphatasen schnell abgebaut, wodurch ihre Verfügbarkeit für den Organismus stark eingeschränkt wird.²¹ J. MONTGOMERY machte daher schon 1961 den Vorschlag, einen lipophilen Phosphatester des Nucleotids darzustellen,²² welcher die Zellmembran penetrieren und intrazellulär zum Nucleotid selbst gespalten werden kann. Abbildung 5 zeigt beispielhaft die selektive Freisetzung von d4TMP **8** aus einem Nucleotid-Vorläufer (Pro-Nucleotid) und damit die Umgehung des limitierenden Schrittes der Bioaktivierung (TK-Bypass).

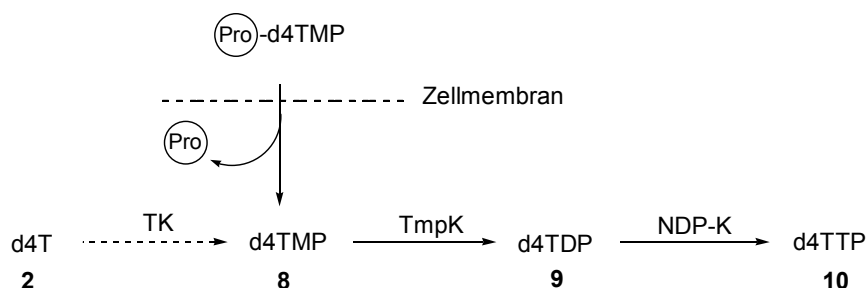


Abbildung 5: Schematisch Darstellung des TK-Bypasses

Des Weiteren erfordert die effiziente intrazelluläre Freisetzung des Nucleotids einen selektiven Freisetzungsmechanismus unter Abspaltung einer nicht toxischen Maske. In der

Folge wurden eine Reihe von Pro-Nucleotid-Systemen entwickelt.^{16,23,24} Erste Versuche mit Dialkylphosphatestern waren jedoch erfolglos, da nach der ersten Hydrolyse der neutralen Phosphatriester die resultierenden geladenen Phosphatdiester häufig extrem persistent gegenüber einer weiteren chemischen Hydrolyse sowie einer enzymatischen Spaltung waren. Das Nucleotid konnte somit nicht freigesetzt werden.

Neuere sog. dreiteilige Prodrug-Systeme²⁵ enthalten hingegen ein zusätzliches Brückenglied (Linker), das die Maske mit dem Wirkstoff verbindet (Abbildung 6). Auch in diesem Fall liegt der Wirkstoff in seiner inaktiven Form vor. Die Freisetzung erfolgt hier in zwei voneinander abhängigen Schritten. Im ersten Schritt erfolgt die Abspaltung der Maske durch eine chemisch oder enzymatisch induzierte Reaktion. Durch diese Reaktion wird der Linker aktiviert und spaltet sich spontan vom eigentlichen Wirkstoff ab.

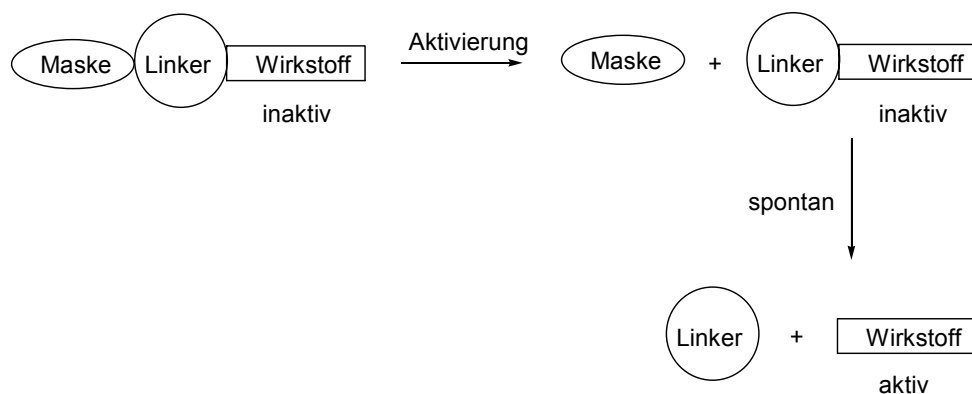


Abbildung 6: Drei-Komponenten-Prodrug-Systeme

Als Beispiele für enzymatisch gesteuerte Pro-Nucleotid-Systeme seien genannt:

- Bis-(POM)-Nucleotide [Bis-(**P**ivaloyloxymethyl)-]^{26,27,28}
- Bis-(POC)-Nucleotide [Bis-(*iso*-**P**ropylloxycarboxymethyl)-]^{29,30}
- Bis-(DTE)-Nucleotide [Bis-(**D**ithioethyl)-]^{31,32}
- Bis-(SATE)-Nucleotide [Bis-(**S**-Acyl-2-thioethyl)-]^{33,34}
- Bis-(SGTE)-Nucleotide [Bis-(**S**-(β -Glucopyranosidyl)-2-thioethyl)-]³⁵
- Bis-(AB)-Nucleotide [Bis-(4-Acyloxybenzyl)-]^{36,37}
- APA-Nucleotide [**A**rylphosphoramidat-]^{38,39,40}
- Phosphoramidatnucleosidmonoester^{41,42}
- Phosphoramidatnucleosiddiester^{43,44}
- HepDirect-Pronucleotid System⁴⁵

All diese enzymatisch gesteuerten Systeme setzen intrazellulär die Monophosphate der in diesem Fall verwendeten Nucleoside bzw. deren Analoga frei. Die Mehrzahl der genannten Konzepte wird dabei durch eine Carboxyesterase aktiviert, die an der Maske eine Esterbindung spaltet. Die gebildete Hydroxygruppe ihrerseits aktiviert den Linker, wodurch dessen spontane Abspaltung eingeleitet wird. Die am Phosphat auftretende negative Ladung im intermediären Phosphatdiester kann hier die Spaltung der zweiten Phosphatesterbindung nicht mehr behindern, da die enzymatische Reaktion in genügend großer Distanz zu ihr stattfindet.

2.4 Das *cycloSal*-Konzept

Um die bei den im vorigen Kapitel genannten Pro-Nucleotid-Systemen notwendige enzymatische Aktivierung zu umgehen, wurde 1996 von C. MEIER ein neuartiges Pro-Nucleotid-System entworfen und synthetisiert: die ***cycloSal*igenyl-Nucleosidmonophosphate** (*cycloSal*-NMPs),⁴⁶ deren allgemeine Struktur in Abbildung 7 dargestellt ist.

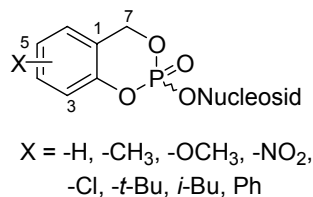


Abbildung 7: Allgemeine Struktur der *cycloSal*igenyl-Nucleotide

Der hochselektive Freisetzungsmechanismus beruht auf einer vom pH-Wert abhängigen chemischen Reaktion, der ein selektiver Kaskadenmechanismus zugrunde liegt.⁴⁷ Dabei ist die Kombination zweier Hydrolyseschritte von entscheidender Bedeutung, da die chemische⁴⁸ und häufig auch die enzymatische⁴⁹ Hydrolyse der intermediär gebildeten Phosphatdiester große Schwierigkeiten bereitet. Durch die Einführung der unterschiedlich stabilen Phenyl-,⁵⁰ Benzyl-⁵¹ und Alkyl-Phosphatester in der *cycloSal*-Grundstruktur gelingt es jedoch, chemisch zwischen den einzelnen Phosphatesterbindungen zu unterscheiden und so eine kontrollierte Hydrolyse des Pro-Nucleotid-Systems zu ermöglichen. Es konnte dagegen gezeigt werden, dass Bis-Phenyl-⁵⁰ und Bis-Benzylphosphatdiester⁵¹ lediglich zu den Phenyl- bzw. Benzylphosphatdiestern hydrolysieren. Der Grund hierfür liegt in der negativen Ladung am Phosphoratom, die einen weiteren nucleophilen Angriff unterbindet. Beide

Hydrolysen zeigen eine Abhängigkeit vom Substitutionsmuster am aromatischen Ring: während elektronenziehende Gruppen Bis-Phenylphosphatdiester labilisieren,⁵⁰ nimmt die Stabilität von Bis-Benzylphosphatdiestern mit steigender Donorstärke der Substituenten ab.⁵¹ Die Mechanismen der Hydrolyse unterscheiden sich grundlegend. Im Fall der Bis-Phenylphosphatdiester erfolgt ein nucleophiler Angriff auf das Phosphoratom, gefolgt von der Spaltung der P-O_{Phenyl}-Bindung. Die Hydrolyse der elektronenreichen Bis-Benzylphosphatdiester wird dagegen von einem spontanen C_{Benzyl}-O-Bindungsbruch eingeleitet. Das resultierende Benzylkation wird von Wasser zum Benzylalkohol abgefangen. Durch Kombination beider Hydrolysemechanismen wird der hochselektive Freisetzungsmechanismus der *cycloSal*-NMPs erklärt (Abbildung 8).

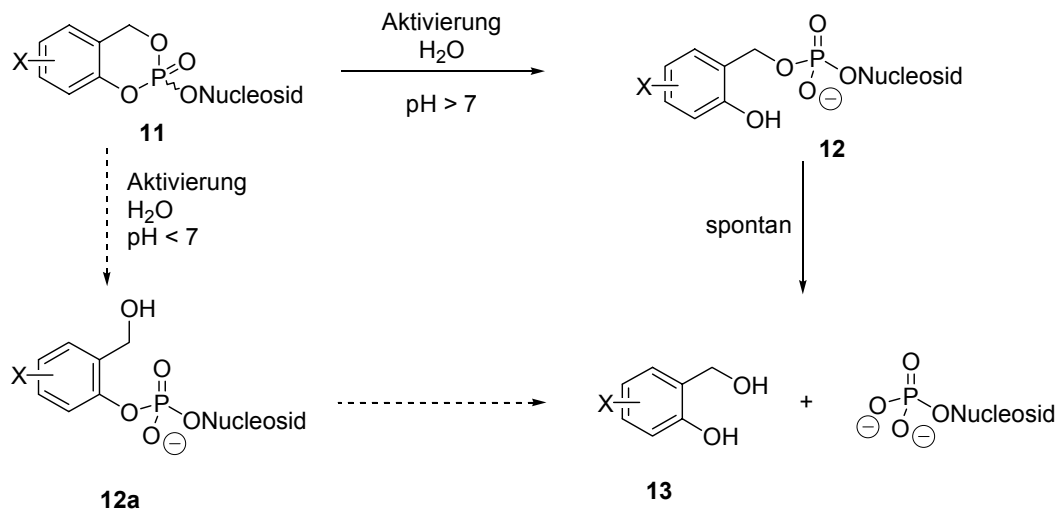


Abbildung 8: Hydrolyseweg von *cycloSal*-Phosphatdiestern **11**

Die Freisetzung des Nucleotids aus dem Phosphatdiester **11** wird durch eine hydrolytische Spaltung der phenylischen Phosphatesterbindung eingeleitet. Diese Bindung ist besonders labil, da nach ihrer Spaltung die negative Ladung im 2-Hydroxybenzylphosphatdiester **12** mesomeriestabilisiert wird. Der alternative Bruch der Benzylesterbindung in **11** zum 2-Hydroxymethylphenylphosphatdiester **12a** ist unwahrscheinlich, da der Phosphatester als schwacher Elektronenakzeptor in *ortho*-Position zum Benzylester diese Bindung nicht labilisiert. Der schwache Elektronenakzeptor Phosphat in **11** wird jedoch zu dem starken Donor Phenolat in **12**. Diese Umpolung aktiviert den Rest der Maske und führt zu einem spontanen Bruch der C_{Benzyl}-O-Bindung, der das Nucleotid sowie, nach Reaktion mit Wasser, den Salicylalkohol **13** liefert. Der genaue Hydrolysemechanismus konnte mit Hilfe von NMR-Spektroskopie (¹H-, ¹³C-, ³¹P-NMR)⁵² und Massenspektrometrie aufgeklärt werden. Das

cycloSal-Pro-Nucleotid-Konzept wurde erfolgreich auf das *anti*-HIV aktive Nucleosid d4T **2** für den TK-Bypass angewandt.^{19,53} Einige Verbindungen zeigten in Wildtyp-Zelllinien sogar eine höhere Aktivität als d4T **2** selbst. Ein überzeugender Befund ist die Beibehaltung der biologischen Aktivität der meisten *cycloSal*-d4TMPs in thymidinkinasedefizienten (TK-) CEM-Zellen. Diese Aktivität läßt auf die intrazelluläre Freisetzung von d4TMP **8** schließen. Mit Hilfe von tritiummarkierten *cycloSal*-Nucleotiden wurde die Freisetzung des Nucleosidmonophosphates bewiesen.^{20,54} Ferner wurde mit dem *cycloSal*-Konzept erfolgreich der Adenosin-Desaminase (ADA)-Bypass für die Nucleosidanaloga ddA,⁵⁵ d4A⁵⁶ und 2'-F-*ara*-ddA⁵⁷ realisiert. Mit Hilfe des *cycloSal*-Konzeptes konnte sogar das inaktive Nucleosidanaloga 2'-F-*ribo*-ddA in eine *anti*-HIV aktive Verbindung überführt werden.⁵⁸

2.5 AZT **1** als *anti*-HIV-Wirkstoff

Die Gabe von AZT **1** an HIV positive Patienten über einen längeren Zeitraum führt zu einer eingeschränkten Aktivität der Thymidinkinase und damit zur Resistenz gegenüber dem Wirkstoff.⁵⁹ Daher lag es nahe, Pro-Nucleotid-Konzepte auf AZT **1** anzuwenden. Neben anderen konnte dies für das *cycloSal*-Konzept verwirklicht werden.²¹ Dabei wurde eine selektive Freisetzung von AZTMP **15** aus den Pro-Nucleotiden nach dem im vorigen Kapitel 2.4 (S. 8) beschriebenen Mechanismus beobachtet. Die antivirale Aktivität der *cycloSal*-Phosphatdiester entsprach der von AZT **1**. Es wurde darüber hinaus ein Verlust der antiviralen Aktivität in Thymidinkinase-defizienten CEM-Lymphozytenzellen beobachtet, obwohl AZTMP **15** intrazellulär freigesetzt wurde. Ein Grund für das Versagen wurde in dem speziellen Metabolismus von AZT **1** gefunden (Abbildung 9).⁵⁴

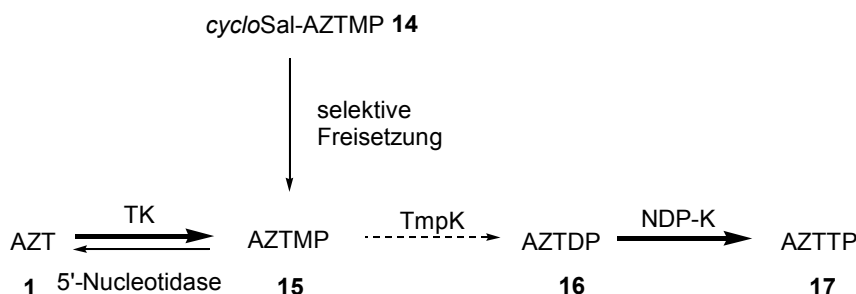


Abbildung 9: Metabolismus von AZT und *cycloSal*-AZTMP in CEM/0-Zellen

AZT **1** ist ein gutes Substrat für die zelluläre Thymidinkinase und wird von dieser schnell in das Monophosphat **15** überführt. Dieses ist jedoch ein schlechtes Substrat für die

nachfolgende Thymidylatkinase (TpmK).^{60,61} Daraus resultiert eine langsame Bildung des Diphosphates **16** sowie eine intrazelluläre Akkumulation von AZTMP **15**. AZTDP **16** wird von Nucleosiddiphosphatkinasen rasch in den aktiven Metaboliten AZTTP **17** überführt, der jedoch intrazellulär nur in geringen Dosen vorhanden ist.⁶² Die Akkumulation von AZTMP **15** legt den Schluss nahe, dass der Anabolismus von AZT **1** zu AZTMP **15** durch cytosolische TK deutlich schneller verläuft als der Katabolismus von AZTMP **15** zu AZT **1** durch 5'-Nucleotidasen.⁵⁴

Der Versuch, die schlechte Aktivierung von AZT **1** durch Verabreichung höherer Dosen auszugleichen, führte ebenfalls nicht zu einer höheren intrazellulären AZTTP-Konzentration. Kinetische Daten, die aus Untersuchungen mit *S. cerevisiae*-Thymidylatkinase (Hefe-Thymidylatkinase) gewonnen wurden, belegen, dass AZTMP **15** durch Bindung auf der Phosphoryldonorseite des Enzyms dessen Kinaseaktivität inhibiert.⁶³ Dadurch wird ebenfalls die dTTP-Synthese, die für den DNA-Aufbau entscheidend ist, eingeschränkt. Dies könnte neben der Reduktion von AZT **1** in das cytotoxische 3'-Aminothymidin⁶⁴ ein möglicher Grund für die Toxizität von AZT **1** und die damit verbundenen ernsthaften Nebenwirkungen, wie eine Störung der Reifung von Blutstammzellen, besonders im späten Stadium der Krankheit, sein.⁶⁵

Die Limitierung im Metabolismus zeigt auch, warum die antivirale Aktivität durch *cycloSal*-AZTMP-Derivate **14** nicht verbessert werden konnte. Zwar setzen diese selektiv intrazellulär AZTMP **15** frei, jedoch wird der limitierende Schritt im Metabolismus nicht umgangen. Nach der Freisetzung vom AZTMP **15** in TK⁻ Zellen, wird dieses durch die TpmK nur sehr langsam in AZTDP **16** phosphoryliert. Jedoch ist AZTMP **15** ein gutes Substrat für eine 5'-Nucleotidase, die es zu AZT **1** dephosphoryliert.⁵⁴ AZT **1** kann nun auf Grund der nicht vorhandenen Thymidinkinase nicht wieder rephosphoryliert werden und somit auch keine antivirale Aktivität entfalten (Abbildung 10).

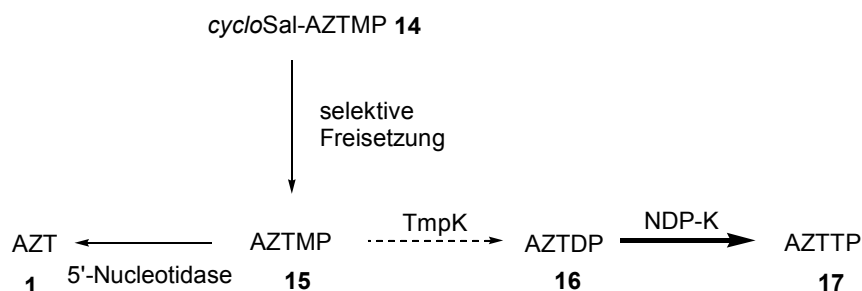


Abbildung 10: Metabolismus von AZT und *cycloSal*-AZTMP in CEM/TK⁻-Zellen

In dieser Hinsicht ist AZT **1** möglicherweise nicht das einzige Nucleosidanalogen, dessen metabolische Aktivierung auf der Stufe der Thymidylatkinase gehemmt ist. Die Mehrzahl von Nucleosidanaloga wurde bislang noch nicht eingehend hinsichtlich ihres exakten Metabolismus untersucht.

2.6 Die Thymidylatkinase

Für den intrazellulären Anabolismus von Nucleosidanaloga kommt dem Verständnis der Thymidylatkinasereaktion eine besondere Bedeutung zu. Nachfolgend sollen einige kinetische und strukturelle Eigenschaften der Thymidylatkinase erläutert werden. Die Thymidylatkinase (TdpK) katalysiert die Phosphorylierung von 2'-Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) zu 2'-Desoxythymidindiphosphat (dTDP) mit Magnesium-Adenosintriphosphat (MgATP) als bevorzugtem Phosphoryldonor (Abbildung 11).⁶⁶

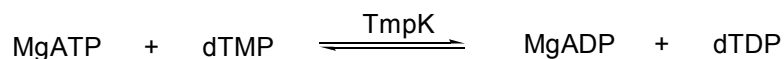


Abbildung 11: TdpK katalysiert den reversiblen Phosphorylgruppentransfer zwischen MgATP und dTDP

Für die Adenylatkinase (Myokinase, AmpK) wurde ein Substratmechanismus abgeleitet^{67,68}, der als *random bi-bi* Mechanismus bezeichnet wird (Abbildung 12). Das Enzym muss zwei Bindungsstellen besitzen, weil zwei Substrate gleichzeitig gebunden sind. Die Bindung und Freisetzung der Substrate bzw. Produkte unterliegt keiner bestimmten Reihenfolge. Sind beide Substrate gebunden, so wird die Phosphorylgruppe direkt zwischen den Nucleotiden übertragen. Ein Phosphorenzymintermediat tritt auf Grund der beobachteten stereochemischen Inversion (WALDEN'SCHE Umkehr) nicht auf.⁶⁹

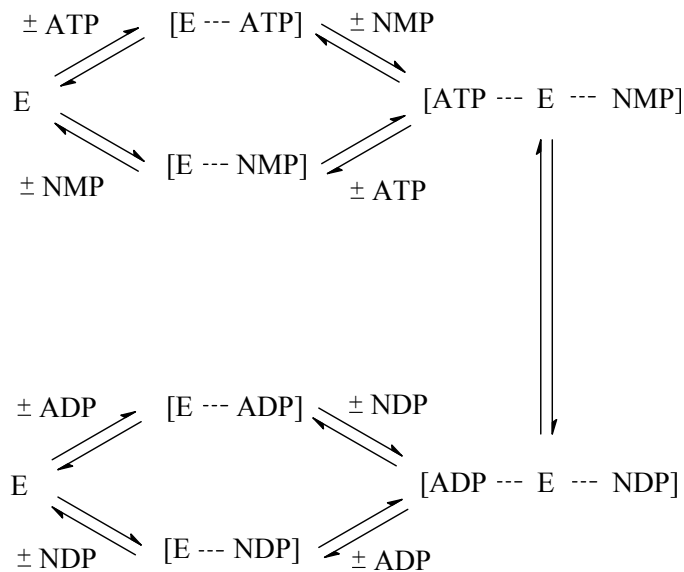


Abbildung 12: Schematische Darstellung des *random bi-bi*-Mechanismus für ein Enzym E: ATP bzw. ADP und das NMP bzw. NDP binden in beliebiger Reihenfolge an die entsprechenden Bindungsstellen und werden auch in beliebiger Reihenfolge wieder freigesetzt.

Der Thymidylatkinasereaktion kommt in der menschlichen Zelle eine besondere Bedeutung zu. Dieses Enzym ist an der Verbindungsstelle der beiden Synthesewege für 2'-Desoxythymidintriphosphat lokalisiert. Die Ausgangspunkte für diese Synthesewege sind 2'-Desoxyuridinmonophosphat (*de novo*) oder 2'-Desoxythymidin (*salvage*). Das erste gemeinsame Intermediat ist dTMP. TmpK ist somit essentiell für die DNA-Synthese.⁷⁰ Die Tertiärstruktur der Thymidylatkinase besteht aus fünf parallelen β -Faltblättern, die eine Art Höhle bilden, die wiederum von α -Helices umgeben ist. Das Nucleotid wird in einer Tasche gebunden, so dass die Nucleobase vollständig von Aminosäuren des Enzyms umgeben ist. Die Bindungsstelle des Phosphoryldonors liegt in einer Schleife der β -Faltblattregion, die auch als P-Loop bezeichnet wird. Sie besteht aus einer Aminosäuresequenz, die häufig in ATP- und GTP-bindenden Proteinen anzutreffen ist.⁷¹ Die Bindung der Substrate führt zu Konformationsänderungen der Thymidylatkinase,⁷² bei denen sich die Aminosäuren aus der „Lid“-Region wie ein Deckel über das Triphosphat legen. Hierbei werden katalytisch wirksame Reste in das aktive Zentrum geschoben und der Phosphoryltransfer ermöglicht.⁷³ Durch diesen, als *induced fit* bezeichneten, Mechanismus wird zugleich die Hydrolyse des Phosphoryldonors verhindert.⁷⁴ Sind keine Substrate gebunden, so ist das Enzym inaktiv und man spricht von der offenen Konformation. Durch Bindung der Substrate wird das Enzym aktiv und geht in die geschlossene Konformation über, aus der heraus der Phosphoryltransfer erfolgt.⁷⁵

Die Bindungseigenschaften eines Substrats an ein Enzym lassen sich durch die Bestimmung der MICHAELIS-Konstante K_M in *steady-state* Enzymkinetiken ermitteln. Sie ist als diejenige Substratkonzentration definiert, bei der genau die Hälfte der Bindungsstellen des Enzyms mit Substrat besetzt sind. Ein hoher Wert für K_M bedeutet daher, dass die untersuchte Verbindung kein gutes Substrat für das Enzym ist. Ein niedriger Wert hingegen weist auf gute Bindungseigenschaften hin.⁶ Die K_M -Werte für AZTMP **15** und dTMP im ternären Komplex mit *S. cerevisiae*-TmpK sind nahezu gleich (6 μM und 9 μM). Die schlechte Aktivierung von AZTMP **15** ist somit nicht mit schlechten Bindungseigenschaften des Analogons an das Enzym zu erklären. Sie ist vielmehr mit einer Störung des katalytischen Mechanismus bei der Phosphorylgruppenübertragung von ATP auf AZTMP **15** in Einklang zu bringen.⁶³

Die kristallographische Analyse eines Komplexes aus humaner Thymidylatkinase, AZTMP **15** sowie einem nicht hydrolysierbaren ATP-Analogon lieferte die strukturelle Erklärung für die gefundenen kinetischen Befunde.⁷⁶ In diesem Komplex ist die P-Loop-Region aufgrund einer starken Wechselwirkung zwischen dem Aspartat-14 der P-Loop und der 3'-Azidgruppe um 50 pm gegenüber ihrer Position im Komplex mit dTMP verschoben (Abbildung 13).

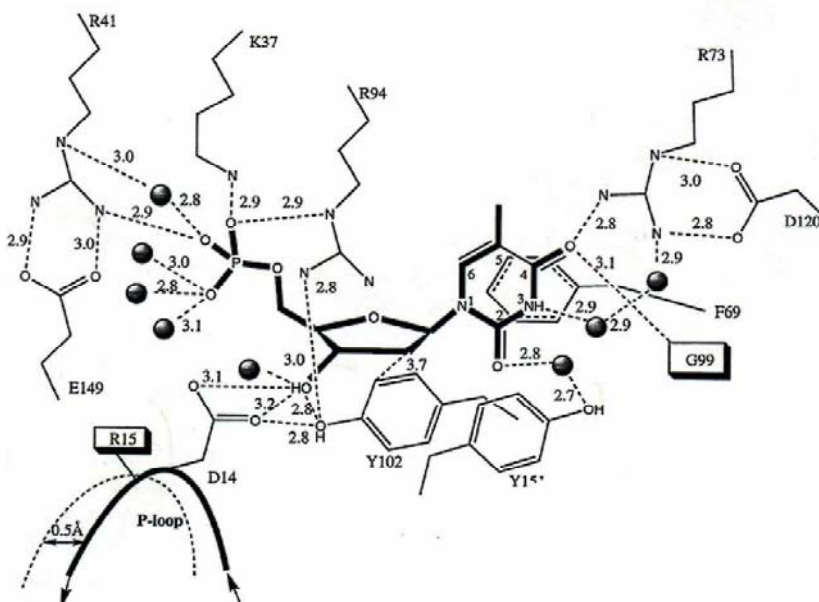


Abbildung 13: Aktives Zentrum der TmpK mit AZTMP bzw. dTMP als Substrat

Diese Verschiebung erschwert den strukturellen Übergang von der offenen in die geschlossene Konformation, wodurch der Übergangszustand der Phosphorylgruppenübertragung nicht ausreichend stabilisiert wird. Der hiermit verbundene Anstieg der

Aktivierungsenergie ist verantwortlich für die Verringerung der Übertragungsrate.⁷⁷ Als Lösungsansätze bieten sich hier zwei Strategien an. Zunächst ist es möglich, die Thymidylatkinase so zu modifizieren, dass das Enzym AZTMP **15** besser als Substrat akzeptiert. Es konnten bereits Mutantenproteine dargestellt werden, die AZTMP **15** schneller phosphorylieren als das natürliche Substrat dTMP.⁷⁸

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Synthese von AZT-Analoga sowie der korrespondierenden Monophosphate, um deren Substrateigenschaften gegenüber der humanen Thymidylatkinase zu untersuchen. Hieraus könnten Rückschlüsse auf strukturelle Anforderungen eines Nucleotids zur effizienten Phosphorylierung durch TmpK abgeleitet werden.

Hierzu wurden von H. C. MÜLLER bereits einige 3'-modifizierte Nucleotidanaloga synthetisiert, die sich direkt von der Stammverbindung Thymidylat ableiten.^{79,80} Die Substituenten in der 3'-Position wurden dabei nach einer strukturellen sowie elektronischen Verwandtschaft zur Azidgruppe in AZTMP **15** ausgewählt (Abbildung 14).

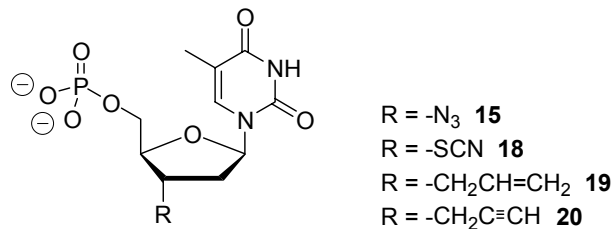


Abbildung 14: Derivate des Thymidylats als potentielle Substrate für die TmpK

Es wurden das Thiocyanat, die Allylgruppe sowie die Propargylgruppe erfolgreich an der 3'-Position eingeführt und die entsprechenden Monophosphate auf ihre Substrateigenschaft gegenüber humaner Thymidylatkinase vom Wildtyp (hsTmpK_{wt}) getestet. Die enzymkinetischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. R. S. GOODY und Dr. J. REINSTEIN am MAX-PLANCK-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Substrateigenschaften einiger Nucleosidmonophosphate gegenüber TmpK (I)

Nucleosidmonophosphat		k_{cat} [s^{-1}]	K_{M} [μM]	$k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}10^{-3}$]
dTMP		0.73 ± 0.05	6 ± 1	122 ± 22
d4TMP	8	0.0757 ± 0.0003	13 ± 1	5.8 ± 0.4
AZTMP	15	0.0122 ± 0.0002	12 ± 3	1.0 ± 0.2
3'-Thiocyanato-dTMP	18	< 0.02	n. d. *	n. d. *
3'-Allyl-dTMP	19	< 0.02	n. d. *	n. d. *
3'-Propargyl-dTMP	20	< 0.02	n. d. *	n. d. *

* n. d.: nicht detektierbar

Die Ergebnisse zeigen, dass für die dargestellten modifizierten Nucleotide **18**, **19** und **20** überraschenderweise nahezu keine Phosphorylierung beobachtet werden kann. Dieser Befund wurde mit der zwitterionischen Struktur der Azidgruppe begründet, die die auftretenden sterischen Repulsionen mit dem Aspartat-14 möglicherweise teilweise kompensiert.

In einem zweiten Ansatz wurde der Versuch unternommen, die strukturelle Verzerrung des Enzyms durch Verwendung eines konformativ nicht fixierten Nucleotids zu minimieren. Hierzu wurden die thyminhaltigen Derivate der *anti*-Herpes Wirkstoffe Ganciclovir und Penciclovir synthetisiert (Abbildung 15). Die acyclische Struktur des Kohlenhydratmimetikums gestattet freie Drehbarkeit an allen Bindungen und somit ein Höchstmaß an Flexibilität. Aus computergestützten Rechnungen konnten für diese Nucleotide gute Substrateigenschaften gegenüber Thymidylatkinase abgeleitet werden.

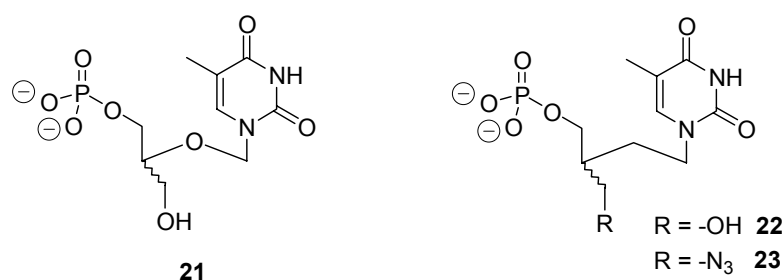


Abbildung 15: acyclische Nucleotide als potentielle Substrate für die TmpK

Eine Zusammenfassung der enzymkinetischen Parameter der acyclischen Nucleotide **21** – **23** zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Substrateigenschaften einiger Nucleosidmonophosphate gegenüber TmpK (II)

Nucleosidmonophosphat		k_{cat} [s^{-1}]	K_{M} [μM]	$k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}\cdot 10^{-3}$]
dTMP		0.73 ± 0.05	6 ± 1	122 ± 22
d4TMP	8	0.0757 ± 0.0003	13 ± 1	5.8 ± 0.4
AZTMP	15	0.0122 ± 0.0002	12 ± 3	1.0 ± 0.2
T-GCVMP	21	≈ 0.008	≈ 1300	≈ 0.006
T-PCVMP	22	≈ 0.0014	≈ 20	≈ 0.07
N_3 -T-PCVMP	23	n. d. *	n. d. *	n. d. *

* n. d.: nicht detektierbar

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass mit abnehmender struktureller Ähnlichkeit der Nucleotidanaloga zum natürlichen Substrat auch die Phosphorylierungsrate sinkt. Entgegen den Erwartungen wurden diese acyclischen Monophosphate jedoch ebenfalls nur unzureichend phosphoryliert. Eine Ursache für den verminderten enzymatischen Umsatz könnte in diesem Zusammenhang der Verlust an Entropie bei der Bindung der Substrate im aktiven Zentrum des Enzyms sein.

Diese ernüchternden Ergebnisse führten zu der Überlegung, ein Kohlenhydratmimetikum mit einer Flexibilität zwischen der des natürlichen Glykons und der einer acyclischen Struktur zu synthetisieren. Hierzu eignen sich carbocyclische Strukturen, in denen der Ringsauerstoff durch eine Methylengruppe ersetzt ist. Carbocyclische Nucleoside, d. h. die Kombination aus einem carbocyclischen Kohlenhydratrest und einer Nucleobase, kommen natürlich in einigen Mikroorganismen vor und zeichnen sich durch z. T. erstaunliche antivirale Eigenschaften aus.^{81,82}

2.7 Carbocyclische Nucleoside

Nucleoside unterliegen nicht nur der anabolen Verstoffwechslung zu den aktiven Triphosphaten, sondern sie sind auch Substrate für bestimmte katabol wirksame Enzyme. Diese als Phosphorylasen bezeichneten Proteine spalten die *N*-glycosidische Bindung zwischen Kohlenhydrat und Nucleobase und setzen somit die Wirksamkeit der verabreichten antiviralen Wirkstoffe herab.⁸³ Um diese Limitierung zu umgehen, wurden viele Derivate der Nucleoside mit Modifikationen am Glycon und der Nucleobase dargestellt. Als besonders

wirksam hat sich dabei der Austausch des Ringsauerstoffs durch eine Methylengruppe herausgestellt. Dies hat jedoch nicht nur Auswirkungen auf die enzymatische und hydrolytische Stabilität sondern auch weitreichenden Einfluß auf Struktur und Reaktivität der carbocyclischen Nucleoside.

Auf Grund des anomeren Effektes und der *gauche*-Wechselwirkungen zwischen Ringsauerstoff und der 3'-Hydroxygruppe bevorzugen die natürlichen Nucleoside zwei Twist-Konformationen (Abbildung 16). In der sogenannten *northern*-Konformation liegt C-3' oberhalb einer Ebene durch C-4'—O—C-1' und C-2' darunter (3T_2), in der *southern*-Konformation liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt (2T_3). Die Energiedifferenz zwischen beiden Konformationen liegt in der Größenordnung von 15 kJ/mol, so dass sich bei Raumtemperatur ein Gleichgewicht einstellt.⁸⁴

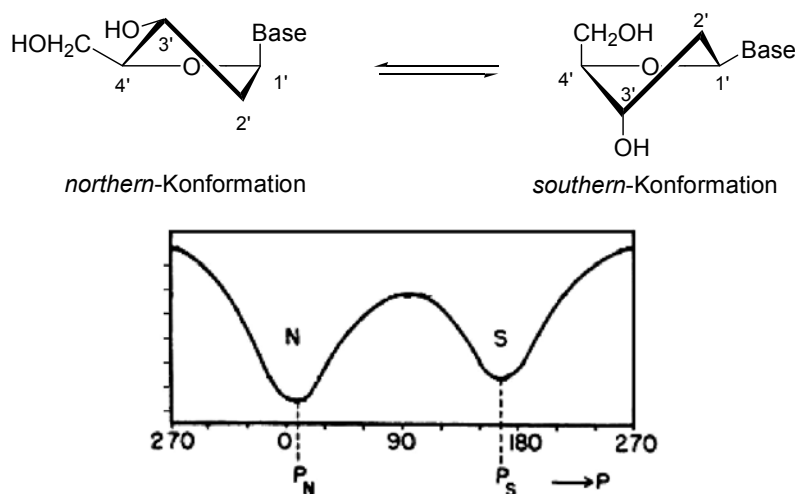


Abbildung 16: Mögliche Konformationen in Pentofuranosyl-Nucleosiden

Carbocyclische Nucleoside hingegen sind formal gesehen Derivate des Cyclopentans. Zur Minimierung seiner Ringspannung nimmt Cyclopentan die typische „Briefumschlag“-Konformation ein, in der ein Kohlenstoffatom etwas weiter aus der Ringebene herausragt.⁸⁵ Diese Faltung ist nicht konformativ fixiert sondern fluktuiert. So kann in einem sich rasch einstellenden Gleichgewicht die Briefumschlagsspitze an jedem der fünf Kohlenstoffpositionen liegen (Abbildung 17). Diese Schwingungsbewegung täuscht eine Rotation des Ringes um seine eigene Achse vor und wird daher auch als Pseudorotation bezeichnet.⁸⁶ Zusätzlich kann der Ring zehn Twist-Konformationen mit C_2 -Symmetrie einnehmen. Die Energiebarriere zwischen den einzelnen Konformationen beträgt nur etwa 0.4 kJ/mol.

Zu Konformationsanalysen an fünfgliedrigen Ringen wurden von D. CREMER und J. A. POPLE genaue Parameter zur Beschreibung der Strukturen eingeführt⁸⁷. Der Pseudorotationswinkel P ($0^\circ - 360^\circ$) gibt dabei an, welches Kohlenstoffatom aus der Ringebene herausragt, die Verdrillung des Ringes wird durch den Torsionswinkel v_{\max} ausgedrückt. Mit Hilfe dieser Parameter lässt sich jede Konformation eines fünfgliedrigen Ringes als Punkt in einem zweidimensionalen Koordinatensystem darstellen.

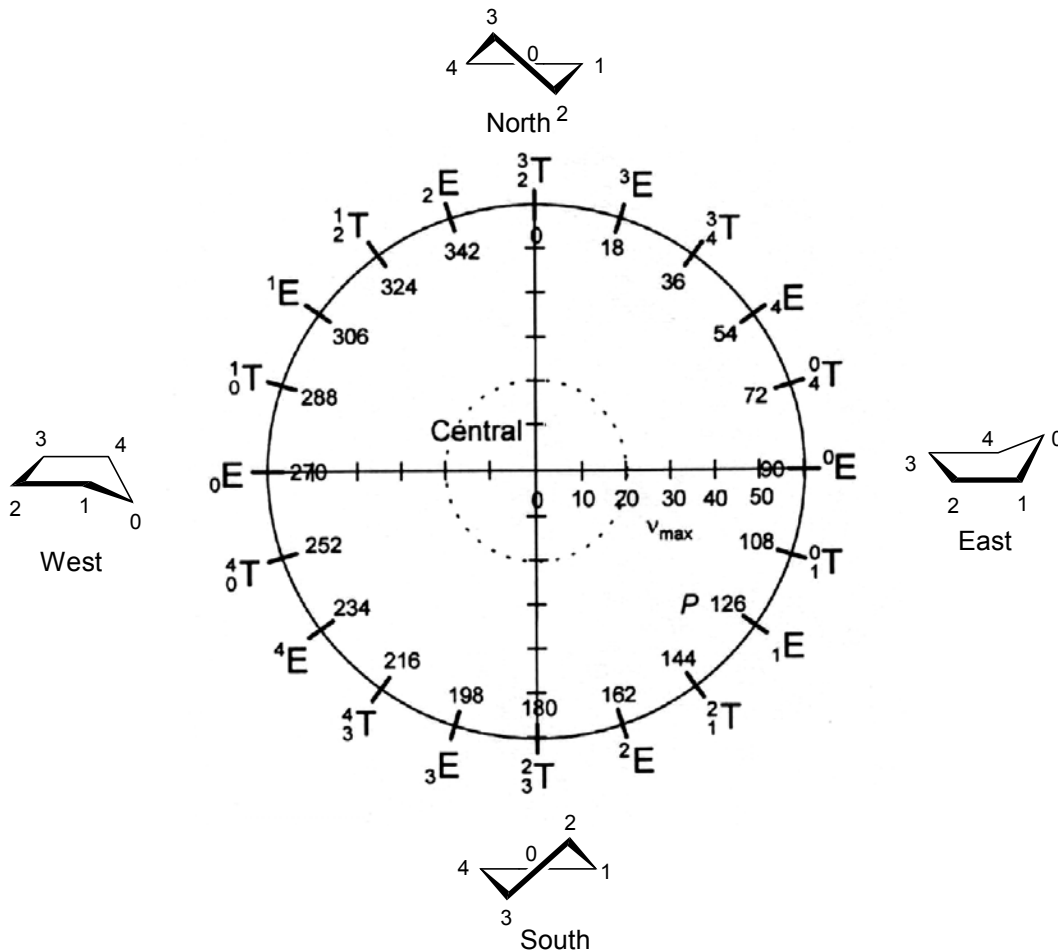


Abbildung 17: Pseudorotationscyclus fünfgliedriger Ringsysteme

In substituierten Cyclopentanen ist die reine Pseudorotation aufgehoben. Die jeweiligen Vorzugskonformationen werden hier stark durch sterische Wechselwirkungen der gebundenen Substituenten untereinander sowie mit dem Ring beeinflusst.⁸⁸ So ist die energetisch günstigste Konformation in monosubstituierten Cyclopentanen diejenige, in der der Substituent die *quasi*-äquatoriale Position am exocyclischen Kohlenstoffatom einnimmt.⁸⁹ In *cis*-1,3-disubstituierten Cyclopentanen nehmen die Substituenten die *quasi*-äquatorialen Positionen seitlich der Umschlagsspitze ein.⁹⁰ Für *trans*-1,2-disubstituierte Ringsysteme hingegen ist eine *Twist*-Konformation, in der beide Substituenten axial stehen, die energetisch günstigste Anordnung⁹¹ (Abbildung 18).

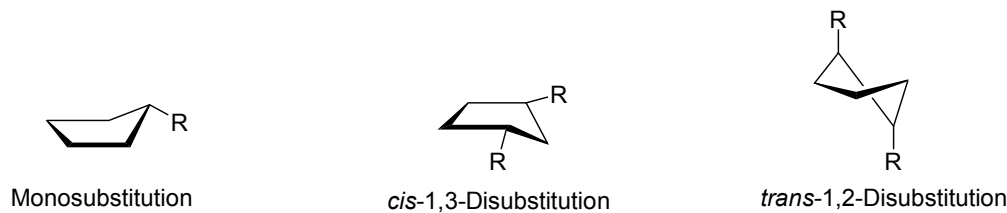
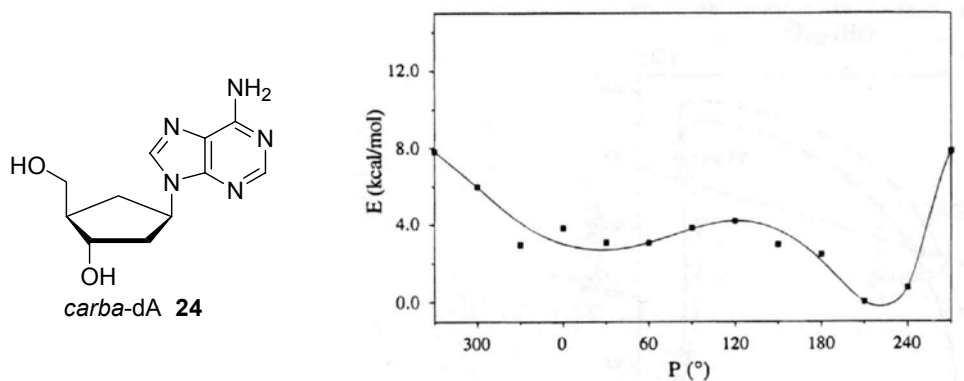
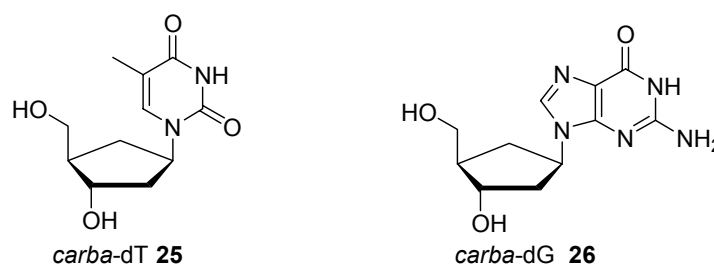


Abbildung 18: Energetisch günstigste Konformationen in substituierten Cyclopentanen

Die Vorzugskonformationen von carbocyclischen Nucleosiden setzen sich aus einer Überlagerung dieser beschriebenen Effekte zusammen. Die Minima der potentiellen Energie erstrecken sich jedoch im Gegensatz zu den Pentofuranosyl Derivaten über einen viel weiteren Pseudorotationsbereich (Abbildung 19). Als Konsequenz wechseln carbocyclische Nucleoside schnell zwischen verschiedenen Konformationen und ändern somit laufend ihre dreidimensionale Struktur.^{92,93,94}

Abbildung 19: Pseudorotationsenergie-Diagramm des *carba*-2'-Desoxyadenosins **24**

Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen (SAR) an nucleosidbindenden Enzymen zeigten, dass die dreidimensionale Struktur des Substrats ausschlaggebend für die Interaktion mit dem jeweiligen Enzym ist.^{95,96} Die Unterschiede zwischen den Konformationen der beiden Ringsysteme führen daher zu einem drastischen Abweichen ihres biologischen Verhaltens. So werden die Carbocyclen in der Regel schlechter umgesetzt als ihre natürlichen Verwandten, andere, wie z. B. *carba*-dT **25** und *carba*-dG **26** (Abbildung 20) weisen sogar ein hohes antivirales Potential auf.⁸¹

Abbildung 20: Strukturen der carbocyclischen Nucleosidanaloga *carba*-dT **25** und *carba*-dG **26**

Zur Reduzierung der Flexibilität des Cyclopentanringes wurden von V. MARQUEZ *et al.* konformativ fixierte Nucleosidderivate synthetisiert, die auf einer Bicyclo[3.1.0]hexan-Einheit aufbauen⁹⁷ (Abbildung 21). Je nach Templat ist es hierbei möglich, das Nucleosidanalogen in eine *northern*-, bzw. *southern*-ähnliche Vorzugskonformation zu zwingen.^{98,99} Bei Inhibitionsuntersuchungen an Reverser Transkriptase zeigte das in der *northern*-Konformation eingefrorene Triphosphat des AZT-Derivats die gleiche biologische Aktivität, wie AZTTP 17. Hingegen war das *southern*-Konformer inaktiv.¹⁰⁰ In diesem Konzept vereinigen sich somit der Grundgedanke eines enzymatisch und chemisch stabilen Nucleosidanalogs mit gesammelten Erkenntnissen aus Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

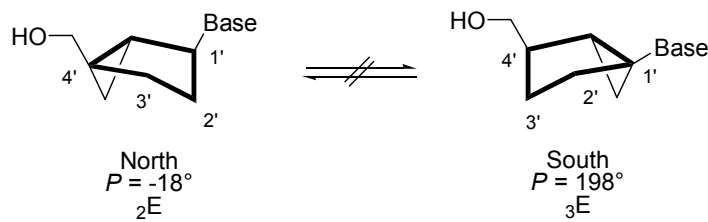


Abbildung 21: Bicyclo[3.1.0]hexan-Einheit zur Stabilisierung einzelner Ringkonformationen

3 AUFGABENSTELLUNG

Der limitierende Schritt in der Bioaktivierung des *anti*-HIV-Wirkstoffes AZT **1** ist die Phosphorylierung des AZT-Monophosphates **15** (AZTMP) zum AZT-Diphosphat **16** (AZTDP), der durch die Thymidylatkinase katalysiert wird (Kap. 2.6, S. 12). Ursache hierfür ist eine Strukturverzerrung des Enzyms, hervorgerufen durch eine Wechselwirkung des Aspartats-14 mit der 3'-Azidgruppe des konformativ starren Substrats AZTMP **15**. Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, ein konformativ flexibles Analogon des AZTMP **15** zu synthetisieren, welches diese abstoßende Wechselwirkung ausgleichen und somit zu einer erhöhten Phosphorylierungsrate führen sollte. Als flexible Kohlenhydratmimetika sind hierfür carbocyclische Systeme bekannt, bei denen der Ringsauerstoff der 2'-Desoxyribose durch eine Methyleneinheit ersetzt ist. Desweiteren sollen die carbocyclischen Nucleotide Substituenten in der 3'-Position tragen, die, analog der von H. C. MÜLLER dargestellten Verbindungen **18** – **20** (Abbildung 14, S. 15), der Azidgruppe in AZTMP **15** eng verwandt oder isoelektronisch zu ihr sind. Aus diesen Anforderungen ergeben sich die folgenden Zielstrukturen:

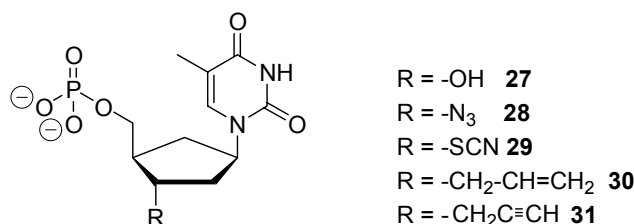


Abbildung 22: Carbocyclische Nucleotide als potentielle Substrate für TmpK

Zur Vergleichbarkeit mit den kinetischen Daten der Nucleotide **15** sowie **18** – **20** soll die Darstellung der carbocyclischen Nucleotidanaloga **27** – **31** enantioselektiv erfolgen. Die enzymkinetischen Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dr. M. KONRAD vom MAX-PLANCK-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen durchgeführt.

Die Nucleotide **27** – **31** sollen durch chemische Hydrolyse der entsprechenden *cyclo*Sal-Phosphattriester dargestellt werden (Kap. 2.4, S. 8). Neben der erwiesenen Fähigkeit zur intrazellulären Freisetzung von Nucleosidmonophosphaten soll hiermit die Eignung des Konzeptes zur Darstellung von Monophosphaten im Labormaßstab näher untersucht werden.

4 RESULTATE UND DISKUSSION

Der eingeschlagene Reaktionsweg zur Darstellung der modifizierten *carba*-Nucleosidmonophosphate lässt sich in vier separate Reaktionssequenzen zerlegen (Abbildung 23):

- Darstellung des carbocyclischen Grundgerüsts,
- Synthese von carbocyclischem 2'-Desoxythymidin **25**,
- Modifizierung des Nucleosids in der 3'-Position und
- Umwandlung der modifizierten Nucleoside in die entsprechenden Nucleotide

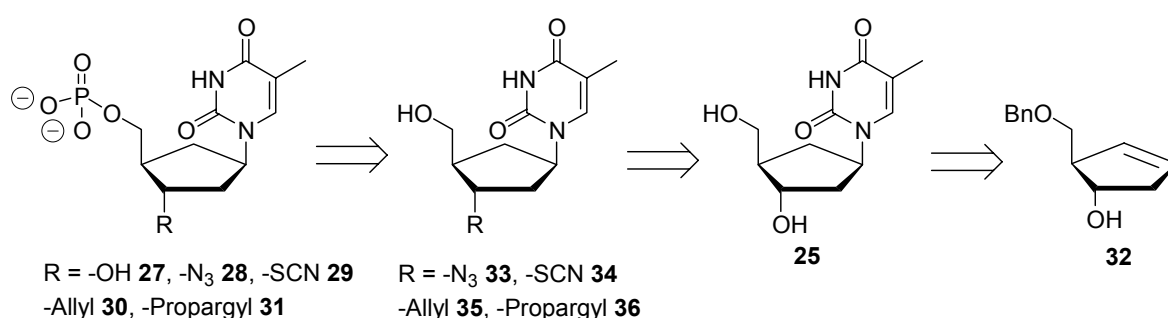


Abbildung 23: Strategie zur Synthese carbocyclischer Nucleotidanaloga

Jeder dieser Unterpunkte wird in einem eigenen Kapitel behandelt. Ein Schwerpunkt ist dabei auf die Optimierung des synthetischen Zugangs zu *carba*-dT **25** gesetzt, da in der Vergangenheit bereits modifizierte Nucleosidmonophosphate aus dem natürlichen 2'-Desoxythymidin erfolgreich dargestellt werden konnten.^{79,80} Carbocyclisches 2'-Desoxythymidin **25** stellt somit eine Schlüsselverbindung dieser Arbeit dar.

4.1 Darstellung des carbocyclischen Grundgerüsts

4.1.1 Synthese

Als Ausgangsverbindung zur Darstellung von enantiomerenreinem *carba*-dT **25** wurde der chirale Alkohol 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **32**^{101,102} gewählt, da hier die benötigte Grundstruktur von 2'-Desoxynucleosiden bereits vorgegeben ist. 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **32** kann nach der Methode von K. BIGGADIKE und A. D. BORTHWICK durch Alkylierung von Cyclopentadienylnatrium mit Benzylchlormethylether **38** zum symmetrischen Dien **39** und anschließender enantioselektiver Hydroborierung mit (-)-Diisopinocampheylboran in einer Eintopfreaktion mit einer Gesamtausbeute von 35 % dargestellt

werden (Abbildung 24).¹⁰³ Infolge der erhöhten Elektronendichte an den terminalen Kohlenstoffatomen des HOMOs im symmetrischen Dien **39** erfolgt die Addition des Borans stereospezifisch an diesen Positionen.

Anfängliche Versuche den Alkohol nach der literaturbeschriebenen Durchführung zu gewinnen, führten jedoch nicht zum Erfolg. Erst nachdem die Synthese dahingehend modifiziert wurde, dass das Reaktionsgemisch nach dem Alkylierungsschritt bis zur Trockene eingengt wurde, um eine möglichst konzentrierte Lösung im Hydroborierungsschritt zu erhalten, konnte das chirale Cyclopentenol **32** in 35 – 45 % Ausbeute isoliert werden.

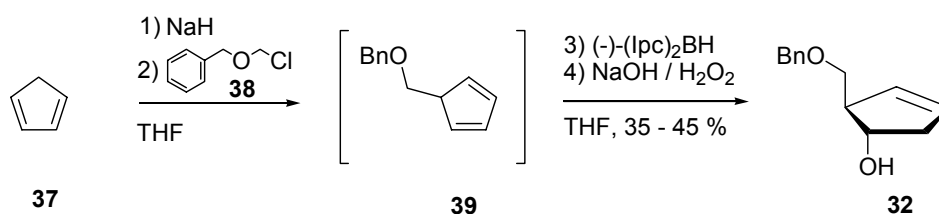


Abbildung 24: Darstellung des carbocyclischen Grundgerüsts **32**

Die Schwankungen in der Ausbeute sind im Wesentlichen auf die chromatographische Aufarbeitung des Rohproduktes zurückzuführen. Die nicht vollständige Umsetzung des symmetrischen Diens **39** im Hydroborierungsschritt führt nach der oxidativen Aufarbeitung zu einem großen Überschuss an Isopinocampheol, das aus der Hydroborierung von α -Pinen resultiert. Das gewünschte Produkt **32** und Isopinocampheol zeigen jedoch ein sehr ähnliches chromatographisches Laufverhalten, so dass es zur Bildung von Mischfraktionen kommt, die erneut chromatographiert werden müssen.

Um zu überprüfen, in welchem Verhältnis die beiden Enantiomere von **32** bei dem enantioselektiven Hydroborierungsschritt entstanden sind, wurde im Folgenden eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (e. e. = enantiomeric excess) unter Zuhilfenahme der enantioselektiven Gaschromatographie durchgeführt.

4.1.2 Analytik

In der Naturstoffanalytik hat sich die Verwendung von chiralen stationären Phasen als leistungsstarke Methode zur gaschromatographischen Trennung und Identifizierung von Enantiomeren etabliert.¹⁰⁴ Auf Grund diastereomerer Wechselwirkungen mit dem chiralen Trennmateriale werden beide Enantiomere verschieden stark adsorbiert und zeigen daher

unterschiedliche Retentionszeiten. Als besonders effektiv hat sich hierbei der Einsatz von modifizierten Cyclodextrinen erwiesen.¹⁰⁵ Cyclodextrine entstehen durch enzymatischen Abbau von Stärke und enthalten cyclisch α -(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Glucoseeinheiten mit zylindrischen, chiralen Hohlräumen (Abbildung 25).

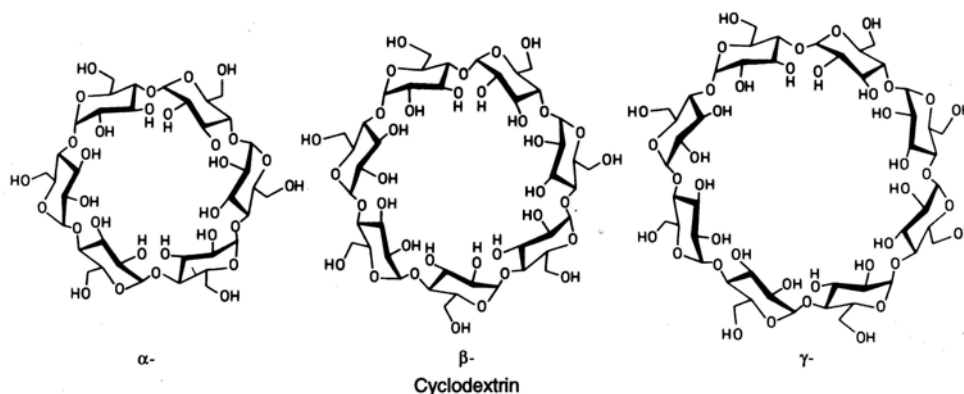


Abbildung 25: Strukturen der Cyclodextrine

Um den Enantiomerenüberschuss der gewünschten D-(+)-Form des 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **32** zu untersuchen, sollten als Referenzsubstanzen das Enantiomerenpaar (+)-**32** und (-)-**32** (Abbildung 26) synthetisiert werden.

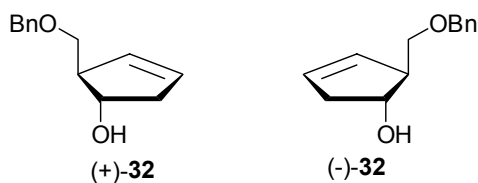


Abbildung 26: Enantiomerenpaar des 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols **32**

Hierzu wurde die Eintopfreaktion analog der enantioselektiven Synthese wiederholt (Kap. 4.1.1, S. 23). Als Hydroborierungsreagenz wurde lediglich auf (-)-Diisopinocampheylboran verzichtet und statt dessen die achirale Boran-THF-Komplexlösung direkt zur Reduktion verwendet.

Auf Grund des bei freien Hydroxyfunktionen auftretenden Tailings wurden die zu untersuchenden Verbindungen in ihre Trifluoressigsäureester überführt und an einer *tert*-Butyldimethylsilyl-modifizierten β -Cyclodextrinsäule gaschromatographisch aufgetrennt. Die

Trennleistung dieses Systems kann durch die Verwendung der Trifluoressigsäureester oft-
mal deutlich erhöht werden.¹⁰⁶ Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch einen FI-Detektor.

Bei der gaschromatographischen Untersuchung des achiral synthetisierten Produkts wurden,
wie erwartet, zwei Peaks beobachtet, deren Retentionszeiten bei $t = 20.3$ min und $t = 20.9$
Minuten lagen. Allerdings ergab die Koinjektion des enantioselektiv hergestellten Alkohols
(+)-**32** nicht den erwarteten Anstieg eines der beiden Peaks, sondern es wurde ein dritter Peak
bei $t = 18.1$ Minuten beobachtet (Abbildung 27).

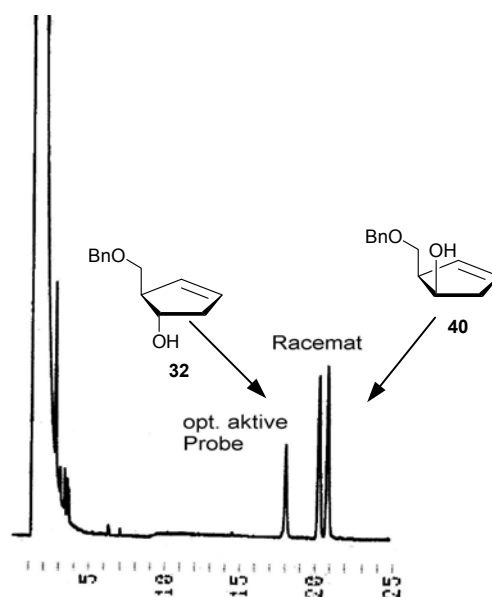


Abbildung 27: Gaschromatogramm des Reaktionsproduktes der Hydroborierung von **39** mit Boran-
THF-Komplex-Lösung und Koinjektion des chiralen Cyclopentenols **32**

Ein derartiger Befund deutete an, dass bei der Synthese der Referenzsubstanzen nicht die
Verbindungen (+)-**32** und (-)-**32** dargestellt wurden. Es konnte vielmehr gezeigt werden, dass
unter den gewählten Reaktionsbedingungen der racemische Alkohol (+/-)-**40** nicht mit
erythro-, sondern mit *threo*-Konfiguration dargestellt wurde (Abbildung 28).

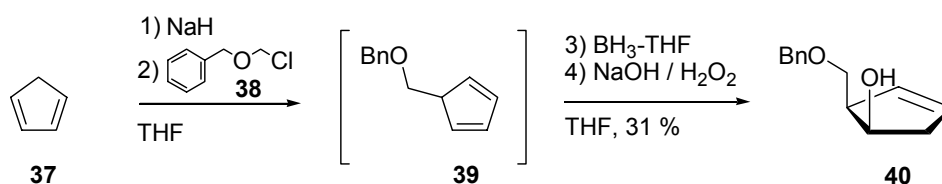


Abbildung 28: Versuch der Darstellung der Referenzsubstanz (+/-)-**32**

Die selektive Bildung des *threo*-Isomers kann möglicherweise auf eine Komplexierung des kleinen Borans durch die Benzyloxygruppe des symmetrischen Diens **39** zurückgeführt werden. Das Hydroborierungsreagenz wird dabei so ausgerichtet, dass der Angriff auf die olefinische Doppelbindung nur von der Seite her erfolgen kann, auf der auch der Ersts substituent lokalisiert ist. Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass die Verwendung der Boran-THF-Komplexlösung die Enantioselektivität der Reaktion zwar aufhob, jedoch kehrte sich die Diastereoselektivität um. Das Racemat ließ sich ebenfalls nicht durch Hydroborierung mit 9-BBN darstellen, da dies in der Kälte zu unreaktiv ist und es bei Temperaturen über 0 °C zu einer Isomerisierung der Doppelbindungen im symmetrischen Dien kommt.

Das Referenzgemisch wurde schließlich direkt durch Verwendung von Disiamylboran im Hydroborierungsschritt sowie indirekt durch Synthese des (–)-Enantiomers von **32** und anschließendem manuellen Mischen beider Spiegelbildisomere dargestellt. Wie aus Abbildung 29 ersichtlich ist, konnte der carbocyclische Precursor **32** in sehr hoher optischer Reinheit (> 97 % e. e.) erhalten werden.

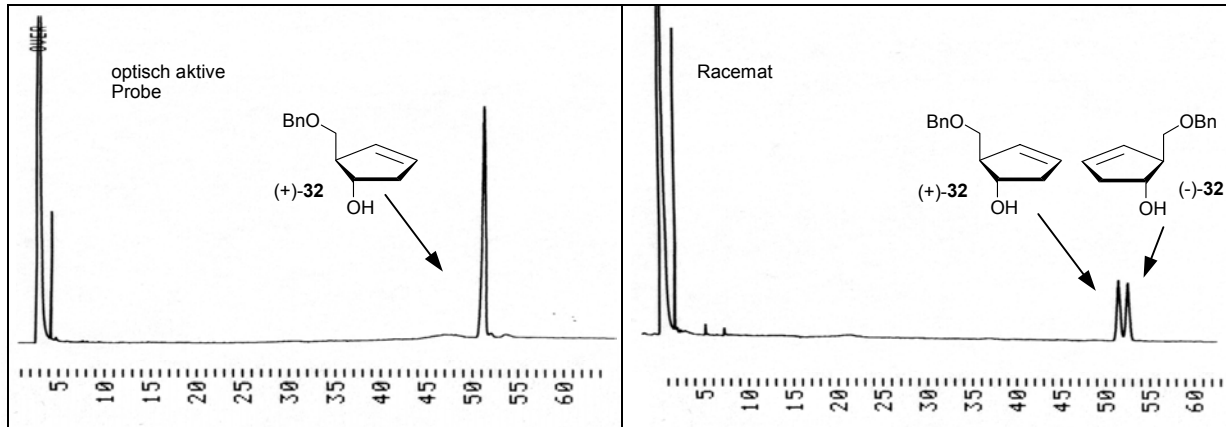


Abbildung 29: Ermittlung des Enantiomerenüberschusses mit Hilfe enantioselektiver GC

4.2 Synthese von *carba*-2'-Desoxythymidin **25**

Carba-2'-Desoxythymidin **25** wurde erstmals 1976 von Y. F. SHEALY *et al.* als racemisches Gemisch synthetisiert.^{107,108} Es zeigte eine beachtliche antivirale Aktivität gegen HSV-1.¹⁰⁹ Spätere enantioselektive Darstellungen zeigten, dass die biologische Wirksamkeit hierbei im Wesentlichen auf das Stereoisomer mit der natürlichen D-Konfiguration zurückzuführen ist.¹¹⁰

In der Vergangenheit sind viele Strategien zur Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden entwickelt worden.^{82,83,111,112} Zum einen sind lineare Synthesen beschrieben, in denen an einer Aminogruppe des Carbocyclus die entsprechende Nucleobase aufgebaut wird.^{113,114} Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass keine Nebenreaktionen auftreten, die zu unerwünschten Isomeren führen. Sie hat jedoch den Nachteil, dass jede gewünschte Nucleobase einzeln synthetisiert werden muss (Abbildung 30).¹¹⁵ Gerade in der Medizinal Chemie ist es jedoch notwendig, schnell eine Vielzahl von Strukturvariationen einführen zu können.

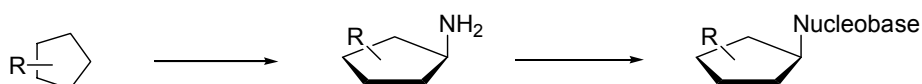


Abbildung 30: Lineare Synthesestrategie für carbocyclische Nucleosidanaloga

Zum anderen wird das Prinzip der konvergenten Synthese verfolgt, bei der die Nucleobase mit einem entsprechend aktivierten Cyclopentanderivat alkyliert wird.^{116,117} Die Vor- und Nachteile dieser Strategie liegen hier genau umgekehrt: Es lassen sich schnell die verschiedensten Nucleosidstrukturen aufbauen. Auf Grund des ambidenten nucleophilen Charakters einiger Nucleobasen kommt es jedoch bei der Alkylierung oft zu Gemischen von Regioisomeren, die anschließend voneinander getrennt werden müssen (Abbildung 31).¹¹⁸ Die Herausforderung des synthetisch arbeitenden Chemikers besteht hierbei darin, die jeweiligen Reaktionsbedingungen so anzupassen, dass selektiv nur das gewünschte Isomer gebildet wird.

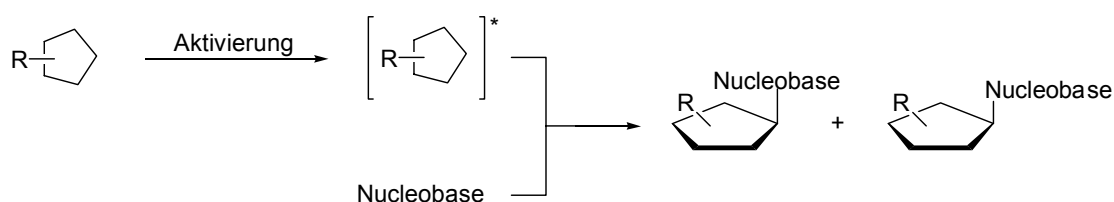


Abbildung 31: konvergente Synthesestrategie zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga

Mit dieser Vorgehensweise lässt sich gezielt die Strukturvielfalt erhöhen und der anfängliche Nachteil kann somit als Chance aufgefasst werden. So zeigen z. B. einige von C. MCGUIGAN *et al.* synthetisierte Derivate von Pyrimidinbasen, die über das *O*-2-Sauerstoffatom alkyliert sind, und nicht wie natürlich über den *N*-1-Stickstoff, interessante antivirale Eigenschaften gegen das humane Cytomegalievirus.^{119,120}

Als reaktive Kupplungspartner von Nucleobasen lassen sich Alkylhalogenide¹²¹ Alkylsulfonsäurederivate^{122,123} sowie Epoxide^{124,125} verwenden. In den letzten Jahren setzten sich jedoch die wirksame *in situ*-Aktivierung von Hydroxygruppen unter MITSUNOBU-Bedingungen^{126,127,128} sowie die Übergangsmetall-katalysierte Kupplung der Basen mit Allyl-acetaten^{129,130,131,132} immer mehr durch.

4.2.1 Darstellung von *carba*-dT **25** durch nucleophile Öffnung eines Epoxids

Um neben Thymidin-Derivaten später auch Zugang zu carbocyclischen Nucleosiden mit anderen Nucleobasen zu erhalten, wurde in dieser Arbeit strikt das Prinzip der konvergenten Synthese verfolgt. Dieses beinhaltet die Darstellug eines aktivierten Carbocyclus, der zur direkten Alkylierung der jeweiligen Nucleobase verwendet werden kann. Aus der Literatur ist die Überführung des Enols **32** in das chirale Epoxid **41** bekannt.¹³³ Es wurde in der Vergangenheit genutzt, um die verschiedensten carbocyclischen Nucleosid- und Kohlenhydratstrukturen aufzubauen (Abbildung 32).^{134,135}

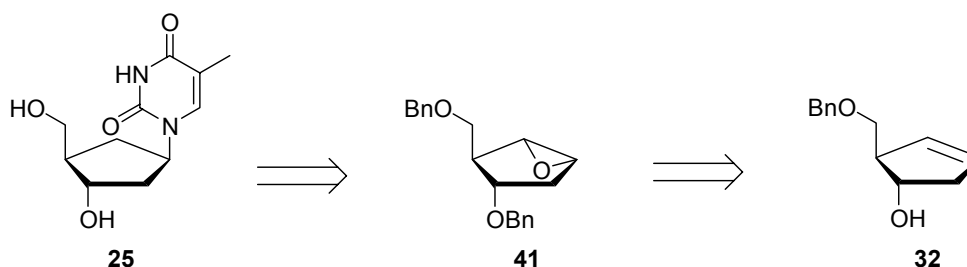


Abbildung 32: Retrosynthetische Zerlegung der *carba*-dT **25** Synthese

Zur regioselektiven Epoxidierung von **32** wird von der Tatsache ausgegangen, dass sich cyclische Olefine mit einer Hydroxygruppe in der Homoallylposition durch Alkylhydroperoxide in Gegenwart von Metallen der V- und VI-Nebengruppe unter relativ milden Bedingungen *cis*-epoxidieren lassen.¹³⁶ Zur Darstellung des 2-Benzyloxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]-hexan-3-ols **42** wurde der chirale Alkohol **32** mit einer katalytischen Mengen an Hexacarbonylmolybdän versetzt und mit *tert*-Butylhydroperoxid oxidiert. Das chirale Epoxid **42** konnte so in 85 %iger Ausbeute erhalten werden (Abbildung 33). Abschließende Blockierung der freien Hydroxyfunktion durch Deprotonierung und folgende Alkylierung mit dem System Benzylbromid / Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) lieferte das gewünschte Epoxid **41** in 86 % Ausbeute. Das TBAI hat die Funktion, das Benzylbromid intermediär in das reaktivere Benzyljodid zu überführen.¹³⁷

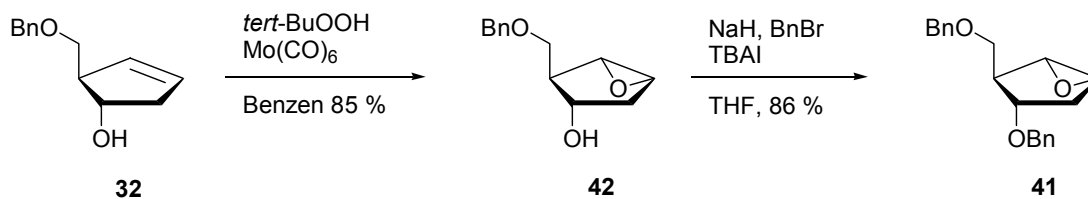


Abbildung 33: Aktivierung des Cyclopentenols **32** durch regioselektive Epoxidierung

Die weitere nucleophile Öffnung des Epoxids **41** mit der Nucleobase stellte den Schlüsselschritt der Reaktionsfolge dar. Um die Nucleophilie des Heterocyclus zu erhöhen, werden in der Regel die Alkalisalze der Basen zur Kupplung eingesetzt. Neben dem gewünschten *N*-1-Produkt kommt es hierbei auch zur Bildung des *N*-3-Isomers, sowie zu *N*-1,3-dialkylierten Verbindungen (Abbildung 34).¹³⁸ Das Verhältnis der Produkte zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Gegenion und vom verwendeten Lösemittel. Die Trennung der beiden monoalkylierten Regioisomere hat sich in vielen Fällen als außerordentlich schwierig erwiesen^{79,139}.

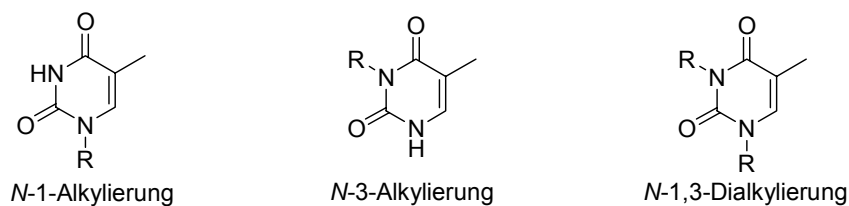


Abbildung 34: Alkylierungsprodukte des Thymins

Zur Kupplung des Epoxids **41** mit der Nucleobase wurden zuerst die Natrium- oder Lithiumsalze des Thymins *in situ* durch Deprotonierung des Heterocyclus mit Natriumhydrid bzw. Lithiumhydrid in wasserfreiem DMF dargestellt. Diese zeigen nur in stark polaren organischen Lösemitteln wie DMF oder DMSO eine hinreichend gute Löslichkeit, um für nucleophile Substitutionsreaktionen zur Verfügung zu stehen. Anschließend erfolgte die Alkylierung der Base im gleichen Lösemittel bei einer Temperatur von 140 °C und einer Reaktionszeit von 24 Stunden (Abbildung 35).

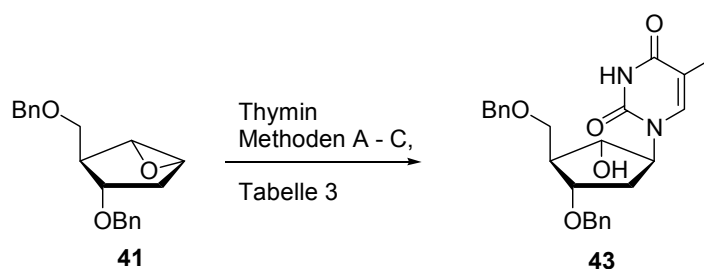


Abbildung 35: Nucleophile Öffnung des Epoxids **41** mit Nucleobasen

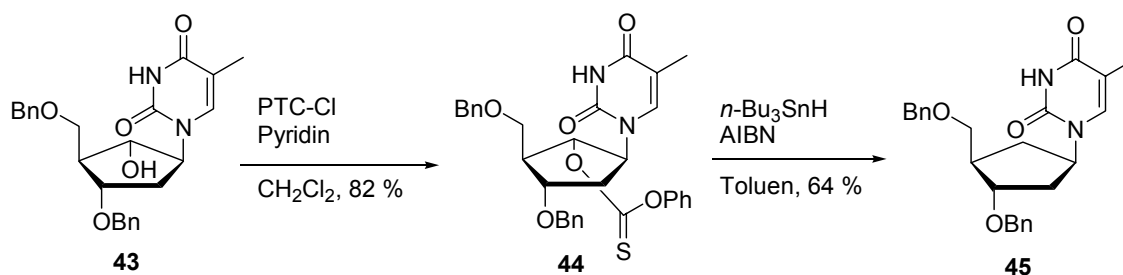
In beiden Fällen wurde kein *N*-3-alkyliertes Produkt gefunden, mit dem Natriumsalz wurde hingegen mehr *N*-1,3-dialkyliertes Produkt gebildet. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Kupplungsreaktionen

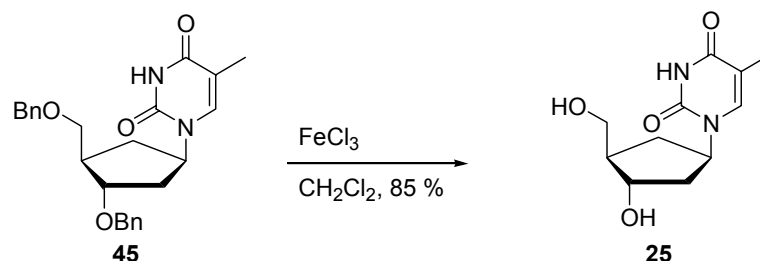
Methode	Base	Lösemittel	Temperatur	Ausbeute <i>N</i> -1	Ausbeute <i>N</i> -1,3
A	NaH	DMF	140 °C	42 %	35 %
B	LiH	DMF	140 °C	40 %	21 %
C	AlEt ₃	THF	RT	45 %	19 %

H. KAPPELLER *et al.* berichteten, dass sich Nucleobasen unter sehr milden Bedingungen mit Epoxiden unter Verwendung ihrer Aluminiumsalze alkylieren lassen.¹⁴⁰ Hierzu wurde eine äquimolare Menge an Triethylaluminium zu einer Suspension von Thymin in THF getropft, wobei sich das gallertartige Diethylaluminiumsalz der Base unter Ethan Entwicklung bildete. Dieses wurde dann bei Raumtemperatur unter Ultraschalleinwirkung mit dem Epoxid **41** umgesetzt. Die guten Ausbeuten von KAPPELLER *et al.* konnten dabei jedoch nicht reproduziert werden. Vermutlich ist der relativ hohe Anteil an dialkyliertem Produkt in jedem der einzelnen Experimente auf die verbesserte Löslichkeit des monoalkylierten Produkts, im Gegensatz zum unsubstituierten Basensalz, zurückzuführen.

Aus der Öffnung des Epoxids in **41** resultierte eine neue Hydroxyfunktion an C-6' des Carbocyclus, die anschließend selektiv wieder entfernt werden musste. Für die Darstellung von 2'-Desoxyribonucleosiden aus Ribonucleosiden hat sich die unter radikalischen Bedingungen ablaufende BARTON-Desoxygenierung bewährt.^{141,142} Hierzu wurde die freie Hydroxygruppe in **43** mit Phenoxythiocarbonylchlorid (PTC-Cl) in das entsprechende Thiocarbonat **44** überführt (Abbildung 36) und anschließend mit Tributylzinnhydrid als Wasserstoffquelle in entgastem Toluol radikalisch substituiert. Als Radikalbildner wurde α,α' -Azoisobutyronitril (AIBN) zugesetzt.

Abbildung 36: BARTON-Desoxygenierung des Nucleosidanalogons **43**

Nach abschließender Debenzylierung unter LEWIS-sauren Bedingungen mit wasserfreiem Eisen(III)-chlorid in Dichlormethan¹⁴³ (Abbildung 37) konnte das gewünschte Zielmolekül *carba*-dT **25** in einer Gesamtausbeute von 13 % über sechs Reaktionsschritte aus 2-Benzylloxymethylcyclopent-3-enol **32** isoliert werden. Die gewählte Methode zur Debenzylierung ist dabei nur für kleinere Mengen geeignet, da bei der hydrolytischen Aufarbeitung große Mengen an gallertartigen Eisenoxidhydraten entstehen, die zu Mitfällungen und Produkteinschlüssen führen.

Abbildung 37: Debenzylierung von **45** mit Eisen-(III)-chlorid

Der Versuch, die Deblockierung der Hydroxygruppen in **45** durch eine Hydrogenolyse unter Standardbedingungen mit katalytischen Mengen von Palladium auf Aktivkohle durchzuführen, zeigte nach 20 Stunden Reaktionszeit keine Produktbildung. Auch eine Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 50 bar führte nicht zum Erfolg. Vermutlich war das Edukt noch mit minimalen Mengen an schwefelhaltigem Reagenz aus der Vorstufe verunreinigt, die zu einer Vergiftung des Katalysators geführt haben.

Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass dieser Reaktionsweg für eine Synthese von *carba*-dT **25** im Makromaßstab nicht geeignet ist. Die Gesamtausbeute ist hierfür zu niedrig, so dass sehr viel des wertvollen chiralen Cyclopentenols **32** ungenutzt bleibt. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Synthesestrategie über die Öffnung eines Epoxids insgesamt nicht als

effizient zu bezeichnen ist. Das Epoxid wird in einer Synthesestufe eingeführt, die resultierende Hydroxygruppe muss im Anschluss daran jedoch in zwei Syntheseschritten wieder entfernt werden. Hierbei werden zudem toxische Zinnorganyle eingesetzt, deren Verwendung auch aus ökologischen Gründen überdacht werden sollte. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Tributylzinnhydrid in radikalischen Substitutionsreaktionen durch das Reagenz Tris-(trimethylsilyl)silan ersetzt werden kann,¹⁴⁴ dieses ist jedoch um ein Vielfaches teurer und widerspricht somit dem Grundgedanken einer möglichst ökonomischen Reaktionsführung.

4.2.2 Darstellung von *carba*-dT **25** durch nucleophile Substitution

Die Schlussfolgerungen aus dem vorangegangenen Kapitel 4.2.1 führten zu der Überlegung, eine neue Synthesestrategie zu entwickeln, bei der die Kupplung von carbocyclischem Grundgerüst **32** und Nucleobase durch nucleophile Substitution einer entsprechend aktivierten Hydroxyfunktion vorgenommen werden kann (Abbildung 38).¹⁴⁵ Dies hätte den Vorteil, dass durch die Reaktion selbst keine weitere unerwünschte Funktionalität im Cyclopentansystem entsteht. Hierzu ist es jedoch notwendig, die olefinische Doppelbindung in **32** selektiv und in hohen Ausbeuten an der C-4-Position zum entsprechenden Alkohol mit *S*-Konfiguration zu transformieren.

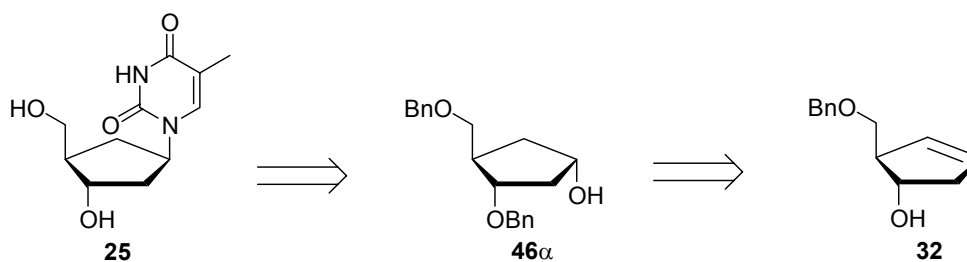
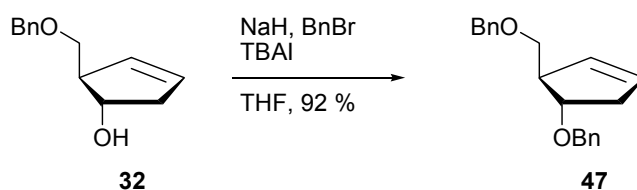


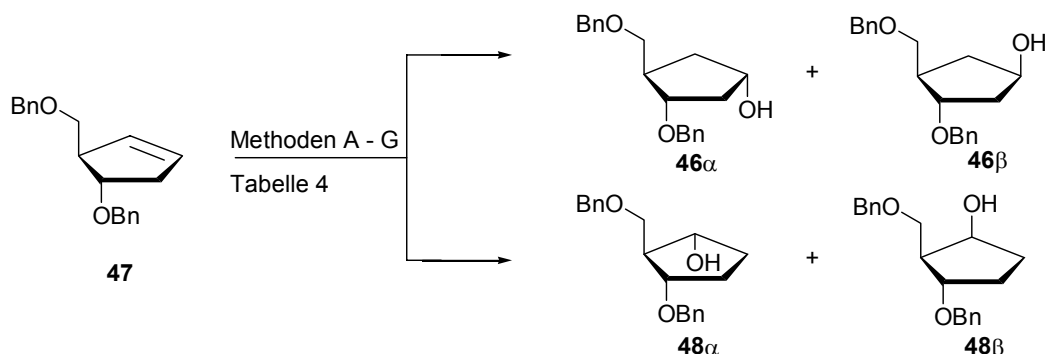
Abbildung 38: Neue Synthesestrategie zur Darstellung von *carba*-dT **25**

4.2.2.1 Aktivierung des Cyclopentenols **32**

Um Nebenreaktionen an der bereits vorhandenen Hydroxygruppe zu unterbinden, muss diese blockiert werden. Sie wurde daher, wie bereits für das Epoxid **42** beschrieben (Kap.: 4.2.1, S. 29), in 92 %iger Ausbeute in einen Benzylether überführt (Abbildung 39). Da die Hydroxymethylgruppe in **47** ebenfalls als Benzylether blockiert ist, können beide Schutzgruppen am Ende der Synthese in einem Schritt entfernt werden.

Abbildung 39: Blockierung der Hydroxygruppe in **32** als Benzylether

Olefine können durch elektrophile Additionsreaktionen wie Oxymercurierungen oder Hydroborierungen leicht in Alkohole umgewandelt werden.¹⁴⁶ Die Regioselektivität wird dabei durch elektronische sowie sterische Faktoren bestimmt. Insgesamt können bei der Hydroxylierung der Doppelbindung im chiralen Cyclopenten **47** vier isomere Cyclopentanolderivate entstehen (Abbildung 40). Primäres Ziel war es hierbei, die Hydroxyfunktion regioselektiv an C-4 des Olefins **47** einzuführen. Zudem sollte eines der möglichen Diastereomere **46 α** und **46 β** mit einem großen Überschuss gebildet werden, um die chromatographische Aufreinigung des Reaktionsgemisches zu vereinfachen. Eine Überführung beider Diastereomere ineinander ist durch eine MITSUNOBU-Reaktion möglich, die selektiv die Konfiguration an sekundären Hydroxygruppen invertiert.¹⁴⁷

Abbildung 40: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Hydroxylierung des Cyclopentens **47**

Als Hydroxylierungsreagenzien kamen sowohl chirale¹⁴⁸ als auch achirale Borane¹⁴⁹ sowie Quecksilber-trifluoracetat¹⁵⁰ für eine Oxymercurierung zum Einsatz. Aus dem ¹³C-Spektrum des chiralen Olefins **47** ist ersichtlich, dass beide Kohlenstoffatome der Doppelbindung nahezu die gleiche chemische Verschiebung aufweisen (C-3: 130.45 ppm; C-4: 130.29 ppm). Dies deutet auf eine ähnliche Elektronendichte an beiden Positionen hin, d. h. die Regioselektivität der Hydroxylierungen wird im Wesentlichen durch sterische Faktoren bestimmt. In den folgenden Testreaktionen zur Regioselektivität der Hydroxylierung wurden jeweils 100 mg des Olefins **47** mit zwei Äquivalenten des entsprechenden Reagenzes

umgesetzt und die Produktverteilung anschließend durch Isolation der Produkte bestimmt. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Hydroxylierungsreaktionen

Method	Reagent	Products	Yield	Product Distribution
A	9-BBN	46β + 48α	96 %	85 % 46β / 15 % 48α
B	(Sia) ₂ BH	46β + 48α	89 %	75 % 46β / 25 % 48α
C	(C ₆ H ₁₁) ₂ BH	46β + 48α	90 %	75 % 46β / 25 % 48α
D	BH ₃ -THF	46β + 48α + 48β	83 %	40 % 46β / 30 % 48α / 30 % 48β
E	(-)-(Ipc) ₂ BH	---	---	---
F	(+)-(Ipc) ₂ BH	48β	42 %	100 % 48β
G	Hg(F ₃ CCOO) ₂	46α + 46β	74 %	50 % 46α / 50 % 46β

Die Ergebnisse aus den Testreaktionen zur Hydroborierung der olefinischen Doppelbindung in **47** konnten zeigen, dass durch keines der untersuchten Reagenzien das gewünschte Cyclopentanol **46 α** erhalten wird. Vielmehr stellen die Alkohole **46 β** sowie **48 α** die Hauptprodukte der Hydroborierungsreaktionen dar. Interessanterweise steigt hierbei der Anteil von **46 β** mit zunehmender Größe und Starrheit des verwendeten Borans. So erfolgt bei Verwendung der Boran-THF-Komplexlösung die Hydroxylierung lediglich zu 40 % an Position C-4. Durch den Einsatz der achiralen und im Vergleich sterisch anspruchsvolleren Hydroborierungsreagenzien Disiamylboran ((Sia)₂BH) und Dicyclohexylboran ((C₆H₁₁)₂BH) steigt der Anteil deutlich auf 75% an. Bei Verwendung des starren Borabicyclononans (9-BBN) erfolgt die Reaktion zu 85 % an der Position C-4 des Olefins **47** und liefert somit unter den achiralen Boranen den besten Isomerenüberschuss. Dieser Trend ist vermutlich auf sterische Wechselwirkungen der Borane mit den Substituenten am Cyclopenten **47** zurückzuführen. Diese scheinen die α -Seite des Moleküls effektiv abzuschirmen, so dass ein Angriff der Borane vornehmlich von der β -Seite her erfolgen kann. Hier ist jedoch die Reaktion an C-4 des Olefins **47** wahrscheinlicher, da so alle Substituenten den größtmöglichen Abstand voneinander haben. Interessanterweise kommt es bei Verwendung des Boran-THF-Komplexes auch zu einer erheblichen Bildung des Cyclopentanol **48 β** . Vermutlich ist dies wiederum auf eine Komplexierung des Borans durch das Sauerstoffatom des Hydroxymethylsubstituenten in **47** zurückzuführen, wie sie zuvor ebenfalls bei der Synthese des racemischen Cyclopentanol **40** beobachtet wurde (Kap. 4.1.2, S. 24).

Im Falle der chiralen Reagenzien (+)- und (-)-Diisopinocampheylboran können die Ergebnisse mit *matched*-, bzw. *mismatched*-Paarbildung interpretiert werden. Das linksdrehende Enantiomer zeigte unter den Testbedingungen keine Reaktion mit dem chiralen Alken **47**, das rechtsdrehende Stereoisomer bildete ausschließlich das Cyclopentanol **48 α** , wenn auch in einer schlechten Gesamtausbeute.

Die Hydratisierung mittels Quecksilber-trifluoracetat erfolgte zu 100 % an der Position C-4 des chiralen Olefins **47**, jedoch ohne eine Bevorzugung für eines der beiden Diastereomere **46 α** und **46 β** . An dieser Stelle sei besonders hervorgehoben, dass die Oxymyrcurierung von allen untersuchten Hydratisierungsvarianten die Einzige war, die zur Bildung des benötigten Cyclopentanol **46 α** führte. Das Gemisch konnte jedoch im Anschluss nur schwer chromatographisch getrennt werden, da beide Isomere annähernd den gleichen R_f -Wert aufweisen und sich stets große Mischfraktionen bildeten.

Die Charakterisierung der Produkte erfolgte über NMR-spektroskopische Methoden. Die Regioselektivität wurde über ^1H - ^1H -COSY-, HMQC- sowie HMBC-Methoden eindeutig zugeordnet. Die jeweilige Orientierung der Hydroxyfunktionen wurde über NOE-Experimente nachgewiesen. Zudem wurde von der Verbindung **48 α** das perbenzylierte Derivat **49** synthetisiert (Abbildung 41).

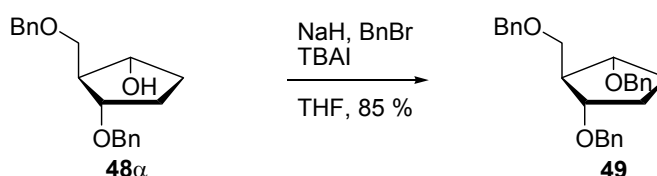


Abbildung 41: Umwandlung des Cyclopentanol **48 α** in die *meso*-Verbindung **49**

Hierbei handelt es sich um eine *meso*-Form, die im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum einen reduzierten Signalsatz aufweist und auch keine optische Aktivität mehr zeigt (Abbildung 42).

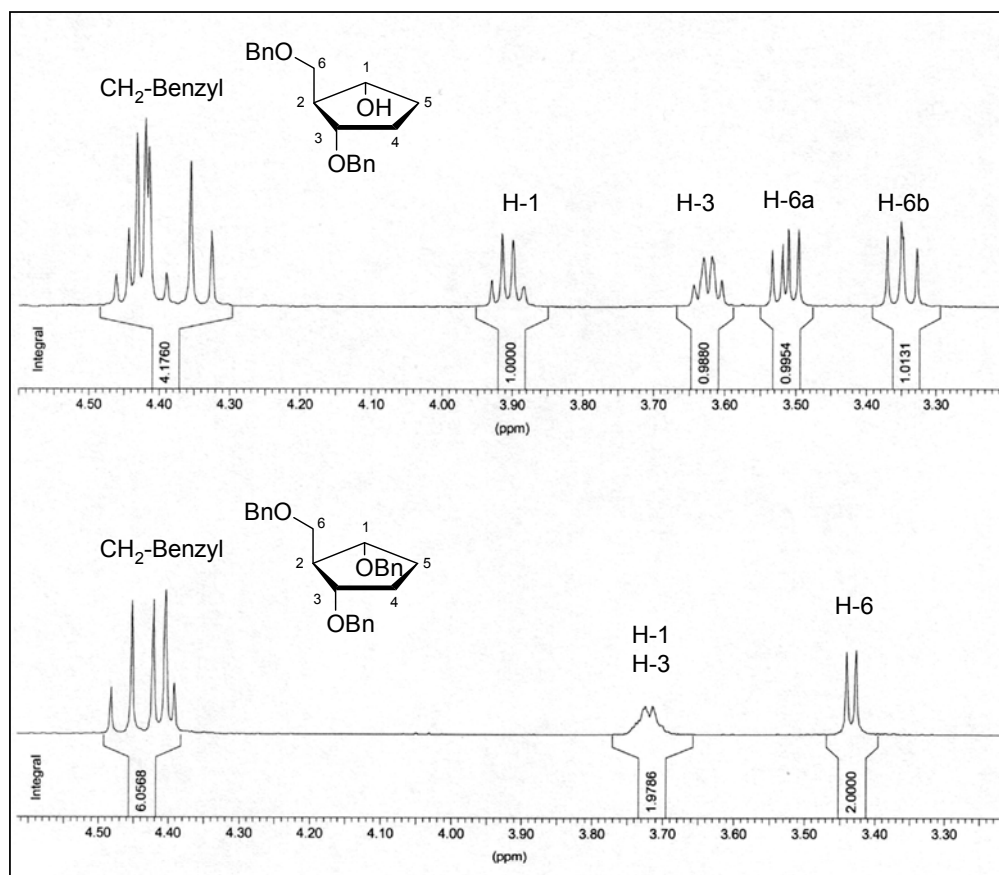


Abbildung 42: Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren bei der Darstellung der *meso*-Verbindung **48**

Aus den durchgeführten Testreaktionen ließ sich ableiten, dass 9-BBN für die Hydroxylierung des Olefins **47** an der C-4-Position den optimalen Reaktionspartner darstellt. Die Reaktion liefert mit hoher chemischer Ausbeute und hohem Überschuss das Cyclopentanol **46β**. Die chromatographische Abtrennung des Isomers **48α** sowie des resultierenden Cyclooctandiols ist ebenfalls gut möglich. Zudem ist es einfach zu handhaben, da eine 0.5 M Lösung in THF käuflich zu erwerben und im Gegensatz zu den übrigen Boranen relativ unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit ist.¹⁵¹ Die Ergebnisse dieser Reaktion sind reproduzierbar, auch wenn sie in größerem Maßstab durchgeführt wird.

Die cyclischen Alkohole **48α** und **48β** stellen ebenfalls interessante Ausgangsverbindungen für die Kupplung mit Nucleobasen zu *iso*-Nucleosiden dar. An ihnen lässt sich der Einfluss der Orientierung der Nucleobase auf die Effektivität der Phosphorylierung der entsprechenden Nucleotide untersuchen. Zudem können die *iso*-Nucleoside selbst auf ihre antivirale Aktivität hin getestet werden. Zur Darstellung der diastereomeren Cyclopentanoole **48α** und **48β** wurde das cyclische Olefin **47** mit dem Boran-THF-Komplex umgesetzt und anschließend im

Alkalischen mit Wasserstoffperoxid oxidiert. Auch in diesem Fall blieben die Ergebnisse aus den Testreaktionen reproduzierbar.

Die bei der Hydroborierung intermediär auftretenden Trialkylborane sind wertvolle Zwischenstufen für die organische Synthese.¹⁵² Sie können leicht unter Retention der Konfiguration in andere funktionelle Gruppen überführt werden, wobei die Oxidation mit Wasserstoffperoxid im Basischen zu den korrespondierenden Alkoholen präparativ am Bedeutsamsten ist. In Abbildung 43 sind weitere Anwendungsbeispiele aufgeführt.

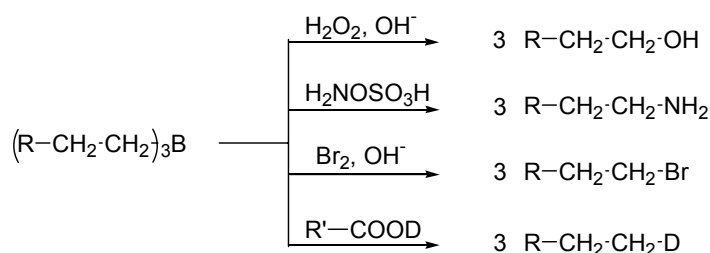


Abbildung 43: Trialkylborane als synthetisch bedeutende Vorstufen

Die Transformation eines Trialkylborans in das entsprechende Amin eröffnet die Möglichkeit, das cyclische Olefin **47** in einen reaktiven Baustein zu überführen, der auch für lineare Synthesestrategien herangezogen werden kann. Hierzu wurde das Alken **47** nach der Hydroborierung mit 9-BBN unter Rückfluss in THF mit Hydroxylamin-*O*-Sulfonsäure zum chiralen Amin **50** umgesetzt (Abbildung 44).¹⁵³ Dieses färbte sich jedoch im Kühlschrank langsam braun und wies im ¹H-NMR deutliche Zersetzungsspuren auf. Zur Lagerung sollte das Amin **50** daher in ein *N*-BOC-geschütztes Derivat überführt werden.¹⁵⁴

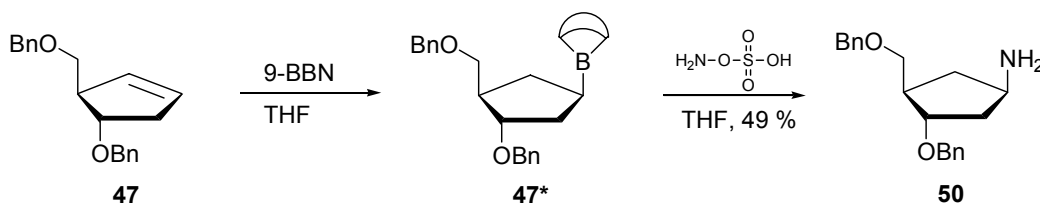


Abbildung 44: Umwandlung des Cyclopentens **47** in einen Baustein zur linearen Synthese von carbocyclischen Nucleosiden durch Hydroborierung

Das Zielmolekül *carba*-dT **25** besitzt an C-1' β -Konfiguration, folglich muss die mit der Nucleobase zu substituierende Hydroxyfunktion am gleichen C-Atom aufgrund der WALDEN'SCHEN Umkehr bei der Substitution α -Konfiguration besitzen. Hierzu wurde das aus der Hydroborierungsreaktion erhaltene Cyclopentanol **46 β** über eine MITSUNOBU-Inversion unter Standardbedingungen in den diastereomeren Alkohol **46 α** überführt (Abbildung 45).¹⁴⁷

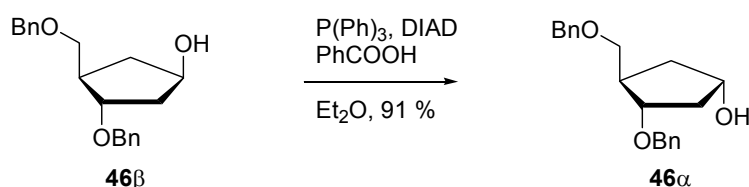


Abbildung 45: Inversion der Hydroxygruppe am Cyclopentanol **46 β** nach MITSUNOBU

Die MITSUNOBU-Reaktion kann als Kondensation eines Alkohols mit einem Nucleophil aufgefasst werden, wobei Triphenylphosphin **51** zu Triphenylphosphinoxid **53** oxidiert und ein Azodicarboxylat **52** zu einem Hydrazinderivat **54** reduziert wird (Abbildung 46). Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass das Nucleophil ein acides Proton ($\text{p}K_{\text{S}} < 12$) im Reaktionsverlauf abspalten kann.^{155,156}

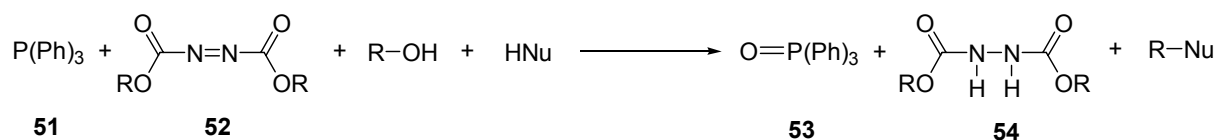


Abbildung 46: Allgemeines Reaktionsschema der Mitsunobu-Reaktion

Im ersten Schritt der Reaktion reagiert Triphenylphosphin **51** mit einem Azodicarboxylat **52** (in der Regel *Diisopropyl*azodicarboxylat, DIAD) zu einem zwitterionischen Addukt **55**, das basisch genug ist, um anschließend das Nucleophil zu deprotonieren (Abbildung 47). Daraufhin greift der Alkohol nucleophil den nun positiv geladenen Phosphor in **56** an, wobei sich das Hydrazinderivat **54** und ein Oxophosphoniumsalz **57** bilden.¹⁵⁷

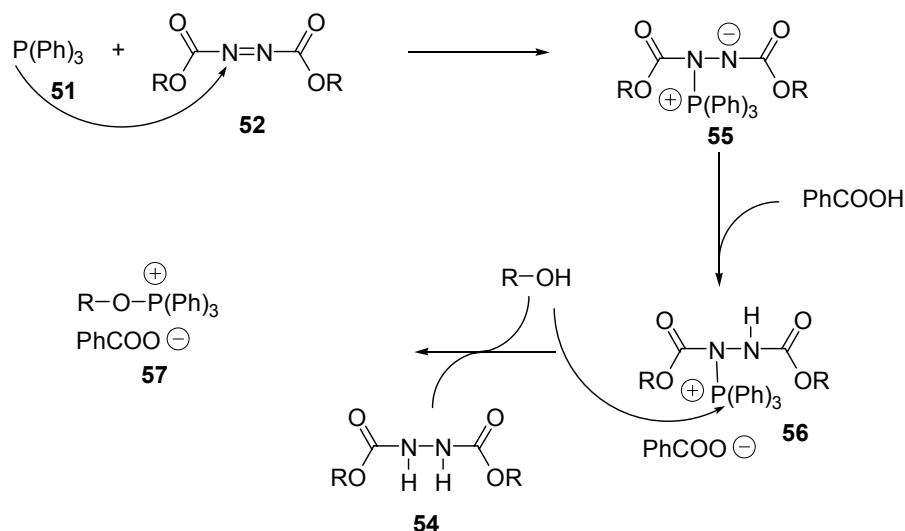


Abbildung 47: Mechanismus der MITSUNOBU-Reaktion

Im letzten Schritt erfolgt die eigentliche nucleophile Substitution unter Inversion der Konfiguration (Abbildung 48). Es resultiert ein Ester **58**, der anschließend unter Retention verseift wird.

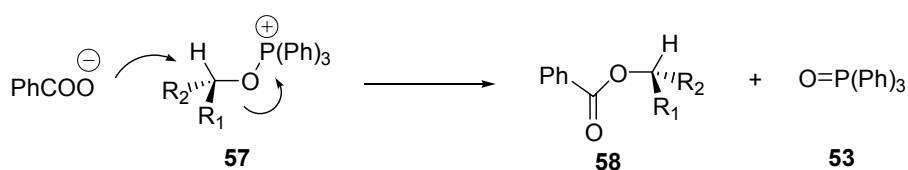


Abbildung 48: WALDEN'SCHE Umkehr bei der MITSUNOBU-Reaktion

Detaillierte mechanistische Untersuchungen zeigen, dass für die verschiedenen Kombinationen von Alkohol, Carbonsäure und Lösungsmittel kein einheitlicher Mechanismus formuliert werden kann.¹⁵⁸ In einigen Fällen scheint die Reaktion über ein pentavalentes Dialkoxyposphoran **59** zu verlaufen, das mit dem Oxyphosphoniumsalz **57** im Gleichgewicht steht (Abbildung 49).^{159,160}

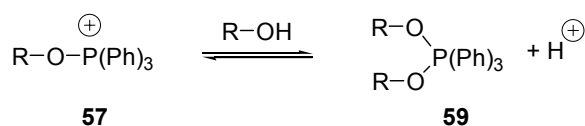


Abbildung 49: Gleichgewicht zwischen dem Oxyphosphoniumsalz **57** und einem Dialkoxyposphoran **59**

Dies ist besonders bei der Verwendung von ambidenten Nucleophilen von Bedeutung. Durch die geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen lässt sich so gezielt das Alkylierungsmuster variieren.

In vielen Fällen hat sich die Abtrennung der zwangsläufig anfallenden Nebenprodukte Triphenylphosphinoxid **53** und Diisopropylhydrazin-1,2-dicarboxylat **54** als mühsam und zeitaufwendig herausgestellt. Aus diesem Grunde sind speziell für die MITSUNOBU-Reaktion neue Reagenzien entwickelt worden, mit denen diese Nachteile umgangen werden. Als besonders effektiv hat sich hierbei das System Diphenyl-(2-pyridyl)phosphin **60** / Di-*tert*-butylazodicarboxylat **61** herausgestellt.¹⁶¹

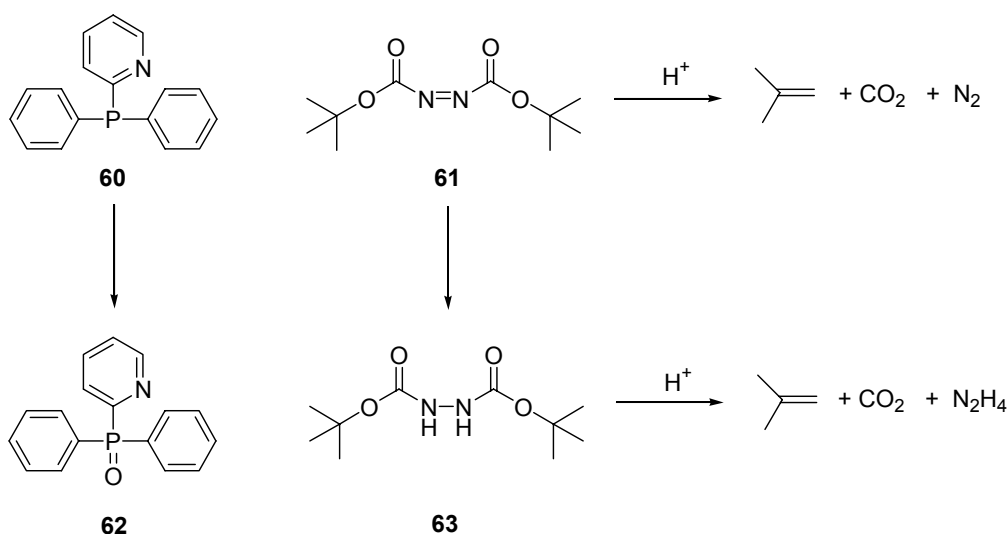


Abbildung 50: Neue Reagenzien für die MITSUNOBU-Reaktion

Das Di-*tert*-butylazodicarboxylat **61** sowie das korrespondierende Hydrazinderivat **63** lassen sich nach beendeter Reaktion durch Behandlung mit Säure in gasförmige und wasserlösliche Nebenprodukte überführen. Das Phosphin **60** sowie das entsprechende Phosphinoxid **62** sind ebenfalls wasserlöslich, so dass letztendlich ein Großteil der Verunreinigungen durch einfaches Ausschütteln abgetrennt werden kann.

4.2.2.2 Kupplung mit der Nucleobase

Zur nucleophilen Substitution einer Hydroxygruppe mit einer Nucleobase muss diese erst in eine geeignete Austrittsgruppe überführt werden. Erneut hat sich die *in situ*-Aktivierung unter MITSUNOBU-Bedingungen durch das System Triphenylphosphin **51** / Diisopropylazodicarboxylat **52** als hierfür hervorragend geeignet herausgestellt, da ein separater Aktivierungsschritt umgangen wird und stereochemisch einheitliche Produkte erhalten

werden. Diese Strategie wurde in der Vergangenheit besonders zur Alkylierung von Purinbasen angewandt.^{95,162} Wie schon im vorangegangenen Kapitel 4.2.2.1 (S. 33) erwähnt, wird das Nucleophil im Laufe der MITSUNOBU-Reaktion deprotoniert. Bei den Nucleobasen ist die resultierende negative Ladung durch Mesomerie stabilisiert, so dass sich der Heterocyclus als ambidenten Nucleophil verhält (Abbildung 51). Im Falle des Purins **64** ergeben sich somit Produktgemische aus *N*-7- und *N*-9-alkylierten Isomeren.¹⁶³

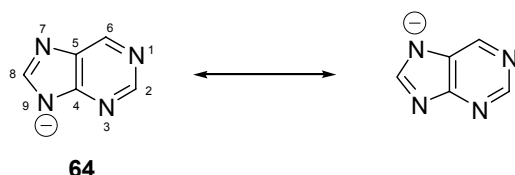


Abbildung 51: Purin **64** als ambidenten Nucleophil

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich Adenin und Guanin mit hoher Regioselektivität an *N*-9 alkylieren lassen, wenn die *N*-7-Position durch eine geeignete Schutzgruppe sterisch abgeschirmt wird.^{164,165} Die gebräuchlichen Varianten sind in Abbildung 52 dargestellt. Die Schutzgruppen haben zusätzlich die Aufgabe, die Löslichkeiten der Purinderivate **65** – **67** in organischen Lösemitteln zu verbessern und somit die Konzentration an Nucleophil zu erhöhen.

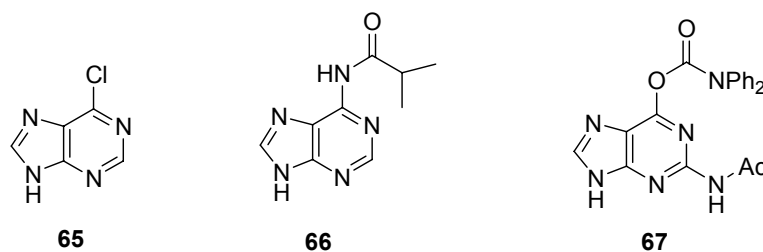


Abbildung 52: Purinderivate zur Kondensation mit Alkoholen nach MITSUNOBU

Pyrimidinbasen sind in organischen Lösemitteln ebenfalls schlecht löslich. Derivate des Uracils **68** lassen sich jedoch selektiv an *N*-3 acylieren und die Löslichkeit kann somit stark gesteigert werden.¹⁶⁶ Hierzu werden die Basen in einem ersten Schritt zu einem instabilen 1,3-*N*-diacylierten Intermediat **69** umgesetzt (Abbildung 53).¹⁶⁷ In dieser Verbindung ist die Acylgruppe an *N*-1 sehr elektrophil und reagiert leicht mit Methanol bei der Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid unter Freisetzung des *N*-3-monoacylierten Produkts **70** zum entsprechenden Methylester. Für die MITSUNOBU-Kupplung werden in der Regel die 3-*N*-benzoylierten Derivate der Basen eingesetzt.¹⁶⁵

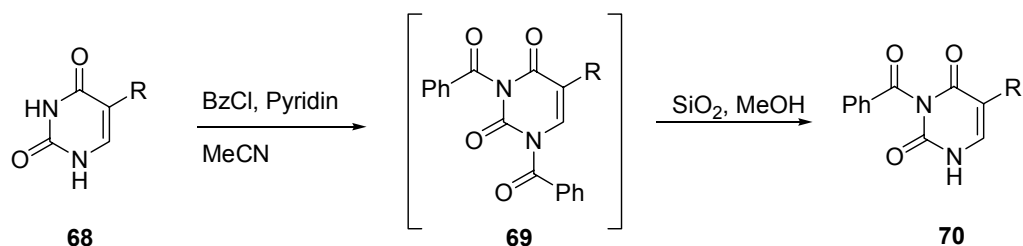


Abbildung 53: Darstellung 3-*N*-benzoylierter Pyrimidinbasen

3-*N*-Benzoylthymine **71** wurde aus Dichlormethan kristallisiert und röntgenographisch untersucht. Auf Grund sterischer Wechselwirkungen zwischen den Carbonyl-Sauerstoffatomen der Base und den aromatischen Wasserstoffatomen der Schutzgruppe steht die Benzoylgruppe im Kristall senkrecht zum Ringsystem des Heterocyclus. Beide π -Systeme sind somit nicht miteinander konjugiert. Im festen Zustand liegen die geschützten Nucleobasen als über Wasserstoffbrückenbindungen gebundene Dimere vor (Abbildung 54).

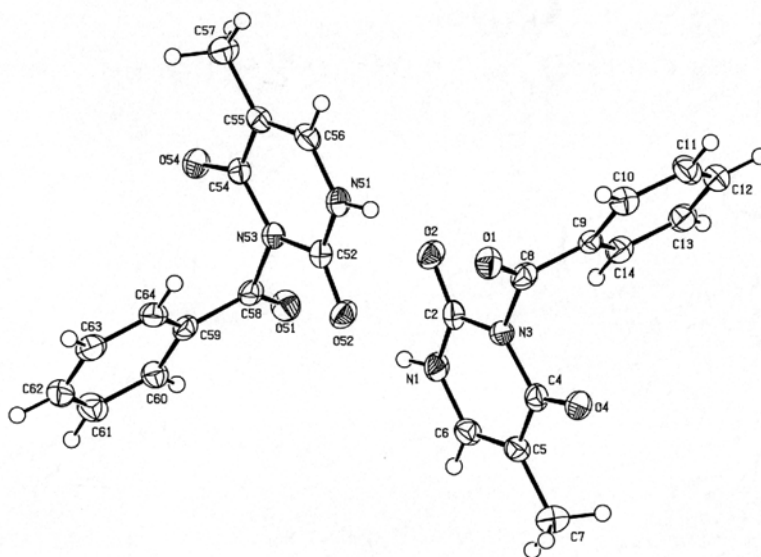


Abbildung 54: ORTEP-Plot von 3-*N*-Benzoylthymine **71**

Genau wie die Purinbasen verhalten sich die geschützten und deprotonierten Pyrimidinbasen als ambidente Nucleophile. Die negative Ladung ist dabei im Wesentlichen zwischen *N*-1 und *O*-2 delokalisiert, so dass sich im Kupplungsschritt Produktgemische aus den *N*-1- und *O*-2-alkylierten Isomeren ergeben (Abbildung 55).^{168,169}

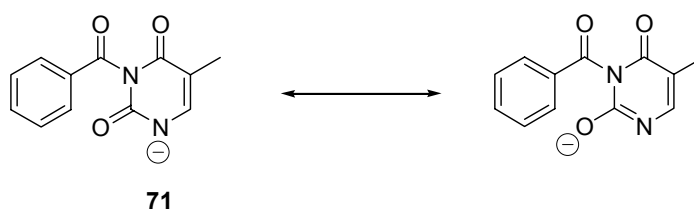


Abbildung 55: *N*-3-benzoyliertes Thymine **71** als ambidentes Nucleophil

Aus der Literatur sind nur wenige Versuche bekannt, die Einflüsse auf die Regioselektivität bei der Alkylierung von Pyrimidinbasen unter MITSUNOBU-Bedingungen zu untersuchen und das Produktverhältnis aktiv zu steuern. Übereinstimmend fanden alle Autoren jedoch eine starke Abhängigkeit der Selektivität von der Reihenfolge in der die beteiligten Edukte zusammengegeben werden.¹⁷⁰ In einigen Fällen ist auch eine Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur beobachtet worden.^{165,168}

Zur Darstellung des geschützten Nucleosids **45** wurde in einem ersten Versuch nach dem Protokoll von C. BONNAL *et al.*¹⁶⁸ der chirale Alkohol **46 α** mit Triphenylphosphin und dem 3-*N*-benzoylierten Thymin **71** in THF gemischt und anschließend bei 0 °C das DIAD zur Aktivierung langsam in die Reaktionslösung getropft (Abbildung 56). Nach Methanolyse der Schutzgruppe und chromatographischer Aufarbeitung konnte ein Produktgemisch isoliert werden, das zu 70 % aus dem unerwünschten *O*-2-Isomer **72** und lediglich zu 30 % aus dem benötigten *N*-1-Isomer **45** bestand.

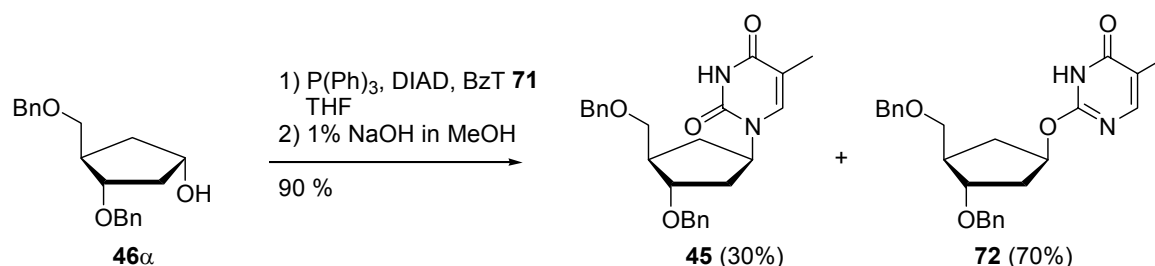


Abbildung 56: Kupplung des Cyclopentanol **46 α** mit 3-*N*-Benzoylthymin nach MITSUNOBU

Auf Grund dieses unbefriedigenden Ergebnisses wurde die Kupplung erneut nach einem von L. SCHMITT und C. A. CAPERELLI erarbeiteten Protokoll durchgeführt.¹⁷¹ Hierzu wurde zuerst das zwitterionische Addukt **55** aus Triphenylphosphin und DIAD in THF bei 0 °C gebildet. Diese Suspension wurde dann langsam in eine Mischung der geschützten Nucleobase **71** und des Alkohols **46 α** in THF bei – 40 °C getropft und zwei Tage bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entschützung und Aufarbeitung zeigte das Produkt eine Zusammensetzung von 65 % *N*-1-Isomer **45** und 35 % *O*-2-Isomer **72**.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich wie sehr der Reaktionsverlauf von dem verwendeten Kupplungsprotokoll abhängig ist. Gleichzeitig eröffnet sich hierdurch jedoch die Möglichkeit, die Reaktion zu steuern und Faktoren zu finden, die eine weitere Steigerung des Anteils an gewünschtem *N*-1-Produkt begünstigen. Untersucht wurde das System daher auf

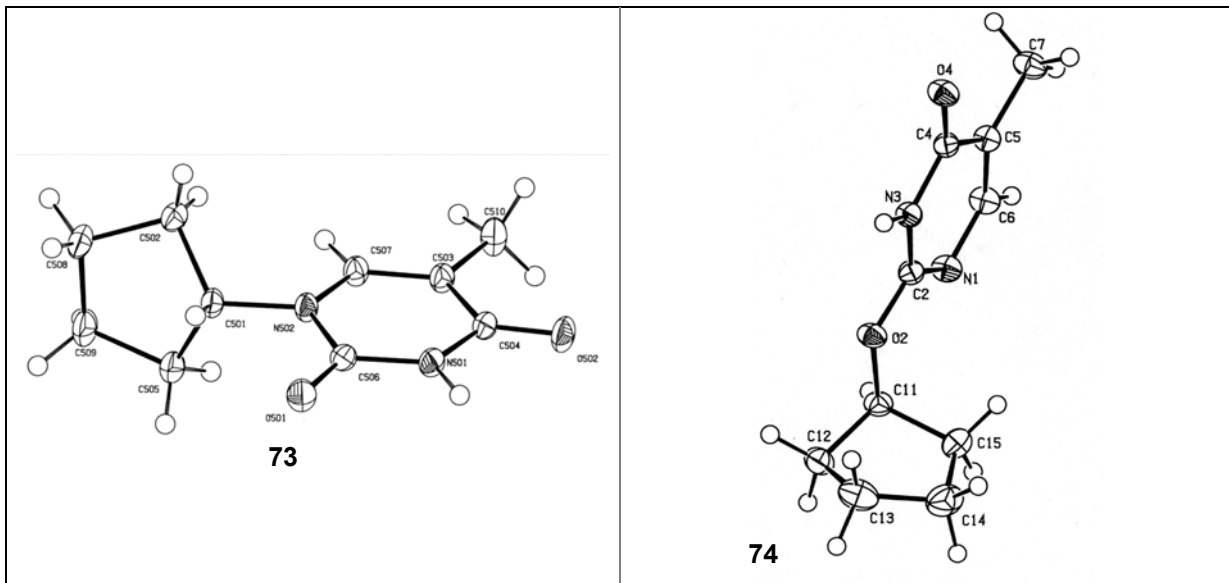
- Einfluss der Reaktionstemperatur
- Einfluss des Lösemittels
- Einfluss des Alkohols
- Einfluss der Nucleobase
- Einfluss der Schutzgruppe an der Nucleobase

Ausgehend von dem befriedigenden Ergebnis, das bei der zweiten beschriebenen Durchführung zur MITSUNOBU-Kupplung erzielt werden konnte, wurde diese Vorgehensweise für alle weiteren Kupplungsreaktionen als Ausgangsmethode verwendet (Standard-Kupplungsprotokoll).

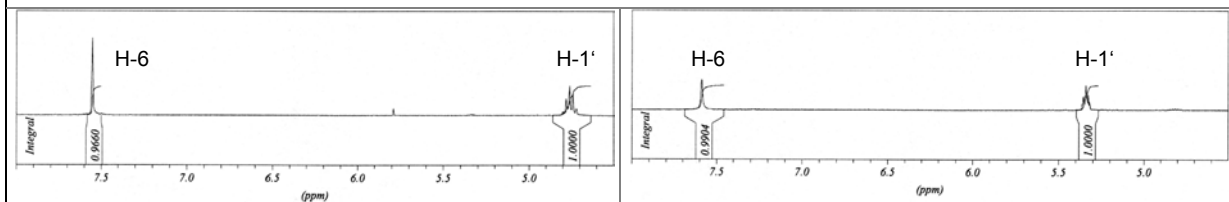
A) Analytik

Infolge der begrenzten Zugänglichkeit des chiralen Alkohols **46 α** wurde für die folgenden Testreaktionen Cyclopentanol als Modellsubstanz für die Alkoholkomponente herangezogen. Die Produktzusammensetzung wurde nach chromatographischer Aufarbeitung des Rohgemisches und Isolierung beider Isomere $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Als Bezugssystem wurden stets die Integrale der H-1'-Protonen beider Verbindungen ins Verhältnis gesetzt.

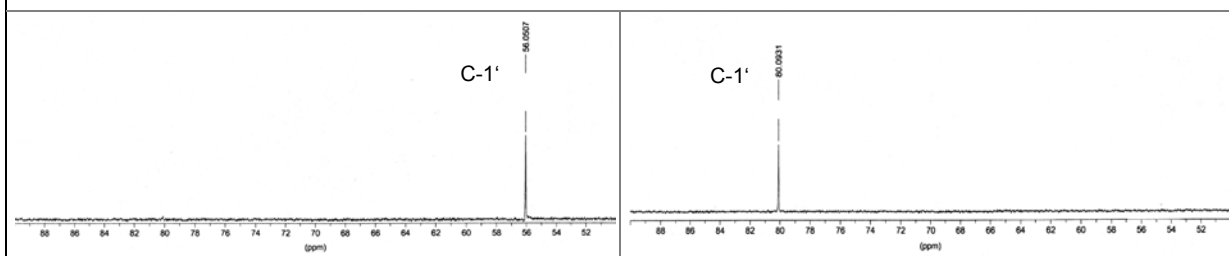
Zur eindeutigen Zuordnung wurden beide Produkte getrennt kristallisiert und röntgenographisch analysiert. Das als *O*-2-Produkt **74** identifizierte Isomer zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gegenüber dem *N*-1-Produkt **73** eine Tieffeldverschiebung des H-1'-Protons von ca. 0.5 ppm, auch das C-1'-Signal im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der *O*-2-Verbindung **74** ist gegenüber dem *N*-1-Isomer **73** stark Tieffeld verschoben (ca. 25 ppm). Dies ist auf die stärker entschirmende Wirkung des elektronegativeren Sauerstoffatoms gegenüber dem Stickstoffatom zurückzuführen. Eindeutig lassen sich beide Produkte voneinander im HMBC-NMR-Spektrum unterscheiden, in dem *H-C*-Kopplungen über mehr als zwei Bindungen sichtbar sind. Im Falle des *N*-1-alkylierten Isomers **73** koppelt das H-1'-Proton über drei Bindungen mit den Kohlenstoffatomen C-2 und C-6 der Nucleobase, das *O*-2-alkylierte Produkt **74** hingegen zeigt nur eine $^3J_{\text{H-C}}$ -Kopplung zum C-2 des Heterocyclus. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 57 wiedergegeben.



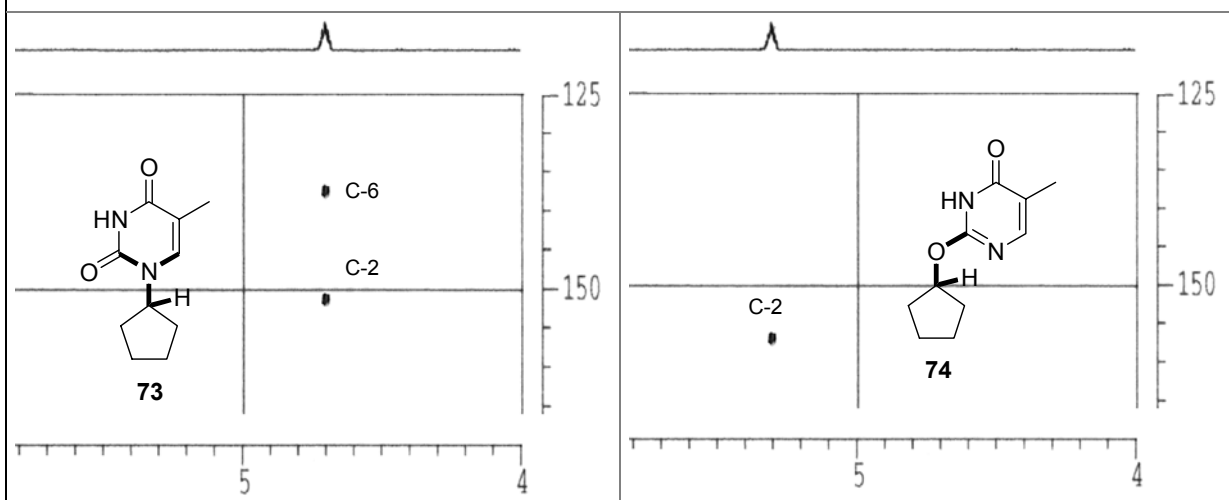
A) ORTEP-Plots der Kristallstrukturen der Verbindungen **73** und **74**



B) Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **73** und **74**



C) Ausschnitte aus den ¹³C-NMR-Spektren der Verbindungen **73** und **74**



D) Ausschnitte aus den HMBC-NMR-Spektren der Verbindungen **73** und **74**

Abbildung 57: Spektroskopische Unterscheidung der Alkylierungsprodukte 1-Cyclopentylthymin **73** und 2-O-Cyclopentylthymin **74**

B) Einfluss der Temperatur

In ihren Arbeiten zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga berichteten C. BONNAL *et al.*¹⁶⁸ sowie T. F. JENNY *et al.*^{126,165} übereinstimmend von einem Temperatureffekt bei der MITSUNOBU-Kupplung mit Pyrimidin-Nucleobasen. Beide beobachteten eine Zunahme des Anteils an *N*-1-Produkt mit sinkender Temperatur. Als optimale Reaktionsbedingung erwies sich dabei das Arbeiten bei Temperaturen zwischen – 40 und – 50 °C, tiefere Temperaturen führten zu einem erheblichen Anstieg der Reaktionszeiten und brachten keine weitere Verbesserung in der Selektivität. Beide Autoren nutzten bei ihren Untersuchungen unterschiedliche MITSUNOBU-Protokolle.

Zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf das Standard-Kupplungsprotokoll wurden die Reaktionsansätze bei drei verschiedenen, jeweils konstanten Temperaturen gerührt. Die Ergebnisse der Kupplungsreaktionen bei unterschiedlichen Temperaturen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Produktverteilung

Experiment	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute	Produktverteilung
1	- 40 °C	36 h	90 %	66 % <i>N</i> -1 / 34 % <i>O</i> -2
2	0 °C	24 h	87 %	67 % <i>N</i> -1 / 33 % <i>O</i> -2
3	RT	12 h	91 %	66 % <i>N</i> -1 / 33 % <i>O</i> -2
4	- 40 °C – RT	24 h	92 %	66 % <i>N</i> -1 / 33 % <i>O</i> -2

Die unterschiedlichen Reaktionstemperaturen zeigten bei der Verwendung des Standard-Kupplungsprotokolls weder einen Einfluss auf die Produktverteilung noch auf die Gesamtausbeute der Reaktion. Aus diesem Grunde wurden im Folgenden die Edukte bei – 40 °C zusammengegeben und das Reaktionsgemisch anschließend langsam im DEWAR-Gefäß auf Raumtemperatur erwärmt.

C) Einfluss des Lösemittels

Im Verlauf einer nucleophilen Substitution entsteht zwischen dem nucleophilen Reagenz und dem elektrophilen Substrat eine neue Bindung, deren heterolytische Bindungsenergie dabei freigesetzt wird (Abbildung 58). Da beide Bindungselektronen vom Reagenz geliefert werden, nimmt die Elektronendichte hier im Laufe der Reaktion ab. Anionische Nucleophile gehen dabei in neutrale Produkte über.

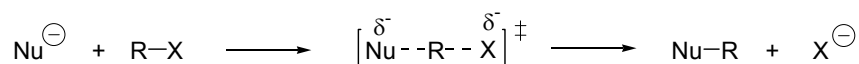


Abbildung 58: Allgemeines Reaktionsschema einer S_N2-Reaktion

Mit diesen Ladungsänderungen sind bei Reaktionen in polaren Lösemitteln Solvatationsänderungen und damit Energieänderungen verbunden. Im Falle der S_N2-Reaktion wird das Nucleophil beim Übergang in den aktivierten Komplex partiell desolvatisiert. Die für diese Desolvatisierung aufzuwendende Energie trägt wesentlich zur Aktivierungsenergie bei. Beide Faktoren, Energiefreisetzung infolge der Bindungsbildung sowie die Energieänderungen infolge der Solvatationsänderungen, bestimmen die Reaktivität eines nucleophilen Reagenz.¹⁷²

Auf Grund der unterschiedlichen Beeinflussung dieser Faktoren durch unterschiedliche Lösemittel und unterschiedliche Reaktionspartner ist die Reihenfolge der Reaktivität verschiedener Reagenzien nicht in allen Reaktionen die Gleiche, sondern hängt von der Natur des elektrophilen Partners und des Lösemittels ab. In polaren aprotischen Lösemitteln sind die Nucleophile nicht so stark solvatisiert wie in protischen Lösemitteln. Hiermit wird der Energiegewinn bei der Bindungsbildung, d. h. die Affinität des nucleophilen Reagenz zum elektrophilen Partner, ausschlaggebend für die Reaktivität. Es zeigt sich hierbei, dass in erster Näherung die Nucleophilie eines Reagenz um so größer je höher seine (BRÖNSTED-)Basizität ist.¹⁷³

Der Lösemiteleinfluss auf die Regioselektivität bei nucleophilen Substitutionsreaktionen ambidenter Reagenzien beruht darauf, dass die Solvataion und damit die Nucleophilie der beiden Positionen in verschiedenen Lösemitteln unterschiedlich sein kann. So ist in aprotischen Lösemitteln die Position mit der höheren Ladungsdichte gewöhnlich das stärker basische der beiden Zentren und reagiert bevorzugt mit dem Substrat.¹⁷⁴

Um den Einfluss des Lösemittels auf die Alkylierung von 3-*N*-Benzoylthymidin **71** unter MITSUNOBU-Bedingungen zu untersuchen, wurde die Reaktion nach dem Standard-Kupplungsprotokoll in verschiedenen aprotischen Lösemitteln durchgeführt. Die Lösemittel wurden dabei so ausgewählt, dass ein möglichst breites Polaritätsspektrum erfasst wird. Zusätzlich fiel die Wahl der Lösemittel nur auf Solventien, die aus der Literatur für MITSUNOBU-Reaktionen bekannt sind. Tabelle 6 zeigt die in den verschiedenen Lösemitteln erzielten Produktverteilungen.

Tabelle 6: Einfluss des Reaktionsmediums auf die Produktverteilung

Lösemittel	E_T [kcal/mol]	Temperatur	Ausbeute	Produktverteilung
1,4-Dioxan	36,0	5 °C – RT	92 %	60 % <i>N</i> -1 / 40 % <i>O</i> -2
Et ₂ O	34,6	- 40 °C – RT	89 %	62 % <i>N</i> -1 / 38 % <i>O</i> -2
DME	38,2	- 40 °C – RT	88 %	66 % <i>N</i> -1 / 34 % <i>O</i> -2
THF	37,4	- 40 °C – RT	92 %	66 % <i>N</i> -1 / 34 % <i>O</i> -2
CH ₂ Cl ₂	41,1	- 40 °C – RT	90 %	69 % <i>N</i> -1 / 31 % <i>O</i> -2
MeCN	46,0	- 40 °C – RT	92 %	75 % <i>N</i> -1 / 25 % <i>O</i> -2
DMF	43,8	- 40 °C – RT	89 %	78 % <i>N</i> -1 / 22 % <i>O</i> -2

Die durchgeführten Testreaktionen zur Lösemittelabhängigkeit der Kupplungsreaktion zeigen deutlich, dass das Produktverhältnis stark durch das jeweils verwendete Lösemittel beeinflusst wird. So steigt der Anteil an gewünschtem *N*-1-Produkt mit steigendem E_T -Wert (E_T = transfer energy) des Lösemittels, der nach C. REICHHARDT als Maß für die absolute Polarität eines Reaktionsmediums herangezogen werden kann.¹⁷⁴ Er begründet sich auf dem solvatochromen Effekt, der bei gelösten Farbstoffen in unterschiedlichen Lösemitteln auftritt. Je nach Polarität des Solvens kommt es hierbei zu einer Verschiebung des Absorptionsmaximums und somit zu einer Farbänderung.¹⁷⁵ In Abbildung 59 sind die jeweils erreichten Produktverhältnisse gegen die E_T -Werte der verwendeten Lösemittel graphisch aufgetragen. Hiernach besteht zwischen Polarität und Produktverhältnis ein linearer Zusammenhang.

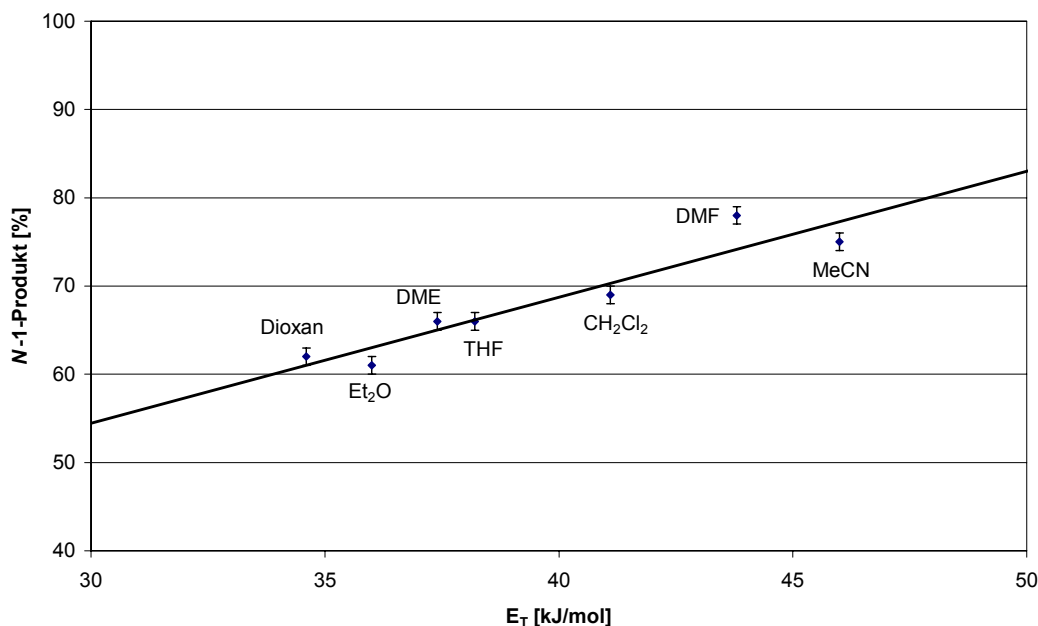


Abbildung 59: Abhängigkeit der Produktverteilung von der Polarität des Lösemittels

D) Einfluss des Alkohols

In einem gegebenen aprotischen Lösemittel ist die Regioselektivität der Alkylierung eines ambidenten Nucleophils auch substratabhängig. Dieses Verhalten lässt sich durch Zuhilfenahme des HSAB-Konzeptes (*hard soft acid base*) nach PEARSON beschreiben.¹⁷⁶ Hiernach reagieren bevorzugt harte Säuren mit harten Basen und weiche Säuren mit weichen Basen. Die harten Wechselwirkungen bestehen dabei hauptsächlich aus elektrostatischer Anziehung, die weichen hingegen aus Orbitalwechselwirkungen.¹⁷⁷

- Harte Säuren (Elektrophile) haben ein relativ energiereiches LUMO (relativ niedrige Elektronenaffinität), relativ hohe positive Ladungsdichte und geringe Polarisierbarkeit.
- Weiche Säuren (Elektrophile) haben dagegen ein weniger energiereiches LUMO (relativ hohe Elektronenaffinität), eine geringe positive Ladungsdichte und eine hohe Polarisierbarkeit.
- Harte Basen (Nucleophile) haben ein relativ energiearmes HOMO (relativ hohe Ionisierungsenergie), relativ hohe negative Ladungsdichte und eine geringe Polarisierbarkeit.
- Weiche Basen (Nucleophile) haben dagegen ein weniger energiearmes HOMO (vergleichsweise niedrige Ionisierungsenergie), eine geringe negative Ladungsdichte und eine hohe Polarisierbarkeit.

Im ambidenten Thyminanion **71** stellt das Sauerstoffatom *O*-2 ein hartes, das Stickstoffatom *N*-1 dagegen ein weiches Reaktionszentrum dar. Die Härte des α -Kohlenstoffatoms des Alkohols ist von der jeweiligen chemischen Umgebung, d. h. von den übrigen Substituenten abhängig. Nach dem HSAB-Prinzip kann die Vorhersage gemacht werden, daß mit zunehmender Härte des α -Kohlenstoffatoms der Anteil an *O*-2-Alkylierung steigen sollte. Als Maß für die Härte eines Kohlenstoffatoms kann näherungsweise seine chemische Verschiebung im ^{13}C -NMR-Experiment herangezogen werden. Ein harter Kohlenstoff ist wenig polarisierbar, d. h. er hat eine niedrige Elektronendichte am Kern, d. h. das ^{13}C -Signal erscheint bei tiefem magnetischem Feld. Ein weicher Kohlenstoff hingegen hat eine hohe Elektronendichte am Kernort, wird daher stark abgeschirmt und die Absorption tritt erst bei hohem magnetischem Feld ein.

Zur Untersuchung der Regioselektivität der Alkylierung des geschützten Thymins **71** wurde die Base unter den Standardbedingungen nach dem MITSUNOBU-Protokoll mit verschiedenen Alkoholen in THF gekuppelt. Die jeweiligen Ausbeuten und Produktverhältnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Einfluss des Alkohols auf die Produktverteilung

Alkohol	Lösemittel	Temperatur	Ausbeute	Produktverteilung
1-Pentanol	THF	- 40 °C – RT	89 %	100 % <i>N</i> -1 / 0 % <i>O</i> -2
Benzylalkohol	THF	- 40 °C – RT	92 %	100 % <i>N</i> -1 / 0 % <i>O</i> -2
Cyclohex-2-enol	THF	- 40 °C – RT	90 %	95 % <i>N</i> -1 / 5 % <i>O</i> -2
2-Pentanol	THF	- 40 °C – RT	94 %	80 % <i>N</i> -1 / 20 % <i>O</i> -2
1-Phenylethanol	THF	- 40 °C – RT	87 %	79 % <i>N</i> -1 / 21 % <i>O</i> -2
Cyclohexanol	THF	- 40 °C – RT	90 %	73 % <i>N</i> -1 / 27 % <i>O</i> -2
Cyclopentanol	THF	- 40 °C – RT	92 %	66 % <i>N</i> -1 / 34 % <i>O</i> -2
2,2,2-Trichlorethanol	THF	- 40 °C – RT	90 %	60 % <i>N</i> -1 / 40 % <i>O</i> -2

Nach Aufarbeitung der Rohprodukte wurde das Verhältnis beider Isomere mit der chemischen Verschiebung des jeweiligen α -Kohlenstoffs in $\text{DMSO-}d_6$ in Beziehung gesetzt (Abbildung 60). So liefern die primären Alkohole 1-Pentanol und Benzylalkohol mit einem weichen Reaktionszentrum ausschließlich das *N*-1-alkylierte Produkt. Mit zunehmender Härte steigt

auch, wie erwartet, der Anteil des *O*-2-Isomers. Interessanterweise ist der α -Kohlenstoff des Cyclopentanol, der als Modellsubstanz in den vorangegangenen Untersuchungen herangezogen wurde, einer der härtesten in der untersuchten Reihe. Der hohe Anteil an *O*-2-Produkt bei der Darstellung carbocyclischer Thyminanaloga ist somit auf eine intrinsische Eigenschaft des Alkohols selbst zurückzuführen. Mit Hilfe der aufgestellten Reihung sollte es nun möglich sein, das Produktverhältniss einer Kupplung durch Messung der chemischen Verschiebung des Alkohol- α -Kohlenstoffs im Voraus abzuschätzen.

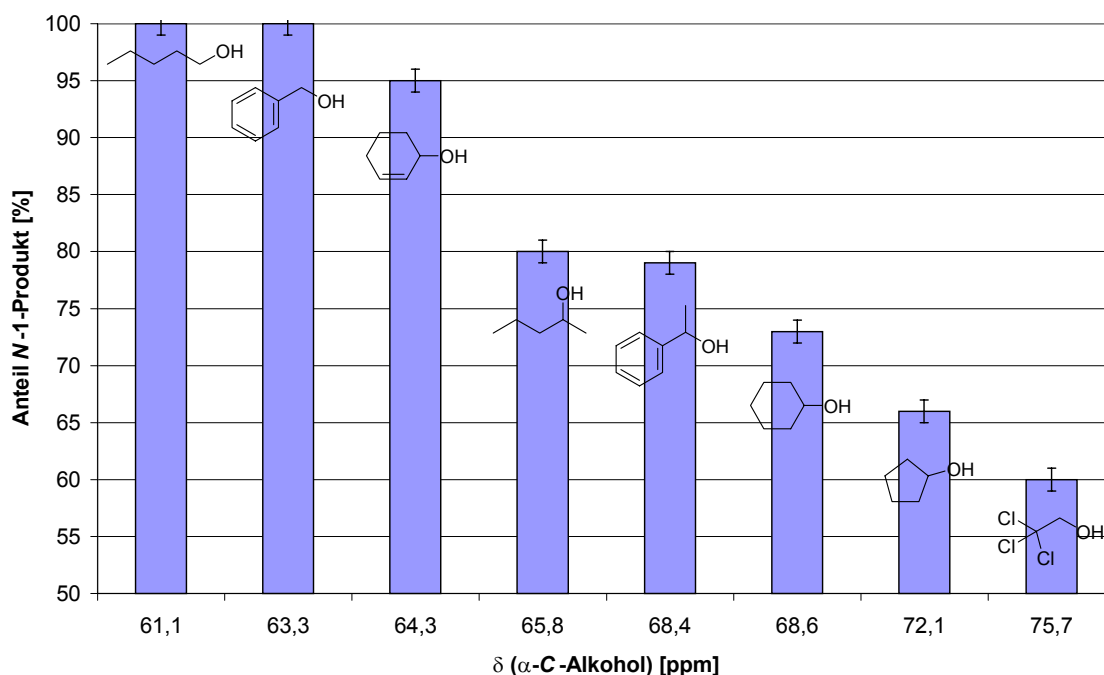


Abbildung 60: Abhängigkeit der Produktverteilung von der Härte des α -Kohlenstoffs

Das Cyclopentanol **46 α** , das als Baustein zur Synthese der carbocyclischen Nucleoside herangezogen werden soll, zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum für das C-1 in $\text{DMSO-}d_6$ eine Verschiebung von $\delta = 69.49$ ppm. Dieser Wert ist gegenüber dem des unsubstituierten Cyclopentanol aus der Testreaktion um ca. 2.5 ppm zu höherem Feld verschoben. Hiernach sollte nach Vorhersage bei der Kupplung mit der Nucleobase in THF ein Produktgemisch entstehen, das sich zu ca. 72 % aus dem *N*-1-Produkt **45** und zu ca. 28 % aus dem *O*-2-Isomer **72** zusammensetzt. Die anfänglich in THF durchgeführte Reaktion zeigte jedoch eine schlechtere Produktverteilung in Bezug auf das *N*-1-Produkt **45** (65 % *N*-1 / 35 % *O*-2, S. 44). Demnach ist neben einem rein elektronischen Effekt des Alkohols auf die Produktzusammensetzung auch noch eine sterische Wechselwirkung des Nucleophils mit den Substituenten anzunehmen, die in diesem Fall zu einer Benachteiligung des *N*-1-Isomers **45**

führen. Das Auftreten von sterischen Effekten bei der MITSUNOBU-Kupplung wurde bereits von C. BONNAL *et al.* bei Arbeiten zur Darstellung achiraler *meso*-Nucleoside angeführt und intensiv diskutiert.¹⁶⁸ Eine Vorhersage der Produktzusammensetzung anhand der chemischen Verschiebung des α -Kohlenstoffs ist demnach nur bei sterisch ungehinderten Systemen möglich.

E) Einfluss der Schutzgruppe an der Nucleobase

In der Chemie der purinhaltigen Nucleoside hat sich die gezielte sterische Hinderung der *N*-7-Position als wirkungsvolle Methode zur selektiven Darstellung von *N*-9-Derivaten etabliert (Abbildung 52, S. 42). Hierbei wird die Abschirmung durch Verwendung eines Restes mit großer Raumerfüllung an der 6-Position erreicht. Der Versuch lag somit nahe, dieses Konzept auf die Alkylierung von Pyrimidinbasen zu übertragen und eine Schutzgruppe an der *N*-3-Position des Pyrimidingerüsts einzubringen, die die *O*-2-Position effektiv blockiert (Abbildung 61).

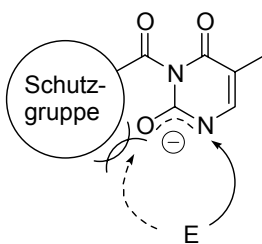


Abbildung 61: Sterische Hinderung der *O*-2-Alkylierung durch Modifikation der Schutzgruppe

In ersten Ansätzen wurden diesbezüglich *ortho*- und *meta*-disubstituierte Benzoesäurederivate als Schutzgruppen für *N*-3 des Heterocyclus untersucht (Abbildung 62). Substituenten an diesen Positionen sollten auf Grund ihres erhöhten Raumbedarfs verstärkt mit dem am *O*-2 angreifenden Elektrophil in Wechselwirkung treten und somit die Alkylierung dort erschweren. Dieser Effekt sollte für ein *ortho*-substituiertes Derivat größer sein als für ein *meta*-substituiertes, da sich die Substituenten in diesem Fall in unmittelbarer Nachbarschaft zum *O*-2 der Base befinden.

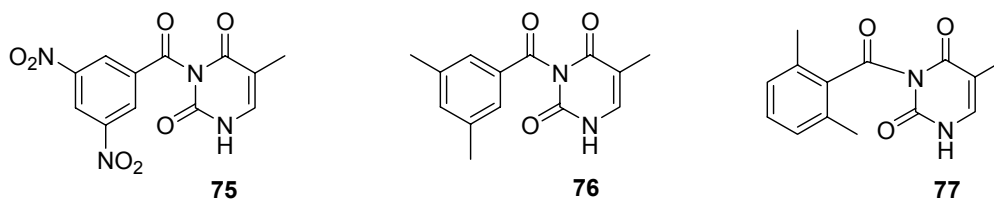


Abbildung 62: Modifizierte Schutzgruppen an *N*-3 des Heterocyclus

Zur Darstellung der benzoylierten Derivate **75** – **77** wurde Thymin analog der in Kapitel 4.2.2.2 (S. 41) vorgestellten Methode selektiv an *N*-3 blockiert. Die Ausbeuten der Benzoylierungsreaktionen sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Ausbeuten der selektiven Blockierung Thymins an *N*-3

Schutzgruppe <i>N</i> -3	Produkt	Ausbeute
Benzoyl	71	80 %
3,5-Dinitrobenzoyl	75	25 %
3,5-Dimethylbenzoyl	76	69 %
2,6-Dimethylbenzoyl	77	72 %

Die niedrige Ausbeute im Falle der 3,5-Dinitrobenzoylderivates **75** begründet sich mit der hohen Elektrophilie dieser Verbindung. So kam es bei der gezielten Abspaltung der *N*-1-Schutzgruppe durch Umesterung an Kieselgel in methanolhaltigem Dichlormethan auch zum teilweisen Verlust der zweiten Benzoylgruppe. Ein späterer Stabilitätstest der reinen Verbindung **75** in Dichlormethan / Methanol (20:1) zeigte ebenfalls schon nach kurzer Zeit die Bildung von Thymin und des 3,5-Dinitrobenzoesäuremethylesters.

Zur Beantwortung der Frage, ob durch das beschriebene Konzept die *N*-1/*O*-2-Selektivität der Kupplungsreaktion zugunsten des *N*-1-Isomers verbessert werden könne, wurden die Verbindungen **75** – **77** unter den Standardbedingungen mit Cyclopentanol als Alkoholkomponente umgesetzt. Die Ergebnisse der Kupplungsreaktionen finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Einfluss der Schutzgruppe auf die Produktverteilung

Schutzgruppe <i>N</i> -3	Lösemittel	Temperatur	Ausbeute	Produktverteilung
Benzoyl (71)	THF	- 40 °C – RT	92 %	66 % <i>N</i> -1 / 34 % <i>O</i> -2
3,5-Dinitrobenzoyl (75)	MeCN	- 40 °C – RT	59 %	96 % <i>N</i> -1 / 4 % <i>O</i> -2
3,5-Dimethylbenzoyl (76)	THF	- 40 °C – RT	89 %	60 % <i>N</i> -1 / 40 % <i>O</i> -2
2,6-Dimethylbenzoyl (77)	THF	- 40 °C – RT	85 %	0 % <i>N</i> -1 / 100 % <i>O</i> -2

Aus den Ergebnissen der Kupplungsreaktionen geht hervor, dass durch Variation der Substituenten am aromatischen Kern die Produktverteilung stark beeinflusst wird. Entgegen der Vorhersage entstand bei Verwendung des 2,6-Dimethylbenzoyl-Derivates **77** interessanterweise jedoch ausschließlich das *O*-2-Isomer. Die *meta*-substituierten Derivate **75** und **76** zeigen trotz der annähernd gleichen räumlichen Struktur stark unterschiedliche Produktzusammensetzungen. Für das 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat **75** wurde fast ausschließlich das *N*-1-Produkt gefunden, das 3,5-Dimethylbenzoylthymidin **76** lieferte dagegen ein dem Prototyp **71** vergleichbares Isomerengemisch. Die Schutzgruppe scheint demnach einen direkten Einfluss auf die elektronischen Verhältnisse im Heterocyclen oder die Solvathülle des Nucleophils zu haben. Trotz der guten *N*-1/*O*-2-Selektivität der nitrosubstituierten Verbindung **75** konnte auf Grund der schlechten Gesamtausbeute weniger *N*-1-Produkt als bei Verwendung des 3-*N*-Benzoylthymidins **71** isoliert werden. Zusammen mit der hohen Labilität, die die Isolierung der Verbindung **75** stark erschwert, ist dies ein schwerwiegendes Argument, sie nicht als Standardnucleophil in der Nucleosidchemie zu verwenden.

Die angesprochenen möglichen elektronischen Effekte, die die Schutzgruppe auf den Heterocyclen ausüben, führten zur Synthese von 3-*N*-alkylierten Thyminderivaten. Die Alkylgruppe sollte dabei hydrogenolytisch abspaltbar sein, um so in einem letzten Schritt alle Schutzgruppen vom carbocyclischen Nucleosid zu entfernen (Abbildung 63). Hierzu eignet sich im Besonderen die Benzylloxymethyl-(BOM)-Gruppe, die in einer Tandemreaktion, nach Bruch des Benzylethers und Abspaltung von Formaldehyd aus dem resultierenden Halbaminale, das jeweilige Thyminderivat freisetzt.^{171,178} Die direkte Blockierung der *N*-3-Position mit der Benzylgruppe zum Thyminderivat **79** ist nicht möglich, da Benzylimide extrem persistent gegenüber Hydrogenolysen sind.¹³⁷

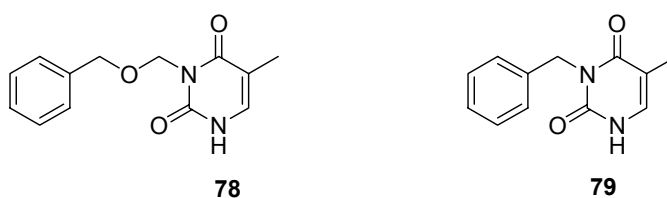


Abbildung 63: *N*-3-alkylierte Thyminderivate

Zur Synthese der 3-*N*-BOM-Verbindung **78** wurde Thymin im ersten Schritt selektiv an der *N*-1-Position mit BOC-Anhydrid in 90 % blockiert (Abbildung 64).¹⁷⁹ Anschließend erfolgte die Alkylierung an der *N*-3-Position mit Benzylchlormethylether **38** zum zweifach

geschützten Thyminderivat **81**. Nach alkalischer Hydrolyse des BOC-Carbamates konnte das 3-*N*-BOM-Thymin **78** in einer Gesamtausbeute von 64 % über drei Stufen erhalten werden. Eine Aufreinigung der Zwischenverbindungen erwies sich nicht als notwendig, so dass die Reaktionssequenz auch als Eintopfreaktion durchgeführt werden kann.

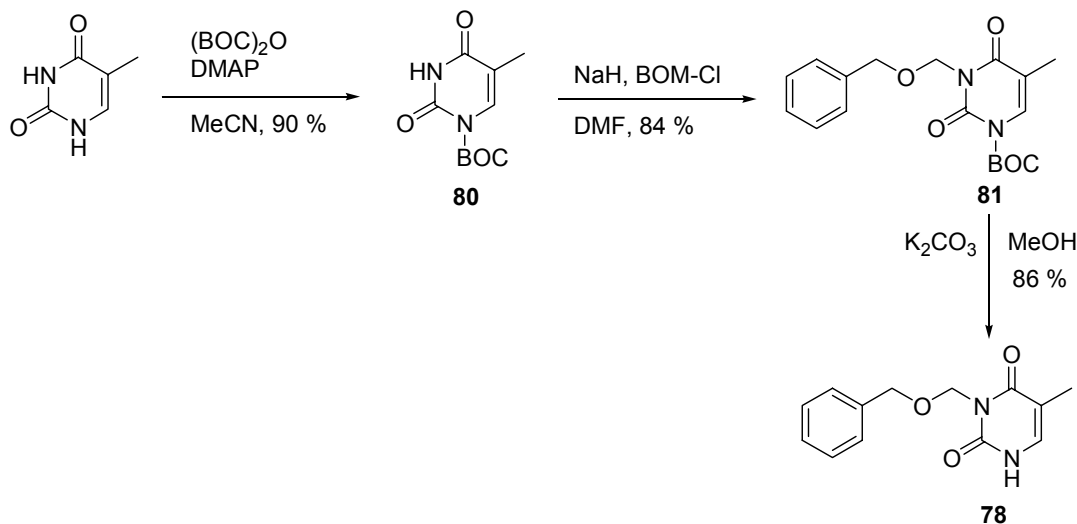


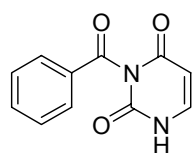
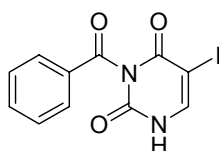
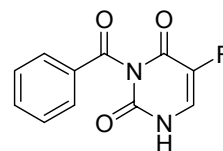
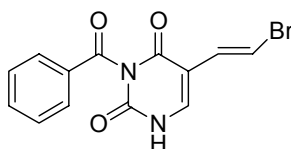
Abbildung 64: Reaktionssequenz zur Darstellung eines 3-*N*-alkylierten Thyminderivates

Das 3-*N*-BOM-geschützte Thymin **78** wurde analog den vorherigen Derivaten **75** – **77** mit Cyclopentanol in THF nach der Standardprozedur umgesetzt. Das isolierte Produktgemisch zeigte hierbei nach chromatographischer Aufreinigung eine Zusammensetzung von 80 % *N*-1-Produkt zu 20 % *O*-2-Isomer. Durch Verwendung von Acetonitril, an Stelle von Tetrahydrofuran, konnte das Produktverhältnis sogar noch auf 85 % *N*-1 / 15 % *O*-2 gesteigert werden. Das BOM-geschützte Thymin ist somit das ideale Nucleophil für die Synthese carbocyclischer Thyminanaloga nach der MITSUNOBU-Prozedur.

F) Einfluss der Nucleobase

Die Ergebnisse aus den vorherigen Untersuchungen zum Einfluss der Schutzgruppe auf die Produktverteilung machen einen Einfluss dieses Substituenten auf die Elektronenverteilung im Heterocyclus wahrscheinlich. Als Konsequenz sollten unterschiedliche Substituenten an anderen Positionen der Base ebenfalls die elektronische Struktur verändern und somit die Produktverteilung nachhaltig beeinflussen (Abbildung 65). In diesem Zusammenhang sind besonders Substituenten an Position C-5 von Interesse, da in der Vergangenheit eine Vielzahl 5-modifizierter Pyrimidinderivate mit Antitumorwirkung und antiviralen Eigenschaften

synthetisiert werden konnten.^{180,181} Besteht das Bestreben an der Parallelsynthese vieler carbocyclischer Nucleoside, ausgehend vom chiralen Cyclopentanol **46a**, so ist die vorherige Kenntnis der jeweiligen Produktverteilungen von großem Vorteil. Sie beantwortet die Frage, ob sich alle Nucleoside nach dem gleichen Protokoll darstellen lassen, oder ob die Reaktionsbedingungen für jede Zielverbindung individuell angepasst werden müssen.

3-*N*-Benzoyluracil**82**3-*N*-Benzoyl-5-ioduracil**83**3-*N*-Benzoyl-5-fluoruracil**84**3-*N*-Benzoyl-5-bromovinyluracil**85**Abbildung 65: 3-*N*-benzoyl blockierte Uracilderivate

Zur Darstellung der benzoylierten Derivate **82** – **85** wurden die Pyrimidinnucleobasen analog der in Kapitel 4.2.2.2 (S. 41) vorgestellten Methode selektiv an Position *N*-3 blockiert. Die Ausbeuten der Benzoylierungsreaktionen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Ausbeuten der selektiven Blockierung verschiedener Nucleobasen an *N*-3

Base	Produkt		Ausbeute
Uracil	3- <i>N</i> -Benzoyluracil	82	63 %
5-Ioduracil	3- <i>N</i> -Benzoyl-5-ioduracil	83	88 %
5-Fluoruracil	3- <i>N</i> -Benzoyl-5-fluoruracil	84	84 %
5-Bromvinyluracil	3- <i>N</i> -Benzoyl-5-bromvinyluracil	85	47 %

Die benzoylierten Basen **82** – **84** wurden für die Testreaktionen mit Cyclopentanol als Alkoholkomponente unter den Standardbedingungen umgesetzt. Das übliche Lösemittel THF

wurde jedoch durch Acetonitril ersetzt, da dies bei der Alkylierung von Thymin eine bessere *N*-1/*O*-2-Selektivität zeigte. Die besten Isomerenüberschüsse wurden in diesem Zusammenhang zwar mit DMF erzielt, da es sich jedoch nur schwer wieder entfernen lässt wurde auf seine Anwendung verzichtet. Die Ergebnisse der Kupplungsreaktionen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Eine Testreaktion zur Alkylierung des 3-*N*-Bz-BVUs **85** wurde auf Grund der hohen Kosten und den geringen verfügbaren Mengen dieser Base nicht durchgeführt. Sie wurde vielmehr direkt mit dem chiralen Cyclopentanol **46α** zum entsprechenden Nucleosid umgesetzt. Diese Ergebnisse werden im nachstehenden Kapitel näher diskutiert.

Tabelle 11: Einfluss der Nucleobase auf die Produktverteilung

Nucleobase	Lösemittel	Temperatur	Ausbeute	Produktverteilung
3- <i>N</i> -Benzoylthymin	MeCN	- 40 °C – RT	92 %	75 % <i>N</i> -1 / 25 % <i>O</i> -2
3- <i>N</i> -Benzoyluracil	MeCN	- 40 °C – RT	88 %	90 % <i>N</i> -1 / 10 % <i>O</i> -2
3- <i>N</i> -Benzoyl-5-ioduracil	MeCN	- 40 °C – RT	89 %	85 % <i>N</i> -1 / 15 % <i>O</i> -2
3- <i>N</i> -Benzoyl-5-fluoruracil	MeCN	- 40 °C – RT	60 %	48 % <i>N</i> -1 / 52 % <i>O</i> -2

Wie erwartet, übt der Substituent in der 5-Position der Nucleobase einen starken Effekt auf die Produktverteilung der Kupplungsreaktion aus. So zeigen Uracil **82** und 5-Ioduracil **83** bei vergleichbarer Gesamtausbeute sogar bessere *N*-1-/*O*-2-Selektivitäten als Thymin. In diesen Fällen kann die Benzoylschutzgruppe daher weiter Verwendung finden. Lediglich das fluorierte Derivat **84** führt unter diesen Bedingungen zu einem unbefriedigenden Ergebnis. Es bleibt in der Gesamtausbeute weit hinter den übrigen Basen zurück und liefert beide Isomere im annähernd gleichen Verhältnis. Für die Darstellung carbocyclischer Derivate des 5-Fluoruracils müssen dementsprechend andere Reaktionsbedingungen für optimale Reaktionsergebnisse gefunden werden. Ein einheitlicher Trend für den Einfluss des Substituenten auf die Produktverteilung kann aus den wenigen durchgeführten Testreaktionen nicht abgeleitet werden. Hierzu sind weitere Untersuchungen mit Substituenten notwendig, die sich in ihren elektronischen sowie sterischen Eigenschaften stark unterscheiden.

G) Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieses Abschnittes zeigen, dass das Produktverhältnis der Kupplungsreaktion entscheidend durch verschiedene Parameter beeinflusst wird. Als besonders einflussreich hat sich hierbei die Variation des Lösemittels und die verwendete Schutzgruppe an der Nucleobase herausgestellt. Polare Lösemittel begünstigen demnach die *N*-1-Alkylierung, unpolare hingegen liefern einen erhöhten Anteil an *O*-2-Produkt. Der Einfluss der Schutzgruppe beruht wahrscheinlich auf einer Änderung der Elektronendichteverteilung im Heterocyclus, die Auswirkungen auf die relativen Nucleophilien beider Alkylierungsstellen hat. So konnten durch Variation der Substituenten am aromatischen Kern der Benzoylschutzgruppe zu 100 % das *O*-2-Produkt (2,6-Dimethylbenzoyl, **77**) und zu 96 % das *N*-1-Isomer (3,5-Dinitrobenzoyl, **75**) erhalten werden. Für die selektive Darstellung carbocyclischer Nucleoside ist jedoch die BOM-Schutzgruppe infolge der besseren Gesamtausbeute bei der Kupplungsreaktion und der einfacheren Zugänglichkeit dem 3,5-Dinitrobenzoylderivat **75** vorzuziehen. Ebenso beeinflusst der Alkohol selbst durch die Elektronendichte an seinem Reaktionszentrum stark das Produktverhältnis. Hohe Elektronendichten, wie in primären, allylischen oder benzyllischen Alkoholen liefern hohe Ausbeuten an *N*-1-Produkt. Mit abnehmender Elektronendichte und steigender Härte steigt hingegen der Anteil des *O*-2-Isomers. Nicht zu vernachlässigen sind hierbei auch sterische Wechselwirkungen mit Substituenten an der Alkoholkomponente, die eine Vorhersage der Produktverteilung allein durch Messung der Elektronendichte (NMR) erschweren.

4.2.2.3 Darstellung der Nucleoside

Die aus den Testreaktionen zur MITSUNOBU-Kupplung abgeleiteten Erfahrungen, wurden im Folgenden auf die Darstellung von carbocyclischer Nucleosidanaloga angewendet. Als carbocyclische Grundgerüste wurden hierzu die vier isomeren Cyclopentanole **46** α,β und **48** α,β aus den Hydroxylierungsreaktionen des chiralen Cyclopentens **47** herangezogen (Abbildung 66). An ihnen soll nach Überführung der Nucleoside in die entsprechenden 5'-Monophosphate der Einfluss der Ausrichtung der Nucleobase auf die Phosphorylierung durch Thymidylatkinase untersucht werden.

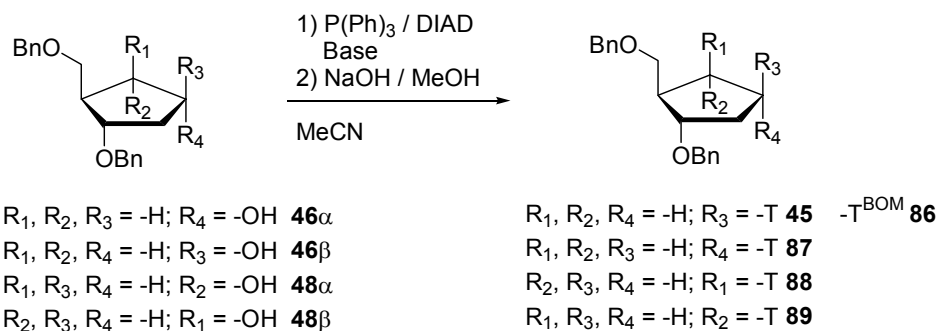


Abbildung 66: Darstellung carbocyclischer Analoga des Thymidins

Die Reaktionen wurden nach dem Standard-Kupplungsprotokoll in Acetonitril als Lösemittel durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Kupplungsreaktionen

Cyclopentanol	Base	Nucleosid	Ausbeute	Produktverhältniss
46α	3- <i>N</i> -Bz-T 71	45	92 %	75 % <i>N</i> -1 / 25 % <i>O</i> -2
46α	3- <i>N</i> -BOM-T 78	86	88 %	85 % <i>N</i> -1 / 15 % <i>O</i> -2
46β	3- <i>N</i> -Bz-T 71	87	86 %	75 % <i>N</i> -1 / 25 % <i>O</i> -2
48α	3- <i>N</i> -Bz-T 71	88	66 %	65 % <i>N</i> -1 / 35 % <i>O</i> -2
48β	3- <i>N</i> -Bz-T 71	89	55 %	75 % <i>N</i> -1 / 25 % <i>O</i> -2

Die alkylierte Nucleobase 3-*N*-BOM-T **78** zeigte in den Testreaktionen eine bessere *N*-1/*O*-2-Selektivität, als das entsprechend benzylierte Derivat **71** (s. S. 54). Dieses Ergebnis konnte bei Verwendung des chiralen Cyclopentanol **46 α** bestätigt werden. 3-*N*-BOM-Thymin **78** ist somit als Standardreagenz zur Synthese *N*-1-alkylierter carbocyclischer Thyminderivate heranzuziehen.

Die im Vergleich zu den Nucleosiden **45** und **87** niedrigeren Ausbeuten der Kupplungsreaktion bei den *iso*-Nucleosiden **88** und **89** sind vermutlich auf die größere sterische Wechselwirkung mit den Substituenten am Cyclopentanring zurückzuführen. Diese sterischen Einflüsse führten jedoch auch zu einer abweichenden *N*-1-/*O*-2-Selektivität. So zeigte das Derivat **88**, in dem der Hydroxymethyl-Substituent und die Base *cis* zueinander stehen, einen Anstieg des Anteils an *O*-2-Isomer um 10 %, verglichen mit der Kupplung zum Nucleosid **45** mit der natürlichen Konfiguration. Dieses abweichende Verhalten ist ein weiteres Indiz für

das Auftreten eines sterischen Faktors, der bei der Alkylierung von Nucleobasen nach dem MITSUNOBU-Protokoll auftritt. Eine ähnliche Beobachtung wurde schon in den Testreaktionen beim Wechsel von Cyclopentanol auf das substituierte carbocyclische Grundgerüst **46 α** als Alkoholkomponente beobachtet (Kap. 4.2.2.2, Abschnitt D, S. 51).

Bei der Kupplung des chiralen Cyclopentanol **48 β** mit der geschützten Nucleobase **71** trat zusätzlich zur nucleophilen Substitution eine Eliminierung zu dem Cyclopenten **90** als Konkurrenzreaktion auf (Abbildung 67).

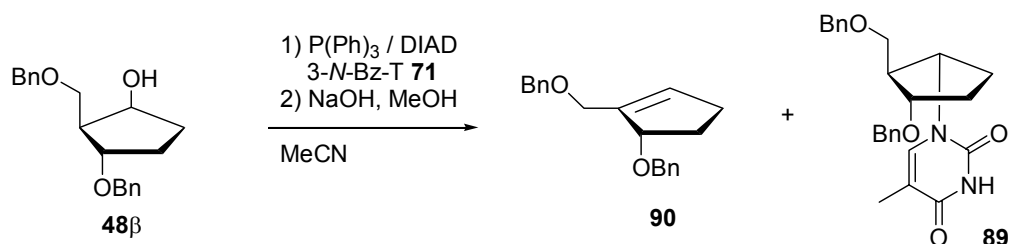


Abbildung 67: Substitution und Eliminierung als Konkurrenzreaktionen bei der Kupplung des Cyclopentanol **48 β**

Das Auftreten dieser Nebenreaktion lässt sich durch Zuhilfenahme einer NEWMAN-Projektion veranschaulichen (Abbildung 68). Ein Blick entlang der C-2-C-1-Bindung zeigt deutlich, dass im Cyclopentanol **48 β** die Austrittsgruppe an C-1 und das Proton an C-2 in einer gestaffelten antiperiplanaren Konformation zueinander stehen. Diese ist für Eliminierungsreaktionen besonders günstig, da beide p-Orbitale, die sich bei der Eliminierung am α - und β -Atom ausbilden, parallel zueinander stehen. Ihre Überlappung führt somit unmittelbar zur Ausbildung der neuen π -Bindung (INGOLD-Regel).¹⁷²

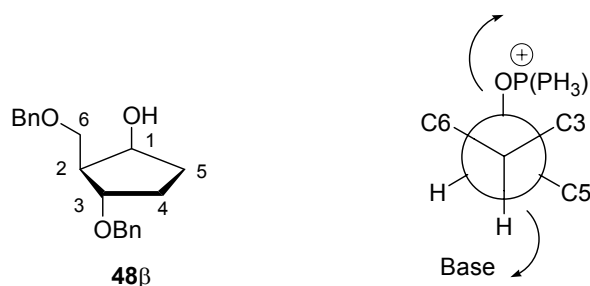


Abbildung 68: NEWMAN-Projektion entlang der C-2-C-1-Bindung im Cyclopentanol **48 β**

Neben der Darstellung von *N*-1-alkylierten Derivaten ist die selektive Darstellung von *O*-2-gebundenen Nucleosiden von besonderem Interesse. Sie lassen sich als Hybrid eines Pyrimidin- und eines Purin-Nucleosids auffassen. Je nach Substitutionsmuster überwiegt hierbei der eine oder andere Anteil.

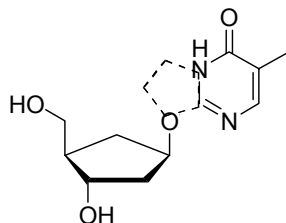


Abbildung 69: *O*-2-alkylierte Pyrimidinbasen als flexible Purinanaloga

Im Zuge der Testreaktionen zum Einfluss der Schutzgruppe auf die Produktverteilung der Kupplungsreaktion wurde selektiv das 2-*O*-Cyclopentylthymidin durch Verwendung des 3-*N*-(2,6-Dimethylbenzoyl)thymidins **77** erhalten (Kap. 4.2.2.2, Abschnitt E, S. 54). Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage nach der Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auch auf substituierte Cyclopentanoole. Das carbocyclische Grundgerüst **46 α** wurde hierzu mit der modifizierten Nucleobase **77** in THF, das *per se* die *O*-2-Alkylierung begünstigt, umgesetzt (Abbildung 70). Nach Methanolyse der Benzoylgruppe konnte erstaunlicherweise kein Produkt isoliert werden. Neben dem offensichtlich sterischen Einfluss der Substituenten am Cyclopentanol **46 α** konnten keine weiteren Gründe für das Versagen der Methode gefunden werden. Dieses Ergebnis ist abermals ein Beispiel für das sensible Reagieren des Systems auf kleinste Veränderungen seiner Zusammensetzung.

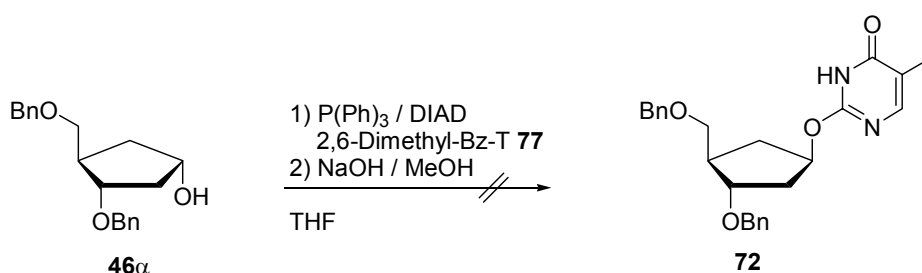


Abbildung 70: Versuch der selektiven Darstellung des *O*-2-alkylierten Isomers **72**

Eine Alternative zur Schutzgruppenstrategie besteht in der Modifikation des Durchführungsprotokolls der MITSUNOBU-Kupplung. Ausgehend von dem hohen Anteil an *O*-2-Alkylierung, den C. BONNAL *et al.*¹⁶⁸ und T. F. JENNY *et al.*¹⁶⁵ unter Verwendung ihres Protokolls erzielen konnten, sollten durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen weitere Verbesserungen

der Selektivität zugunsten des *O*-2-Produktes erreichbar sein. Arbeiten hierzu wurden im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter verfolgt.

Zum Abschluss der Reaktionssequenz wurden die blockierten carbocyclischen Nucleoside **45** sowie **86** – **89** durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether unter leichtem Wasserstoffüberdruck an Palladium auf Aktivkohle freigesetzt (Abbildung 71).

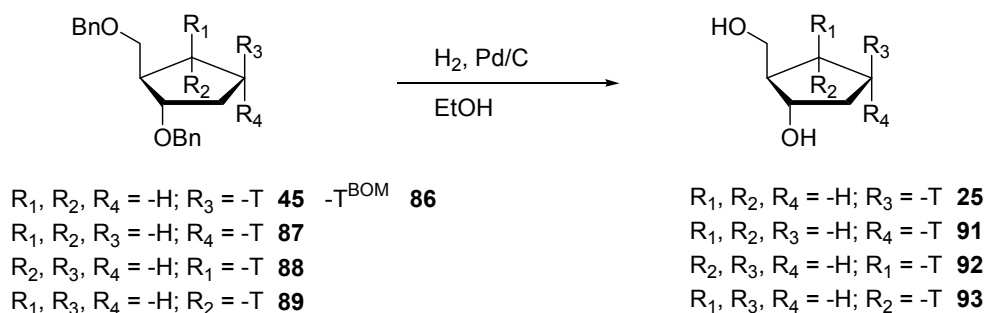


Abbildung 71: Debenzylierung der Nucleosidanaloga **45** sowie **86** - **89**

Ist nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden noch keine merkliche Produktbildung zu beobachten, so ist dies vermutlich auf eine Passivierung des Katalysators zurückzuführen. In diesem Fall kann jedoch durch kurze Ultraschalleinwirkung die Palladiumoberfläche aktiviert und die Reaktionsgeschwindigkeit somit merklich gesteigert werden. Die Ergebnisse der katalytischen Hydrierungen lassen sich aus Tabelle 13 ersehen.

Tabelle 13: Ergebnisse der hydrogenolytischen Debenzylierung der Derivate **45** sowie **86** - **89**

benzyliertes Derivat	Nucleosid	Ausbeute
45	<i>carba</i> -dT	25 91 %
86	<i>carba</i> -dT	25 89 %
87	<i>carba</i> - α -dT	91 82 %
88	<i>carba</i> - <i>iso</i> -dT	92 83 %
89	<i>carba</i> - <i>iso</i> - α -dT	93 84 %

Durch diese neue Syntheseroute zu carbocyclischen 2'-Desoxynucleosiden wurde das Zielmolekül *carba*-dT **25** in einer Gesamtausbeute von 43 % aus dem Cyclopentanol **32**

erhalten. Gegenüber der in Kapitel 4.2.1 (S. 29) beschriebenen Variante *via* nucleophiler Öffnung des Epoxids **41** wurde hiermit annähernd die Verdreifachung der Gesamtausbeute erreicht. Zudem konnte gezeigt werden, dass an Hand dieser Methode, neben Nucleosiden mit der natürlichen β -Konfiguration, auch carbocyclische *iso*- und α -Nucleosidderivate zugänglich sind. Für diese interessanten Verbindungsklassen sind aus der Literatur bisher noch keine Beispiele bekannt.

4.2.3 Synthese weiterer carbocyclischer Pyrimidinnucleosidanaloga

• carba-BVdU 95

(*E*)-5-(2-Bromvinyl)-2'-desoxyuridin **94** (BVdU) ist ein hochwirksamer und selektiver Wirkstoff gegen die HSV-1- sowie die VZV-Replikation (Abbildung 72).^{182,183} Im Blut wird dieses Nucleosid jedoch schnell durch Pyrimidin-Nucleosid-Phosphorylasen (PNPs) in die freie Nucleobase und 2'-Desoxyribose-1-phosphat gespalten.¹⁸⁴ Um diesen enzymatischen Abbau der glycosidischen Bindung zu verhindern, wurde 1985 von P. HERDEWIJN *et al.* erstmals das carbocyclische Analogon des BVdUs **95** als racemisches Gemisch synthetisiert und seine antiviralen Eigenschaften getestet.¹⁸⁵ So zeigte das *carba*-BVdU **95** im *in vitro*-Test eine dem Furanosederivat vergleichbare Wirksamkeit gegenüber der HSV-1-Replikation. Auch gegen HSV-2 erwiesen sich beide Nucleosidanaloga als ähnlich aktiv, jedoch um den Faktor 100 geringer als gegen HSV-1. Die antivirale Wirkung von BVdU **94** beruht zum einen auf der Metabolisierung des Nucleosids in sein 5'-Triphosphat. Dieses ist ein Inhibitor der zelleigenen DNA-Polymerase.¹⁸⁶ Zum anderen kommt es nach dem Einbau des Nucleosids in virale oder zelluläre DNA der infizierten Wirtszelle zur Ausbildung von „*cross links*“ mit anderen DNA-Strängen, die die Funktion des Informationsträgers stören. Der carbocyclische Wirkstoff **95** wird hierbei zu einem sehr viel geringeren Anteil in DNA eingebaut. Entgegen allen Erwartungen stellte sich das (+/-)-*carba*-BVdU **95** im anschließenden *in vivo*-Test an HSV-1 infizierten Mäusen als weniger wirksam als das Furanosederivat **94** heraus, obwohl nachweislich kein Abbau des Nucleosids zu verzeichnen war. Offensichtlich zeigen beide Wirkstoffe einen fundamentalen Unterschied in ihrer Pharmakokinetik.¹⁸⁵

• carba-FdU 97

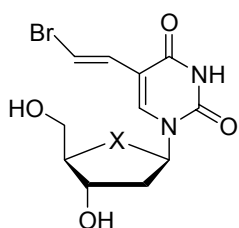
Neben der Behandlung viraler Infektionen finden Nucleosidanaloga auch in der Antitumortherapie Verwendung. Im Gegensatz zu gesundem Zellgewebe weisen Tumore eine schnelle,

unkontrollierte Proliferationsrate auf. Dies ermöglicht die Differenzierung zwischen beiden Zellarten. Durch einen chemischen Eingriff in die rasche Zellteilung des Tumors kann dieser selektiv behandelt werden, ohne dabei langsam wachsende gesunde Zellen zu beeinflussen. Ausnahmen sind jedoch die sich schnell teilenden Zellen des Körpers, wie blutbildende Zellen, Zellen des Immunsystems sowie Zellen der Schleimhäute und Haarfollikel. Als Nebenwirkungen einer Chemotherapie treten daher Haarausfall, Übelkeit, Blutbildveränderungen, Durchfall und Infektionskrankheiten auf.

Die modifizierte Nucleobase 5-Fluoruracil wird klinisch gegen Tumorerkrankungen eingesetzt. Sie wirkt nach Metabolisierung in das 5'-Monophosphat des 5-Fluor-2'-desoxyuridins **96** als Analogon des 2'-Desoxyuridinmonophosphats dUMP und hemmt irreversibel die Thymidylatsynthase.¹⁸⁷ Somit kann dUMP nicht mehr zum DNA-Nucleotid dTMP methyliert werden. Im *in vitro* Experiment zeigte das 5-Fluor-2'-desoxyuridin **96** eine gegenüber der freien Base 5-Fluoruracil gesteigerte Antitumor-Aktivität, jedoch ließ sich dieser Aktivitätsgewinn nicht auf nachfolgende *in vivo* Untersuchungen übertragen. Ursache für diesen Aktivitätsverlust ist die Deglycosilierung des Nucleosids **96** in die modifizierte Nucleobase und Desoxyribose-1-phosphat durch die Thymidinphosphorylase.¹⁸⁸ Diese biologische Limitierung führte 1981 zur Synthese des enzymatisch nicht spaltbaren carbocyclischen Analogons **97** durch Y. F. SHEALY *et al.*¹⁸¹ Es erwies sich jedoch entgegen allen Erwartungen als nicht antitumor oder antiviral aktiv.

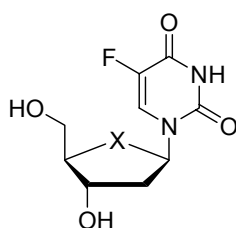
• carba-IdU 99 / carba-dU 101

Von weitaus weniger großer Bedeutung hinsichtlich einer therapeutischen Anwendung sind die carbocyclischen Nucleosidanaloga carba-IdU 99 und carba-dU 101. Sie stellen jedoch interessante Vorstufen für weitere Modifikationen an der Nucleobase in der 5-Position dar.



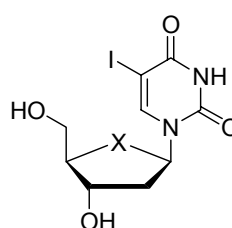
X = O: BVdU **94**

X = CH₂: carba-BVdU 95



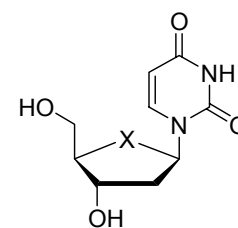
X = O: FdU **96**

X = CH₂: carba-FdU 97



X = O: IdU **98**

X = CH₂: carba-IdU 99



X = O: dU **100**

X = CH₂: carba-dU 101

Abbildung 72: Carbocyclische Nucleosidanaloga und ihre Stammverbindungen

Wie eingangs erläutert, ermöglicht die konvergente Reaktionsführung die Darstellung weiterer Nucleosidanaloga durch Kupplung eines carbocyclischen Vorläufermoleküls mit unterschiedlichen Nucleobasen. Die vorangegangenen Testreaktionen (Kap. 4.2.2.2, Abschnitt F, S. 58) zeigten jedoch, dass die für die *carba*-dT **25** Synthese optimierten Reaktionsbedingungen nicht direkt auf andere Nucleobasen übertragbar sind.

Im Folgenden wurde nun der Versuch unternommen, einige bekannte und biologisch aktive carbocyclische Nucleoside durch Kupplung des Cyclopentanol **46 α** mit der entsprechenden Nucleobase nach dem Standard-Kupplungsprotokoll darzustellen (Abbildung 73). Die Ergebnisse der Kupplungsreaktionen sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

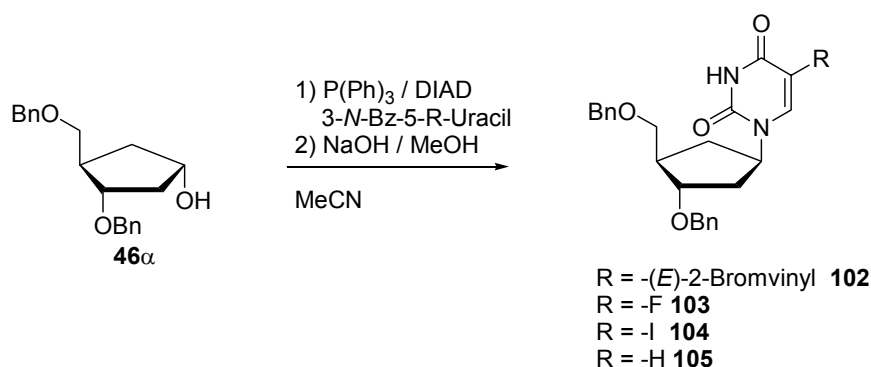


Abbildung 73: Kondensation des Cyclopentanol **46 α** mit verschiedenen Pyrimidinnucleobasen

Die Ergebnisse zeigen, dass die Produktverhältnisse bei der Kupplung der unterschiedlichen Nucleobasen mit dem carbocyclischen Grundgerüst **46 α** mit denen der durchgeführten Testreaktionen weitgehend übereinstimmen. Die gleiche Beobachtung wurde auch bei der Darstellung der verschiedenen Thymidinanaloga (Kap. 4.2.2.3, S. 59) gemacht.

Tabelle 14: Ergebnisse der Kupplungsreaktionen

3- <i>N</i> -Bz-Nucleobase	Nucleosid	Ausbeute	Produktverhältnis
(<i>E</i>)-5-(2-Bromvinyl)-uracil 85	3',5'-Di- <i>O</i> -Bn- <i>carba</i> -BVdU 102	53 % *	100 % <i>N</i> -1
5-Fluoruracil 84	3',5'-Di- <i>O</i> -Bn- <i>carba</i> -FdU 103	42 %	50 % <i>N</i> -1 / 50 % <i>O</i> -2
5-Ioduracil 83	3',5'-Di- <i>O</i> -Bn- <i>carba</i> -IdU 104	88 %	85 % <i>N</i> -1 / 15 % <i>O</i> -2
Uracil 82	3',5'-Di- <i>O</i> -Bn- <i>carba</i> -dU 105	79 %	90 % <i>N</i> -1 / 10 % <i>O</i> -2

* Im Zuge der Aufarbeitung wurde nur das *N*-1-Isomer gefunden

Als besondere Herausforderung hat sich gerade bei den in 5-Position substituierten Nucleobasen BVU **85**, IU **83** und FU **84** im Zuge der Aufarbeitung die Abtrennung des reduzierten DIADs **54** (DIHD) herausgestellt. Auf Grund der lipophilen Substituenten sind diese Derivate im Vergleich zu den Thymidinanaloga **45** sowie **87** – **89** sehr viel unpolarer und eluieren bei der Chromatographie immer zusammen mit dem Hydrazinderivat **54**. Bei der Darstellung des *carba*-BVdUs **102** gelang die Abtrennung des DIHDs **54** durch Größenausschlusschromatographie an SEPHADEX-LH-20 Gel.¹⁸⁹ Diese Methode versagte jedoch bei der Synthese von *carba*-FdU **103** und *carba*-IdU **104**. Auf eine vollständige Abtrennung des Nebenproduktes wurde daher auf dieser Stufe verzichtet und die folgende Debenzylierung mit den noch leicht verunreinigten Derivaten durchgeführt (Abbildung 74).

Im Falle der Kupplung des Uracils **82** lagen die Verhältnisse umgekehrt. Das benzylierte *carba*-dU **105** erwies sich als wesentlich polarer als das Thyminderivat **45** und bildete Mischfraktionen mit Triphenylphosphinoxid **53**. Daher wurde ebenfalls auf eine vollständige Abtrennung verzichtet und die Debenzylierung an leicht verunreinigtem Produkt vorgenommen.

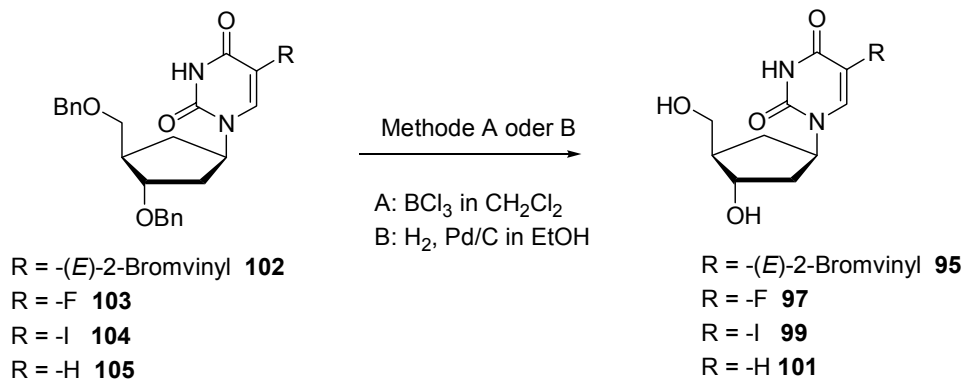


Abbildung 74: Deblockierungsreaktionen an den Nucleosidderivaten **102** - **105**

Zur Vermeidung der Hydrierung der Bromvinyleinheit in *carba*-BVdU **95** wurde die Debenzylierung mit BCl₃ in Dichlormethan als starker LEWIS-Säure durchgeführt. Diese Reaktionsbedingungen ließen sich interessanterweise jedoch nicht auf das in 5-Position fluorierte Nucleosid **103** übertragen. Die dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsgemisches zeigte eine breite Produktvielfalt, aus der nicht die gewünschte Verbindung **97** isoliert werden konnte. Die Spaltung der Benzylether in **103** durch Hydrogenolyse verlief hingegen glatt und das noch als Verunreinigung aus der Vorstufe

enthaltene DIHD **54** konnte gut abgetrennt werden. Eine Zusammenfassung der Deblockierungsreaktionen ist in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Ergebnisse der Debenzylierungsreaktionen

benzylisiertes Derivat	Methode	Nucleosid		Ausbeute
102	A	<i>carba</i> -BVdU	95	88 %
103	A	<i>carba</i> -FdU (Isomerenmischung)	97	--- (Zersetzung)
103	B	<i>carba</i> -FdU (Isomerenmischung)	97	90 %
104	A	<i>carba</i> -IdU	99	85 %
105	B	<i>carba</i> -dU	101	95 %

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass das Cyclopentanol **46α** ein leistungsstarkes Vorläufermolekül für die Synthese verschiedener carbocyclischer 2'-Desoxynucleoside unter MITSUNOBU-Bedingungen darstellt. Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung sind jedoch auf das jeweilig zu synthetisierende Nucleosid abzustimmen. Dies gilt im Besonderen für Derivate des 5-Fluoruracils.

4.3 Modifikationen an der 3'-Position des *carba*-2'-Desoxythymidins **25**

Die neu entwickelte Syntheseroute eröffnet die Möglichkeit zur Synthese carbocyclischer Nucleoside im größeren Maßstab. Dies ist besonders dann von Vorteil, wenn noch weitere Reaktionen an den Substanzen vorgenommen werden sollen und hierfür hinreichend Ausgangsmaterial zur Verfügung stehen muss. Wie bereits in der Einleitung zu Kapitel 4 (S. 23) erläutert, stellt *carba*-dT **25** eine Schlüsselverbindung für die Darstellung 3'-modifizierter carbocyclischer Nucleoside dar. Sie wurde daher im Vorfeld zu den folgenden Reaktionen im Makromaßstab synthetisiert.

Die Planung der Synthesen zur Darstellung der carbocyclischen Nucleosidanaloga **33** – **36** orientierte sich im Wesentlichen an den von H. C. MÜLLER für das natürliche Furanosesystem beschriebenen Methoden (Abbildung 75).⁷⁹ Die Einführung des Azid-Restes und der

Thiocyanat-Gruppe an der 3'-Position gelang hierbei durch nucleophile Substitutionsreaktionen an entsprechend aktivierten Nucleosiden, die C-C-Verknüpfung mit dem Allyl- und Propargylsubstituenten wurde hingegen durch eine diastereoselektive Radikalreaktion erreicht.

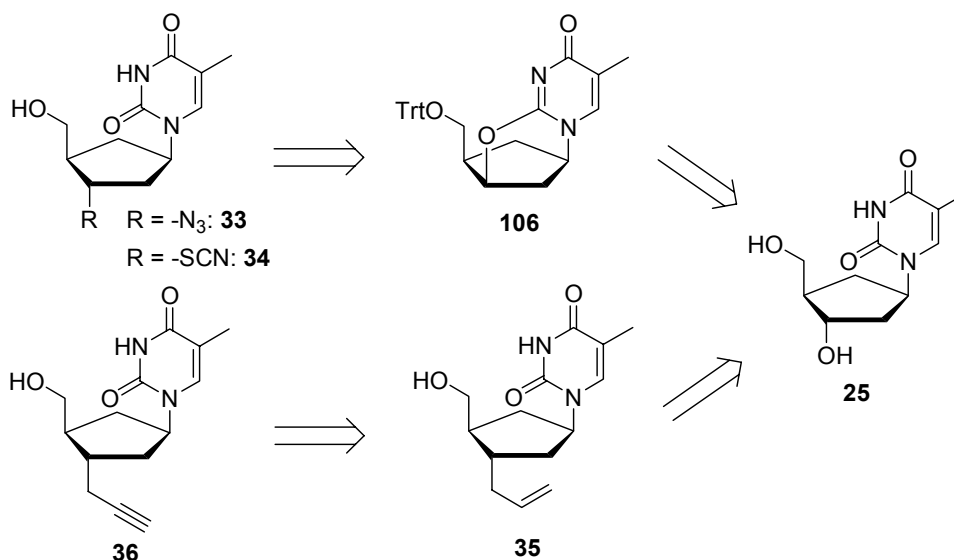


Abbildung 75: Syntheseplanung zur Modifikation von *carba*-dT **25** in der 3'-Position

4.3.1 Darstellung von *carba*-AZT **33** und *carba*-3'-Desoxy-3'-thiocyanatothymidin **34** durch nucleophile Substitution

Zur Darstellung von *carba*-AZT **33** und *carba*-2'-Desoxy-3'-thiocyanatothymidin **34** wurde *carba*-dT **25** selektiv an der 5'-Position als Triphenylmethylether blockiert und anschließend nach der Methode von J. HIEBL *et al.*¹⁹⁰ unter MITSUNOBU-Bedingungen in 90 %iger Ausbeute in das carbocyclische 2,3'-Anhydro-Derivat **106** überführt (Abbildung 76).¹⁹¹ Diese nur bei Pyrimidinbasen möglichen Anhydroverbindungen haben sich als wertvolle Synthesintermediate in der Nucleosidchemie etabliert, da die Azaenoethergruppierung eine hinreichend gute Austrittsgruppe bei nucleophilen Substitutionsreaktionen darstellt.

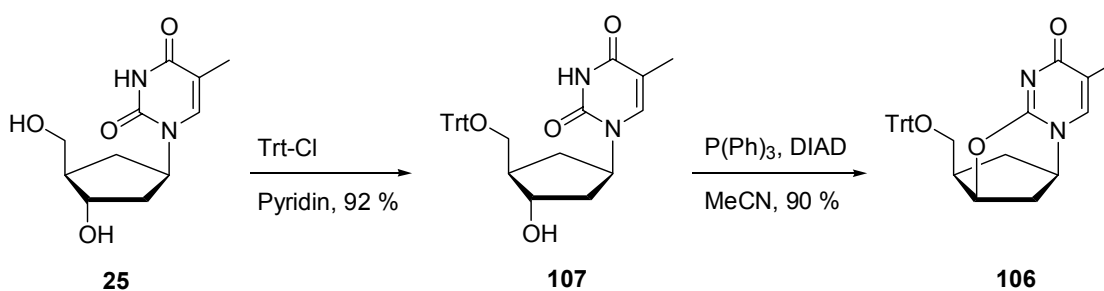


Abbildung 76: Reaktionssequenz zur Darstellung des 2,3'-Anhydroderivates **106**

Die anschließende Öffnung des internen Azaenolethers in **106** zum 5'-tritylierten *carba*-AZT-Derivat **108** erfolgte entsprechend der beschriebenen Methode durch nucleophile Substitution an der 3'-Position mit Natriumazid in Dimethylformamid (Abbildung 77).^{190,192} Nach saurer Abspaltung der Schutzgruppe mittels TFA¹⁹³ in Dichlormethan/Methanol (7:3) wurde das *carba*-AZT **33** in 66 %iger Gesamtausbeute über vier Syntheseschritte aus *carba*-dT **25** erhalten.

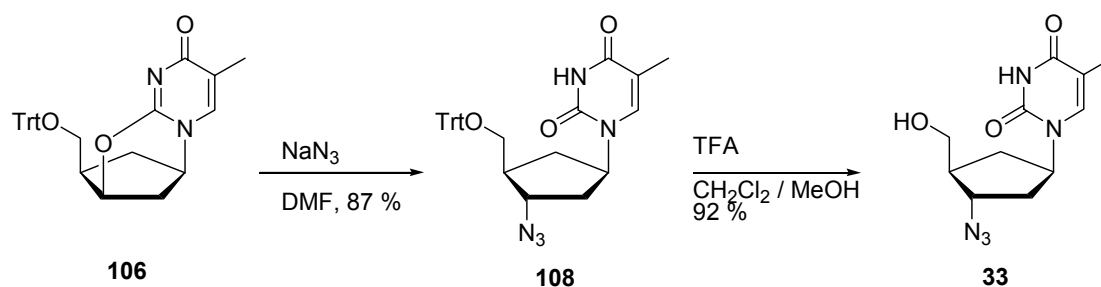


Abbildung 77: Darstellung von *carba*-AZT **33**

N. B. DYATKINA *et al.* berichteten 1988 von der Öffnung der 2,3'-Anhydro-Struktur im natürlichen Nucleosid unter Verwendung von Lithiumthiocyanat mit 65 % Ausbeute.¹⁹⁴ Zum Ausgleich der geringen Nucleophilie des Thiocyanations wurde dem Reaktionsgemisch in äquimolaren Mengen *p*-Toluensulfonsäure zur Protonierung des internen Azaenolethers zugegeben. Hierdurch verbessert sich seine Eigenschaft als Nucleofug zu reagieren und der Bicyclus ist gegenüber nucleophilen Substitutionsreaktionen an der 3'-Position aktiviert. Als Nebenreaktion kam es bei dieser Reaktionsführung jedoch zu einem partiellen Verlust der Tritylschutzgruppe. Auf eine Isolierung des tritylierten Derivates wurde daher von den Autoren verzichtet und nach beendeter Substitution das Thiocyanat vollständig in Eisessig deblockiert.

Diese beschriebene Syntheseroute konnte interessanterweise nicht auf das carbocyclische 2,3'-Anhydroderivat **106** übertragen werden (Abbildung 78). Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte bereits nach der Substitutionsreaktion eine vollständige Zersetzung des Eduktes in mehrere Produkte.

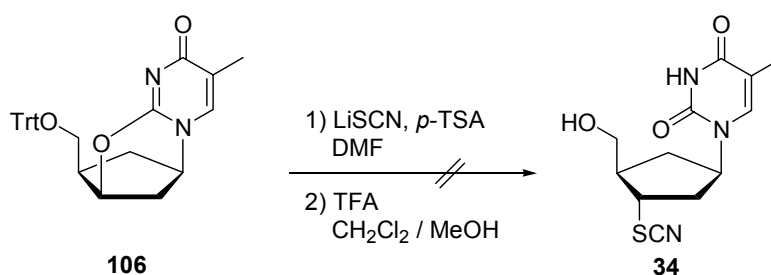


Abbildung 78: Versuch der Darstellung von *carba*-2'-Desoxy-3'-thiocyanatothymidin **34**

Eine weitere Variante zur Einführung der Thiocyanat-Gruppe an der 3'-Position von natürlichen Nucleosiden wurde von S. L. SCHREIBER und N. IKEMOTO beschrieben.¹⁹⁵ Sie hydrolysierten erst das 2,3'-Anhydroderivat **109** des Thymidins selektiv zum 1-(2'-Desoxy-5'-*O*-trityl- β -D-*threo*-pentofuranosyl)thymin **110**, nachfolgend wurde die 3'-Hydroxyfunktion durch Überführung in ein Trifluormethansulfonat aktiviert. Abschließend wurde mit Natriumrhodanid in Dimethylformamid nucleophil zum Thiocyanat **111** substituiert. Die Aktivierung mittels Triflatanhydrid und die nachfolgende Substitutionsreaktion wurden dabei als Eintopfreaktion mit 85 %iger Ausbeute durchgeführt. Diese Synthesevariante wurde von H. C. MÜLLER zur 3'-Thiocyanatosubstitution verwendet und lieferte reproduzierbare Ergebnisse.

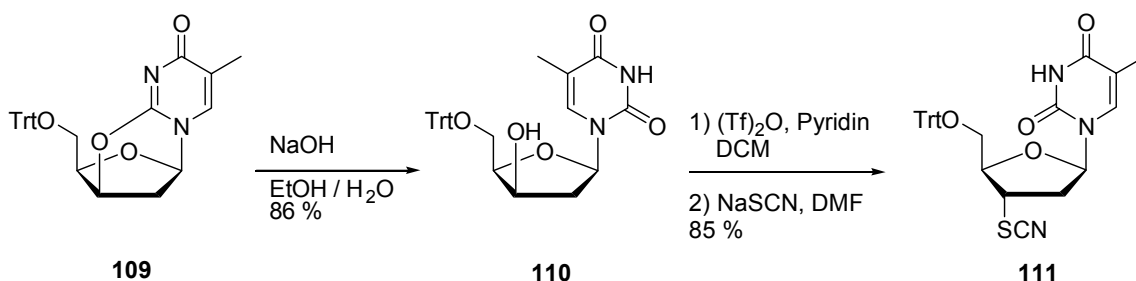


Abbildung 79: 3'-Modifikation an Thymidin nach SCHREIBER und IKEMOTO

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das carbocyclische Anhydronucleosid **106** in einer sehr guten Ausbeute von 95 % in das geschützte *carba*-3'-*epi*-dT **112** überführt (Abbildung 80). Jedoch misslang in diesem Fall ebenfalls der Versuch, die Reaktionsbedingungen, die für das natürliche System gefunden wurden, bei der nachfolgenden Substitutionsreaktion auf den Carbocyclus zu übertragen. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion wies viele Zersetzungsprodukte auf, aus denen das gewünschte Produkt **113** nicht isoliert werden konnte.

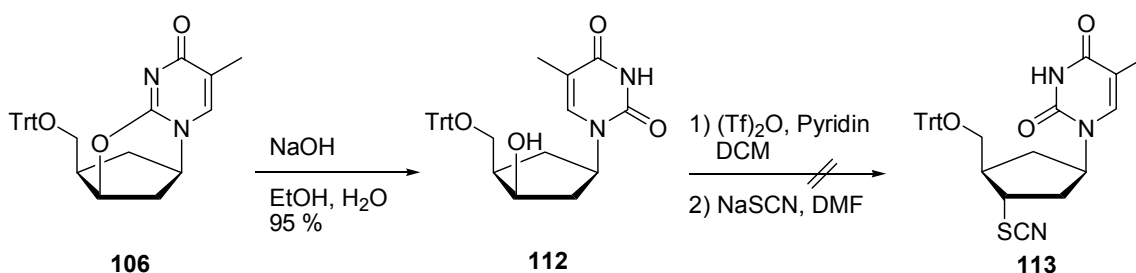


Abbildung 80: Versuch der Darstellung des Thiocyanat-Derivates **113**

Als ein Nebenprodukt wurde mit 16 %iger Ausbeute das Eliminierungsprodukt **114** identifiziert. Es resultiert vermutlich aus der Stabilisierung eines intermediären Carbeniumions an C-3' nach einem E1-Mechanismus. E2-Eliminierungen an der 3'-Position, bewirkt durch starke und sterisch anspruchsvolle Basen, führen hingegen zu dem thermodynamisch ungünstigeren Saytzev-Produkt **115**.¹⁹⁶ Das Auftreten eines Carbeniumions deutet darauf hin, dass im carbocyclischen System, im Gegensatz zum entsprechenden Furanose-Derivat, die Bildung des trigonal-bipyramidalen Übergangszustands der S_N2-Reaktion behindert ist. Ursache hierfür sind vermutlich die konformativen Unterschiede beider Ringsysteme.

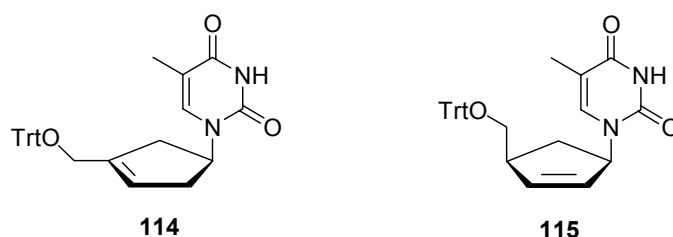


Abbildung 81: Mögliche Reaktionsprodukte einer β -Eliminierung in 3'-aktivierten Nucleosiden

Neben den bisher beschriebenen Varianten zur direkten Einführung der Thiocyanatgruppe mittels nucleophiler Substitution besteht die Möglichkeit des schrittweisen Aufbaus dieser Funktion durch Alkylierung eines Mercaptans mit Cyanogenbromid.¹⁹⁷ Auf Grund der Oxidationsempfindlichkeit der Mercaptane werden als synthetische Äquivalente jedoch stabile gemischte Thioether verwendet, die mit Cyanogenbromid ebenfalls zu Thiocyanaten gespalten werden (VON BRAUN'sche Abbaureaktion). Besonders leicht lassen sich die 2-Trimethylsilylethylsulfide **116** spalten, da hier das resultierende Carbeniumion durch das β -ständige Silicium nach Cyclisierung zum Silanonium **119** stabilisiert wird (Abbildung 82).^{198,199}

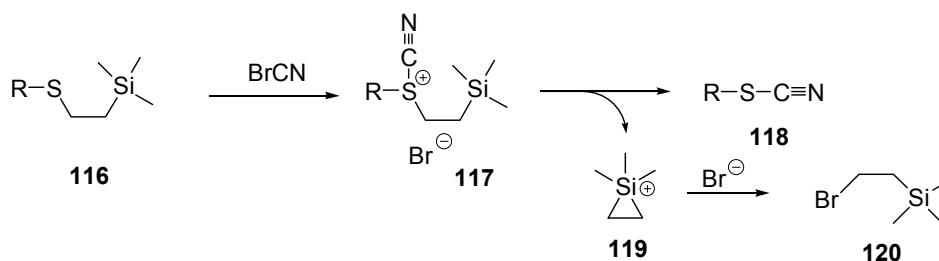


Abbildung 82: Mechanismus der VON BRAUN'schen Abbaureaktion

Zur Darstellung des als Ausgangsverbindung für die VON BRAUN'sche Abbaureaktion benötigten gemischten Thioethers **122** wurde das carbocyclische Anhydroderivat **106** analog der VON S. CHAMBERT *et al.* am natürlichen Furanosesystem beschriebenen Methode²⁰⁰ in

DMF mit dem *in situ* erzeugten Natriumsalz von 2-(Trimethylsilyl)ethanthiol **121** in 80 %iger Ausbeute umgesetzt (Abbildung 83). Für den anschließenden Abbau der Thioetherfunktion wurde infolge der Säurelabilität von **122** auf die von S. CHAMBERT *et al.* vorher durchgeführte Deblockierung an der 5'-O-Position verzichtet und statt dessen der tritylierte Thioether **122** direkt mit Cyanogenbromid in Methanol gespalten. Hierbei konnte jedoch nicht das gewünschte Thiocyanat **113** isoliert werden. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktion zeigte den schnellen Verlust der 5'-O-Tritylgruppe gefolgt von einer Zersetzung in mehrere Verbindungen.

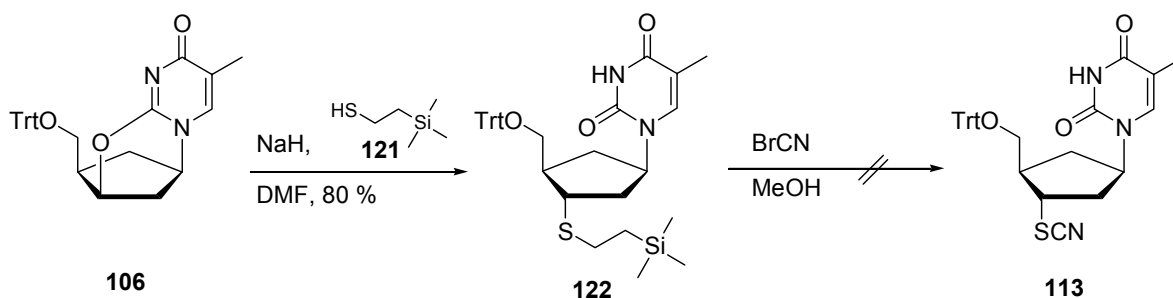


Abbildung 83: Darstellung des gemischten Thioethers **122** und anschließender VON BRAUN-Abbau

Auf Grund der offenkundigen Inkompatibilität eines Tritylethers bei der Cyanogenbromid-Spaltungsreaktion wurde der gemischte Thioether **122** mit Ameisensäure in Diethylether an der 5'-O-Position deblockiert. Mit dieser Variante der Detritylierung konnten in der Vergangenheit besonders bei säurelabilen Verbindungen gute Ergebnisse erzielt werden.²⁰¹ Jedoch auch diese milde Methode lieferte nach vollständigem Umsatz des Eduktes **122** das gemischte Sulfid **123** in lediglich 59 %iger Ausbeute (Abbildung 84). S. CHAMBERT *et al.* nutzten an dieser Stelle einen 4,4'-Dimethoxytritylether als Schutzgruppe für die 5'-Hydroxyfunktion, der infolge seiner gesteigerten Säurelabilität schon mit katalytischen Mengen an Säure gespalten wird.²⁰⁰ Nach VON BRAUN'schem Abbau des gemischten Thioethers **123** wurde das Zielmolekül 6'-Carba-3'-desoxy-3'-thiocyanatthymidin **34** in 29 %iger Gesamtausbeute aus *carba*-dT **25** erhalten.

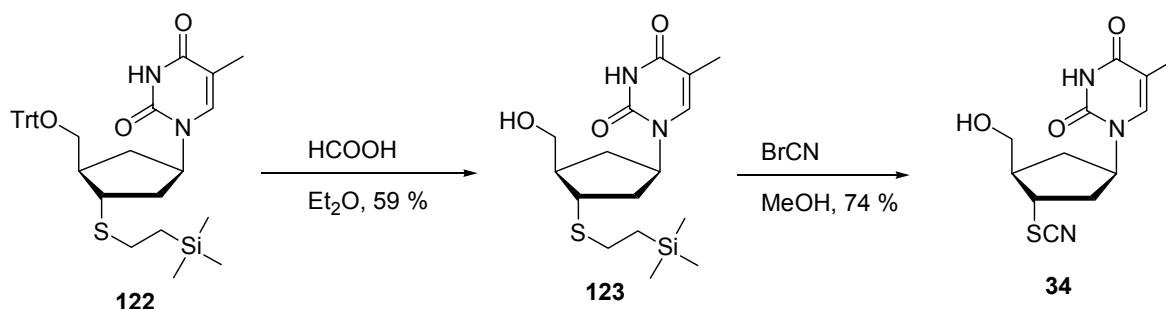


Abbildung 84: Detritylierung des gemischten Thioethers **122** und anschließender VON BRAUN-Abbau

4.3.2 Darstellung von *carba*-3'-Allyl-2'-desoxythymidin **35** und *carba*-2'-Desoxy-3'-propargyl-thymidin **36** durch radikalische Substitution

Der Synthesesequenz zur Darstellung der carbocyclischen 3'-Allyl- und 3'-Propargyl-substituierten Derivate **35** und **36** liegen die von J. FIANDOR und S. Y. TAM für das natürliche Desoxyribosesystem beschriebenen Methoden zu Grunde.²⁰² Sie nutzten dabei für die C-C-Bindungsknüpfung eine Zinnorganyl-vermittelte diastereoselektive Radikalreaktion. Die Umwandlung des Allyl-Substituenten in einen Propargylrest gelang durch die Reaktionssequenz Halogenierung / doppelte Dehydrohalogenierung.²⁰³

Zur Darstellung der carbocyclischen Derivate **35** und **36** wurde zunächst das 5'-*O*-tritylierte *carba*-dT **107** für die Radikalreaktion nach BARTON aktiviert (Abbildung 85).¹⁴¹ Hierzu wurde die freie Hydroxygruppe in **107** mit Phenoxythiocarbonylchlorid (PTC-Cl) in das entsprechende Thiocarbonat **124** überführt und anschließend mit Allyltributylstannan **125** als Allyldonor in entgastem Toluol radikalisch substituiert.^{204,205,206} Als Radikalbildner wurde AIBN zugesetzt. Nach 24-stündigem Erhitzen auf 80 °C konnte dünnschichtchromatographisch noch Ausgangsmaterial detektiert werden. Daher wurde erneut AIBN zugegeben und weitere 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Aufarbeitung konnte 3'-Allyl-6'-*carba*-2'-desoxy-5'-*O*-tritylthymidin **126** in 64 %iger Ausbeute als ein Diastereomer isoliert werden. Die unterschiedlichen Konformationen der carbocyclischen Nucleoside und der Furanosederivate haben demnach keinen signifikanten Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion.

Als Nebenprodukt der radikalischen Allylierung konnte in 19 %iger Ausbeute 6'-Carba-2',3'-didesoxy-5'-*O*-tritylthymidin **127** isoliert werden. Dies ist vermutlich auf eine Radikalreaktion zwischen dem aktivierten Nucleosid und dem Lösemittel Toluol zurückzuführen, das nach Abspaltung eines Wasserstoffatoms ein stabiles Benzylradikal ausbilden kann.

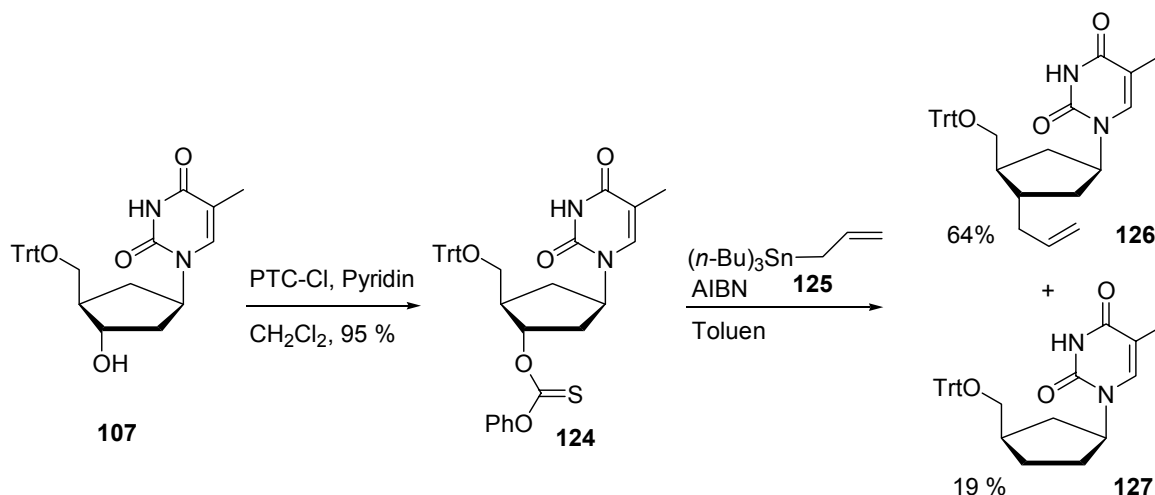


Abbildung 85: Diastereoselektive radikalische Substitution an der 3'-Position

Nach Deblockierung der 5'-Hydroxyfunktion durch sauer-katalysierte Umetherung wurden die Nucleosidanaloga *carba*-3'-Allyl-dT **35** und *carba*-ddT **128** in 50 %iger, bzw. 15 %iger Gesamtausbeute über vier Stufen aus *carba*-dT **25** erhalten (Abbildung 86).

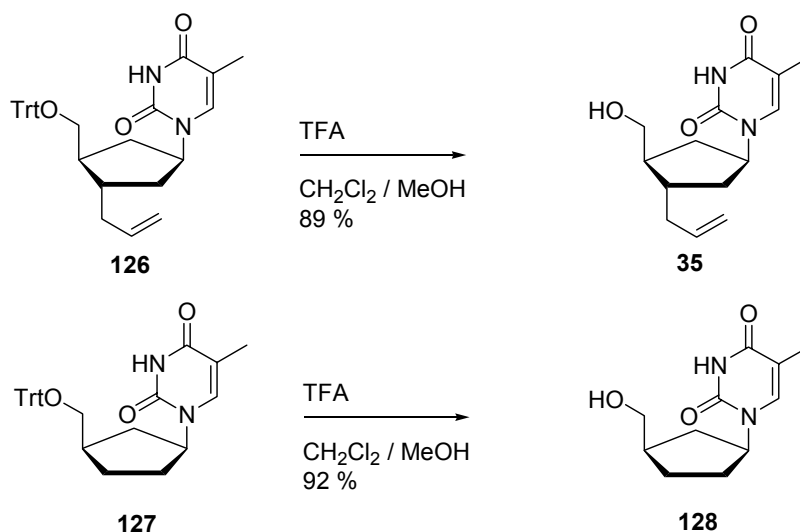


Abbildung 86: Detritylierung der carbocyclischen Nucleosidanaloga **126** und **127**

Zur Synthese des 6'-Carba-2'-desoxy-3'-propargylthymidins **36** wurde zunächst die allylische Doppelbindung des tritylierten Derivates **126** in Tetrachlormethan bromiert (Abbildung 87). Hierbei entstand neben dem gewünschten Produkt 3'-(2,3-Dibrompropyl)-6'-carba-2'-desoxy-5'-O-tritylthymidin **129** auch die detritylierte Verbindung **130** in 22 %iger Ausbeute. Die gleiche Beobachtung wurde auch von H. C. MÜLLER bei der Verwendung eines Silylethers zur Blockierung der 5'-Hydroxyfunktion gemacht. Die Gründe für die Abspaltung der

Schutzgruppe unter den gewählten Bedingungen konnten nicht geklärt werden. Für die folgende doppelte Dehydrohalogenierung war dies jedoch unerheblich, da sich aus beiden Reaktionsprodukten das gewünschte Propargylderivat **36** darstellen lässt.^{207,208} Als Base wurde Kaliumhydroxid in einem Ethanol/Wasser-Gemisch (1:3) verwendet. Das ebenfalls zur selektiven Alkylendarstellung beschriebene System Natriumamid in Dimethylsulfoxid²⁰⁹ führte schon nach wenigen Minuten zur vollständigen Zersetzung des Eduktes.

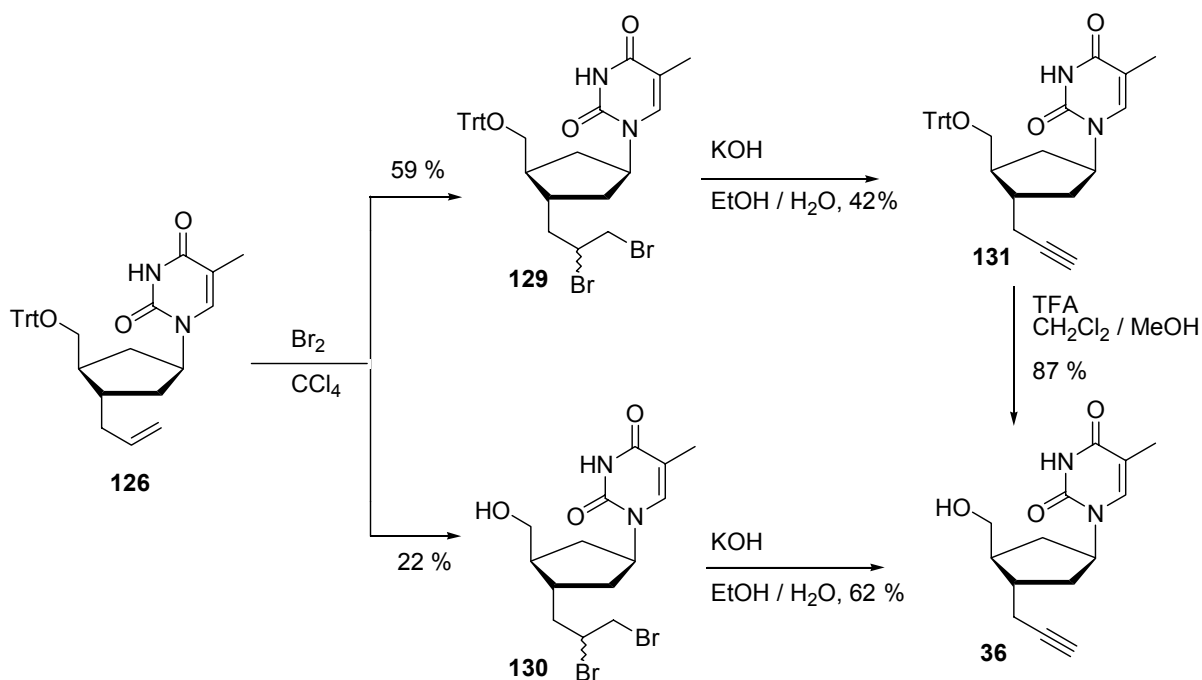


Abbildung 87: Reaktionssequenz zur Darstellung des 3'-Propargylderivates **36** aus der 3'-Allyl-Verbindung **126** durch Halogenierung und doppelter Dehydrohalogenierung

Die Darstellung der Zielverbindung 6'-Carba-2'-desoxy-3'-propargylthymidin **36** gelang auf diesem Wege, ausgehend von *carba*-dT **25**, in einer Gesamtausbeute von 18 % über sechs Syntheseschritte.

4.4 Synthese carbocyclischer 2'-Desoxy-threo-pentofuranosyl Nucleoside

Aus den Arbeiten des vorangegangenen Kapitels 4.3 (S. 68) ergab sich die Überlegung, die für eine nucleophile Substitutionsreaktion an der 3'-Position notwendige Inversion der Hydroxyfunktion bereits zu einem früheren Zeitpunkt in der Synthesesequenz durchzuführen. Dieses hätte den Vorteil, dass auch Purinnucleoside sowie *O*-2-alkylierte Strukturen, die nicht zur Ausbildung einer 2,3'-Anhydrostruktur (Abbildung 76, S. 69) fähig sind, an der

3'-Position modifiziert werden könnten. Zudem ergäbe sich eine Einsparung von zwei Syntheseschritten gegenüber der im voranstehenden Kapitel 4.2 (S. 27) beschriebenen Variante. Die Herausforderung besteht hierbei darin, die carbocyclische Ausgangsverbindung **32** selektiv in das Cyclopentanol **132 α** mit (1*S*,3*R*,4*R*)-Konfiguration (Abbildung 88) zu überführen, das sich anschließend mit der Nucleobase unter MITSUNOBU-Bedingungen zum gewünschten 2'-Desoxy-*threo*-Nucleosid **133** kuppeln ließe.

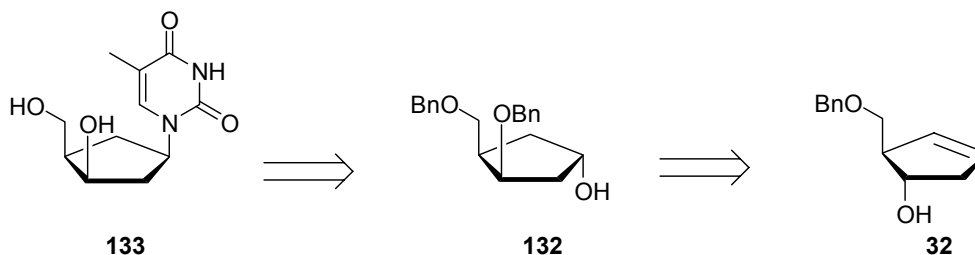


Abbildung 88: Synthesestrategie zur Darstellung von *carba*-3'-*epi*-dT **133**

4.4.1 Aktivierung des Cyclopentenols **32**

Analog zu dem in Kapitel 4.2.2 (S. 33) beschriebenen Vorgehen zur Darstellung des *carba*-dT **25** wurde das enantiomerenreine Cyclopentenol **32** nach Inversion des Stereozentrums an C-1 unter MITSUNOBU-Bedingungen zum Cyclopentanol **134** und Umwandlung der Hydroxyfunktion in einen Benzylether (**135**), mit verschiedenen Hydroborierungsreagenzien behandelt (Abbildung 89).

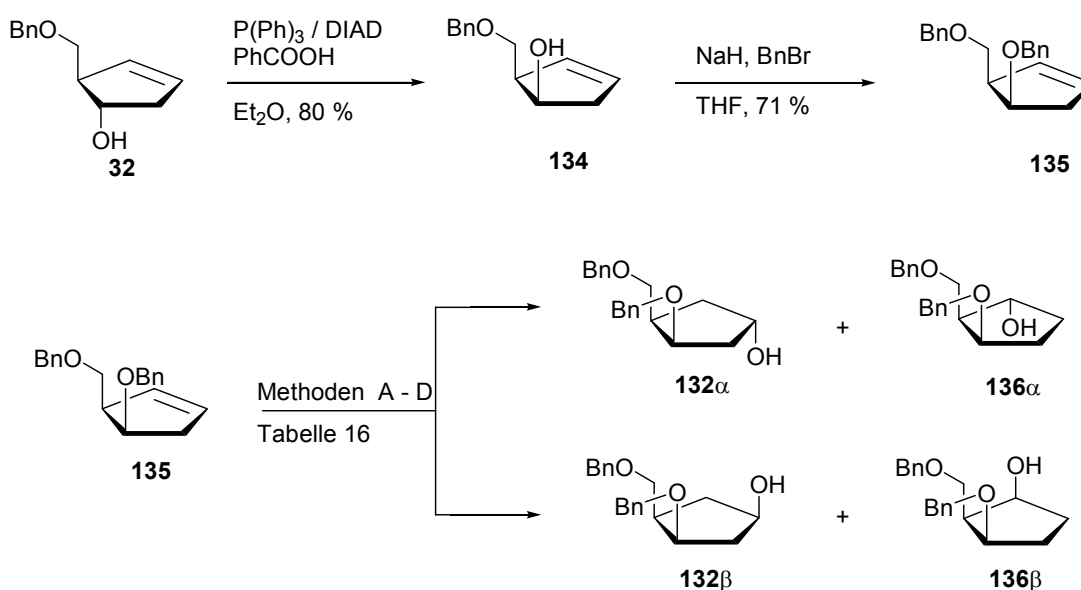


Abbildung 89: Umwandlung des Cyclopentenols **32** in das Cyclopenten **135** und anschließende Hydroborierung

Erneut wurden sowohl chirale, als auch achirale Borane in einer Testreihe verwendet. Auf Grund der sterischen Abschirmung der β -Seite, bedingt durch die *cis*-ständigen Ersts substituenten, ist ein Angriff der Hydroborierungsreagenzien vornehmlich von der gewünschten α -Seite zu erwarten. In den durchgeführten Testreaktionen zur Regioselektivität der Hydroxylierung wurden jeweils 100 mg des Olefins **135** mit zwei Äquivalenten des entsprechenden Reagenzes umgesetzt und die Produktverteilung anschließend durch Isolation der Produkte bestimmt. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Zusammenfassung der Hydroxylierungsreaktionen an **135**

Methode	Reagenz	Produkte	Ausbeute	Produktverteilung
A	9-BBN	132α + 136α	92 %	48 % 132α / 52 % 136α
B	BH ₃ -THF	132α + 132β + 136α + 136β	87 %	45 % 132α / 45 % 136α / 5 % 132β / 5 % 136β
C	(-)-(Ipc) ₂ BH	132α + 136α	90 %	65 % 132α / 35 % 136α
D	(+)-(Ipc) ₂ BH	132α + 136α + 136β	53 %	n. b.*

* nicht bestimmt

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, wie wirkungsvoll die β -Seite durch die beiden Substituenten in 1,2-Stellung sterisch blockiert ist. So erfolgt der Angriff des sperrigen 9-BBNs zu 100 % von der α -Seite, das kleinere und reaktivere BH₃ kann nur zu 10 % von der β -Seite an das Cyclopenten **135** addieren. Bedingt durch die sehr ähnlichen Elektronendichten an beiden olefinischen Kohlenstoffatomen in **135**, ausgedrückt durch deren chemische Verschiebungen im ¹³C-NMR-Experiment, (C-3: 132.00 ppm; C-4: 129.46 ppm) erfolgt die elektrophile Addition beider Borane auf der α - sowie der β -Seite unselektiv an beiden Zentren.

Im Falle der chiralen Diisopinocampheylborane können die Ergebnisse mit matched- bzw. mismatched-Paarbildung interpretiert werden, da auch das eingesetzte Edukt **135** chiral ist. (+)-Diisopinocampheylboran setzt sich nur schlecht mit dem Alken um und liefert so als mismatched-Paar mit lediglich 53 % eine unbefriedigende Ausbeute. Das (-)-Diisopinocampheylboran hingegen bildet ein matched-Paar und liefert bei einer sehr guten

Gesamtausbeute von 90 % das Produkt **132 α** in ausreichendem Überschuß gegenüber dem Isomer **136 α** .

Wird die freie Hydroxyfunktion in **134** durch einen *tert*-Butyldimethylsilylether²¹⁰ an Stelle eines Benzylethers blockiert, so wird nach anschließender Hydroborierung der Doppelbindung in **137** das 1,2,3-trisubstituierte Cyclopentanol **138 α** im Überschuss erhalten (Abbildung 90).

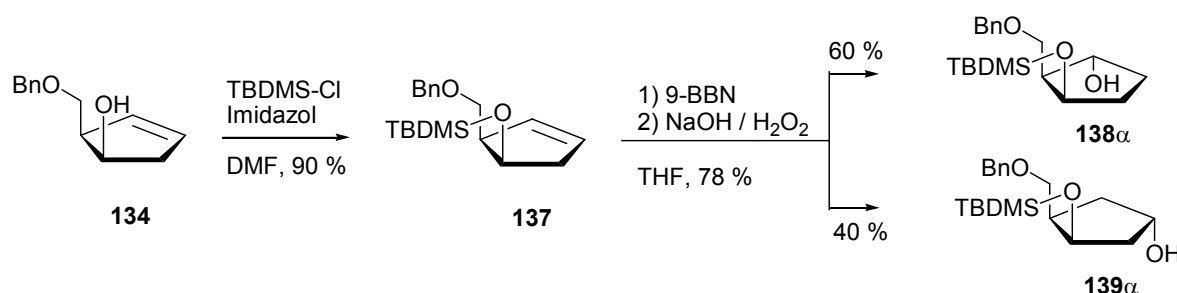


Abbildung 90: Hydroborierung des gemischt-blockierten Olefins **137** mit 9-BBN

Die Charakterisierung der Produkte erfolgte über NMR-spektroskopische Methoden. So konnte die Regioselektivität über ¹H-¹H-COSY-, HMQC- sowie HMBC-Methoden eindeutig zugeordnet werden. Die jeweilige Orientierung der Hydroxyfunktionen wurde über NOE-Experimente nachgewiesen. Ferner wurde das Cyclopentanol **136 α** nach Inversion der Hydroxygruppe (**136 β**) in die perbenzylierte *meso*-Verbindung **140** überführt (Abbildung 91).

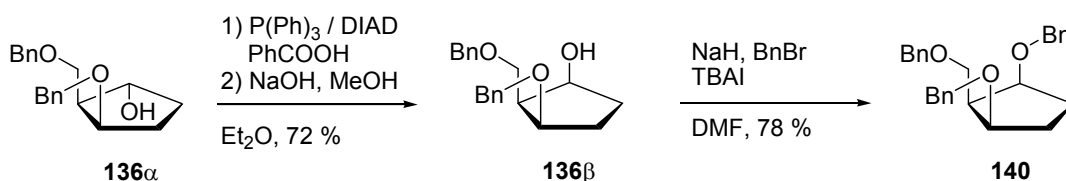
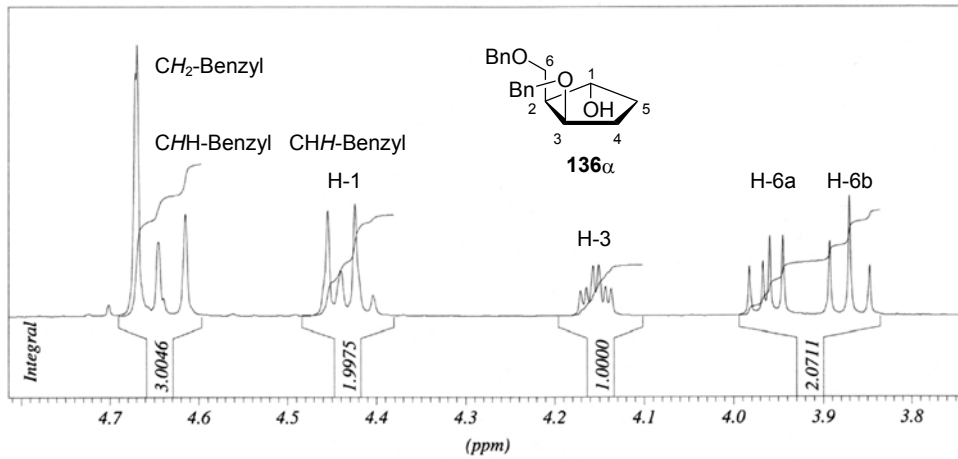
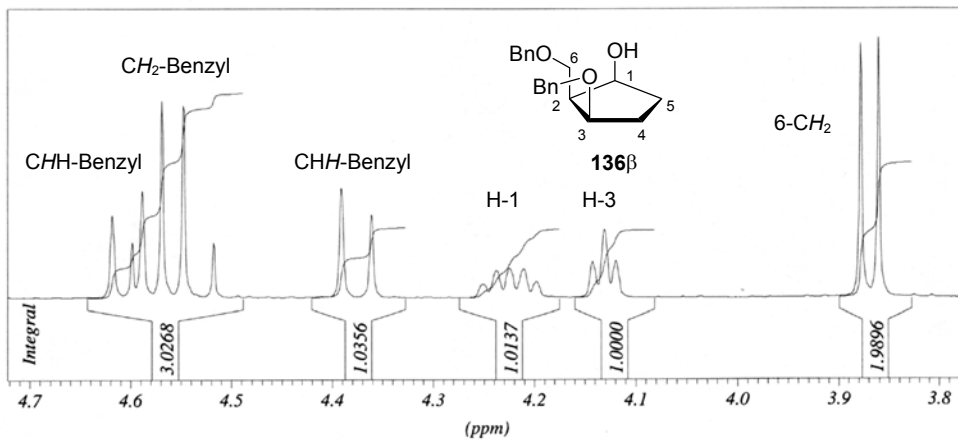


Abbildung 91: Umwandlung des Cyclopentanols **136 α** in die *meso*-Verbindung **140**

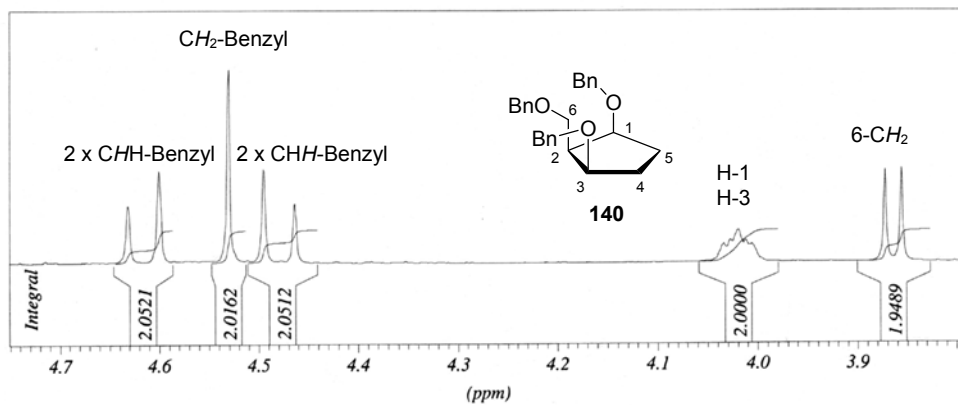
Die perbenzylierte *meso*-Verbindung **140** zeigt im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum gegenüber der Ausgangsverbindung **136 β** einen reduzierten Signalsatz und ist zudem optisch inaktiv (Abbildung 92).



A) Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Cyclopentanol **136 α**



B) Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Cyclopentanol **136 β** nach MITSUNOBU-Inversion der Hydroxyfunktion in **136 α** .



C) Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der *meso*-Verbindung **140**, die durch Benzylierung des Cyclopentanol **136 β** erhalten wurde. Als Folge der Spiegelebene im Molekül wird ein reduzierter Signalsatz beobachtet.

Abbildung 92: Strukturbeweis des 1,2,3-trisubstituierten Cyclopentanol **136 α** durch Überführung in die *meso*-Verbindung **140**

Die Auswertung der Testreaktionen zeigt, dass von den untersuchten Reagenzien das (-)-Diisopinocampheylboran für die Hydroxylierung des Olefins **135** an der C-4-Position den optimalen Reaktionspartner darstellt. Die Reaktion führt in zufriedenstellender Ausbeute zum gewünschten Isomer **132 α** , zudem erwies sich die chromatographische Abtrennung des Isomers **136 α** sowie des resultierenden Isopinocampheols als unproblematisch. Das Ergebnis dieser Testreaktion blieb auch bei der zehnfachen Ansatzgröße reproduzierbar.

4.4.2 Darstellung der Nucleoside

Analog dem Vorgehen zur Synthese der *carba*-Nucleoside mit 2'-desoxy-*ribo*-Konfiguration (Kap. 4.2.2.3, S. 59), wurden die beiden Cyclopentanoole **132 α** und **138 α** zur Darstellung carbocyclischer 2'-desoxy-*threo*-Derivate herangezogen (Abbildung 93). An ihnen kann nach Überführung der Nucleoside in die entsprechenden 5'-Monophosphate der Einfluss der Position der Nucleobase sowie die Orientierung der 3'-Hydroxyfunktion auf die Phosphorylierung durch Thymidylatkinase untersucht werden.

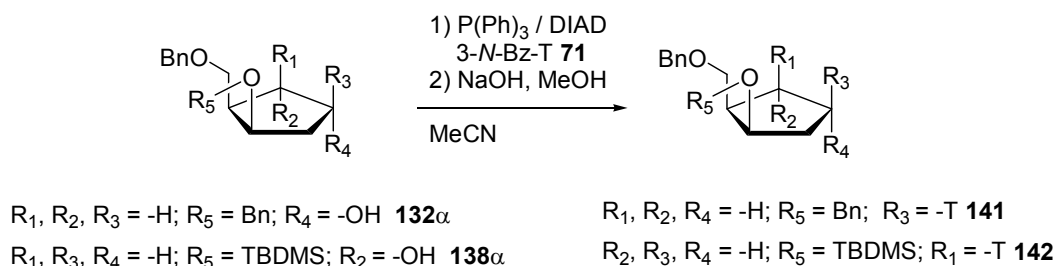


Abbildung 93: Darstellung von Nucleosiden mit 2'-desoxy-*threo*-Konfiguration

Die Reaktionen wurden nach dem Standardkupplungsprotokoll in Acetonitril als Lösemittel durchgeführt. Als Nucleophil wurde in beiden Fällen das klassische 3-*N*-Benzoylthymine **71** eingesetzt, da zum Zeitpunkt dieser Synthesen der Selektivitätsvorteil des 3-*N*-Benzyloxymethyl-geschützten Thyminderivates **78** noch nicht bekannt war. Die Ergebnisse der Kondensationsreaktionen sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Zusammenfassung der Kupplungsreaktionen

Cyclopentanol	Base	Nucleosid	Ausbeute	Produktverteilung
132α	3- <i>N</i> -Bz-T 71	141	92 %	75 % <i>N</i> -1 / 25 % <i>O</i> -2
138α	3- <i>N</i> -Bz-T 71	142	88 %	70 % <i>N</i> -1 / 30 % <i>O</i> -2

Ausbeuten und Produktverteilungen beider Reaktionen zeigten keine Abweichung von den unter Kapitel 4.2.2.3 (S. 59) beschriebenen Ergebnissen. So wurde auch in diesem Fall erneut eine leichte *N/O*-Selektivitätsverschlechterung beim Übergang zu den sterisch mehr gehinderten *iso*-Derivaten beobachtet.

Die folgende Spaltung des *tert*-Butyldimethylsilylethers in **142** gelang mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF mit 72 %iger Ausbeute (Abbildung 94).

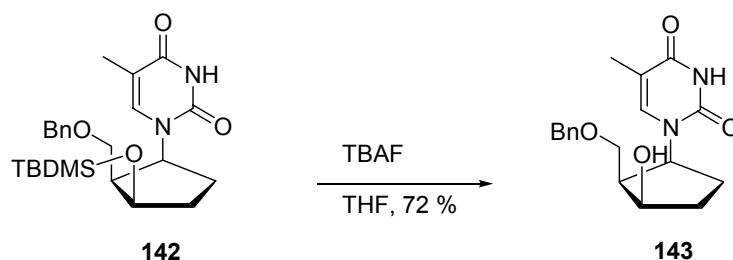


Abbildung 94: Desilylierung des *iso*-Nucleosids **142**

Zum Abschluss der Reaktionssequenz wurden die carbocyclischen Nucleoside **133** und **144** durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in **141** und **143** unter leichtem Wasserstoffüberdruck an Palladium auf Aktivkohle freigesetzt (Abbildung 95).

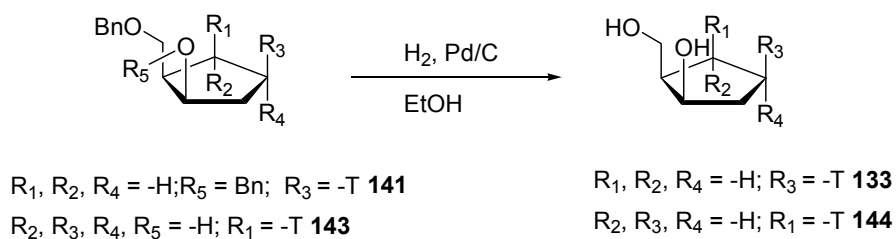


Abbildung 95: Hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in den *carba*-Nucleosiden **141** und **143**

Eine Zusammenfassung der Hydrogenolysen ist in Tabelle 18 aufgelistet. In beiden Reaktionen konnten mit dieser Debenzylierungsmethode sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 18: Ergebnisse der Debenzylierungsreaktionen

benzyliertes Derivat	Nucleosid	Ausbeute
141	<i>carba</i> -3'- <i>epi</i> -dT	133 88 %
143	<i>carba</i> -3'- <i>epi-iso</i> -dT	144 98 %

Anhand dieser neuen Synthesevariante wurden die carbocyclischen Nucleosidanaloga **133** und **144** in 20- bzw. 15 %iger Gesamtausbeute aus dem chiralen Cyclopentenol **32** erhalten. Eine weitere Steigerung der Gesamtausbeute ist jedoch durch Optimierung der MITSUNOBU-Inversion und anschließender Blockierung der Hydroxyfunktion im Cyclopentenol **134** zu erreichen. Wünschenswert wäre an dieser Stelle auch ein Hydroborierungsreagenz, das bei der Hydroborierung des Cyclopentens **135** einen größeren Überschuss an Cyclopentanol **132 α** liefert.

4.5 Synthese der Nucleosid-5'-monophosphate

Aus der Literatur sind eine Reihe von Synthesemöglichkeiten für die Phosphorylierung von Hydroxyfunktionen bekannt. In den einfachsten Fällen wird der entsprechende Alkohol mit Phosphorylchlorid zu einem Phosphordichloridat umgesetzt nach anschließender Hydrolyse das entsprechende Monophosphat erhalten.^{211,212} Hierbei kommt es jedoch bei Nucleosiden, die eine Hydroxygruppe an der 3'-Position tragen, in einer Nebenreaktion zur Bildung eines cyclischen 3',5'-Phosphatdiesters.

4.5.1 Synthese von Monophosphaten durch Spaltung von Phosphatriestern

Eine elegante Methode zur Darstellung von Monophosphaten beruht auf dem gezielten Abbau von Phosphatriestern. Hierbei werden zwei der Phosphorsäureesterbindungen so gewählt, dass sie selektiv in Anwesenheit der dritten Alkylphosphatbindung gespalten werden können. Als besonders effizient hat sich hierbei das käuflich zu erwerbende 1,2-Phenylenphosphorchloridat **145** herausgestellt.²¹³ Es wird mit dem zu phosphorylierenden Alkohol in Pyridin zum korrespondierenden Phosphatriester umgesetzt (Abbildung 96).

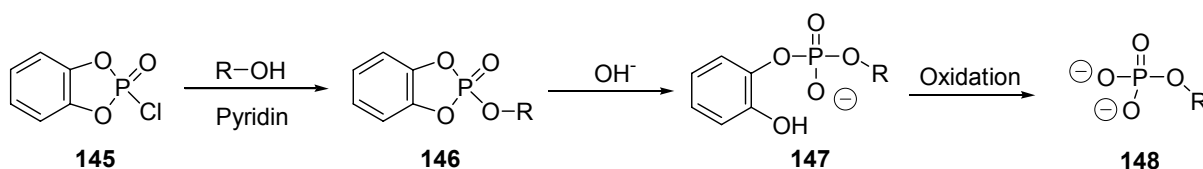


Abbildung 96: Selektive Spaltung eines 1,2-Phenylenphosphatriesters **146** zum Monophosphat **148**

Der gebildete Phosphatdiester **146** wird anschließend unter Einwirkung von wässriger Base zum Phenylphosphatdiester **147** hydrolysiert. Dieser ist jedoch gegenüber einer weiteren Hydrolyse resistent und kann nur oxidativ mit wässriger Bromlösung oder wässriger Periodsäure zum Monophosphat **148** gespalten werden. Dies führt aber gerade bei labilen Nucleosidanaloga zu unerwünschten Nebenreaktionen.

Eine Alternative hierzu besteht in der Darstellung von Bis-Benzylphosphatdiestern **150**. Aus ihnen wird durch eine hydrogenolytische Spaltung der Benzylesterbindungen das jeweilige Monophosphat freigesetzt (Abbildung 97). Die Darstellung der Bis-Benzylphosphatdiester **150** gelingt durch Veresterung des zu phosphorylierenden Alkohols in Anwesenheit einer Base mit dem kommerziell verfügbaren Bis-Benzylphosphorchloridat **149**.²¹⁴

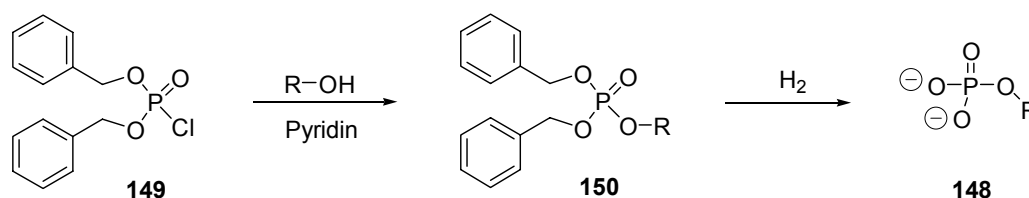


Abbildung 97: Selektive Spaltung von Bis-Benzylphosphatdiestern **150** zum Monophosphat **148**

Bei der Veresterung eines Alkohols mit dem Phosphorsäurechlorid **149** in Pyridin tritt ein spontaner C-O-Bindungsbruch der Benzylesterbindung als signifikante Nebenreaktion auf (Abbildung 98).^{215,216} Der Bindungsbruch resultiert aus dem nucleophilen Angriff des Lösemittels Pyridin auf das Säurechlorid **149** unter Bildung des Pyridiniumsalzes **151** als Zwischenprodukt. Dieses stabilisiert sich durch eine S_N1-artige Reaktion an der Benzylposition unter Bildung des thermodynamisch stabileren Zwitterions **152**, das mit dem Alkohol zum Phosphatdiester **154** reagiert. Weiterhin wird die Oligomerisierung des Zwitterions **152** unter Ausbildung von Pyrophosphateinheiten zu **153** beobachtet. J. W. PERICH *et al.* konnten jedoch zeigen, dass sich diese Nebenreaktionen durch Kühlen der Reaktionsmischung auf -40 °C weitgehend unterdrücken lassen.²¹⁷

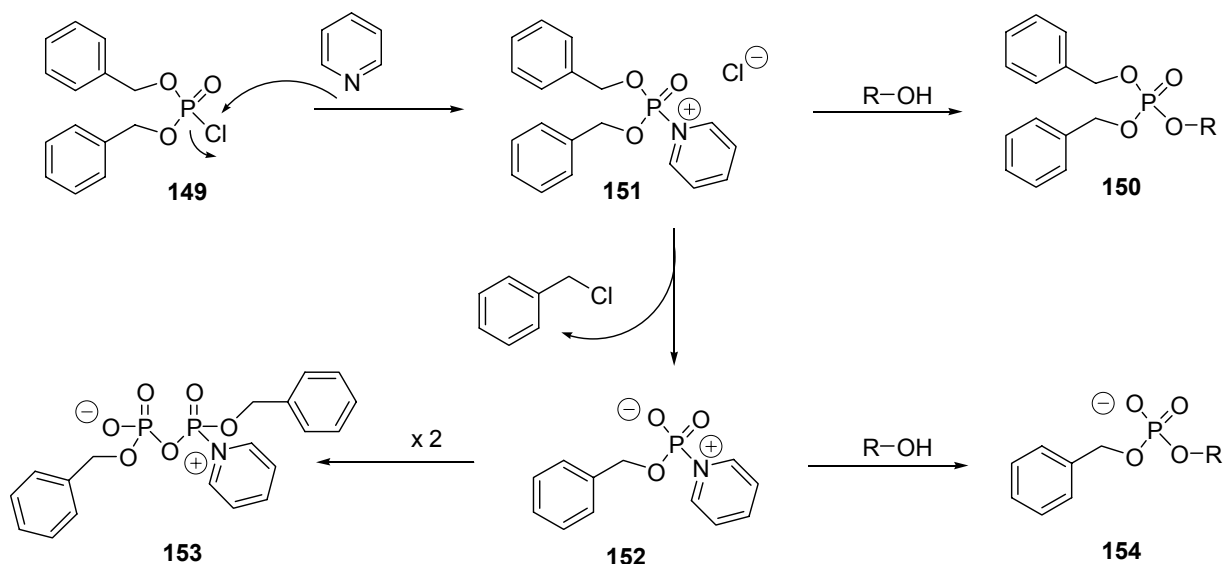


Abbildung 98: Mögliche Reaktionsprodukte bei der Veresterung eines Alkohols mit dem Phosphorsäurechlorid **149** in Pyridin

Bis-Benzylphosphatetriester **150** können des Weiteren durch direkte Kondensation von Bis-Benzylphosphat **155** mit dem entsprechenden Alkohol unter MITSUNOBU-Bedingungen dargestellt werden (Abbildung 99).^{147,218,219} Bei dieser Kondensationsvariante tritt keine spontane Dealkylierung als Nebenreaktion auf.

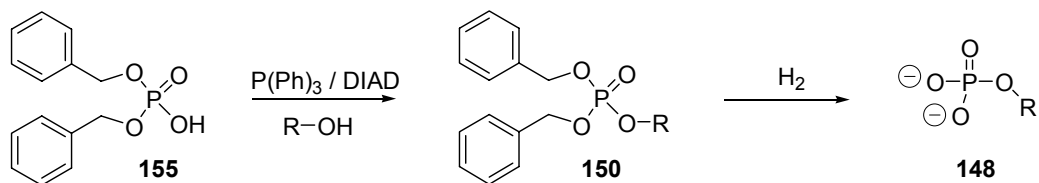


Abbildung 99: Darstellung von Bis-Benzylphosphatrestern nach MITSUNOBU

4.5.2 Synthese von Monophosphaten durch Hydrolyse von *cycloSal*-Phosphatrestern

Eine weitere Möglichkeit zur effizienten Darstellung von Monophosphaten besteht in der Hydrolyse der jeweiligen *cycloSal*-Phosphatrestern (Abbildung 100). Nach Angriff der Base Hydroxid auf den Phosphatrest **11** erfolgt die Spaltung zum instabilen Benzylphosphatdiester **12**, der in einer spontanen Reaktion zum gewünschten Monophosphat **148** zerfällt. Wie in Kapitel 2.4 (S. 8) erläutert, wurde das *cycloSal*-Konzept zur selektiven intrazellulären Freisetzung von Nucleosidmonophosphaten entwickelt.^{15,47} Da das Konzept hierbei nicht auf eine enzymatische Aktivierung angewiesen ist, sondern lediglich den

Anstieg des pH-Wertes beim Übergang ins Cytosol ausnutzt, kann diese Methode auch zur Darstellung von Monophosphaten im Labormaßstab herangezogen werden.^{79,220}

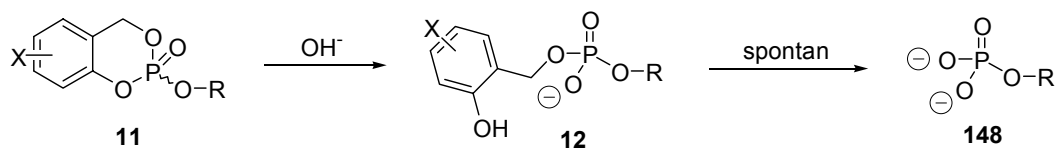


Abbildung 100: Hydrolyse eines *cycloSal*-Phosphat triesters **11** zum Monophosphat **148**

Durch Anwendung des *cycloSal*-Konzeptes zur Darstellung von Nucleosidmonophosphaten ergibt sich zusätzlich die Gelegenheit, die als Zwischenstufen anfallenden *cycloSal*-Pronucleotide auf ihre antiviralen Aktivitäten hin zu untersuchen und mit denen der Nucleoside zu vergleichen.

Grundbausteine der *cycloSal*-Phosphat triester sind entsprechend substituierte Salicylalkohole. In der Vergangenheit wurden bereits eine Vielzahl Akzeptor- bzw. Donor-substituierter Salicylalkohole dargestellt und zur Synthese von *cycloSal*-Nucleosidmonophosphaten herangezogen. Als besonders effektiv hat sich hierbei der 3-Methyl-Substituent erwiesen. Die entsprechenden Phosphat triester zeigen eine hohe biologische Aktivität sowie optimale Stabilität unter physiologischen Bedingungen.^{15,47}

3-Methylsalicylalkohol **157** konnte als Ausgangssubstanz nach der Methode von H. C. BROWN *et al.* durch Reduktion der 3-Methylsalicylsäure **156** mit Boran in Tetrahydrofuran als Lösemittel in 78 %iger Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 101).²²¹

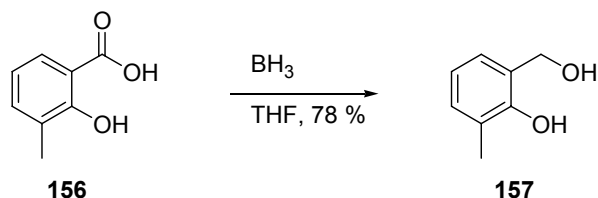


Abbildung 101: Darstellung von 3-Methylsalicylalkohol **157**

4.5.2.1 Darstellung der *cycloSal*-Phosphattriester

Die Vorgehensweise zur Darstellung der *cycloSal*-Phosphattriester besteht in der Umsetzung des jeweiligen Salicylalkohols **13** mit PCl_3 zu einem reaktiven Chlorphosphit **158**, das nach Aufarbeitung, oder in manchen Fällen auch als Rohprodukt, direkt mit dem entsprechenden Nucleosid zu einem Phosphittriester gekuppelt wird (Abbildung 102). Abschließende Oxidation der intermediären P(III)-Verbindung mit *tert*-Butylhydroperoxid liefert nach chromatographischer Reinigung der Rohprodukte den gewünschten *cycloSal*-Phosphattriester **11**. Die beschriebene Synthesever variante kann jedoch gerade bei Nucleosiden, die eine zusätzliche Hydroxyfunktion tragen, infolge der hohen Reaktivität des phosphitylierenden Reagenzes **158** zu einer unselektiven Mehrfachphosphorylierung führen.²²²

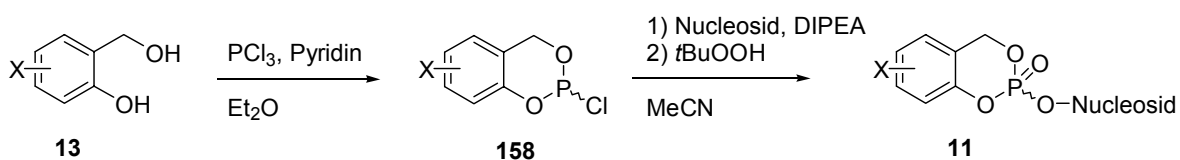
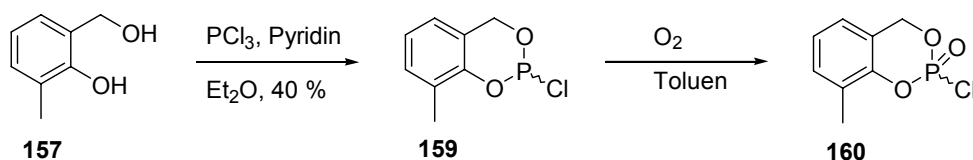


Abbildung 102: Darstellung von *cycloSal*-Phosphattriestern **11** nach der Chlorphosphit-Methode

Eine Alternative hierzu kann die Phosphorylierung mittels eines Phosphor-(V)-Reagenzes darstellen.²²³ Durch die verminderten Reaktivität ist hierbei mit einer verbesserten Selektivität zwischen primären und sekundären Hydroxyfunktionen zu rechnen. Erste Ansätze zu diesem Konzept wurden bereits 2002 von T. KNISPEL beschrieben,²²⁴ jedoch infolge unbefriedigender Ergebnisse nicht weiter verfolgt.

Die Darstellung des *cycloSal*-Phosphorchloridats **160** gelingt durch Einleiten von getrocknetem Sauerstoff in eine Lösung des entsprechenden *cycloSal*-Chlorphosphites **159** in Toluol (Abbildung 103).²²⁵ Alternativ hierzu kann die Lösung auch in einer statischen Sauerstoffatmosphäre gerührt werden. Der Fortschritt der Oxidation ist durch ein ^{31}P -NMR-Experiment zu verfolgen. So zeigt die Phosphor-(III)-Verbindung **159** eine chemische Verschiebung von 144.2 ppm, die oxidierte Phosphor-(V)-Verbindung **160** hingegen eine Absorption bei -5.5 ppm. Gewöhnlich ist die Reaktion nach ungefähr 12 Stunden vollständig abgeschlossen. Lösungen des Phosphorchloridats **160** in Toluol sind im Kühlschrank über Monate hinweg ohne messbare Anzeichen von Zersetzung lagerbar, so dass sich definierte Maßlösungen anfertigen lassen.

Abbildung 103: Darstellung des 3-Methyl-cycloSal-Phosphorchloridats **160**

Die benötigten Phosphatriester sind nun durch einfache Veresterung eines Alkohols und eines Säurechlorids in Gegenwart von Base zugänglich.^{226,227} In den vorangegangenen Arbeiten von T. KNISPEL²²⁴ wurde hierzu das entsprechende Nucleosid in einer DMF/THF-Mischung (2:1) gelöst, mit sechs Äquivalenten *N*-Methylimidazol als Base versetzt und anschließend bei Raumtemperatur mit dem Phosphorchloridat **160** umgesetzt. Hierbei erwies sich jedoch die spätere Abtrennung des *N*-Methylimidazols im Zuge der Aufarbeitung als problematisch, so dass nur unzureichende Ausbeuten erzielt wurden.

Eine erhebliche Steigerung der Phosphatriesterausbeute konnte in dieser Arbeit durch Anwendung der Reaktionsbedingungen von J. W. PERICH *et al.* zur Synthese von Bis-Benzylphosphatriestern erreicht werden.²¹⁷ In diesem Fall wird Pyridin gleichzeitig als Base und Lösemittel eingesetzt (Abbildung 104).

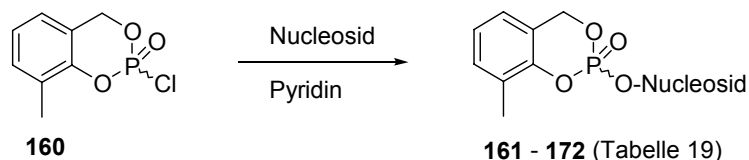


Abbildung 104: Synthese der cycloSal-Nucleosidmonophosphate nach der Phosphorchloridatmethode

Da die cycloSal-Einheit in **160** ebenfalls eine benzylalkoholische Funktion enthält, kann es nach nucleophilem Angriff des Pyridins auf das Säurechlorid **160** und Bildung der aktivierten Zwischenverbindung ebenfalls zu der beschriebenen Dealkylierungsreaktion kommen (Kap. 4.5.1, S. 83). Diese Nebenreaktion lässt sich jedoch durch das Arbeiten bei tiefer Temperatur ($-40\text{ }^\circ\text{C}$) so weit unterdrücken, dass gute bis sehr gute Ausbeuten an Phosphatriestern erhalten werden. Die Ergebnisse der durchgeführten Kupplungsreaktionen sind in Tabelle 19 zusammengestellt.

Tabelle 19: Zusammenfassung der 3-Me-cycloSal-Nucleosidmonophosphat-Synthesen

Nucleosid		<i>cycloSal</i> -Phosphattriester	Ausbeute
2'-Desoxythymidin (dT)		3-Me- <i>cycloSal</i> -dTMP	161 67 %
AZT	1	3-Me- <i>cycloSal</i> -AZTMP	162 84 %
d4T	2	3-Me- <i>cycloSal</i> -d4TMP	163 78 %
<i>carba</i> -dT	25	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> -dTMP	164 52 % *)
<i>carba</i> - α -dT	91	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> - α -dTMP	165 65 %
<i>carba</i> - <i>iso</i> -dT	92	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> - <i>iso</i> -dTMP	166 61 %
<i>carba</i> - <i>iso</i> - α -dT	93	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> - <i>iso</i> - α -dTMP	167 63 %
<i>carba</i> -AZT	33	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> -AZTMP	168 85 %
<i>carba</i> -ddT	128	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> -ddTMP	169 78 %
<i>carba</i> -3'-Allyl-dT	35	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> -3'-Allyl-dTMP	170 65 %
<i>carba</i> -3'-Propargyl-dT	36	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> -3'-Propargyl-dTMP	171 69 %
<i>carba</i> -BVdU	95	3-Me- <i>cycloSal</i> - <i>carba</i> -BVdUMP	172 21 % *)

*) Darstellung erfolgte nach der Chlorphosphit-Methode

Aus diesen Ergebnissen ist eine deutliche Abhängigkeit der Ausbeuten an Phosphattriester vom jeweils verwendeten Nucleosid ersichtlich. So liegen die erreichten Ausbeuten bei Nucleosiden mit einer 3'-OH-Gruppe (dT, **91** – **93**) im Schnitt 15 – 20 % unter denen der nicht hydroxylierten Derivate (**1**, **2**, **33**, **128**). Dies lässt sich mit einer bei diesen Verbindungen zu ca. 10 % als Nebenreaktion auftretenden Mehrfachphosphorylierung begründen. Um diese Nebenreaktion so weit wie möglich zu unterbinden, wurden hier zudem weniger Äquivalente des Phosphorchloridats **160** verwendet, so dass nicht alles Edukt zum entsprechenden Phosphattriester umgesetzt wurde. Die Ausbeuten liegen dennoch über denen der *cycloSal*-Phosphattriester des *carba*-dT **25** und *carba*-BVdU **95**, die nach der klassischen Chlorphosphit-Methode erhalten wurden. Im Fall des *carba*-dT **25** wurden hierbei 26 % des 3',5'-diphosphorylierten Derivates isoliert. Die vergleichsweise niedrigen Ausbeuten der 3'-Allyl- und 3'-Propargyl-substituierten Triester **170** und **171** sind auf Verluste bei der chromatographischen Reinigung zurückzuführen. Anfallende Mischfraktionen wurden hier verworfen und nicht nochmals aufgereinigt.

Die neue *cycloSal*-Triestersynthesevariante wurde desweiteren auf das 2'-Desoxy-3'-*epi*-Thymidin **173** angewendet (Abbildung 105). Hierbei konnte jedoch bei einer Reaktions-temperatur von – 40 °C nach zweistündiger Reaktionsdauer keine Produktbildung beobachtet

werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **174**. Vielmehr bildete sich hier schon nach kurzer Zeit ein farbloser Niederschlag, der aus der Reaktionslösung ausfiel. Hierbei handelte es sich vermutlich um Oligomerisierungsprodukte, die aus der unter Kapitel 4.5.1 (S. 83) beschriebenen Dealkylierungsreaktion resultierten. Desweiteren zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse der Reaktionsmischung eine Reihe polarer Substanzen, die einen kleineren R_f -Wert als das Edukt **173** aufwiesen. Diese wurden jedoch nicht näher untersucht. Denkbar ist hierbei die Bildung eines cyclischen 3',5'-Phosphatdiesters, der aus einer intramolekularen Umesterungsreaktion mit der *cis*-ständigen 3'-Hydroxygruppe resultiert. Aufgrund dieses unbefriedigenden Ergebnisses wurde auf die Synthese der 3-Methyl-*cycloSal*-Phosphatriester der *carba*-3'-*epi*-Nucleoside **133** und **144** verzichtet.

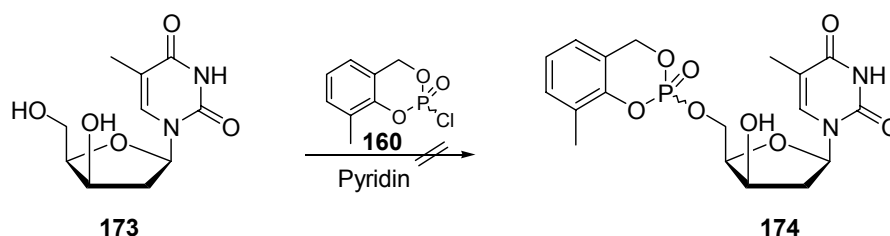


Abbildung 105: Versuch der Darstellung des 3-Me-*cycloSal*-3'-*epi*-dTMPs **174**

4.5.2.2 Hydrolyseeigenschaften der *cycloSal*-Nucleosidmonophosphate

Die Freisetzung des Monophosphates aus einem *cycloSal*-Pro-Nucleotid beruht auf einer selektiven chemischen Hydrolyse der Phosphatriestergruppierung. Aus diesem Grunde sind Informationen über das Hydrolyseverhalten der entsprechenden Phosphatriester ein integraler Bestandteil des *cycloSal*-Konzeptes. Zu hohe Stabilitäten der Triester verhindern hierbei die effiziente Spaltung zum Monophosphat, sehr labile Triester hingegen sind schon vor Erreichung ihres Wirkortes vollständig zum Nucleotid hydrolysiert. Die biologische Aktivität ist somit eng mit der Hydrolysegeschwindigkeit dieser Verbindungen verknüpft.

Die Hydrolysegeschwindigkeit von *cycloSal*-Phosphatriestern kann durch die Wahl des Substituenten am aromatischen Ring stark beeinflusst werden. Akzeptorsubstituenten (z. B. Chlor oder Nitro) in *para*-Stellung zur phenylischen Esterbindung in **11** bewirken eine Beschleunigung der Hydrolyse. Donorsubstituenten (z.B. Methyl oder *tert*-Butyl) in *ortho*-Stellung zur phenylischen Esterbindung bewirken hingegen eine Abnahme der Hydrolysegeschwindigkeit im Vergleich zur unsubstituierten Stammverbindung.

Darüber hinaus wird eine Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit sowohl vom verwendeten Nucleosidanalogen^{19,228} als auch von der Natur des Substituenten in der 3'-Position beobachtet.^{228,229} Ursache hierfür sind u. a. Unterschiede in den Hydrathüllen der Verbindungen, die hierbei den Angriff des Nucleophils Hydroxid auf den Phosphattriester verschieden beeinflussen. Die chemische Hydrolyse der synthetisierten 3-Methyl-*cycloSal*-Phosphattriester **164** – **172** soll daher im Hinblick auf den Einfluss des Substituenten in der 3'-Position als auch auf den Einfluss des Rückgrates des Nucleosidanalogs hin untersucht werden.

Zur Untersuchung des Hydrolyseverhaltens der dargestellten *cycloSal*-Phosphattriester **164** – **172** wurden chemische Hydrolysekinetiken in basischem Medium bei 37 °C mit isotonischen Phosphatpufferlösungen (25 mM, PBS, pH 7.3) durchgeführt und simulieren somit physiologische Bedingungen. Durch den großen Überschuss an Wasser kann die Hydrolyse der Pro-Nucleotide als Reaktion *pseudo*-erster Ordnung aufgefasst werden, so dass sich Hydrolyse-Halbwertszeiten $t_{1/2}$ ermitteln lassen. Die besten biologischen Aktivitäten wurden hierbei mit Hydrolyse-Halbwertszeiten im Bereich zwischen zehn und zwanzig Stunden erreicht. Die Hydrolysehalbwertszeiten der Phosphattriester **164** – **172** sowie der entsprechenden Furanose-Referenzverbindungen sind in Tabelle 20 gegenübergestellt.

Tabelle 20: Hydrolyse-Halbwertszeiten der *cycloSal*-Nucleosidmonophosphate

3-Methyl- <i>cycloSal</i> -NMP	Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h] ^{a)}	3-Methyl- <i>cycloSal</i> -NMP	Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h] ^{a) b)}
<i>carba</i> -dT	164 8.5	dT	161 8.5
<i>carba</i> - α -dT	165 9.5	---	---
<i>carba</i> - <i>iso</i> -dT	166 14.5	---	---
<i>carba</i> - <i>iso</i> - α -dT	167 16.5	---	---
<i>carba</i> -AZT	168 14.5	AZT	162 8.0
<i>carba</i> -ddT	169 25.0	ddT	175 15.0
<i>carba</i> -3'-Allyl-dT	170 27.0	3'-Allyl-dT	176 19.0
<i>carba</i> -3'-Propargyl-dT	171 26.5	3'-Propargyl-dT	177 16.5
<i>carba</i> -BVdU	172 14.5	BVdU	178 6.5 ²²⁹

a) pH 7.3, PBS, 37 °C

b) s. Lit.⁷⁹

Wie erwartet zeigen die Ergebnisse aus Tabelle 20 eine deutliche Abhängigkeit der Hydrolyse-Halbwertszeiten der untersuchten 3-Methyl-*cycloSal*-Verbindungen **164** – **172** vom Substituenten in der 3'-Position des Nucleosids. So hydrolysieren die Derivate **164** – **167** mit der polaren Hydroxygruppe im Schnitt zwei- bis dreimal so schnell wie die unsubstituierte Verbindung **169** oder die aliphatisch modifizierte Nucleoside **170** und **171**. In gleicher Weise führt der polare zwitterionische Azid-Substituent in **168** zu einer verminderten Hydrolyse-Halbwertszeit. Als Ursache hierfür wird ein assistierender Effekt des 3'-Substituenten bei der Hydrolyse durch polare Wechselwirkungen mit dem angreifenden Nucleophil diskutiert. Die unpolaren Reste Allyl in **170** sowie Propargyl in **171** hingegen erschweren durch ihre Lipophilie den Angriff des geladenen Nucleophils. Als Konsequenz steigt die hydrolytische Stabilität des Phosphattriesters.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die beinahe Verdoppelung der Hydrolysestabilität von den Verbindungen mit dem natürlichen Nucleosid-Substitutionsmuster **164** und **165** zu den *iso*-Nucleotiden **166** und **167**. Der Grund hierfür ist vermutlich in Konformationsunterschieden zwischen den zwei *cycloSal*-Triesterklassen zu suchen, die Änderungen in der Gesamtsolvatation bewirken und somit direkten Einfluss auf das Hydrolyseverhalten nehmen.

Im direkten Vergleich zeigen die carbocyclischen Nucleotidderivate **168** – **172** eine erhöhte Hydrolysestabilität gegenüber ihren Furanose-Stammverbindungen **162** sowie **175** – **178**. Wurde bei den Verbindungen **164** – **168** ein assistierender Effekt des polaren Substituenten an der 3'-Position angenommen, so gilt u. U. gleiches für das aminale Sauerstoffatom der 2'-Desoxyribonucleotide. Lediglich die Nucleotide mit der natürlichen Konfiguration **161** und **164** zeigen ein abweichendes Verhalten von diesem Trend. Diese *cycloSal*-Verbindungen sind jedoch *per se* sehr polar, so dass kleine Unterschiede in der Solvathülle eventuell keinen merklichen Effekt auf ihr Hydrolyseverhalten ausüben.

4.5.2.3 Synthese der Nucleosid-5'-monophosphate

Zur Darstellung der Nucleotide wurden die 3-Methyl-*cycloSal*-Phosphattriester **164** – **171** in Acetonitril gelöst und nach Zugabe von Wasser und Triethylamin bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt (Abbildung 106).

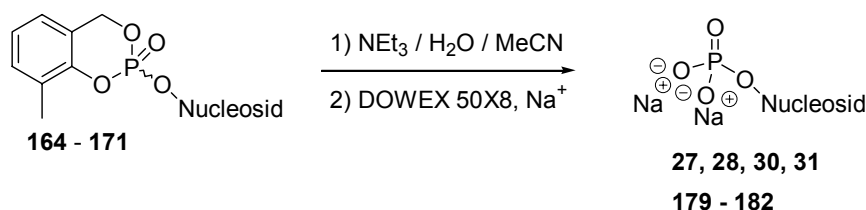
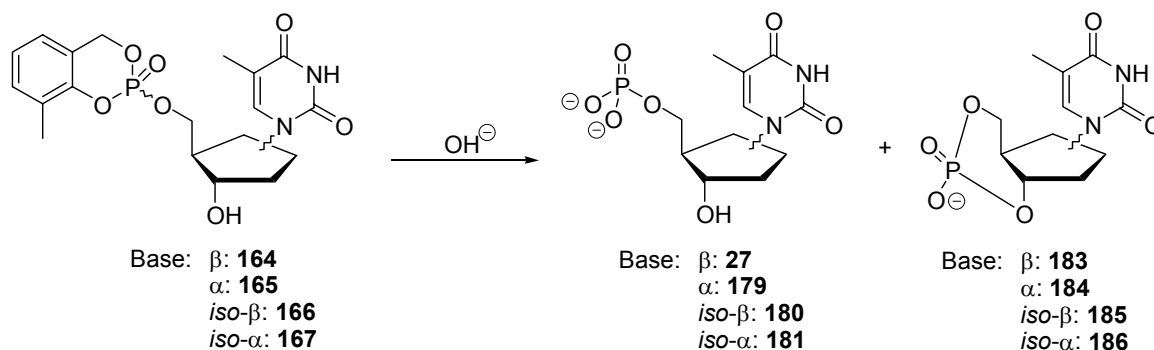


Abbildung 106: Darstellung der Monophosphate

Die wäßrigen Lösungen wurden im Anschluss daran lyophilisiert und die Rohprodukte an RP-18-Kieselgel aufgereinigt. Nach erneuter Gefrierdrying wurden die Nucleotide mit einer Ionenaustauschersäule (DOWEX 50x8) in das Dinatriumsalz überführt.

Interessanterweise bildete sich bei den Hydrolysen der *cycloSal*-Nucleotide **164** – **167** mit einer 3'-Hydroxygruppe neben dem gewünschten Nucleosid-5'-monophosphat ein zweites polares Reaktionsprodukt, das sich jedoch im Zuge der Aufarbeitung durch Chromatographie an RP-18-Kieselgel abtrennen ließ (Abbildung 107). Anhand der Dublett-Struktur des Signals im Protonen-gekoppelten ^{31}P -NMR-Experiment ($^3J_{\text{P-H}} = 20.0 \text{ Hz}$) und Vergleich mit dem als Referenzsubstanz zur Verfügung stehenden Thymidin-3',5'-cyclophosphat²²⁹ konnte es als der jeweilige cyclische Phosphatdiester **183** – **186** identifiziert werden.

Abbildung 107: Reaktionsprodukte der Hydrolyse der Triester **164** - **167**

Zu klären war in diesem Zusammenhang, ob sich das 3',5'-Cyclophosphat als Folge einer intramolekularen Kondensation aus dem jeweiligen 5'-Monophosphat bildet, oder ob es das Primärprodukt einer internen Umesterung im Triester darstellt. Hierzu wurde 3-Me-*cycloSal*-carba-dTMP **164** als Prototypverbindung unter den Reaktionsbedingungen der Monophosphatsynthese in einem Triethylamin-basischen deuterierten Acetonitril/Wasser-Gemisch gelöst und die Hydrolyse anschließend mit Hilfe der ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt. Auf Grund der natürlichen Isotopenhäufigkeit von annähernd 100 % des ^{31}P -Kernes lassen sich die Produkte leicht quantifizieren.

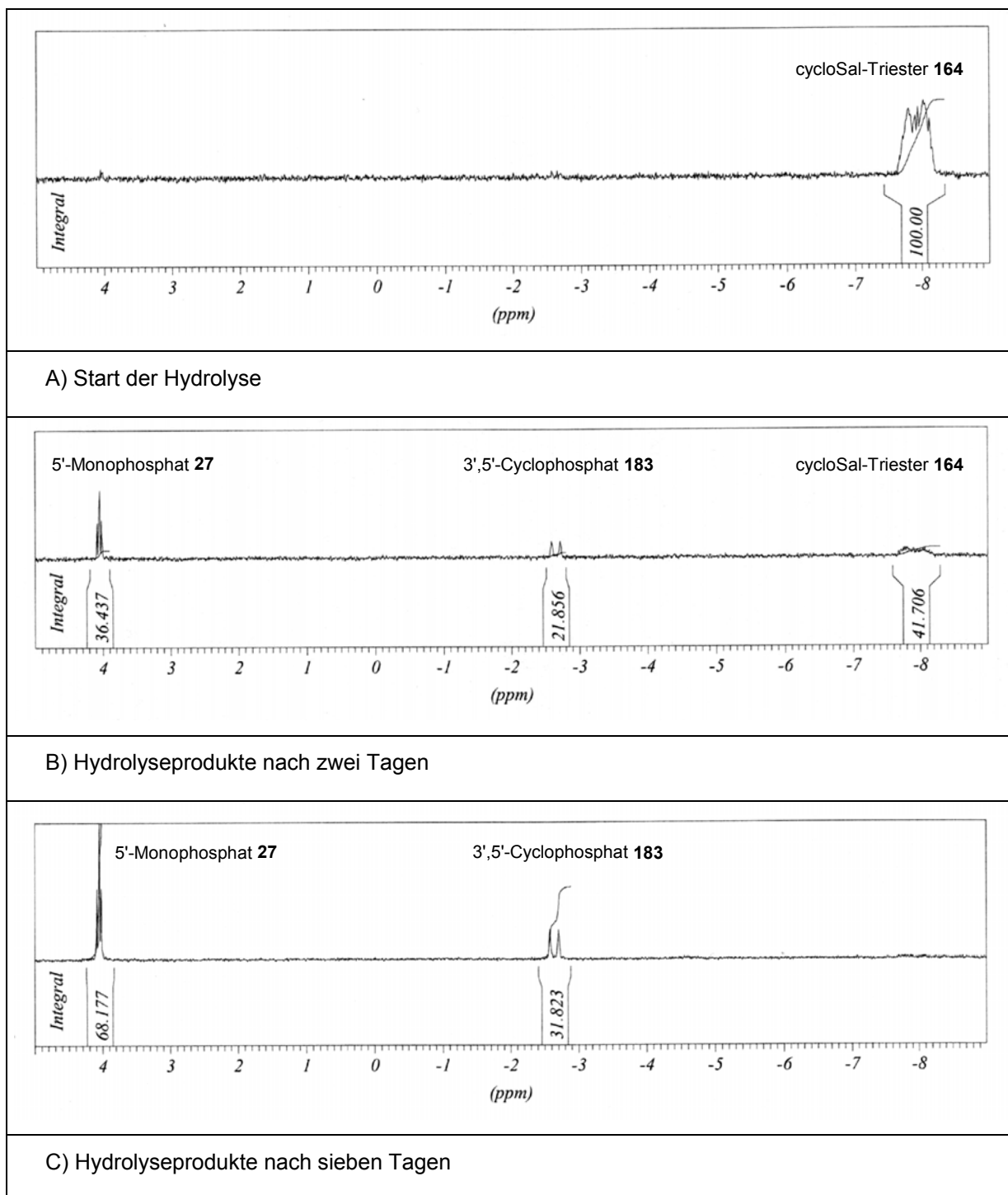


Abbildung 108: Protonengekoppelte ^{31}P -NMR Hydrolysestudie des Phosphattriesters **164**

Der Verlauf zeigt deutlich, dass die beiden Diastereomerenpeaks des Eduks **164** bei -7.9 ppm und -8.1 ppm im Zuge der Hydrolyse zu Gunsten eines Triplets ($^3J_{\text{P-H}} = 6.0$ Hz) bei 4.1 ppm und eines Dubletts ($^3J_{\text{P-H}} = 20.0$ Hz) bei -2.6 ppm abnehmen. Das Triplett (korrekterweise ein doppeltes Dublett mit identischen Kopplungskonstanten) resultiert hierbei aus der Kopplung des Phosphors mit der 5'-Methylengruppe im Monophosphat **27**, das Dublett

hingegen wird dem 3',5'-Cyclophosphat **183** zugeordnet. Das Verhältnis beider Reaktionsprodukte **27** und **183** bleibt dabei mit ca. 66 % zu 34 % über den gesamten Reaktionszeitraum konstant. Der bei der Hydrolyse der *cycloSal*-Einheit in **164** zwangsläufig anfallende Benzylphosphatdiester **11** (s. Abbildung 8, S. 9) ist unter diesen Reaktionsbedingungen als Intermediat nicht nachweisbar. Infolge des hohen pH-Wertes bildet sich vermutlich gleich nach Bruch des Phenylesters in **164** ein Phenolation aus, das sofort die Spaltung der Benzylesterbindung einleitet. Das konstante Verhältnis beider Reaktionsprodukte **27** und **183** im Verlauf der Hydrolyse spricht gegen die Hypothese einer Cyclisierung des Monophosphates **27** zum Phosphatdiester **183**.

Die Ausbeuten der Nucleotidsynthesen sind in Tabelle 21 gegenübergestellt.

Tabelle 21: Ausbeuten der Nucleotidsynthesen

	3-Me-<i>cycloSal</i>-NMP	Nucleosid-5'-MP	Ausbeute
<i>carba</i> -dT	164	27	37 %
<i>carba</i> - α -dT	165	179	36 %
<i>carba</i> - <i>iso</i> -dT	166	180	15 %
<i>carba</i> - <i>iso</i> - α -dT	167	181	29 %
<i>carba</i> -AZT	168	28	88 %
<i>carba</i> -ddT	169	182	77 %
<i>carba</i> -3'-Allyl-dT	170	30	67 %
<i>carba</i> -3'-Propargyl-dT	171	31	81 %

Die intramolekulare Cyclisierung der *cycloSal*-Triester mit 3'-Hydroxyfunktion stellt einen ernstzunehmenden Nachteil dieser Synthesevariante dar. Zum einen ist hierdurch ein deutlicher Ausbeuteverlust gegenüber den nicht hydroxylierten Derivaten **28**, **30**, **31** und **182** zu verzeichnen, zum anderen gelang die Abtrennung des Cyclophosphates bei den *iso*-Nucleotiden **181** und **182** erst nach mehrmaliger Chromatographie. Im Vergleich zu den Monophosphaten **27** und **179** verringerten sich die Ausbeuten dementsprechend nochmals.

Interessanterweise zeigt die Cyclisierung eine Abhängigkeit vom pH-Wert des Reaktionsmediums. So wurde bei einer ^{31}P -NMR-Studie in wässriger HCl/Imidazol-Pufferlösung bei $\text{pH} = 7.3$ keine Cyclophosphatbildung beobachtet. Stattdessen konnten jedoch 6 % des hydrolysestabilen Phenylphosphatdiesters **12** nachgewiesen werden (s. Abbildung 8, S. 9). Hieraus ergibt sich ein möglicher Ansatz zur Optimierung der Nucleotidsynthese.

4.5.2.4 Eigenschaften der Nucleosidmonophosphate

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Nucleotidanaloga werden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. KONRAD Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen auf ihre Substrateigenschaften gegenüber humaner Thymidylatkinase getestet. Die Ergebnisse dieser enzymkinetischen Untersuchungen lagen nach Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor und werden daher an anderer Stelle publiziert.

4.6 Antivirale *in vitro*-Aktivitäten

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. BALZARINI, Universität Leuven, Belgien wurden die synthetisierten carbocyclischen Nucleoside **25**, **33**, **35**, **73**, **74**, **91 – 93**, **95**, **128**, **133** und **144** sowie die *cycloSal*-Pronucleotide **164 – 170** *in vitro-anti-HIV*-Tests in Zellkulturen unterzogen. Als Testsysteme kamen HIV-1- bzw. HIV-2-infizierte humane T-Lymphocyten (CEM/0) ebenso zum Einsatz wie HIV-2-infizierte Thymidinkinase-defiziente Zellen (CEM/TK⁻). Außerdem wurde d4T **2** als Referenzsubstanz getestet. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Anti-HIV-Aktivitäten und Cytotoxizitäten

Verbindung		EC ₅₀ [μM] ^{a)}		CC ₅₀ [μM] ^{b)}	
		CEM/0		CEM/TK ⁻	
		HIV-1	HIV-2	HIV-2	CEM/0
1-Cyclopentylthymidin	73	> 250	> 250	> 250	> 250
2-O-Cyclopentylthymidin	74	> 250	> 250	> 250	> 250
<i>carba</i> -ddT	128	> 250	> 250	> 250	> 250
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -ddTMP	169	> 50	> 50	> 50	> 250
<i>carba</i> -dT	25	0.5 ± 0.14	0.4 ± 0.0	> 250	63.3 ± 5.5
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -dTMP	164	0.65 ± 0.07	0.7 ± 0.14	> 250	77 ± 22
<i>carba</i> -α-dT	91	3.83 ± 2.02	2.67 ± 0.58	> 250	≥ 250
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -α-dTMP	165	25.0 ± 0.0	23.3 ± 7.6	> 250	167 ± 3.5
<i>carba</i> -iso-dT	92	10 ± 0.0	26.0 ± 15.6	> 250	> 250
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -iso-dTMP	166	27.5 ± 3.5	37.5 ± 17.7	> 250	≥ 250
<i>carba</i> -iso-α-dT	93	190 ± 104	103 ± 45	> 250	> 250
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -iso-α-dTMP	167	80.0 ± 28.3	125 ± 35.4	> 250	≥ 250
<i>carba</i> -3'- <i>epi</i> -dT	133	> 250	> 250	> 250	> 250
<i>carba</i> -3'- <i>epi</i> -iso-dT	144	> 250	> 250	> 250	> 250
<i>carba</i> -AZT	33	183 ± 115	107 ± 125	> 250	> 250
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -AZTMP	168	30.0 ± 20.0	32.5 ± 24.7	> 50	135 ± 40.3
<i>carba</i> -3'-Allyl-dT	35	48.3 ± 20.2	75.0 ± 66.1	> 250	138 ± 12.0
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -3'-allyl-dTMP	170	11.7 ± 7.6	16.7 ± 12.6	10.0 ± 0.0	61.5 ± 1.1
<i>carba</i> -BVdU	95	> 250	> 250	> 250	> 250
3-Me- <i>cycloSal-carba</i> -BVdUMP	172	> 50	> 50	> 50	101 ± 4.3
AZT (Referenz) ²¹	1	0.006	0.005	> 100	> 100
d4T (Referenz)	2	0.37 ± 0.24	0.35 ± 0.09	8.0 ± 3.5	≥ 250

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

b) 50 %ige cytotoxische Konzentration oder notwendige Konzentration zur Reduktion der Überlebensfähigkeit von CEM-Zellen um 50 %

Das carbocyclische Analogon des Thymidins *carba*-dT **25** zeigt in CEM/0-Zellen eine dem d4T **2** vergleichbare antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2. Dies ist ein

bemerkenswertes Ergebnis, da Nucleosidanaloga mit einer 3'-Hydroxygruppe nicht zu den klassischen *anti*-HIV-Wirkstoffen zählen. Denkbar ist an dieser Stelle, dass auf Grund der Konformationsunterschiede zwischen dem Carbocyclus und des Furanoseringes, die Hydroxygruppe in **25** nicht die optimale Orientierung für die enzymatische Kettenverlängerung an der 3'-Position einnimmt. J. BÉRES *et al.* testeten 1990 die Wirksamkeit von *carba*-dT **25** an HIV-infizierten MT-4-Zellen und fanden eine Cytotoxizität in der Größenordnung der antiviralen Aktivität (IC₅₀: 0.07 µg/mL; CC₅₀: 0.07 µg/mL).¹¹⁰ In den hier verwendeten CEM/0-Zellen liegt die Cytotoxizität jedoch um den Faktor 100 über dem EC₅₀-Wert.

Im direkten Vergleich der 3'-hydroxylierten Nucleosidderivate **25**, **91** – **93** sowie **133** und **144** zeigt die antivirale Aktivität eine Abhängigkeit von der Konfiguration und Konstitution des jeweiligen Nucleosids. Die beste Aktivität korreliert mit der natürlichen 2'-Desoxyribose-Konfiguration. Beim Übergang zum entsprechenden α -Nucleosid **91** fällt die Aktivität in beiden HIV-Stämmen um eine Größenordnung. Das *iso*-Derivat **92** verliert nochmals um den Faktor zehn an Aktivität gegenüber dem α -Nucleosid **91**, zeigt jedoch einen besseren Schutz gegen HIV als das α -*iso*-Derivat **93**. Die 3'-*epi*-Verbindungen **133** und **144** sind nicht antiviral aktiv. Die entsprechenden *cycloSal*-Phosphatriester **164** – **167** zeigen gegenüber den Nucleosiden **25** und **91** – **93** keine verbesserte antivirale Aktivität und sind ebenfalls in der Thymidinkinase-defizienten Zelllinie inaktiv. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da aus den Triestern durch chemische Hydrolyse nachweislich das entsprechende Monophosphat freigesetzt wird.

Anders liegen die Verhältnisse bei den 3'-unhydroxylierten Nucleosiden **128**, **33** und **35**. Hier wurde durch Darstellung der entsprechenden *cycloSal*-Pro-Nucleotide **168** – **170** eine Steigerung der antiviralen Aktivität gegenüber den Nucleosiden erreicht. Diese bleibt ebenfalls in der TK⁻-Zelllinie erhalten. Ein besonderes Augenmerk sei auf die 3'-Allyl-substituierte Verbindung **35** gelegt. Sie weist von den drei unhydroxylierten Nucleosiden **33**, **35** sowie **128** den wirkungsvollsten Schutz der CEM/0-Zellen gegen das HI-Virus auf. Dies ist besonders vom Standpunkt der Struktur/Aktivitäts-Beziehung von Interesse, da das von H. C. MÜLLER synthetisierte entsprechende Furanose-Derivat gegen keines der beiden HIV-Stämme eine antivirale Wirkung entfaltet. Genau entgegengesetzt verhalten sich die 3'-Azid-substituierten Verbindungen AZT **1** und *carba*-AZT **33**. AZT **1** wird seit langem auf Grund seines hohen *anti*-HIV-Potentials in der Therapie gegen das Virus verwendet, das carbo-

cyclische Analogon **33** hingegen bietet keinen wirksamen Schutz gegen eine Infektion. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den von J. BÉRES *et al.* publizierten Daten für enantiomerenreines *carba*-AZT **33**.¹¹⁰

Die antiviralen Daten des 3'-Thiocyanat-substituierten Derivates **34** und den 3'-Propargyl-Verbindungen **36** und **171** lagen nach Abschluss dieses Manuskriptes noch nicht vor. Sie werden ebenso wie die Daten für *carba*-dU **99** und *carba*-IdU **101** an anderer Stelle publiziert.

4.7 Synthese von *carba*-Nucleosiden durch Wiederverwertung

Ein Rückblick auf die durchgeführten Arbeiten bestätigt 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **32** als ideale Ausgangssubstanz zur Darstellung carbocyclischer 2'-Desoxynucleoside. Sie wird mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten und ist zudem lange lagerungsfähig. Von Nachteil ist jedoch die geringe Gesamtausbeute bei einem vergleichsweise hohen Arbeitsaufwand. Wünschenswert wäre aus diesem Grunde eine Modifizierung der Synthese, durch die sich die Ausbeute an Cyclopentenol **32** steigern ließe. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur ist hierbei jedoch unmöglich, da sich ab 0 °C das symmetrische Dien **39** aus dem Alkylierungsschritt durch sigmatrope [1.5]-Verschiebungen merklich in die beiden thermodynamisch stabileren Diene **39a** und **39b** umlagert (Abbildung 109).^{177,230} Diese können anschließend nicht mehr in die benötigte Ausgangssubstanz **32** überführt werden.

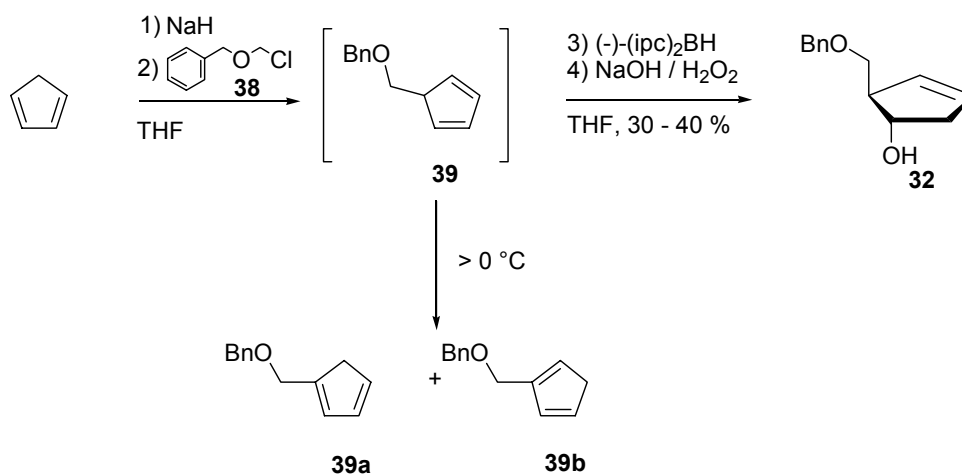


Abbildung 109: Isomerisierung des symmetrischen Diens **39**

Bei der chromatographischen Aufarbeitung der Eintopfreaktion zur Darstellung des Cyclopentenols **32** bilden die beiden unsymmetrischen Diene **39a** und **39b** eine Hauptfraktion der abzutrennenden Nebenprodukte. Sie resultieren aus dem großen Anteil an nicht umgesetztem symmetrischen Dien **39** aus dem Hydroborierungsschritt und können als unpolare Fraktion leicht abgetrennt werden.²³¹

Vor diesem Hintergrund entstand die Überlegung, diese Nebenprodukte zu isolieren und als Ausgangssubstanzen für weitere Synthesen zu nutzen. Interessanterweise lassen sich beide Verbindungen durch Hydroborierung in das gleiche Cyclopentenol **187** überführen, da das Boran stets an den terminalen Positionen eines konjugierten Diens angreift.²³² So konnte durch Hydroborierung mit Disiamylboran das 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187** aus beiden Dienen **39a** und **39b** in 62 %iger Ausbeute als Racemat erhalten werden (Abbildung 110).

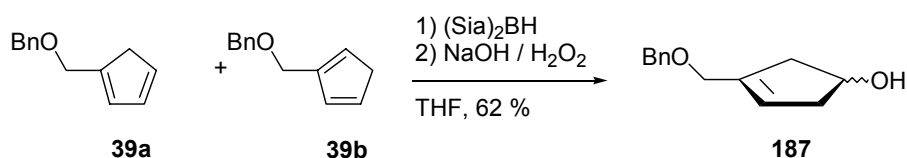


Abbildung 110: Darstellung von 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187**

Das Cyclopentenol **187** zeigt alle Merkmale, die zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga benötigt werden: Eine Hydroxyfunktion zur Kupplung mit der Base, die Hydroxymethyleinheit in der 4'-Position sowie eine Doppelbindung für weitere Funktionalisierungen an der 3'-Position. Es sollte somit möglich sein, durch die Reaktionsfolge MITSUNOBU-Kupplung und Hydroborierung der Doppelbindung das Cyclopentenol **187** direkt in carbocyclische 2'-Desoxynucleoside zu überführen (Abbildung 111).

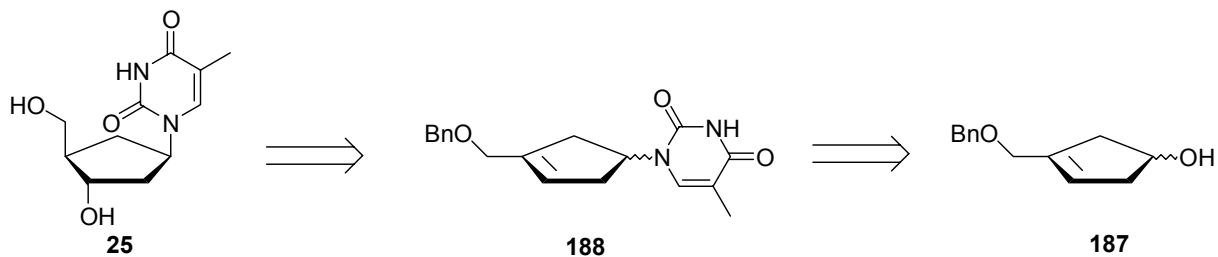


Abbildung 111: Synthese von *carba*-2'-Desoxynucleosiden aus dem Cyclopentenol **187**

Zusätzlich kann das Cyclopentenol **187** auch als Startsubstanz zur Darstellung von Cyclopentenyl-Nucleosiden herangezogen werden. Die natürlichen Vertreter dieser Verbindungsklasse sind die Neplanocine, die 1981 erstmals von S. YAGINUMA *et al.* aus dem Bakterium *Ampullariella regularis* isoliert wurden (Abbildung 112).²³³ Sie zeigen eine große Bandbreite an antiviraler Aktivität, bei zumeist nur geringer Cytotoxizität. Der Hauptvertreter dieser Verbindungsklasse ist das Neplanocin A, alle anderen Neplanocine sind weit weniger häufig. Für Neplanocin A konnte der Wirkmechanismus detailliert aufgeklärt werden. Es hemmt nach Oxidation der 3'-Hydroxygruppe zur Ketofunktion die *S*-Adenosylhomocysteinase, der eine essentielle Funktion in Biomethylierungsprozessen zukommt. Zur Oxidation wird dabei enzymgebundenes NAD^+ zu NADH reduziert. Auf diese Weise wird der eigentliche Inhibitor vom Enzym selbst generiert.²³⁴

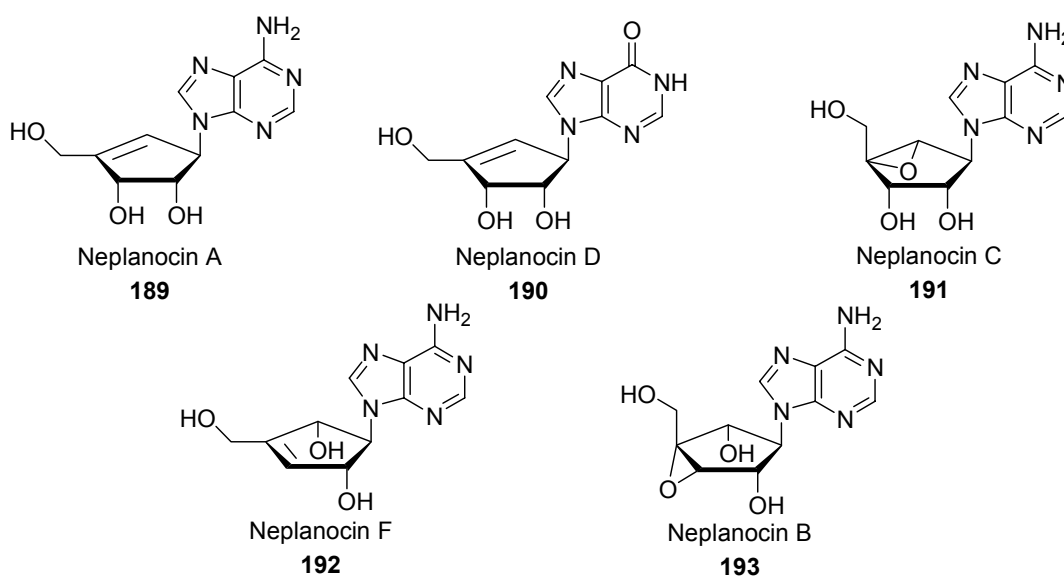
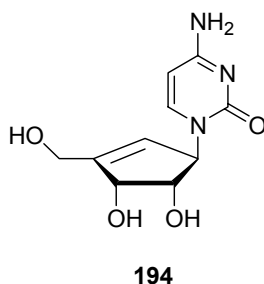


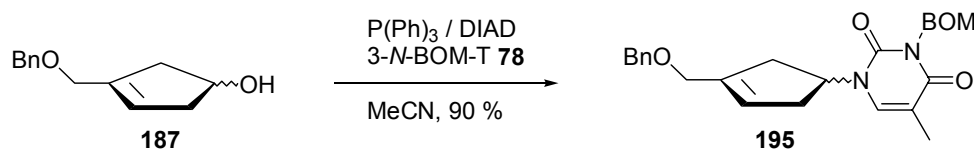
Abbildung 112: Die Neplanocine

Die interessanten antiviralen Eigenschaften und antitumor Aktivitäten der natürlichen Neplanocine **189** – **193** beflügelten die Synthesen einer Reihe von Nucleosidanaloga mit Cyclopentenyl-Grundgerüst. Besonders ist hierbei das Cytosin-Derivat **194** (CPE-C) hervorzuheben, das sich durch ein breites antivirales Spektrum auszeichnet (Abbildung 113). So zeigt es hervorragende Aktivitäten gegen HSV-1, HSV-2, humanes Cytomegalievirus HCMV und das Varicella-Zoster-Virus VZV.²³⁵ Das entsprechende Triphosphat blockiert hierbei die Umwandlung von UTP in CTP durch Inhibition der Cytosintriphosphat-Synthetase. Derivate der Neplanocine F und B sind in der Literatur kaum beschrieben.²³⁶

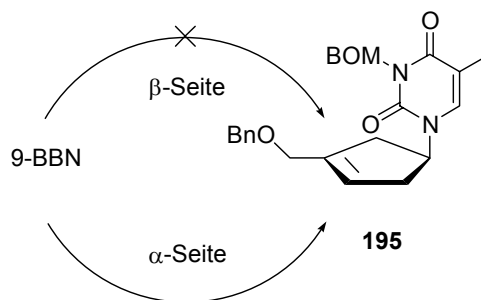
Abbildung 113: Struktur des Cyclopentenyl-Cytosins (CPE-C) **194**

4.7.1 Darstellung von (+/-)-*carba*-dT **25**

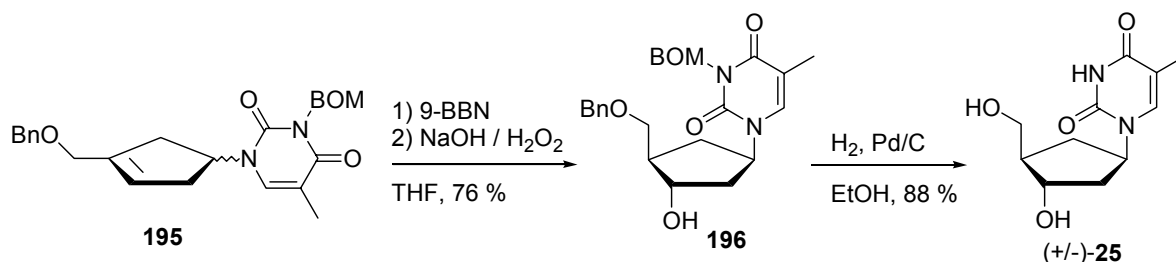
Der Weg zur Darstellung des racemischen *carba*-2'-Desoxythymidins **25**, ausgehend von 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187**, richtet sich im Wesentlichen nach den Erfahrungen, die bei der Synthese des enantiomerenreinen Nucleosids **25** gemacht wurden. Zur Kupplung des Cyclopentenols **187** mit der Nucleobase unter MITSUNOBU-Bedingungen wurde daher infolge der besseren N/O-Selektivität das alkylierte BOM-Thyminderivat **78** herangezogen. Das zweifach alkylierte Thyminderivat **195** wurde so in 90 %iger Ausbeute erhalten und zeigte wie erwartet eine Produktzusammensetzung von 85 % *N*-1- zu 15 % *O*-2-Isomer (Abbildung 114).

Abbildung 114: Alkylierung von 3-N-BOM-Thymin mit dem Cyclopentenol **187**

Durch Hydroborierung der Doppelbindung im Cyclopentengerüst des Nucleosids **195** wird eine Hydroxyfunktion an der *anti*-MARKOWNIKOW-3'-Position erzeugt. Der elektrophile Angriff des Borans auf das Olefin **195** sollte dabei in beiden Enantiomeren auf der jeweiligen α -Seite *trans* zur Nucleobase erfolgen, da diese die β -Seite wirkungsvoll abschirmt (Abbildung 115). Die Hydroborierung der Doppelbindung generiert gleichzeitig zwei neue Stereozentren an der 3'- und 4'-Position in Abhängigkeit des einen Stereozentrums an C-1'.


 Abbildung 115: Hydroborierung der Doppelbindung im Cyclopenten **195**

Erste Versuche, das Cyclopentenylthymin **195** unter den Standardbedingungen bei Raumtemperatur mit 9-BBN zu hydroborieren, zeigten sich als wenig erfolgreich. Das blockierte *carba*-dT **196** konnte nur in einer unbefriedigenden Ausbeute von 19 % isoliert werden (Abbildung 116). Verantwortlich sind hierfür die sterischen 1,3-Wechselwirkungen zwischen der blockierten Base und der Hydroxymethyleinheit in **195**, die sich im Zuge der Hydroborierung annähern müssen. Nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C wurde das *carba*-Thymidinderivat **196** in 76 %iger Ausbeute erhalten. Anschließende hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in **196** lieferte das racemische *carba*-dT **25** in 51 %iger Gesamtausbeute über drei Reaktionsschritte. Die spektroskopischen Daten der Verbindung **25** sind identisch mit denen des enantiomerenreinen *carba*-dTs **25**.


 Abbildung 116: Darstellung von (+/-)-*carba*-dT **25** aus dem Cyclopentenylthymin **195**

Die vorstehend beschriebene Reaktionssequenz zeigt, dass 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187** als alternative Startsubstanz für die Darstellung carbocyclischer Nucleoside herangezogen werden kann. Verglichen mit der enantioselektiven Route werden, jeweils von Cyclopentadien ausgehend, sogar zwei Reaktionsschritte zur Synthese des *carba*-dT **25** eingespart. Durch Optimierung einzelner Reaktionsschritte, im Besonderen die Hydroborierung der beiden Diene **39a** und **39b** zum Cyclopentenol **187**, ist eine weitere Steigerung der Gesamtausbeute sicherlich möglich. Die nicht enantioselektive Reaktionsführung, die zu den jeweiligen racemischen Gemischen der Zielsubstanzen führt, ist hierbei

nur von scheinbarem Nachteil. Die Doppelbindung im Cyclopentengerüst von **195** gestattet eine Vielzahl an elektrophilen Additionsreaktionen, die allesamt zu interessanten neuen carbocyclischen Nucleosidstrukturen führen. Für erste Aktivitätsuntersuchungen in *in vitro*-Systemen sind enantiomerenreine Verbindungen jedoch nicht zwingend notwendig, zumal die biologische Aktivität nicht unmittelbar mit der natürlichen D-Form verknüpft ist. Die Synthese des Racemats kann insofern als einfachste Variante der Parallelsynthese zweier potentieller Wirkstoffe verstanden werden. Erweist sich eine der Verbindungen im Zelltest als biologisch aktiv, müssen die Enantiomere anschließend voneinander getrennt oder separat synthetisiert werden. Erst so wird die Frage, welches Enantiomer für die biologische Wirkung verantwortlich ist, eindeutig beantwortet.

Vor diesem Hintergrund ergab sich die Überlegung, die beiden Diene stereoselektiv in eines der beiden möglichen Enantiomere des Cyclopentenols **187** zu überführen. Da alle weiteren Stereozentren im Molekül in Abhängigkeit der Konfiguration an C-1 aufgebaut werden, sollten auf diese Weise enantiomerenreine Zielverbindungen erhalten werden. Die Herausforderung besteht hierbei darin, zwei isomere Edukte in ein stereochemisch einheitliches Produkt zu überführen (Abbildung 117).

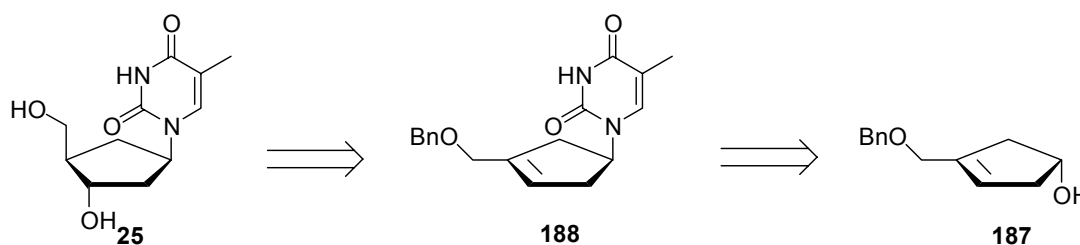
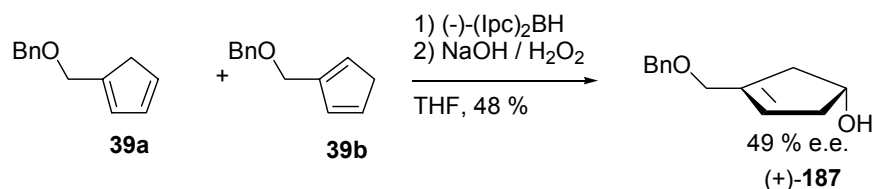
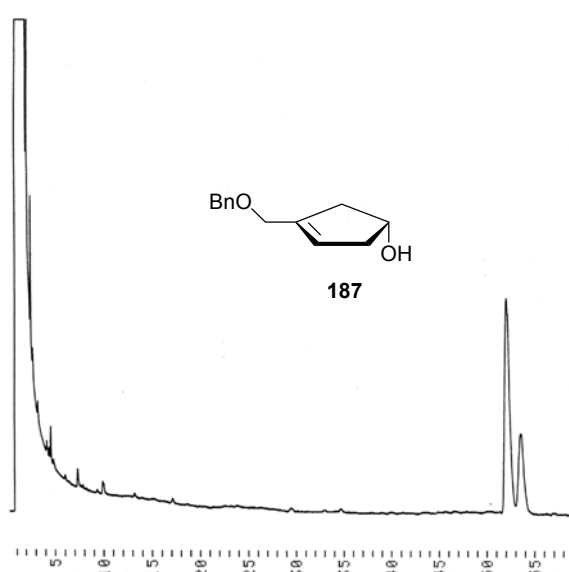


Abbildung 117: Synthesestrategie zur Darstellung von enantiomerenreinem *carba*-dT **25**

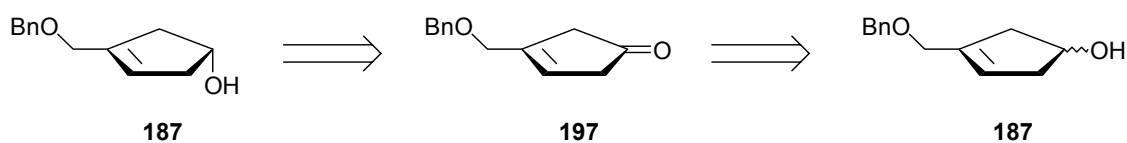
Die enantioselektive Hydroborierung des Diengemisches **39a,b** erfolgte analog der auf Seite 100 beschriebenen racemischen Synthese. Als chirales Reagenz wurde (–)-Diisopinocampheylboran verwendet (Abbildung 118). Das Cyclopentenol **187** wurde so in 48 %iger Ausbeute mit 49 % Enantiomerenüberschuss isoliert. Die enantiomerenangereicherte Verbindung **187** ist rechtsdrehend, die Konfiguration am Chiralitätszentrum ist jedoch unbekannt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird sie in folgenden Abbildungen *R*-konfiguriert dargestellt.


 Abbildung 118: Enantioselektive Hydroborierung der beiden Diene **39a** und **39b**

Die Bestimmung der optischen Reinheit von **187** erfolgte erneut durch enantioselektive Gaschromatographie (vgl. Kapitel 4.1.2, S. 24). Abbildung 119 zeigt das Chromatogramm nach Veresterung der Hydroxyfunktion in **187** mit Trifluoressigsäure.


 Abbildung 119: Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Cyclopentenols **187**

Ein gänzlich anderer Ansatz zur enantioselektiven Darstellung von 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187** besteht in der Oxidation der Hydroxyfunktion im racemischen Cyclopentenol **187** zum prochiralen β,γ -ungesättigten Keton **197** (Abbildung 120). Dieses kann dann möglicherweise enantioselektiv wieder zum Alkohol **187** reduziert werden. Hierzu haben sich in der Vergangenheit besonders die CBS-Reduktion,²³⁷ chiral komplexierte Metallhydride²³⁸ sowie enzymatische Methoden²³⁹ bewährt.


 Abbildung 120: Synthesestrategie zur Darstellung des enantiomerenreinen Cyclopentenols **187**

Die Oxidation des sekundären Alkohols **187** zum entsprechenden Keton **197** verläuft unter den Bedingungen von SWERN nahezu quantitativ (Abbildung 121).²⁴⁰ Hierbei ist jedoch im Besonderen darauf zu achten, das Produkt nicht zu erwärmen, da ansonsten eine Umlagerung in das thermodynamisch stabilere α,β -ungesättigte Keton **198** einsetzt. Diese Umlagerung kann durch Spuren von Säure katalysiert werden. Untersuchungen zur enantioselektiven Reduktion des prochiralen Cyclopentenons **197** wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt.

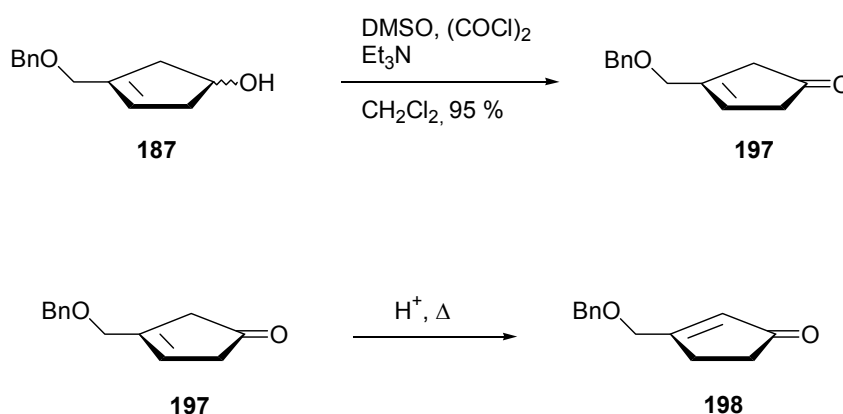


Abbildung 121: SWERN-Oxidation des Cyclopentenols **187** zum Cyclopentenon **197** und mögliche Isomerisierung in das α,β -ungesättigte Cyclopentenol **198**

Die Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons **198** zum entsprechenden Cyclopentenol **199** liefert letztendlich einen carbocyclischen Grundkörper zur Synthese von 2',3'-Didesoxyderivaten **200** des Neplanocins A **189** (Abbildung 122).

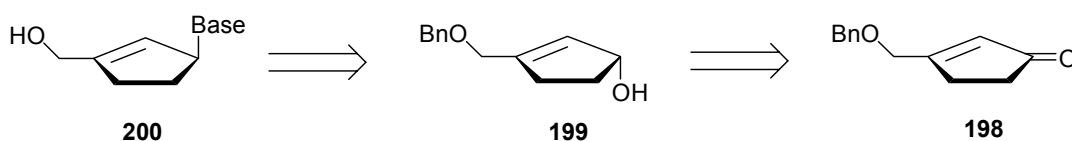


Abbildung 122: Synthesestrategie zur enantioselektiven Darstellung von 2',3'-Didesoxyderivaten **200** des Neplanocins A **189**

Die in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen zeigen, dass 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187** als alternative Startsubstanz zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga herangezogen werden kann. Prinzipiell ist hierbei sowohl eine enantioselektive Reaktionsführung als auch die Synthese des Racemats möglich. Die als Zwischenstufen anfallenden Cyclopentenyl-Nucleoside bieten auf Grund der olefinischen Doppelbindung im

Molekül die Möglichkeit weiterer Funktionalisierungen. Hierin zeigt sich der besondere Vorteil gegenüber dem 2-Benzylloxymethylcyclopent-3-enol **32**, das im Wesentlichen nur Zugang zu carbocyclischen Nucleosiden mit 2'-Desoxykonfiguration bietet. Diese Vielseitigkeit macht das Cyclopentenol **187**, zusammen mit seinem einfachen synthetischen Zugang, zu einem wichtigen Beitrag zur Chemie der carbocyclischen Nucleoside.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung konformativ flexibler Nucleosid-5'-monophosphat-Analoga beschrieben. Diese werden für enzymkinetische Untersuchungen an Thymidylatkinase benötigt, dem verantwortlichen Enzym für die verminderte Bioaktivierung des *anti*-HIV-Wirkstoffes AZT **1**. In Folge einer abstoßenden Wechselwirkung zwischen der 3'-Azidgruppe des konformativ starren AZT-Monophosphates **15** und dem Aspartat-14 des Enzyms kommt es in der Thymidylatkinase zu einer Strukturverzerrung, die eine effektive Phosphorylierung des Substrats behindert. Durch Erhöhung der Flexibilität im Glykon des AZTMPs **15** soll diese abstoßende Wechselwirkung ausgeglichen und somit eine verbesserte Phosphorylierungsrate erreicht werden (Kap. 2.6, S. 12).

Diese Arbeiten stehen in Zusammenhang mit einer Reihe von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Thymidylatkinasen, die in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. KONRAD vom MAX-PLANCK-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen durchgeführt werden.

Eine Erhöhung der Flexibilität des 2'-Desoxyriboserückgrats in Nucleosiden wird durch den Austausch des Ringsauerstoffs durch eine Methyleninheit erreicht. Auf Grund des fehlenden anomeren Effekts und fehlender *gauche*-Wechselwirkungen zwischen Ringsauerstoff und der 3'-Hydroxygruppe werden in diesen carbocyclischen Nucleosiden die Vorzugskonformationen allein durch sterische Wechselwirkungen zwischen den Substituenten untereinander und mit dem Ring bestimmt. Neben einem strukturellen Einfluss hat dieser Austausch weiterhin grundlegende Auswirkungen auf die Reaktivität von carbocyclischen Nucleosiden (Kap. 2.7, S. 17).

Die Darstellung der *carba*-Nucleotide erfolgte nach einer konvergenten Synthesestrategie. Sie gliederte sich in die Synthese eines enantiomerenreinen carbocyclischen Grundgerüsts, die Kupplung des Grundgerüsts mit der Nucleobase, Modifikationen an der 3'-Position sowie abschließend die Phosphorylierung der Nucleoside an der 5'-Hydroxygruppe zum entsprechenden *carba*-Nucleotid.

Ein Schwerpunkt ist in dieser Arbeit auf die Optimierung des synthetischen Zugangs zu *carba*-dT **25** gesetzt, da in der Vergangenheit bereits an der 3'-Position modifizierte

Nucleosidmonophosphate aus dem natürlichen 2'-Desoxythymidin erfolgreich dargestellt werden konnten. Carbocyclisches 2'-Desoxythymidin **25** stellt somit eine Schlüsselverbindung dieser Arbeit dar.

Als Ausgangsverbindung wurde der chirale Alkohol 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **32** gewählt, da hier die benötigte Grundstruktur von 2'-Desoxynucleosiden bereits vorgegeben ist. Das Cyclopentenol **32** wurde nach der Methode von BIGGADIKE und BORTHWICK durch Alkylierung von Cyclopentadienylnatrium mit Benzylchlormethylether **38** und anschließender enantioselektiver Hydroborierung mit (-)-Diisopinocampheylboran in einer Eintopfreaktion mit Gesamtausbeuten zwischen 35 – 45 % dargestellt. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale Gaschromatographie bestimmt und war größer als 97 % (Kap. 4.1, S. 23).

Das Konzept der konvergenten Synthese beinhaltet die Kupplung eines aktivierten carbocyclischen Grundgerüsts mit der entsprechenden Nucleobase. Hierzu wurde in einem ersten Ansatz das chirale Cyclopentenol **32** selektiv in das perbenzylierte Epoxid **41** überführt. Nucleophile Öffnung des Epoxids in **41** mit verschiedenen Metallsalzen der Nucleobase Thymin und anschließender radikalischer Desoxygenierung der resultierenden Hydroxygruppe nach BARTON lieferte 3',5'-Di-O-benzyl-*carba*-dT **45**. Nach Spaltung der Benzylether unter LEWIS-sauren Bedingungen konnte das enantiomerenreine *carba*-dT **25** in 13 %iger Gesamtausbeute in sechs Syntheseschritten aus 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **32** erhalten werden (Kap. 4.2.1, S.29).

Als Ergebnis dieses Reaktionswegs bleibt festzuhalten, dass er für eine Synthese von *carba*-dT **25** im Makromaßstab nicht geeignet ist. Die Gesamtausbeute ist hierfür zu niedrig, so dass sehr viel des wertvollen chiralen Cyclopentenols **32** ungenutzt bleibt. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Synthesestrategie über die Öffnung eines Epoxids insgesamt nicht als effizient zu bezeichnen ist. Das Epoxid wird in einer Synthesestufe eingeführt, die resultierende Hydroxygruppe muss im Anschluss daran jedoch in zwei Syntheseschritten wieder entfernt werden. Diese Schlussfolgerungen führten zur Entwicklung einer neuen Synthesestrategie, bei der die Kupplung von carbocyclischem Grundgerüst **32** und Nucleobase durch nucleophile Substitution einer entsprechend aktivierten Hydroxyfunktion vorgenommen werden kann. Dies hat den Vorteil, dass durch die Reaktion selbst keine weitere unerwünschte Funktionalität im Cyclopentansystem entsteht.

Hierzu wurde das Cyclopentenol **32** an der freien Hydroxygruppe als Benzylether blockiert und das resultierende Cyclopenten **47** im Anschluss daran mit 9-BBN zum Cyclopentanol **46 β** hydroboriert. Mit Boran-THF-Komplexlösung wurden zusätzlich die isomeren Alkohole **48 α** und **48 β** gebildet. Inversion der Hydroxyfunktion in **46 β** nach MITSUNOBU zum Cyclopentanol **46 α** liefert ein vielseitiges Vorläufermolekül zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga (Kap. 4.2.2.1, S. 33).

Durch nucleophile Substitution der Hydroxygruppe in **46 α** nach einem modifizierten MITSUNOBU-Protokoll und anschließender Hydrogenolyse der Benzylether wurde die Schlüsselverbindung *carba*-dT **25** in einer Gesamtausbeute von 43 % aus dem Cyclopentanol **32** erhalten. Gegenüber der Variante *via* nucleophiler Öffnung des Epoxids **41** wurde mit dieser neuen Strategie annähernd die Verdreifachung der Gesamtausbeute erreicht. Zudem konnte gezeigt werden, dass an Hand dieser Methode, neben Nucleosiden mit der natürlichen β -Konfiguration, auch carbocyclische *iso*-, und α -Nucleosidderivate zugänglich sind. Für diese interessanten Verbindungsklassen sind aus der Literatur bisher noch keine Beispiele bekannt (Kap. 4.2.2.3, S. 59).

Bei der Kondensationsreaktion des Cyclopentanol **46 α** mit der Nucleobase nach dem MITSUNOBU-Protokoll kommt es neben der gewünschten Alkylierung an *N*-1 ebenfalls zur Reaktion am *O*-2 des Thymins. Das Produktverhältnis dieser Kupplungsreaktion kann jedoch entscheidend durch verschiedene Parameter beeinflusst werden. Als besonders einflussreich hat sich die Variation des Lösemittels und die verwendete Schutzgruppe an der Nucleobase herausgestellt. Polare Lösemittel begünstigen die *N*-1-Alkylierung, unpolare hingegen liefern einen erhöhten Anteil an *O*-2-Produkt. Der Einfluss der Schutzgruppe beruht wahrscheinlich auf einer Änderung der Elektronendichteverteilung im Heterocyclus, die Auswirkungen auf die relativen Nucleophilien beider Alkylierungsstellen hat. So konnten durch Variation der Substituenten am aromatischen Kern der Benzoylschutzgruppe zu 100 % das *O*-2-Produkt (2,6-Dimethylbenzoyl, **77**) und zu 96 % das *N*-1-Isomer (3,5-Dinitrobenzoyl, **75**) erhalten werden. Für die selektive Darstellung carbocyclischer Thymin-Nucleoside ist jedoch die Benzyloxymethyl-(BOM)-Schutzgruppe (**78**) in Folge der besseren Gesamtausbeute bei der Kupplungsreaktion und der einfacheren Zugänglichkeit dem 3,5-Dinitrobenzoylderivat **75** vorzuziehen. Ebenso beeinflusst der Alkohol selbst durch die Elektronendichte an seinem Reaktionszentrum stark das Produktverhältnis (HSAB-Prinzip). Hohe Elektronendichten, wie in primären, allylischen oder benzyllischen Alkoholen liefern hohe Ausbeuten an *N*-1-Produkt.

Mit abnehmender Elektronendichte und steigender Härte steigt hingegen der Anteil des *O*-2-Isomers. Nicht zu vernachlässigen sind hierbei auch sterische Wechselwirkungen mit Substituenten an der Alkoholkomponente (Kap. 4.2.2.2, S. 41).

Neben Thymin konnten nach dieser neuen Synthesevariante ebenfalls die Nucleobasen Uracil (**82**), 5-Ioduracil (**83**) und 5-Bromvinyluracil (**85**) erfolgreich mit dem Cyclopentanol **46 α** zu den entsprechenden carbocyclischen Nucleosiden umgesetzt werden. Lediglich 5-Fluoruracil (**84**) lieferte unter den verwendeten Bedingungen sowohl in der Ausbeute als auch in der Produktverteilung ein unbefriedigendes Ergebnis (Kap. 4.2.3, S. 64).

Die folgenden Modifikationen an der 3'-Position von *carba*-dT **25** wurden analog der am natürlichen Furanosesystem beschriebenen Methoden durchgeführt. Die Einführung des Azid-Restes gelang an dieser Stelle durch nucleophile Öffnung der 2,3'-Anhydroverbindung **106** mit Natriumazid. Das Thiocyanat hingegen wurde nach Öffnung der 2,3'-Anhydroverbindung **106** mit Trimethylsilylethantiole **121** aus dem resultierenden gemischten Sulfid **122** durch VON BRAUN-Abbau mittels Cyanogenbromid erhalten. Abschließende saure Spaltung der jeweiligen 5'-*O*-Tritylether führte zu den Zielverbindungen *carba*-AZT **33** und *carba*-3'-Thiocyanato-dT **34** in 66%iger bzw. 29 %iger Gesamtausbeute aus *carba*-dT **25** (Kap. 4.3.1, S. 69).

Die Einführung des Allyl-Substituenten gelang durch eine diastereoselektive Radikalreaktion an der 3'-Position nach BARTON. Neben dem Hauptprodukt *carba*-3'-Allyl-2'-desoxy-5'-*O*-tritylthymidin **126** wurde hierbei *carba*-2',3'-didesoxy-5'-*O*-tritylthymidin **127** als Nebenprodukt isoliert. Dies ist vermutlich auf eine Radikalreaktion zwischen dem aktivierten Nucleosid und dem Lösemittel Toluol zurückzuführen, das nach Abspaltung eines Wasserstoffatoms ein stabiles Benzylradikal ausbilden kann. Der Propargyl-Rest wurde durch Bromierung und anschließende doppelte Dehydrohalogenierung aus dem Allyl-Substituenten in **126** erhalten. Abschließende saure katalysierte Spaltung der jeweiligen 5'-*O*-Tritylether führte zu den Zielverbindungen *carba*-3'-Allyl-dT **35** und *carba*-3'-Propargyl-dT **36** sowie dem Nebenprodukt *carba*-ddT **128** in 50-, 18- und 15 %iger Gesamtausbeute aus *carba*-dT **25** (Kap. 4.3.2, S. 74).

Aus diesen Arbeiten ergab sich die Überlegung, die für eine nucleophile Substitutionsreaktion an der 3'-Position notwendige Inversion der Hydroxyfunktion bereits zu einem früheren

Zeitpunkt in der Synthesesequenz durchzuführen. Dieses hätte den Vorteil, dass auch Purinnucleoside sowie *O*-2-alkylierte Strukturen, die nicht zur Ausbildung einer 2,3'-Anhydrostruktur fähig sind, an der 3'-Position modifiziert werden könnten. Das chirale Cyclopentenol **32** wurde daher durch Inversion der Hydroxygruppe in das isomere Cyclopentenol **134** mit *threo*-Konfiguration überführt und nach anschließender Benzylierung zum Cyclopenten **135** mit (-)-Diisopinocampheylboran zum Cyclopentanol **132 α** hydroboriert. Als Nebenprodukt wurde das isomere Cyclopentanol **136 α** isoliert. Das Verhältnis beider Produkte betrug 65 % **132 α** zu 35 % **136 α** . Durch Blockierung der freien Hydroxygruppe in **134** als *tert*-Butyldimethylsilylether und Hydroborierung des resultierenden Cyclopentens **137** mit 9-BBN, wurde das entgegengesetzte Isomerenverhältnis erreicht. Nach nucleophiler Substitution der Hydroxygruppe in **132 α** und **138 α** durch Thymin nach dem MITSUNOBU-Protokoll und anschließender Entschützung wurden die beiden isomeren carbocyclischen 3'-*epi*-Nucleoside **133** und **144** in Gesamtausbeuten von 20 % bzw. 15 % aus dem Cyclopentanol **32** erhalten (Kap. 4.4, S. 76).

Die Darstellung der korrespondierenden Nucleosid-5'-monophosphate erfolgte durch Hydrolyse der jeweiligen *cycloSal*-Phosphatriester. Diese wurden nach einer neuen Variante durch Reaktion des Nucleosids mit dem *cycloSal*igenylphosphorchloridat **160** in Pyridin dargestellt. Die Ausbeuten konnten hierbei im Vergleich zur konventionellen Darstellungsmethode mittels eines phosphitylierenden Reagenzes und anschließender Oxidation gerade bei Nucleosiden mit einer 3'-Hydroxygruppe merklich gesteigert werden (Kap. 4.5.2.1, S. 87).

Bei der Bestimmung der Hydrolysehalbwertszeiten der Phosphatriester in Phosphatpuffer bei einem pH-Wert von 7.3 konnte eine starke Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeiten vom Substituenten in der 3'-Position des Nucleosids beobachtet werden. Demnach führen unpolare Substituenten zu einer Stabilisierung des Triesters, polare Substituenten hingegen beschleunigen die Hydrolyse durch einen assistierenden Effekt. Einen ähnlichen Einfluss zeigt das aminale Sauerstoffatom in 2'-Desoxyribonucleosiden. So zeigen carbocyclische Nucleoside mit der unpolaren Methyleneinheit eine deutlich stabilere Phosphatriestereinheit als die entsprechenden Furanosederivate (Kap. 4.5.2.2, S. 90).

Zur Synthese der Nucleotidanaloga wurden die *cycloSal*-Phosphatriester **164** – **171** in einem Triethylamin-basischen Acetonitril-Wasser-Gemisch hydrolysiert. Die Aufreinigung erfolgte

mittels Säulenchromatographie an einer RP-18-Kieselgelsäule mit Wasser als Eluent. Nach Gefriertrocknung wurden die Nucleotide mit einer Ionenaustauschersäule in ihr Dinatriumsalz überführt. Interessanterweise bildete sich bei Hydrolysen von Phosphatriestern mit 3'-Hydroxygruppe unter diesen Bedingungen das jeweilige 3',5'-Cyclophosphat als Nebenprodukt. Der Anteil betrug hierbei bis zu 40 %. Neben diesem reaktionsbedingten Ausbeuteverlust verringerten sich in diesen Fällen die Ausbeuten weiterhin durch mehrmaliges Chromatographieren. Für Phosphatriester mit 3'-Hydroxygruppe sollten die Hydrolysebedingungen daher für zukünftige Anwendungen optimiert werden (Kap. 4.5.2.3, S. 92).

Die synthetisierten carbocyclischen Nucleosidanaloga sowie deren *cycloSal*-Phosphatriester wurden auf ihre Aktivität gegen das HI-Virus untersucht. Hierbei zeigt das carbocyclische Analogon des Thymidins *carba*-dT **25** in CEM/0-Zellen eine dem d4T **2** vergleichbare antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2. Dies ist ein bemerkenswertes Ergebnis, da Nucleosidanaloga mit einer 3'-Hydroxygruppe nicht zu den klassischen *anti*-HIV-Wirkstoffen zählen. Die Änderung des Substitutionsmusters am Cyclopentanring führt zu einer verminderten antiviralen Aktivität. Die entsprechenden *cycloSal*-Phosphatriester **164** – **167** zeigen gegenüber den Nucleosiden **25** und **91** – **93** keine verbesserte antivirale Aktivität und sind ebenfalls in der Thymidinkinase-defizienten Zelllinie inaktiv. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da aus den Triestern durch chemische Hydrolyse nachweislich das entsprechende Monophosphat freigesetzt wird. Von den 3'-modifizierten Verbindungen weisen die 3'-Allyl-Derivate **35** bzw. **170** den wirkungsvollsten Schutz der CEM/0-Zellen gegen das HI-Virus auf. Vom Standpunkt der Struktur/Aktivitäts-Beziehung ist dies von besonderem Interesse, da das entsprechende Furanose-Derivat gegen keines der beiden HIV-Stämme eine antivirale Wirkung entfaltet (Kap. 4.6, S. 96).

Die Ergebnisse der enzymkinetischen Untersuchungen der synthetisierten carbocyclischen Nucleotide an Thymidylatkinasen lagen nach Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor und werden daher an anderer Stelle publiziert.

Der letzte Abschnitt dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Versuch, die Effizienz der Darstellung der carbocyclischen Ausgangsverbindung **32** zu steigern. Hierzu wurde das im Hydroborierungsschritt nicht umgesetzte und umgelagerte Cyclopentadien **39a,b** isoliert und anschließend mit Disiamylboran zu 3-Benzylloxymethylcyclopent-3-enol **187** hydroboriert.

Dieses Cyclopentenol **187** konnte darauf durch Kupplung mit der Nucleobase unter MITSUNOBU-Bedingungen und nachfolgender Hydroborierung der Doppelbindung im Cyclopentengerüst in racemisches *carba*-dT **25** mit 51 %iger Gesamtausbeute überführt werden. 3-Benzoyloxymethylcyclopent-3-enol **187** kann somit als alternative Startsubstanz zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga herangezogen werden. Prinzipiell ist hierbei sowohl eine enantioselektive Reaktionsführung als auch die Synthese des Racemats möglich. Die als Zwischenstufen anfallenden Cyclopentenyl-Nucleoside bieten auf Grund der olefinischen Doppelbindung im Molekül die Möglichkeit weiterer Funktionalisierungen. Diese Vielseitigkeit macht das Cyclopentenol **187**, zusammen mit seinem einfachen synthetischen Zugang, zu einem wichtigen Beitrag zur Chemie der carbocyclischen Nucleoside (Kap. 4.7, S. 99).

Die in dieser Arbeit entwickelten Synthesestrategien erlauben erstmals eine effiziente Darstellung carbocyclischer Nucleoside, ausgehend vom bekannten enantiomerenreinen (+)-2-Benzoyloxymethylcyclopent-3-enol **32**. Aus ihm sind durch selektive Hydroborierungsreaktionen und MITSUNOBU-Inversionen acht chirale Cyclopentanoole zugänglich, die mit Nucleobasen zu den entsprechenden carbocyclischen Nucleosiden kondensiert werden können. Unter Verwendung des Spiegelbildisomers von **32** werden zusätzlich acht weitere Nucleoside mit der unnatürlichen L-Konfiguration erhalten. Die aus der Darstellung des chiralen Cyclopentenols **32** resultierenden Limitierungen wurden durch die Entwicklung einer Wiederverwertungsstrategie für das als Zwischenstufe auftretende symmetrische Dien **39** umgangen. Nach Umlagerung in die thermodynamisch günstigeren Diene **39a,b** wird durch Hydroborierung 3-Benzoyloxymethylcyclopent-3-enol **187** erhalten, welches sich ebenfalls als vielseitiges Vorläufermolekül für carbocyclische Nucleoside eignet.

6 SUMMARY

Nucleoside-based inhibitors of reverse transcriptase (RT) were the first drugs to be used in the chemotherapy of AIDS. After entering the cell, these substances need to be activated to their triphosphates by cellular kinases. Unfortunately, for the most extensively used drug, 3'-azido-3'-deoxythymidine **1** (AZT), whereas phosphorylation is facile, the product (AZTMP **15**) is a very poor substrate for the second kinase, thymidylate kinase (TdpK). Due to the steric demand of the azido group in the 3'-position of AZTMP **15**, compared to the 3'-hydroxyl group of the natural substrate, 2'-deoxythymidine monophosphate (dTMP), the structure of the enzyme changes, which causes a 200-fold decrease in the rate of phosphorylation.

In our group, we are interested in investigating the structural requirements of nucleotides, in order to be phosphorylated efficiently by thymidylate kinase (structure/activity relationship). In a first attempt we replaced the azido group in AZTMP **15** by isosteric substituents, e.g. the thiocyanato, the allyl and propargyl group and we increased the flexibility of the nucleotide by using acyclic analogues of thymidine. Surprisingly, none of the prepared nucleotides were substrates for TdpK. Apparently, the acyclic nucleotides were too flexible to bind to the active site of the kinase. In a second attempt we now prepared carbocyclic nucleotides, whose flexibility is reduced compared to the acyclic system, but still increased compared to the natural furanose ring.

By using a new convergent synthetic strategy, enantiomerically pure carbocyclic thymidine (carba-dT) **25** was obtained as a key intermediate for further variations at the 3'-position. As starting material, we chose the chiral cyclopentenol **32**, which can easily be prepared from cyclopentadiene by alkylation and a subsequent asymmetric hydroboration. After protection of the free hydroxy group in **32**, the resulting chiral olefin **47** can be hydroxylated by different methods, leading to chiral cyclopentanol. Additionally, after inversion of the configuration and protection of the hydroxy group in **32**, the chiral olefin **135** can also be hydroxylated, leading to carbocyclic precursors with 2'-deoxy-*threo*-configuration. The condensation of the carbocyclic moiety and the heterocyclic nucleobase was then achieved by using a modified Mitsunobu reaction, using *N*-3-protected bases as nucleophiles. Detailed investigations regarding the *N*-1- vs. *O*-2-alkylation at the pyrimidine nucleobase were performed. This strategy was also used for the synthesis of carbocyclic BVdU **95**, a nucleoside analogue known to be antivirally active against HSV-1. Additionally, carbocyclic α -nucleosides and carbocyclic *iso*-nucleosides were prepared by this reaction sequence.

After protection of the 5'-hydroxy group in *carba*-dT **25**, the secondary hydroxy group was substituted by the azido, thiocyanato, allyl and propargyl group. These reactions were performed in accordance with the published data for the natural 2'-deoxyribose system. Finally, the carbocyclic nucleosides were transferred into their monophosphate esters (nucleotides) by hydrolysis of the corresponding *cycloSal*-phosphate triesters.

Hydrolysis studies of the synthesised *cycloSal*-phosphate triesters revealed a strong dependence of the hydrolytic stability on the nature of the substituent in the 3'-position of the nucleoside. While unpolar substituents increase the hydrolysis half life of the triester, the hydrolytic stability for 3'-hydroxylated derivatives is decreased. Apparently, polar substituents create a more polar environment, which supports the nucleophile in attacking the phosphate unit. A similar effect was observed for the aminal oxygen in natural nucleosides.

The carbocyclic nucleosides and the corresponding *cycloSal*-phosphate triesters were evaluated for their ability to inhibit the replication of HIV-1 and HIV-2 in CEM cells. From all compounds tested, *carba*-dT **25** showed the best antiviral data, with activities similar to those of d4T **2**. This result is particularly interesting with respect to structure/activity relations, since nucleosides with a 3'-hydroxy group do not belong to the class of typical *anti*-HIV compounds.

7 AUSBLICK

Ursache für die limitierte Bioaktivierung des *anti*-HIV-Wirkstoffes AZT **1** ist eine Strukturverzerrung im Enzym Thymidylatkinase, die als Folge einer abstoßenden Wechselwirkung zwischen der 3'-Azidgruppe des konformativ starren AZT-Monophosphates **15** und dem Aspartat-14 des Enzyms auftritt. Neben der in dieser Arbeit beschriebenen Erhöhung der Flexibilität des Nucleosidrückgrades ist als weiter Ansatzpunkt einer umfassenden Struktur-Aktivitäts-Untersuchung die Verringerung des sterischen Anspruchs des Substituenten in der 3'-Position denkbar. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die Cyano-, Isocyano-, Vinyl- und Ethinylgruppe, die elektronisch sowie strukturell dem Azidsubstituenten verwandt sind (Abbildung 123). In einem weiteren Schritt ließe sich dieses Konzept ebenfalls auf das carbocyclische Grundgerüst übertragen.

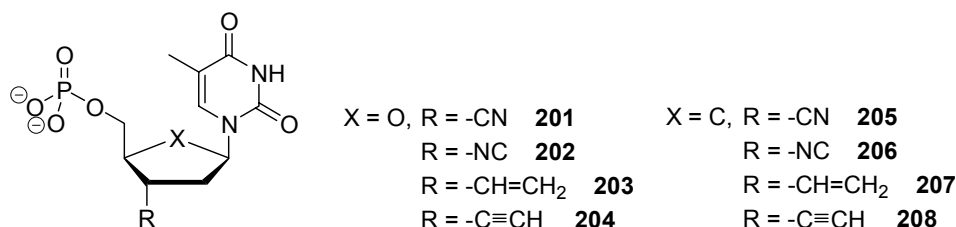


Abbildung 123: 3'-modifizierte Analoga des Thymidylats

Die in dieser Arbeit beschriebenen Synthesen zeigen, dass 3-Benzoyloxymethylcyclopent-3-enol **187** als alternative Startsubstanz zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga herangezogen werden kann. Um das synthetische Potential dieser interessanten Verbindung voll ausschöpfen zu können, ist vor allem eine Optimierung der Darstellungsreaktion von besonderer Notwendigkeit. Desweiteren ist eine asymmetrische Synthesevariante wünschenswert, die den Zugang zu enantiomerenreinen Nucleosidanaloga ermöglicht. Hierzu sind sowohl klassische Racematspaltungen durch Überführung der enantiomeren Alkohole in diastereomere Ester, als auch enzymatische Strategien denkbar.

Die nach Kupplung des Cyclopentenols **187** mit einer Nucleobase anfallenden Cyclopentenyl-Nucleoside bieten auf Grund der olefinischen Doppelbindung im Molekül die Möglichkeit einer weiteren vielseitigen Funktionalisierung durch elektrophile Additionsreaktionen. (Abbildung 124). Durch die Reaktionsfolge *cis*-Dihydroxylierung und anschließender Glycolspaltung sind zudem neuartige acyclische Nucleosidanaloga zugänglich.

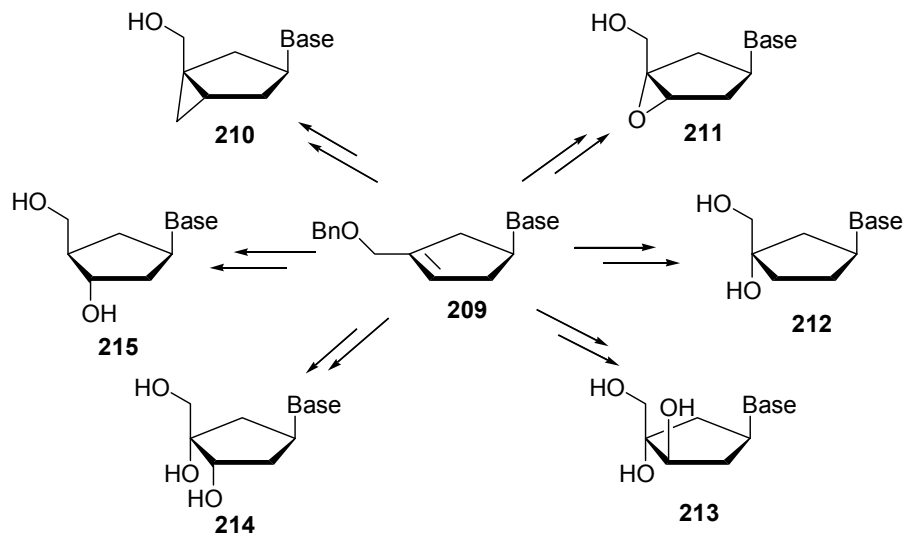


Abbildung 124: Mögliche Funktionalisierungen der olefinischen Doppelbindung in Cyclopentenyl-Nucleosiden des Typs **208**

Für Derivate des 5-Fluoruracils ist in diesem Zusammenhang eine Optimierung der MITSUNOBU-Kupplung hinsichtlich einer besseren *N*-1-/*O*-2-Selektivität notwendig. Ansatzpunkte hierfür könnten z.B. die Variation des Lösemittels sowie unterschiedliche Schutzgruppen am *N*-3 des Heterocyclus sein. Eine weitere Strategie hierzu besteht in der Synthese des entsprechenden Uridinderivats, das mit einem Fluorierungsreagenz selektiv an der 5-Position des Heterocyclus elektrophil substituiert werden kann.

8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Allgemeines

8.1.1 Lösemittel

- Acetonitril: $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$; Sdp.: 81 – 82 °C; über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Benzen: C_6H_6 ; Sdp.: 80 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dichlormethan: CH_2Cl_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: $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$; Sdp.: 35 °C; über Natrium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dimethylformamid: $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$; Sdp.: 153 °C; über Calciumhydrid getrocknet und im Vakuum unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dimethylsulfoxid: $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$; Sdp.: 189 °C; puriss. absolut, über Molsieb, Fluka Nr. 41648
- Dioxan: $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$; Sdp.: 101 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Essigsäureethylester: $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$; Sdp.: 77 °C; zur Chromatographie über Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck destilliert.
- Ethanol: $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$; Sdp.: 78 °C; über Natrium und Phthalsäurediethylester getrocknet und unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Methanol: CH_4O ; Sdp.: 64 °C; zur präparativen Chromatographie bei Normaldruck destilliert.
- Petrolether (50-70): Sdp.: 50 – 70 °C; zur präparativen Chromatographie bei Normaldruck destilliert.
- Tetrachlormethan: CCl_4 ; Sdp.: 77 °C; bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert und über Molsieb (4Å) getrocknet.
- Tetrahydrofuran: $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$; Sdp.: 65 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Pyridin: $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; Sdp.: 116 °C; über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Toluen: C_7H_8 ; Sdp.: 110 °C; über Natrium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

8.1.2 Verwendete Puffer und Reagenzien

- 50 mM Phosphatpuffer (pH 7.3) für die Hydrolysekinetiken

In 1000 mL Wasser wurden 6.85 g (38.5 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat ($Na_2HPO_4 \times 2 H_2O$) und 1.55 g (11.4 mmol) Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4) gelöst und falls nötig, der pH-Wert mittels verdünnter Phosphorsäure oder verdünnter Natronlauge auf 7.3 eingestellt.

- 50 mM Ammoniumacetatpuffer (pH 7.4)

In 250 mL Wasser wurden 963 mg (12.5 mmol) Ammoniumacetat gelöst und der pH-Wert anschließend mit verdünnter Ammoniaklösung auf 7.4 eingestellt.

- 50 mM Ammoniumacetatpuffer (pH 4.8)

In 250 mL Wasser wurden 963 mg (12.5 mmol) Ammoniumacetat gelöst und der pH-Wert anschließend mit Eisessig auf 4.8 eingestellt.

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 Iodkammer verwendet.

- Zirkulare, zentrifugale Dünnschichtchromatographie (CCTLC)

Mittels eines Chromatotrons der Firma Harrison Research, Modell 7924 T, wurden Substanzgemische mit Rohausbeuten von maximal 4 g getrennt. Als Trennmateriale 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 mm, Merck) nach dem Flash-Verfahren bei einem Überdruck von 0.2 – 0.4 bar durchgeführt. Es wurden stets destillierte Lösemittel verwendet.

- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

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

Software:	Chromatography Data Station Software HPLC System Manager Version 3.1.1.
Interface:	Model L-7000
Pumpe:	Model L-7100
Automatischer Probenwechsler:	Model L-7200
Dioden Array Detektor:	Model L-7455
Analytische Säule:	LiChroCART 250-3 mit Lichrospher 100-3 RP 18 (5 µm) Füllmaterial

HPLC-Methode (Gradient A): Acetonitril-Gradient in Wasser von 5 – 100 % in 20 Minuten, anschließend zehn Minuten isokratisch 5 % Acetonitril in Wasser bei einer Flussrate von 0.5 mL/min.

- Gaschromatographie

Die enantioselektive Gaschromatographie wurde an Geräten der Firma Carlo Erba der Baureihe 2150 und 4160 durchgeführt. Sie waren ausgestattet mit jeweils 25 m langen fused-silica-Kapillaren, die mit einer 50 %igen 2,6-Me-3-Pe-β-CD-, bzw. 6-T-2,3-Me-β-CD-Phase in Polysiloxan OV 1701 belegt waren.

Alle Geräte waren mit einem Flammenionisationsdetektor und einem Splitinjektor ausgestattet. Als Trägergas diente Wasserstoff. Die Integration der Signale erfolgte mit den Geräten D-2500 der Firma Merck-Hitachi und HP 3390 A der Firma Hewlett-Packard.

8.1.4 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in den NMR-spektroskopischen Abteilungen der Universität Hamburg aufgenommen. Es standen folgende Geräte zur Verfügung:

- Bruker AMX 400 (^1H mit 400 MHz; ^{13}C mit 101 MHz)
- Bruker DMX 500 (^1H mit 500 MHz; ^{13}C mit 126 MHz; ^{31}P mit 202 MHz)
- Bruker AMX 400 (^{31}P mit 162 MHz)

^1H -NMR: Die Standardisierung erfolgte gegen CDCl_3 ($\delta = 7.27$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 2.49$ ppm) und D_2O ($\delta = 4.65$ ppm).

^{13}C -NMR: Die Standardisierung erfolgte gegen CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm) und DMSO-d_6 ($\delta = 39.7$ ppm).

^{31}P -NMR: Die Standardisierung erfolgte gegen einen externen Standard (85 %ige Phosphorsäure).

Zur Wiedergabe der Multiplizitäten in den ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren finden folgende Abkürzungen Verwendung: br. = breit, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sept = Septett, m = Multiplett, arom. = aromatisch.

8.1.5 Massenspektrometrie (MS)

Die ESI-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg mit einem Elektrospray-Gerät (Hewlett Packard HP 5989 B MS mit einem ESI Interface HP 599 87 A API oder Finnegan MAT 95 Trap XL) gemessen und mit der Software ISIS 8.1 nachbearbeitet. Als Fließmittel wurde Acetonitril mit 0.1 % Essigsäure (ESI^+) oder Acetonitril/Wasser 50:50 v/v benutzt.

Die FAB-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg mit einem doppelfokussierenden Spektrometer VG/70-250 F der Firma VG Analytical gemessen. Als Matrix wurde *m*-Nitrobenzylalkohol verwendet.

8.1.6 Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Die Infrarotspektren wurden an einem Avatar 370 FT-IR der Firma ThermoNicolet aufgenommen.

8.1.7 Polarimeter

Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 oder einem Jasco DIP-370 Digital Polarimeter in 10 cm Küvetten mit einer Natriumlampe bei einer Wellenlänge von 589 nm gemessen.

8.1.8 Ultraviolettspektroskopie (UV)

Die UV-Spektren wurden an einem UV-Spektralphotometer (Cary IE) der Firma Varian aufgenommen.

8.1.9 Schmelzpunktbestimmungsapparatur

Schmelzpunkte wurden am Schmelzpunktbestimmer der Firma Apotec gemessen und sind unkorrigiert.

8.1.10 Geräte

- Gefriertrocknung

Wässrige Lösungen wurden an einer Amsco/Finn-Aqua Lyovac GT2 Gefriertrocknungsanlage bzw. an einer Christ/Alpha 2-4 Gefriertrocknungsanlage lyophilisiert.

- Thermomixer

Die Hydrolysestudien wurden bei 37 °C in einem Eppendorf Thermomixer 5436 durchgeführt.

- Zentrifuge

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

8.2 Analytische Arbeitsvorschriften

8.2.1 Hydrolysekinetiken in Phosphatpuffer

Es wurde eine 50 mM Stammlösung des jeweiligen Phosphattriesters in DMSO angesetzt. Von dieser Stammlösung wurden 11.4 µL mit 288 µL Wasser verdünnt, um so die 1.9 mM Hydrolyse-Stammlösung zu bilden. Diese wurde mit 5 µL des internen Standards (AZT-Lösung: 5.0 mg AZT gelöst in 500 µL Wasser) versetzt und die Hydrolyse anschließend

durch Zugabe von 300 μL des zuvor auf 37 °C temperierten 50 mM Phosphatpuffers sowie durchmischen (Vortex) gestartet. Die Konzentrationen betragen somit 0.94 mM (Triester) und 24.8 mM (Puffersalze). Sofort nach Zugabe der Pufferlösung wurde ein erstes Aliquot (60 μL) entnommen, auf 2-3 Tropfen konzentrierte Essigsäure pipettiert und bei -196 °C eingefroren. Hierauf wurde die Kinetiklösung bei 37 °C in einem Eppendorf Thermomixer inkubiert. Mit den entnommenen Proben (jeweils 60 μL) wurde analog zu der Nullprobe verfahren. Die einzelnen Proben wurden HPLC-analytisch untersucht (Gradient A), wobei jeweils 40 μL injiziert wurden. Zur Auswertung der Kinetiken wurde für jede Probe der Quotient aus den Peakflächen des Prodrugs und des internen Standards gebildet (= normierte Integrationseinheit; normierte IE) und gegen die Hydrolysedauer (in Stunden; h) aufgetragen. Durch die experimentell bestimmten Messpunkte wurden mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms exponentielle Ausgleichskurven gelegt, so dass sich Werte für die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten k der Hydrolyse ergaben. Aus den so erhaltenen Werten für k konnten gemäß der Formel $t_{1/2} = \ln 2 / k$ die Hydrolysehalbwertszeiten $t_{1/2}$ errechnet werden.

8.2.2 ^{31}P -NMR-Hydrolysestudien

- HCl/Imidazolpuffer (pH 7.3)

Es wurden ungefähr 7 μmol des jeweiligen Phosphatriesters auf einer Analysenwaage in ein Eppendorf-Cap eingewogen und mit 500 μL DMSO- d_6 sowie 500 μL eines 50 mM Imidazol-Salzsäure-Puffers (pH = 7.3) versetzt. Die Kinetik-Lösungen wurden in NMR-Röhrchen überführt und sofort ^{31}P -NMR-spektroskopisch (^1H -entkoppelt und ^1H -gekoppelt) vermessen. Die NMR-Proben wurden bei 37 °C gelagert und in Abständen von Stunden, dann Tagen und schließlich Wochen erneut ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht.

- Triethylamin/Wasser

Es wurden ungefähr 7 μmol des jeweiligen Phosphatriesters auf einer Analysenwaage in ein Eppendorf-Cap eingewogen und mit 700 μL Acetonitril- d_3 sowie 120 μL Wasser versetzt. Anschließend wurden drei Tropfen Triethylamin hinzugefügt. Die Kinetik-Lösungen wurden in NMR-Röhrchen überführt und sofort ^{31}P -NMR-spektroskopisch (^1H -entkoppelt und ^1H -gekoppelt) vermessen. Die NMR-Proben wurden bei 25 °C gelagert und in Abständen von Stunden, dann Tagen und schließlich Wochen erneut ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht.

8.2.3 Bestimmung der Produktverhältnisse bei der MITSUNOBU-Kupplung

Die Rohprodukte der MITSUNOBU-Kupplung wurden an Kieselgel mit Essigester/Petrolether-Gemischen gereinigt. In der Regel erwies sich das *O*-2-Isomer hierbei als unpolarer und eluierte vor dem *N*-1-Produkt. Alle produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, inklusive der Mischfraktionen mit dem reduzierten DIAD (R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.56) und Triphenylphosphinoxid (R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.17). Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wurden zehn Milligramm des vorgereinigten Produktgemisches in 700 μL DMSO- d_6 gelöst und anschließend ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen. Als Bezugssystem wurden die Integrale der H-1'-Protonen beider Isomere ins Verhältnis gesetzt. Bei getrocknetem DMSO- d_6 kann die Auswertung alternativ auch über die NH-Protonen erfolgen.

8.3 Präparative Arbeitsvorschriften

8.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

• **AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven *N*-3-Benzoylierung substituierter Uracilderivate**

Die zu benzoylierende Pyrimidin-Nucleobase (1.0 Äquiv.) wird in wasserfreiem Acetonitril bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und anschließend mit Pyridin (4.5 Äquiv.) und Benzoylchlorid (2.1 Äquiv.) versetzt. Die Kühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch daraufhin 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abfangen des nicht umgesetzten Benzoylchlorids wird Methanol (0.1 mL / mmol Benzoylchlorid) zum Reaktionsgemisch hinzugefügt und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand jeweils zweimal mit Toluol und Dichlormethan coevaporiert. Zur Reindarstellung der *N*-3-geschützten Pyrimidin-Nucleobase wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgetrennt.

• **AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven *N*-3-Alkylierung substituierter Uracilderivate**

A) Selektive Blockierung der Pyrimidin-Nucleobase an *N*-1

Die an *N*-1 zu blockierende Pyrimidin-Nucleobase (1.0 Äquiv.) wird in wasserfreiem Acetonitril zusammen mit einer katalytischen Menge an Dimethylaminopyridin (DMAP)

suspendiert und anschließend mit Di-*tert*-butyldicarbonat (BOC-Anhydrid, 1.0 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt entsprechend aufgearbeitet. Für die folgende Alkylierung an *N*-3 kann auch das Rohprodukt eingesetzt werden.

B) Selektive Alkylierung an *N*-3 der Pyrimidin Nucleobase

Zu einer Suspension von NaH (60 %) in wasserfreiem DMF wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0 °C langsam die *N*-1-BOC-geschützte Pyrimidin-Nucleobase gegeben. Das Reaktionsgemisch wird daraufhin noch 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend wird das alkylierende Reagenz (1.2 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel nachfolgend unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird entsprechend aufgereinigt. Für die folgende Spaltung des BOC-Carbamates kann auch das Rohprodukt eingesetzt werden.

C) Spaltung des *N*-3-BOC-Carbamates

Zu einer Lösung der *N*-1-BOC-geschützten Pyrimidin-Nucleobase (1.0 Äquiv.) in Methanol wird portionsweise Kaliumcarbonat (0.5 Äquiv.) hinzugefügt. Die Suspension wird anschließend für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit, in Dichlormethan aufgenommen und mit einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und abschließend bis zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird entsprechend aufgereinigt.

• **AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Dialkylboranen**

Das entsprechende Olefin (2.2 Äquiv.) wird langsam bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre mit einer 1 M Boran-THF-Komplexlösung (1.0 Äquiv.) versetzt und daraufhin für 18 Stunden bei 0 °C gerührt. Auf Grund der Hydrolyseanfälligkeit der Produktes kann auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet und die Rohprodukte direkt zur Reaktion eingesetzt werden.

• AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroborierung mit Dialkylboranen

Das entsprechende Dialkylboran (1.2 Äquiv., aus AAV 3) wird langsam bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre zu dem zu reduzierenden Olefin (1.0 Äquiv.) getropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 4 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird eine 3 M Natronlauge (350 µL / mmol Boran) sowie Wasserstoffperoxidlösung 30 %ig (350 µL / mmol Boran) bei 0 °C in das Reaktionsgemisch getropft. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird vom Borat abfiltriert und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösemittels wird das erhaltene Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

• AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroborierung mit 9-BBN

Eine 0.5 M Lösung des 9-BBN in THF (2.0 Äquiv.) wird langsam bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre zu dem zu reduzierenden Olefin (1.0 Äquiv.) getropft. Die Kühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird zuerst Ethanol, dann eine 3 M Natronlauge (350 µL / mmol Boran) sowie Wasserstoffperoxidlösung 30 %ig (350 µL / mmol Boran) bei 0 °C in das Reaktionsgemisch getropft. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird vom Borat abfiltriert und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösemittels wird das erhaltene Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

• AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Benzylethern

Der zu benzylierende Alkohol (1.0 Äquiv.) wird langsam zu einer Suspension aus Natriumhydrid (1.2 Äquiv.) in THF bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre getropft. Nach Entfernung der Kühlung wird nach einer Stunde Benzylbromid (1.3 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 0.02 Äquiv.) bei Raumtemperatur dem Reaktionsgemisch hinzugegeben und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird gestoßenes Eis in den Ansatz gegeben und für eine Stunde gerührt. Die wässrige Phase wird anschließend mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels wird das erhaltene Rohprodukt entsprechend gereinigt.

• **AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *tert*-Butyldimethylsilyl-ethern**

Variante a:

Zu einer Lösung des zu silylierenden primären Alkohols (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Pyridin wird bei Raumtemperatur *tert*-Butyldimethylchlorsilan (1.25 Äquiv.) unter einer Stickstoffatmosphäre portionsweise zugesetzt. Anschließend wird der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und zum Abschluss der Reaktion mit Methanol versetzt. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel erneut unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reindarstellung wird das Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

Variante b:

Zu einer Lösung des zu silylierenden sekundären Alkohols (1.0 Äquiv.) in DMF werden bei Raumtemperatur und unter einer Stickstoffatmosphäre langsam Imidazol (2.6 Äquiv.) sowie *tert*-Butyldimethylchlorsilan (1.3 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reindarstellung wird das Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

• **AAV 8: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Tritylethern**

Zu einer Lösung des zu tritylierenden Nucleosids (1.0 Äquiv.) in Pyridin wird portionsweise Chlortriphenylmethan (1.2 Äquiv.) bei Raumtemperatur und unter einer Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Daraufhin wird die Reaktionslösung auf 80 °C erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird der Ansatz bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reindarstellung wird das Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

• **AAV 9: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Inversion von sekundären Hydroxygruppen nach MITSUNOBU**

Zu einer Suspension von Triphenylphosphin (2.0 Äquiv.), Benzoessäure (2.0 Äquiv.) und dem zu invertierenden sekundären Alkohol (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Diethylether wird bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam DIAD (2.0 Äquiv.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Vom ausgefallenen Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in einer 1 %igen Lösung von NaOH in Methanol aufgenommen und daraufhin bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Neutralisation mit 2 M Salzsäure wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand entsprechend aufgereinigt.

• **AAV 10: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven N-1-Alkylierung von Thymin mit substituierten Epoxiden**

Variante a:

Natriumhydrid (2.0 Äquiv.) wird in abs. DMF suspendiert und bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam mit Thymin (4.0 Äquiv.) versetzt. Nach Abschluss der Wasserstoffentwicklung wird das zu öffnende Epoxid (1.0 Äquiv.) in die Reaktionsmischung getropft, die daraufhin 48 Stunden bei 140 °C gerührt wird. Im Anschluss daran wird das Lösemittel im Ölpumpenvakuum abdestilliert und der Rückstand eine Stunde in essigsäurem Methanol gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

Variante b:

Lithiumhydrid (2.0 Äquiv.) wird in abs. DMF suspendiert und bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam mit Thymin (4.0 Äquiv.) versetzt. Nach Abschluss der Wasserstoffentwicklung wird das zu öffnende Epoxid (1.0 Äquiv.) in die Reaktionsmischung getropft, die daraufhin 48 Stunden bei 140 °C gerührt wird. Im Anschluss daran wird das Lösemittel im Ölpumpenvakuum abdestilliert und der Rückstand eine Stunde in essigsäurem Methanol gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt entsprechend aufgereinigt.

Variante c:

Eine 1 M Lösung von Triethylaluminium in Hexan (2.0 Äquiv.) wird bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Suspension des Thymins (2.0 Äquiv.) in THF getropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Gasentwicklung wird das zu öffnende Epoxid (1.0 Äquiv.) in die Reaktionsmischung getropft, die daraufhin 48 Stunden in einem Ultraschallbad bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach Neutralisation mit Eisessig und Zugabe von Wasser wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung säurefrei gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Zur Reindarstellung des Nucleosids wird entsprechend aufgereinigt.

• **AAV 11: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Nucleobasen nach MITSUNOBU**

Zu einer Suspension von Triphenylphosphin (3.0 Äquiv.) in wasserfreiem Acetonitril wird langsam DIAD (2.8 Äquiv.) bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre getropft und das Reaktionsgemisch für 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Diese Lösung wird dann zu einem Ansatz aus der geschützten Pyrimidin-Nucleobase (2.0 Äquiv.) und dem zu substituierenden Alkohol (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Acetonitril bei – 40 °C unter einer Stickstoffatmosphäre getropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann weitere 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in einer 1 %igen Lösung von NaOH in Methanol aufgenommen und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Neutralisation mit 2 M Salzsäure wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand entsprechend aufgereinigt.

• **AAV 12: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung von *tert*-Butyldimethylsilylethern**

Der zu spaltende Silylether (1.0 Äquiv.) wird in wasserfreiem THF gelöst und langsam bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre mit Tetrabutylammoniumfluoridlösung (1 M in THF, 1.5 Äquiv. / Schutzgruppe) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Das Lösemittel wird daraufhin unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand entsprechend aufgearbeitet.

• AAV 13: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung von BenzylethernVariante a:

Zu einer Lösung des zu entschützenden Alkohols (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Dichlormethan wird langsam BCl_3 (1 M in CH_2Cl_2) unter einer Stickstoffatmosphäre bei -78° getropft und fünf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -25°C erwärmt und dann langsam mit Methanol versetzt und für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand dreimal mit Methanol coevaporiert. Das erhaltene Rohprodukt wird entsprechend aufgereinigt.

Variante b:

Der zu spaltende Benzylether (1.0 Äquiv.) wird in Ethanol gelöst und mit Hydrierkatalysator (10 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird daraufhin in einer Wasserstoffatmosphäre bei leichtem Überdruck gerührt, bis durch dünnschichtchromatographische Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Durch Einwirkung von Ultraschall wird eine Beschleunigung der Reaktion erreicht. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator durch Zentrifugation abgetrennt, in Methanol suspendiert und erneut zentrifugiert. Zur vollständigen Extraktion des Produktes aus der Aktivkohle sollte der Rückstand mindestens dreimal mit Methanol gewaschen werden. Die vereinigten Überstände werden unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und der Rückstand entsprechend aufgearbeitet.

Variante c:

Eine Lösung des zu entschützenden Alkohols (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Dichlormethan wird bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre portionsweise mit wasserfreiem FeCl_3 (6.0 Äquiv.) versetzt und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand entsprechend aufgereinigt.

• AAV 14: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung von TritylethernVariante a:

Der zu spaltende Tritylether wird in Methanol gelöst, mit einer katalytischen Menge an *p*-Toluensulfonsäure versetzt und anschließend bis zur vollständigen Abspaltung der Schutzgruppe bei 40 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand entsprechend aufgearbeitet.

Variante b:

Der zu spaltende Tritylether wird in Dichlormethan gelöst, mit einer 2 %igen Lösung von Benzensulfonsäure in Dichlormethan/Methanol (7:3, v/v) versetzt und im Anschluss daran bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei 40 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand entsprechend aufgearbeitet.

Variante c:

Der zu spaltende Tritylether wird in Dichlormethan/Methanol (7:3, v/v) gelöst, mit Trifluoressigsäure (250 µL / mmol Tritylether) versetzt und im Anschluss daran bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei 40 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand entsprechend aufgearbeitet.

Variante d:

Der zu spaltende Tritylether wird in Diethylether gelöst, mit Ameisensäure versetzt und anschließend bis zum vollständigen Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand entsprechend aufgearbeitet.

• AAV 15: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur nucleophilen Substitution an der 3'-Position von NucleosidenVariante a:

Das mesylierte Elektrophil (1.0 Å) wird unter einer Schutzgasatmosphäre in wasserfreiem DMF gelöst und mit dem entsprechenden Nucleophil (5.0 Å) versetzt. Daraufhin wird das

Reaktionsgemisch auf 90 °C erwärmt und so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis ein vollständiger Umsatz des Eduktes zu verzeichnen ist. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan aufgeteilt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt entsprechend aufgearbeitet.

Variante b:

Der zu substituierende Alkohol (1.0 Ä) wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0 °C in wasserfreiem Dichlormethan aufgenommen und mit Pyridin (4.0 Ä) versetzt. Im Anschluß daran wird langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O, 2.0 Ä) in das Reaktionsgemisch getropft. Die sich gelb färbende Lösung wird noch weitere zwei Stunden bei 0 °C gerührt und mit dem entsprechenden Nucleophil (10.0 Ä) sowie wasserfreiem DMF als Cosolvens versetzt. Die Reaktionslösung wird vier Stunden bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt entsprechend aufgearbeitet.

• **AAV 16: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *cycloSal*-Phosphatriestern**

Variante a:

Das zu veresternde Nucleosid mit 3'-Hydroxygruppe (1.0 Äquiv.) wird in einer Mischung aus wasserfreiem Acetonitril/DMF 2:1 gelöst und bei –40 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam mit dem phosphitylierenden Reagenz (1.3 Äquiv.) versetzt. Daraufhin wird auf 0 °C erwärmt und der Umsatz dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird erneut auf –40 °C abgekühlt und das Reaktionsgemisch langsam mit *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (5-6 M in Decan, 4.0 Äquiv.) versetzt. Nach vollständiger Oxidation wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand am Chromatotron (Essigester/Methanol 9:1) vorgereinigt. Zur Reindarstellung der Triester wird das Rohprodukt am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %) aufgereinigt. Nach Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Acetonitril/Wasser 1:1 aufgenommen und gefriergetrocknet.

Variante b:

Das zu veresternde 2',3'-Didesoxynucleosid (1.0 Äquiv.) wird in wasserfreiem Pyridin gelöst und mit fünf Kugeln aktiviertem Molsieb (3 Å) versetzt. Daraufhin wird bei –40 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam (ca. 150 µL / Stunde) das phosphorylierende Reagenz (1.2 M in Toluol, 2.2 Äquiv.) in die Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch weitere 30 Minuten bei –40 °C gerührt und der Umsatz dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %) aufgereinigt. Nach Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Acetonitril/Wasser 1:1 aufgenommen und gefriergetrocknet.

Variante c:

Das zu veresternde Nucleosid mit 3'-Hydroxygruppe (1.0 Äquiv.) wird in wasserfreiem Pyridin gelöst und mit fünf Kugeln aktiviertem Molsieb (3 Å) versetzt. Daraufhin wird bei –40 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam (ca. 150 µL / Stunde) das phosphorylierende Reagenz (1.2 M in Toluol, 1.8 Äquiv.) in die Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch weitere 30 Minuten bei –40 °C gerührt und der Umsatz dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %) aufgereinigt. Nach Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Acetonitril/Wasser 1:1 aufgenommen und gefriergetrocknet.

• AAV 17: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Nucleosid-5'-monophosphaten

Der *cycloSal*-Triester wird in Acetonitril gelöst und langsam bei Raumtemperatur mit Wasser versetzt. Zu dieser Lösung wird Triethylamin hinzugefügt und das Reaktionsgemisch daraufhin so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis kein Triester mehr durch dünnschichtchromatographische Kontrolle detektierbar ist. Die Reaktionslösung wird mit Acetonitril und Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wird durch Chromatographie an RP-C₁₈-Kieselgel (LiChrosep 25 – 40 µm, Merck) gereinigt und das erhaltene Triethylammoniumsalz durch Ionenaustausch (Dowex 50X8, Na⁺-Form) in das entsprechende Natriumsalz überführt. Nach erneuter Gefriertrocknung werden die Monophosphate als farblose Feststoffe erhalten.

8.4 Allgemeine Synthesen

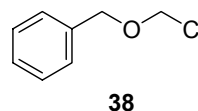
Benzylchlormethylether 38

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden Benzylalkohol (67.0 mL, 0.647 mol) und Paraformaldehyd (22.0 g, 0.733 mol) bei Raumtemperatur miteinander verrührt. Anschließend wurde trockenes Chlorwasserstoffgas in die Suspension eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 30 °C gehalten wurde. Zur Trocknung des Chlorwasserstoffs wurde das Gas durch eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure geleitet. Nicht umgesetztes HCl-Gas wurde in einer nachgeschalteten Waschflasche mit 10 M Natronlauge abgefangen. Das Ende der Reaktion ist deutlich an der Bildung zweier klarer Phasen zu erkennen. Die obere organische Phase wurde abgetrennt, mit 300 mL *n*-Pentan verdünnt und anschließend drei Stunden im Eisbad mit Natriumsulfat getrocknet. Zur Gewinnung des Rohprodukts wurde dann vom Feststoff abfiltriert und das *n*-Pentan am Rotationsverdampfer abdestilliert. 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 einer trockenen Stickstoffatmosphäre von Calciumchlorid auf Calciumchlorid im Ölpumpenvakuum bei 70 °C destilliert und anschließend bei 4 °C gelagert.

Ausbeute: 73.8 g (0.471 mol, 73 %)

farblose Flüssigkeit

Kp: 70 °C (0,1 mbar)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.23 (m, 5H, CH-arom.); 5.17 (s, 2H, CH₂-Cl); 4.23 (s, 2H, CH₂-benzyl) ppm.

¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃): δ = 137.42 (C_q-arom.); 128.26, 127.63, 127.34 (C-arom.); 84.7 (CH₂-Cl); 73.3 (CH₂-benzyl) ppm.

3-N-Benzoylthymin 71

Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: Thymin (20.0 g, 0.159 mol) in abs. Acetonitril (150 mL); Pyridin (60 mL); Benzoylchlorid (40.0 mL, 0.345 mol) und Methanol (30 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 29.8 g (0.129 mol, 80 %)

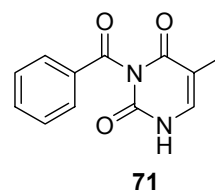
farbloser Feststoff

R_f -Wert: (Dichlormethan/Methanol 30:1) 0.28

MS-Fab: m/z berechnet für $C_{12}H_{10}N_2O_3$ (M + H) 231.1

gefunden: 231.1

Smp.: 175 – 176 °C



1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.35 (bs, 1H, NH); 7.93 (d, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.-*o*); 7.77 (t, 1H, J = 7.6 Hz, CH-arom.-*p*); 7.59 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.-*m*); 7.52 (s, 1H, H-6); 1.82 (s, 3H, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.49 (Ph-CO); 163.91 (C-4); 150.30 (C-2); 139.1 (C-6); 135.68, 131.76, 130.57, 129.82 (C-arom.); 108.26 (C-5); 12.05 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3213, 3092, 2955, 1747, 1650, 1489, 1451, 1423, 1252, 966, 840, 787, 766, 690, 480 cm^{-1} .

3-*N*-Benzoyl-5-[(*E*)-bromvinyl]uracil **85**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: 5-[(*E*)-bromvinyl]uracil (1.00 g, 4.61 mmol) in abs. Acetonitril (6.0 mL); Pyridin (1.8 mL); Benzoylchlorid (1.2 mL, 10 mmol) und Methanol (0.75 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

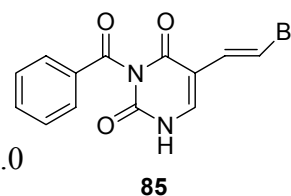
Ausbeute: 700 mg (2.18 mmol, 47 %)

farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.36

MS-FAB: mz berechnet für $C_{13}H_9BrN_2O_3$ (M + H): 321.0 und 323.0

gefunden: 321.0 und 322.9



1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.90 (bs, 1H, NH); 7.92 (dd, 2H, J = 8.3 Hz, 1.1 Hz, CH-arom.-*o*); 7.84 (s, 1H, H-6); 7.71 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz, CH-arom.-*p*); 7.53 (dd, 2H, J = 8.3 Hz, 7.5 Hz, CH-arom.-*m*); 7.12 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-8); 6.86 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.27 (Ph-CO); 161.03 (C-4); 149.57 (C-2); 142.55 (C-6); 135.89 (C-7); 131.34, 130.71, 129.86, 129.58 (C-arom.); 109.45 (C-5); 106.97 (C-8) ppm.

3-*N*-Benzoyl-5-ioduracil **83**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: 5-Ioduracil (5.00 g, 21.0 mmol) in abs. Acetonitril (20 mL); Pyridin (7.7 mL); Benzoylchlorid (5.2 mL, 46 mmol) und Methanol (4.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 6.30 g (18.4 mmol, 88 %)

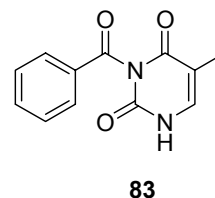
farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.32

MS-FAB: mz berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}_3$ (M + H): 343.0

gefunden: 343.0

Smp.: 200 °C Lit.: 203 °C²⁴¹



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.95 (bs, 1H, NH); 8.15 (s, 1H, H-6); 8.00 (d, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.-o); 7.81 (t, 1H, J = 7.6 Hz, CH-arom.-p); 7.61 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.-m) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.62 (Ph-CO); 160.47 (C-4); 150.17 (C-2); 148.22 (C-6); 135.91, 131.29, 130.77, 129.86 (C-arom.); 67.00 (C-5) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3083, 2940, 1651, 1496, 1447, 1403, 1249, 1180, 935, 789, 760, 684, 653, 575 cm^{-1} .

3-*N*-Benzoyl-5-fluoruracil **84**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: 5-Fluoruracil (5.00 g, 38.4 mmol) in abs. Acetonitril (35 mL); Pyridin (13 mL); Benzoylchlorid (9.1 mL, 85 mmol) und Methanol (4.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 7.50 g (32.1 mmol, 84 %)

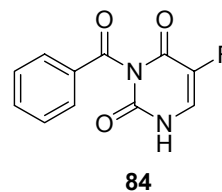
farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.29

MS-FAB: mz berechnet für $C_{11}H_7FN_2O_3$ (M + H): 235.1

gefunden: 235.1

Smp.: 167 °C Lit.: 170 °C ²⁴²



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.50 (bs, 1H, NH); 8.09 – 8.02 (m, 3H, CH-arom.-*o*, H-6); 7.80 (t, 1H, J = 7.7 Hz, CH-arom.-*p*); 7.61 (t, 2H, J = 7.7 Hz, CH-arom.-*m*) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.99 (Ph-CO); 157.06 (d, J = 27.5 Hz, C-4); 148.97 (C-2); 139.87 (d, J = 229.3 Hz, C-5); 136.08, 131.28, 130.89, 129.88 (C-arom.); 127.93 (d, J = 32.0 Hz, C-6) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3094, 1650, 1433, 1266, 969, 856, 783, 754, 704, 684, 601, 541 cm⁻¹.

3-*N*-Benzoyluracil **82**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: Uracil (5.00 g, 44.6 mmol) in abs. Acetonitril (45 mL); Pyridin (17 mL); Benzoylchlorid (11.5 mL, 99.1 mmol) und Methanol (4.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 6.10 g (28.2 mmol, 63 %)

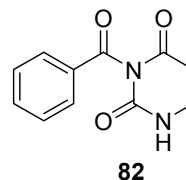
farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.25

MS-FAB: mz berechnet für $C_{11}H_8N_2O_3$ (M + H): 217.2

gefunden: 217.1

Smp.: 150 °C Lit.: 148 – 149 °C ¹⁶⁶



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.60 (bs, 1H, NH), 7.96 (d, 2H, J = 7.4 Hz, CH-arom.-*o*); 7.78 (t, 1H, J = 7.4 Hz, CH-arom.-*p*); 7.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-6); 7.60 (dd, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, CH-arom.-*m*); 5.74 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-5) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.38 (Ph-CO); 163.28 (C-4); 150.42 (C-2); 143.70 (C-6); 135.76, 131.68, 130.56, 129.85 (C-arom.); 100.42 (C-5) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3326, 3114, 1750, 1497, 1446, 1413, 1231, 1181, 933, 821, 785, 696, 678, 623, 569, 553, 534 cm^{-1} .

3-N-(3,5-Dimethylbenzoyl)thymidin 76

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: Thymin (1.00 g, 7.93 mmol) in abs. Acetonitril (12 mL); Pyridin (4.0 mL); 3,5-Dimethylbenzoylchlorid (2.90 g, 17.4 mmol) und Methanol (1.5 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 1.40 g (5.42 mmol, 69 %)

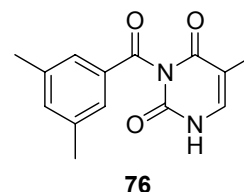
farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.30

MS-FAB: mz berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M + H): 259.1

gefunden: 259.2

Smp.: 250 – 252 °C



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.35 (bs, NH); 7.57 (s, 2H, CH-arom.-o); 7.55 (q, 1H, J = 1.0 Hz, H-6); 7.43 (s, 1H, CH-arom.-p); 2.38 (s, 6H, 3- CH_3); 1.85 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.63 (Ph-CO); 163.31 (C-4); 150.31 (C-2); 139.20 (C-6); 139.03 (C-1-arom.); 137.13 (C-4-arom.); 131.93 (C-3-arom.); 128.06 (C-2-arom.); 108.24 (C-5); 20.94 (3- CH_3); 12.10 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3217, 3173, 2959, 2926, 1739, 1715, 1651, 1485, 1412, 1383, 1303, 1221, 1182, 1163, 1044, 859, 805, 780, 750, 725, 674, 573 479 cm^{-1} .

3-N-(3,5-Dinitrobenzoyl)thymin 75

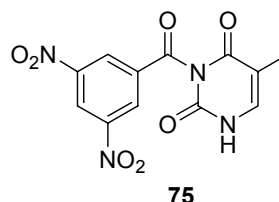
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: Thymin (1.00 g, 7.93 mmol) in abs. Acetonitril (13 mL); Pyridin (4.0 mL); 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (4.00 g, 17.4 mmol) und Methanol (1.5 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 650 mg (2.03 mmol, 25 %)

farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.32



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.40$ (bs, 1H, NH); 8.99 (s, 1H, CH-arom.-*p*); 8.91 (s, 2H, CH-arom.-*o*); 7.54 (q, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-6); 1.78 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 168.68$ (Ph-CO); 164.02 (C-4); 150.32 (C-2); 149.42 (C-3-arom.); 139.61 (C-6); 134.52 (C-1-arom.); 129.67 (C-2-arom.); 124.29 (C-4-arom.); 108.51 (C-5); 12.01 (C-7) ppm.

3-N-(2,6-Dimethylbenzoyl)thymin 77

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**.

Ansatz: Thymin (750 mg, 5.95 mmol) in abs. Acetonitril (6.0 mL); Pyridin (3.0 mL); 2,6-Dimethylbenzoylchlorid (2.2 g, 13 mmol) und Methanol (1.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 1.11 g (4.30 mmol, 72 %)

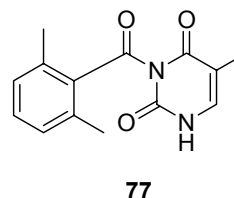
farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.29

MS-FAB: mz berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M + H): 259.1

gefunden: 259.2

Smp.: 183 – 185 °C



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.60$ (bs, 1H, NH); 8.22 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 7.24 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH-arom.-*p*); 7.09 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH-arom.-*m*); 2.17 (s, 6H, 2- CH_3); 1.94 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.50 (Ph-CO); 164.11 (C-4); 148.58 (C-2); 137.33 (C-1-arom.); 133.09 (C-6); 132.83 (C-2-arom.); 129.14 (C-4-arom.); 127.58 (C-3-arom.); 113.75 (C-5); 19.25 (3- CH_3); 12.54 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436, 3043, 2841, 1742, 1682, 1460, 1422, 1384, 1343, 1268, 1205, 1104, 1080, 945, 893, 784, 763, 624, 585, 542, 430 cm^{-1} .

3-*N*-Benzyloxymethylthymidin 78

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**.

Ansatz: 1) Thymin (2.50 g, 19.8 mmol) in abs. Acetonitril (100 mL), Di-*tert*-butyldicarbonat (4.50 g, 20.6 mmol) und DMAP (25.0 mg); 2) DMF (100 mL), NaH (1.15 g, 24.0 mmol, 50 % in Öl) und Benzylchlormethylether **38** (3.3 mL, 24 mmol); 3) Methanol (200 mL) und Kaliumcarbonat (1.00 g, 7.24 mmol). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1), anschließend Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 3.10 g (12.6 mmol, 64 %)

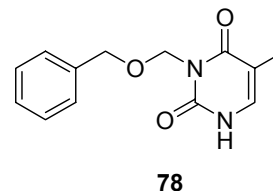
farbloser Feststoff

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.35

MS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M + H): 247.1

gefunden: 247.2

Smp.: 127 °C



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.25 (bs, 1H, NH); 7.45 – 7.35 (m, 6H, CH-arom., H-6); 5.52 (s, 2H, O- CH_2 -N); 4.70 (s, 2H, CH_2 -benzyl); 1.88 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 164.25 (C-4); 151.78 (C-2); 138.55 (C q -arom.); 137.51 (C-6); 128.53, 127.79, 127.70 (CH-arom.); 107.68 (C-5); 71.27 (O- CH_2 -N); 69.80 (CH_2 -benzyl); 12.75 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3218, 3176, 3061, 2927, 1724, 1650, 1584, 1500, 1449, 1379, 1230, 1129, 1108, 1076, 950, 804, 772, 733, 707, 694, 560, 469, 428 cm^{-1} .

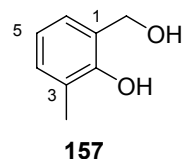
3-Methylsalicylalkohol 157

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde 3-Methylsalicylsäure **156** (20.0 g, 0.131 mol) in abs. Tetrahydrofuran (50 mL) bei 0 °C gelöst. Anschließend wurde langsam Boran-THF-Komplex-Lösung (220 mL, 0.220 mmol, 1 M) bei dieser Temperatur in die Lösung getropft, wobei eine starke Wasserstoffentwicklung zu beobachten war. Die resultierende klare Lösung wurde nach beendeter Zugabe des Borans noch weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und überschüssiges Hydrid durch Zugabe von Wasser (5.0 mL) zerstört. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydroxidlösung (120 mL, 3 M) versetzt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit der wässrigen Phase vereinigt und daraufhin mit verdünnter Salzsäure (3 M) neutralisiert. Die neutrale wässrige Phase wurde danach mit Diethylether extrahiert (6 x 50 mL) und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Petrolether 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 14.2 g (0.103 mol, 78 %)

hellgelbes Öl

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.71



MS-EI: 138 (56); 122 (10); 120 (100); 92 (40); 91 (83); 77 (10); 65 (11); 51 (9).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.38 (s, 1H, OH-Phenol); 7.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H6); 6.95 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H4); 6.71 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, H5); 5.27 (s, 1H, OH-benzyl); 4.56 (s, 2H, CH_2 -benzyl), 2.15 (s, 3H, 3- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 152.6 (C2); 129.0 (C5); 127.9 (C4); 125.0 (C6); 124.1 (C1); 118.9 (C3); 59.9 (CH_2 -benzyl); 16.1 (3- CH_3) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3383, 2922, 1596, 1473, 1438, 1383, 1265, 1225, 1161, 1085, 997, 837, 770, 742, 609, 467 cm^{-1} .

3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphit 159

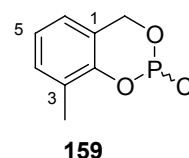
Zu einer Lösung des 3-Methylsalicylalkohols **157** (4.00 g, 29.0 mmol) in abs. Diethylether (60 mL) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre langsam Phosphortrichlorid (2.9 mL, 33 mmol) getropft. Anschließend wurde die Lösung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und bei dieser Temperatur langsam Pyridin (5.2 mL, 64 mmol) hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde der Ansatz über Nacht bei $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert, um die Fällung des Pyridinhydrochlorids zu vervollständigen. Vom Niederschlag wurde unter Stickstoff abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

Ausbeute: 2.31 g (11.4 mmol, 39 %)

farbloses Öl

Kp: $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.1 mbar)

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.8\text{ ppm}$



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18$ (d, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$, H-4-arom.), 7.10 (dd, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$, $J = 7.4\text{ Hz}$, H-5-arom.), 6.61 (d, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$, H-6-arom.), 5.37 (dd, 1H, $J = 14.1\text{ Hz}$, 2.6 Hz , CHH-benzyl), 5.19 (dd, 1H, $J = 14.1\text{ Hz}$, 9.4 Hz , CHH-benzyl); 2.18 (s, 3H, 3- CH_3) ppm.

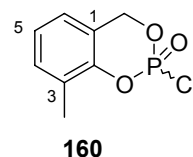
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.62$ (C-2); 130.53 (C-4); 128.43 (C-1); 123.36 (C-5); 122.92 (C-6); 121.26 (C-3); 61.98 (CH_2 -benzyl); 15.55 (3- CH_3) ppm.

3-Methyl-cycloSaligenylphosphorchloridat 160

3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphit **159** (2.30 g, 11.4 mmol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in Toluol (9.5 mL) gelöst. Anschließend wurde evakuiert und zum Druckausgleich getrockneter Sauerstoff aus einem Hydrierballon in das Reaktionsgefäß entlassen. Der Ansatz wurde zwölf Stunden in der statischen Sauerstoffatmosphäre gerührt und dann ^{31}P -NMR-spektroskopisch vermessen, wobei kein Edukt mehr nachzuweisen war. Die Reaktionslösung wurde mit Stickstoff gespült und als Maßlösung im Kühlschrank gelagert.

Ausbeute: 11.4 mmol, quantitativer Umsatz

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ ppm



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4); 7.14 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, H-5); 7.00 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-6); 5.56 (s, 1H, *CHH*-benzyl); 5.50 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, *CHH*-benzyl); 2.35 (s, 3H, 3- CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.71$ (C-2); 132.15 (C-5); 129.13 (C-1); 125.54 (C-4); 123.12 (C-6); 119.74 (C-3); 70.66 (CH_2 -benzyl); 15.84 (3- CH_3) ppm.

8.5 Synthese von *carba-dT* **25** durch nucleophile Epoxidöffnung

(1*S*,2*R*)-2-Benzylloxymethylcyclopent-3-enol **32**

Eine Suspension aus Natriumhydrid (2.40 g, 0.100 mol) in trockenem THF (50 mL) wurde langsam mit frisch destilliertem Cyclopentadien (10 mL, 0.12 mol) bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Die zartrosa Lösung wurde für eine Stunde im Eisbad gerührt und darauf folgend langsam zu einer stark gerührten Lösung aus Benzylchlormethylether **38** (14 mL, 0.10 mol) in trockenem THF (50 mL) bei –60 °C getropft. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde die Lösung noch zwei Stunden bei –40 °C gerührt und dann im Ölpumpenvakuum bis zur Trockene eingeeengt. Nach Abkühlung des Rückstandes auf –60 °C wurde eine Suspension von (–)-Diisopinocampheylboran (28.7 g, 0.100 mol, dargestellt aus (+)- α -Pinen) in THF (100 mL) langsam in die Reaktionsmischung getropft. Der Ansatz wurde eine Stunde bei –60 °C gerührt, im Kältebad langsam auf 0 °C aufgetaut und noch weitere 16 Stunden im Kühlschrank bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde etwa die Hälfte des Lösemittels abdestilliert und durch abs. Diethylether ersetzt. Zur Oxidation des entstandenen Trialkylborans wurde die Reaktionsmischung langsam und unter starkem Rühren bei 0 °C mit einer 3 M Natronlauge (35 mL) und Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %ig, 35 mL) versetzt, so dass die Innentemperatur 10 °C nicht überstieg. Im Anschluss daran wurde die Reaktionsmischung noch weitere fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich langsam ein Niederschlag aus Natriumborat bildete. Zur Isolierung des Rohprodukts wurde der Niederschlag über eine Fritte im Wasserstrahlpumpenvakuum abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reindarstellung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:2) aufgereinigt.

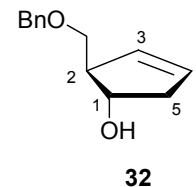
Ausbeute: 8.20 g (40.1 mmol, 40 %)

hellgelbes Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.38

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{13}H_{16}O_2$ (M + H): 205.1229

gefunden: 205.1214



$[\alpha]_D^{20} = +85.7^\circ$ (c = 0.85, $CHCl_3$) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)¹⁰³

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 – 7.30 (m, 5H, *CH*-arom.); 5.74 (ddd, 1H, J = 6.1 Hz, 4.2 Hz, 2.0 Hz, H-3); 5.56 (ddd, 1H, J = 6.1 Hz, 4.1 Hz, 2.2 Hz, H-4); 4.54 (s, 2H, CH_2 -benzyl); 4.32 (ddd, 1H, J = 7.0 Hz, 4.3 Hz, 4.3 Hz, H-1); 3.57 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 5.3 Hz, O-*CHH*); 3.30 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 8.8 Hz, O-*CHH*); 2.90 – 2.84 (m, 1H, H-2); 2.70 (dddd, 1H, J = 16.9 Hz, 7.0 Hz, 4.4 Hz, 2.0 Hz, H-5a); 2.30 (dddd, 1H, J = 16.9 Hz, 4.3 Hz, 4.2 Hz, 2.2 Hz, H-5b), 2.09 (bs, 1H, 1-*OH*) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 138.7 (*C*_q-arom.); 130.5 (C-3); 129.7 (C-4); 128.8, 128.1, 128.0 (C-arom.); 76.7 (C-1); 73.7 (CH_2 -benzyl); 72.6 (O- CH_2); 55.6 (C-2); 41.5 (C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3384, 3059, 3030, 2920, 2857, 1738, 1455, 1358, 1099, 786, 737 cm^{-1} .

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Benzyloxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ol 42

Eine Lösung des Cyclopentenols **32** (2.80 g, 13.7 mmol) in wasserfreiem Benzen (100 mL) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre mit katalytischen Mengen $Mo(CO)_6$ (434 mg, 1.60 mmol) versetzt und zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurde langsam *tert*-Butylhydroperoxid (5.6 mL, 28 mmol, 5 M in Decan) in die Reaktionslösung getropft und für weitere drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde eine eiskalte 20 %ige wässrige Natriumsulfatlösung (50 mL) in den Ansatz gegossen und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde der wässrige Anteil mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Essigester/Petrolether 1:1) an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 2.51 g, (11.3 mmol, 82 %)

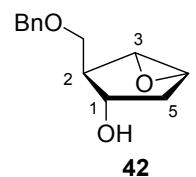
hellgelber Sirup

R_f -Wert (Petrolether/Ethylacetat 1:1): 0.28

HRMS-FAB: m/z ber. für $C_{13}H_{16}O_3$ (M + H): 221.1178

gefunden: 221.1201

$[\alpha]_D^{20} = +53.2^\circ$ (c = 0.7, $CHCl_3$) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)¹⁰³



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.38 - 7.28$ (m, 5H, CH -arom.); 4.49 (s, 2H, CH_2 -benzyl); 3.93 – 3.87 (m, 1H, H-3), 3.66 – 3.64 (m, 1H, H-5); 3.63 – 3.61 (m, 1H, H-1); 3.45 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, 5.5 Hz, O- CHH); 3.39 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, 6.5 Hz, O- CHH); 2.52 (dd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 5.5 Hz, H-2); 2.25 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, 3-OH); 2.09 – 2.05 (m, 2H, H-5) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 138.42$, 128.89, 128.24, 127.93 (C-arom.); 73.75 (CH_2 -benzyl); 73.43 (C-3); 68.98 (O- CH_2); 60.12 (C-5); 58.35 (C-1); 50.36 (C-2); 37.64 (C-4) ppm.

(1S,2R,3S,5R)- 3-Benzyloxy-2-benzyloxymethyl -6-oxabicyclo-[3.1.0]-hexan 41

Die Durchführung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 6.

Ansatz: (1S,2R,3S,5R)-2-Benzyloxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ol **42** (2.40 g, 11.0 mmol); NaH (520 mg, 13.0 mmol) in THF (40 mL); Benzylbromid (1.7 mL, 14 mmol) und TBAI (80.0 mg). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:1).

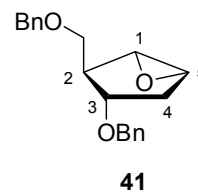
Ausbeute: 3.07 g, (9.89 mmol, 90 %)

hellgelbes Öl

R_f -Wert (Petrolether/Ethylacetat 1:1): 0.45

HRMS-FAB: m/z ber. für $C_{20}H_{22}O_3$ (M + H): 311.1647

gefunden: 311.1664



$[\alpha]_D^{20} = +35.6^\circ$ (c = 0.8, $CHCl_3$) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (c = 1.0, $CHCl_3$)¹⁰³

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.26$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.48 – 4.45 (m, 4H, 2 x *CH*₂-benzyl); 3.91 – 3.87 (m, 1H, H-3); 3.55 – 3.53 (m, 1H, H-5); 3.46 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, H-1); 3.42 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 5.8 Hz, O-*CHH*); 3.39 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 5.8 Hz, O-*CHH*); 2.61 (dd, 1H, $J = 5.8$ Hz, 5.8 Hz, H-2); 2.18 – 2.13 (m, 1H, H-4a); 2.04 (ddd, 1H, $J = 15.3$ Hz, 2.6 Hz, 1.6 Hz, H-4b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.63, 138.44$ (*C*_q-arom.); 128.82, 128.73, 128.22, 128.16, 127.93, 127.86 (*C*-arom.); 81.54 (*C*-3); 73.67, 71.33 (2 x *CH*₂-benzyl); 69.72 (O-*CH*₂); 60.14 (*C*-1); 58.45 (*C*-5); 47.92 (*C*-2), 35.25 (*C*-4) ppm.

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxy-6'-hydroxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymin 43

• Durchführung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10a**:

Ansatz: NaH (16.0 mg, 0.667 mmol); DMF (2.0 mL); Thymin (163 mg, 1.30 mmol); Epoxid **41** (100 mg, 0.322 mmol) und essigsäures Methanol (2.0 mL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

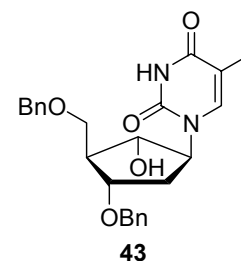
Ausbeute: 59.0 mg, 0.135 mmol, 42 %

hellgelber zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.57

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (M + H): 437.2076

gefunden: 437.2094



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.22$ (bs, 1H, *NH*); 7.60 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 7.36 – 7.26 (m, 10H, *CH*-arom.); 5.28 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 6'-*OH*); 4.86 – 4.79 (m, 1H, H-1'); 4.58 – 4.48 (m, 4H, 2 x *CH*₂-benzyl); 3.95 – 3.90 (m, 2H, H-3', H-6'); 3.53 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 6.9 Hz, H-5'a); 3.46 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 6.1 Hz, H-5'b); 2.11 – 2.01 (m, 3H, H-4', H-2'a, H-2'b); 1.80 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 164.13$ (*C*-4); 150.52 (*C*-2); 138.82, 138.58 (*C*_q-arom.); 138.01 (*C*-6); 128.74, 128.62, 128.55, 128.35, 128.02, 127.84 (*C*-arom.); 109.63 (*C*-5); 77.30 (*C*-1'); 73.35, 72.45 (*C*-benzyl); 70.24 (*C*-5'); 53.89 (*C*-3'); 44.33 (*C*-4'); 35.93 (*C*-2'); 32.46 (*C*-6'); 12.37 (*C*-7) ppm.

- Durchführung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10b**:

Ansatz: LiH (6.00 mg, 0.755 mmol); DMF (2.0 mL); Thymin (163 mg, 1.30 mmol); Epoxid **41** (100 mg, 0.322 mmol) und essigsäures Methanol (2.0 mL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 57.0 mg, (0.131 mmol, 41 %)

hellgelber zähflüssiger Sirup

Die spektroskopischen Daten entsprechen den oben genannten.

- Durchführung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10c**:

Ansatz: Et₃Al (1 M in Hexan, 12.8 mL, 12.8 mmol); Thymin (1.61 g, 12.8 mmol); THF (60 mL); Epoxid **41** (2.00 g, 6.44 mmol); Eisessig (2.0 mL) und Wasser (200 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 1.28 g, (2.93 mmol, 46 %)

hellgelber zähflüssiger Sirup

Die spektroskopischen Daten entsprechen den oben genannten.

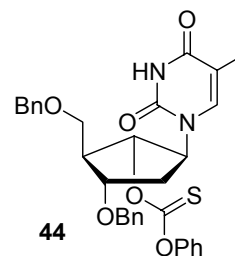
1-(3',5'-Di-O-benzyl-6'-carba-2'-desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)thymin 45

I) Das zu desoxygenierende Nucleosid **43** (750 mg, 1.72 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (23 mL) gelöst und bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre portionsweise mit DMAP (420 mg, 3.44 mmol) und Phenoxythiocarbonylchlorid (PTC-Cl, 384 mg, 2.23 mmol) versetzt. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser (50 mL) und Essigester (100 mL) versetzt. Die organische Phase wurde anschließend mit 1 M Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt des gebildeten Thiocarbonats **44** war ausreichend rein (¹H-NMR) für die nachfolgende Reduktion.

Ausbeute: 808 mg (1.41 mmol 82 %, Rohprodukt)

gelber Sirup

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.49



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.96 (bs, 1H, NH); 7.40 – 7.27 (m, 10H, CH-arom.); 7.16 – 7.11 (m, 2H, CH-arom.); 7.09 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6), 6.83 – 6.75 (m, 3H, CH-arom.); 5.15 – 5.08 (m, 1H, H-1'); 4.53 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH-benzyl (5')); 4.52 (d, 1H, J = 10.4 Hz, H-5'a); 4.49 (d, 1H, J = 10.4 Hz, CHH-benzyl (3')); 4.49 (d, 1H, J = 10.4 Hz, CHH-benzyl (3')); 4.45 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH-benzyl (5')); 4.08 – 3.97 (m, 2H, H-3', H-6'); 3.59 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 4.3 Hz, H-5'a); 3.53 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 4.6 Hz, H-5'b); 2.40 – 2.30 (m, 2H, H-4', H-2'a); 1.95 (ddd, 1H, J = 13.2 Hz, 10.2 Hz, 6.4 Hz, H-2'b); 1.78 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 192.32 (C=S); 164.64 (C-4); 156.91 (Cq-arom.); 151.34 (C-2); 138.24, 138.13 (Cq-arom.); 135.56 (C-6); 130.12, 129.98, 128.73, 128.65, 128.34, 127.97, 127.75, 127.68, 127.34, 127.10, 121.21, 115.34 (C-arom.); 110.23 (C-5); 77.67 (C-3'); 74.02, 73.87 (C-benzyl); 68.34 (C-5'), 58.31 (C-6'), 55.65 (C-1'); 44.23 (C-4'); 28.54 (C-2'); 15.88 (C-7) ppm.

II) Das Rohprodukt des Thiocarbonats **44** (808 mg, 1.41 mmol) wurde in wasserfreiem Toluol (35 mL) gelöst und mit $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (750 mg, 2.60 mmol) versetzt. Die Lösung wurde daraufhin mit sauerstofffreiem Stickstoff gespült und anschließend unter einer Stickstoffatmosphäre auf 75 °C erhitzt. Nach 3.5 Stunden wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand direkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 2:1) gereinigt.

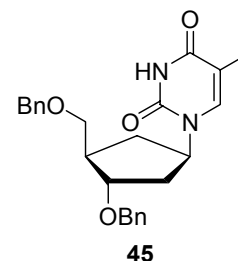
Ausbeute: 398 mg, (0.950 mmol, 55 %, über zwei Stufen)

farbloser Sirup

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.40

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (M + H): 421.2127

gefunden: 421.2146



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.20 (bs, 1H, NH); 7.54 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.36 – 7.26 (m, 10H, CH-arom.); 4.97 – 4.88 (m, 1H, H-1'); 4.53 – 4.43 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 3.90 – 3.85 (m, 1H, H-3'); 3.50 (dd, 1H, J = 9.4 Hz, 6.9 Hz, H-5'a); 3.45 (dd, 1H, J = 9.4 Hz,

6.1 Hz, H-5'b); 2.38 – 2.30 (m, 1H, H-4'); 2.22 – 2.12 (m, 1H, H-6'a); 2.06 – 2.00 (m, 2H, H2'a, H2'b); 1.79 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.50 – 1.42 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.24$ (C-4); 150.62 (C-2); 138.86, 138.57 (Cq-arom.); 137.97 (C-6); 128.63, 128.55, 128.48, 128.25, 127.95, 127.76 (C-arom.); 109.47 (C-5); 80.07 (C-3'); 72.44, 71.94 (C-benzyl); 70.16 (C-5'); 53.89 (C-1'); 44.33 (C-4'); 35.93 (C-2'); 32.46 (C-6'); 12.37 (C-7) ppm.

1-(6'-Carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymidin (*carba*-dT) **25**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13c**.

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxythymidin **45** (350 mg, 0.832 mmol) in Dichlormethan (9.0 mL); FeCl₃ (808 mg, 4.98 mmol); H₂O (4.0 mL); Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %). Das Produkt wurde in Wasser/Acetonitril (1:1) aufgenommen und anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 184 mg, (0.766 mmol, 92 %)

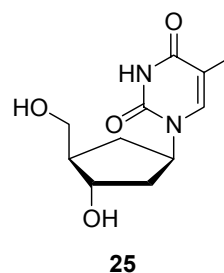
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.12

HRMS-FAB: m/z berechnet für C₁₁H₁₆N₂O₄ (M + H): 241.1188

gefunden: 241.1195

$[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ (c = 0.37, H₂O) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ$ (c = 1.0, Methanol) ¹¹⁰



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.20$ (s, 1H, NH); 7.57 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.02 – 4.96 (m, 1H, H-1'); 4.73 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 3'-OH); 4.61 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, 5'-OH); 4.03 – 3.98 (m, 1H, H-3'); 3.53 (ddd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 5.5 Hz, 5.2 Hz, H-5'a); 3.43 (ddd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 5.7 Hz, 5.2 Hz, H-5'b); 2.11 – 2.04 (m, 1H, H-6'a); 1.99 – 1.89 (m, 2H, H-4', H-2'a); 1.82 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.82 – 1.74 (m, 1H, H-2'b); 1.45 – 1.37 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.08$ (C-4); 151.35 (C-2); 138.06 (C-6); 109.44 (C-5); 71.72 (C-3'); 63.01 (C-5'); 53.58 (C-1'); 49.33 (C-4'); 36.35 (C-2'); 32.70 (C-6'); 12.43 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3424, 3025, 1681, 1474, 1422, 1392, 1288, 1265, 1052$ cm⁻¹.

8.6 Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga durch nucleophile Substitution

(1*S*,2*R*)-1-Benzyloxy-2-benzylloxymethylcyclopent-3-en 47

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**.

Ansatz: NaH (1.45 g, 36.3 mmol, 60 % in Öl) in THF (100 mL); Cyclopentenol **32** (6.00 g, 29.4 mmol), Benzylbromid (4.5 mL, 40 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 220 mg). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:10)

Ausbeute: 7.96 g (27.0 mmol, 92 %)

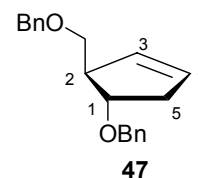
hellgelbes Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.63

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{20}H_{22}O_2$ (M + H): 295.1698

gefunden: 295.1682

$[\alpha]_D^{20} = +83.6^\circ$ (c = 1.23, $CHCl_3$)



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.37 - 7.22$ (m, 10H, *CH*-arom.); 5.75 (ddd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 4.3 Hz, 2.0 Hz, H-3); 5.65 (ddd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 4.2 Hz, 2.1 Hz, H-4); 4.56 – 4.51 (m, 4H, CH_2 -benzyl); 4.08 (ddd, 1H, $J = 6.9$ Hz, 3.4 Hz, 3.3 Hz, H-1); 3.45 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, 5.7 Hz, O-*CHH*); 3.33 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, 5.3 Hz, O-*CHH*); 3.10 – 3.03 (m, 1H, H-2); 2.68 (dddd, 1H, $J = 17.2$ Hz, 6.5 Hz, 4.5 Hz, 2.0 Hz, H-5a); 2.46 – 2.37 (m, 1H, H-5b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139.18, 138.93$ (C_q -arom.); 130.45 (C-3); 130.29 (C-4); 128.83, 128.76, 128.72, 128.21, 128.14, 128.05, 127.98, 127.93 (*CH*-arom.); 81.83 (C-1); 73.48, 72.06 (C-benzyl); 71.18 (O- CH_2); 53.37 (C-2); 39.50 (C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3061, 3030, 2856, 1495, 1453, 1359, 1308, 1272, 1204, 1174, 1096, 1072, 734, 697$ cm^{-1} .

(1*S*,2*R*)-2-Benzoyloxymethyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopent-3-en 47a

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7b**.

Ansatz: Cyclopentenol **32** (100 mg, 0.489 mmol) in abs. DMF (600 μ L); Imidazol (93.0 mg, 1.36 mmol) und TBDMS-Cl (125 mg, 0.829 mmol). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:2).

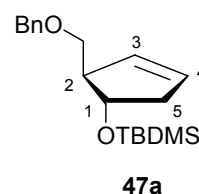
Ausbeute: 135 mg, 0.424 mmol, 86 %

hellgelbes Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.66

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{19}H_{30}O_2Si$ (M + H): 319.2093

gefunden: 319.2098



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 – 7.26 (m, 5H, *CH*-arom.); 5.67 (ddd, 1H, J = 6.1 Hz, 4.2 Hz, 2.0 Hz, H-4); 5.61 (ddd, 1H, J = 6.1 Hz, 4.1 Hz, 2.0 Hz, H-3); 4.48 (s, 2H, *CH*₂-benzyl); 4.24 (ddd, 1H, J = 7.0 Hz, 4.1 Hz, 4.1 Hz, H-1); 3.38 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 6.1 Hz, O-*CHH*); 3.34 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 6.0 Hz, O-*CHH*); 2.83 (m, 1H, H-2); 2.58 (dddd, 1H, J = 16.7 Hz, 7.0 Hz, 4.1 Hz, 2.0 Hz, H-5a); 2.21 (dddd, 1H, J = 16.7 Hz, 4.1 Hz, 4.1 Hz, 2.0 Hz, H-5b); 0.83 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS); 0.05 (s, 3H, *CH*₃a-TBDMS); 0.03 (s, 3H, *CH*₃b-TBDMS) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.95 (*C*_q-arom.); 130.81 (C-3); 129.84 (C-4); 128.72, 128.00, 127.88 (*C*-arom.); 75.48 (C-1); 73.48 (*C*-benzyl); 71.64 (O-*CH*₂); 55.83 (C-2); 42.52 (C-5); 26.31 (*C*(*CH*₃)₃-TBDMS); 18.55 (*C*_q-TBDMS); -4.19 (*CH*₃a-TBDMS), -4.29 (*CH*₃b-TBDMS) ppm.

Hydroborierung von (1*S*,2*R*)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethylcyclopent-3-en 47 mit BH_3

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**.

Ansatz: Cyclopenten **47** (2.00 g, 6.79 mmol); BH_3 -THF-Komplex 1M in THF (4.5 mL, 4.5 mmol); 3 M NaOH (1.7 mL) und Wasserstoffperoxid 33 %ig (1.7 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:1). Es konnten die drei isomeren Cyclopentanole **46 β** , **48 α** und **48 β** isoliert werden.

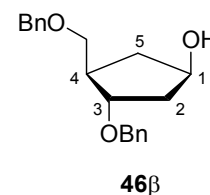
(1R,3S,4R)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentanol 46 β

Ausbeute: 786 mg, (2.52 mmol, 37 %)

farbloses Öl

 R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.35HRMS-FAB: m/z berechnet für C₂₀H₂₄O₃ (M + H): 313.1804

gefunden: 313.1808

 $[\alpha]_D^{20} = +35.48^\circ$ (c = 0.73, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.25 (m, 10H, CH-arom.); 4.52 (s, 2H, CH₂-benzyl); 4.49 (d, 1H, J = 11.8 Hz, CHH-benzyl); 4.44 (d, 1H, J = 11.8 Hz, CHH-benzyl); 4.33 – 4.28 (m, 1H, H-1); 4.07 (ddd, 1H, J = 6.6 Hz, 6.6 Hz, 4.1 Hz, H-3); 3.53 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 4.2 Hz, O-CHH); 3.49 (d, 1H, J = 9.0 Hz, 4.3 Hz, O-CHH); 2.35 – 2.25 (m, 2H, H-4, H-5a); 2.05 (dddd, 1H, J = 13.5 Hz, 6.7 Hz, 3.5 Hz, 1.7 Hz, H-2a); 1.89 – 1.82 (m, 1H, H-2b); 1.52 – 1.46 (m, 1H, H-5b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.07, 138.23 (C_q-arom.); 128.90, 128.86, 128.78, 128.21, 128.19, 128.10 (CH-arom.); 82.36 (C-1); 74.08, 73.70 (2 x CH₂-benzyl); 72.80 (C-3); 71.51 (O-CH₂); 44.94 (C-4); 40.82 (C-2); 37.76 (C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3395, 3087, 3062, 3029, 2929, 2859, 1496, 1453, 1360, 1308, 1246, 1205, 1166, 1096, 1028, 736 cm⁻¹.

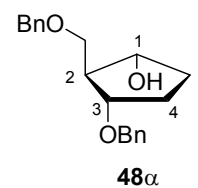
(1R,2S,3S)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentanol 48 α

Ausbeute: 470 mg, (1.50 mmol, 22 %)

farbloses Öl

 R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.43HRMS-FAB: m/z berechnet für C₂₀H₂₄O₃ (M + H): 313.1804.

gefunden: 313.1794

 $[\alpha]_D^{20} = +43.24$ (c = 1.04, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.20$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.55 – 4.40 (m, 4H, 2 x *CH*₂-benzyl); 4.02 – 3.96 (m, 1H, H-1); 3.74 – 3.69 (m, 1H, H-3); 3.59 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 5.6 Hz, O-*CHH*); 3.44 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 7.9 Hz, O-*CHH*); 2.29 – 2.22 (m, 1H, H-2); 1.95 – 1.75 (m, 4H, 4-*CH*₂, 5-*CH*₂) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.91, 138.61, 128.85, 128.79, 128.10, 128.05, 128.00, 127.97$ (*C*-arom.); 81.20 (*C*-3), 76.16 (*C*-1); 73.71, 71.55 (2 x *CH*₂-benzyl); 71.18 (O-*CH*₂); 54.48 (*C*-2); 32.39 (*C*-4); 29.41 (*C*-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3415, 3029, 2923, 2860, 1496, 1453, 1359, 1206, 1095, 1028, 1000, 735$ cm^{-1} .

(1*S*,2*S*,3*S*)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentanol 48 β

Ausbeute: 504 mg, (1.61 mmol, 24 %)

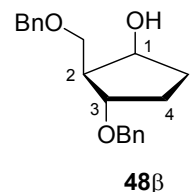
farbloses Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.49

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M + H): 313.1804

gefunden: 313.1796

$[\alpha]_D^{20} = +80.32$ (c = 0.63, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.27$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.56 – 4.38 (m, 5H, 2 x *CH*₂-benzyl, H-1); 4.02 – 3.96 (m, 1H, H-3); 3.79 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 4.3 Hz, O-*CHH*); 3.73 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 6.9 Hz, O-*CHH*); 2.20 – 2.10 (m, 2H, H-2, H-4a); 2.05 – 1.95 (m, 1H, H-5a); 1.70 – 1.60 (m, 2H, H-4b, H-5b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.06, 138.24, 128.95, 128.84, 128.79, 128.28, 128.13, 128.06$ (*C*-arom.); 81.16 (*C*-3), 74.15 (*C*-1); 73.85, 71.54 (2 x *CH*₂-benzyl); 69.13 (O-*CH*₂); 51.19 (*C*-2); 33.00 (*C*-5); 29.47 (*C*-4) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3445, 3062, 3029, 2934, 2863, 1496, 1453, 1362, 1309, 1256, 1205, 1173, 1069, 1027, 958, 736$ cm^{-1} .

meso-(1R,2S,3S)-1,3-Benzoyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentan 49

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**.

Ansatz: NaH (20.0 mg, 0.417 mmol, 50 % in Öl) in THF (1.5 mL); Cyclopentanol **48α** (100 mg, 0.320 mmol); Benzylbromid (83.0 mg, 0.485 mmol) und TBAI (4.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 5 %).

Ausbeute: 109 mg, (0.271 mmol, 85 %)

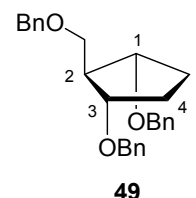
farbloses Öl

R_f-Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.71

HRMS-FAB: *m/z* berechnet für C₂₇H₃₀O₃ (M + H): 403.2273

gefunden: 403.2275

[α]_D²⁰ = 0° (c = 0.75, CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.26 (m, 15H, CH-arom.); 4.54 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, 2 x CHH-benzyl-A); 4.48 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, 2 x CHH-benzyl-A); 4.47 (s, 2H, CH₂-benzyl-B); 3.82 – 3.72 (m, 2H, H-1, H-3); 3.51 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, O-CH₂); 2.33 – 2.24 (m, 1H, H-2); 1.88 – 1.78 (m, 4H, 4-CH₂, 5-CH₂) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.33, 138.99, 128.74, 128.71, 128.07, 127.96, 127.90, 127.80 (CH-arom.); 81.10 (C-1, C-3); 73.45 (O-CH₂); 71.38, 70.26 (CH₂-benzyl); 52.82 (C-2); 30.02 (C-4, C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3029, 2932, 2859, 1495, 1453, 1357, 1204, 1093, 1027, 753, 697 cm⁻¹.

Hydroborierung von (1S,2R)-1-Benzoyloxy-2-benzyloxymethylcyclopent-3-en 47 mit 9-BBN

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**.

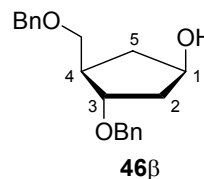
Ansatz: Cyclopenten **47** (6.50 g, 22.1 mmol) in abs. THF (10 mL); 9-BBN (1 M in THF, 88 mL, 44 mmol); Ethanol (7.0 mL); 3 M Natronlauge (20 mL) und Wasserstoffperoxidlösung (30 %ig, 20 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester / Petrolether 1:1). Es wurden die beiden isomeren Cyclopentanoole **46β** und **48α** isoliert.

(1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentanol 46 β

Ausbeute: 5.42 g, (17.3 mmol, 79 %)

farbloses Öl

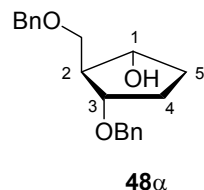
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen auf Seite 153.

**(1*R*,2*S*,3*S*)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentanol 48 α**

Ausbeute: 820 mg, (2.62 mmol, 12 %)

farbloses Öl

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen auf Seite 153.

**(1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentylamin 50**

Zu dem chiralen Cyclopenten **47** (294 mg, 1.00 mmol) wurde langsam bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre eine 0.5 M Lösung von 9-BBN in THF (4.0 mL, 2.0 mmol) getropft. Die Kühlung wurde im Anschluss daran entfernt und die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. In diese Reaktionsmischung wurde Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (680 mg, 6.00 mmol), gelöst in 2 mL THF, getropft und der Ansatz anschließend drei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde mit 2 M Salzsäure (10 mL) versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (10 mL) extrahiert. Darauf wurde mit 3 M Natriumhydroxidlösung der pH-Wert auf 11.0 eingestellt und die wässrige Phase erneut dreimal mit Diethylether (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reindarstellung wurde das Rohprodukt am Chromatotron in Dichlormethan mit Methanolgradient (0 – 20 %) chromatographiert.

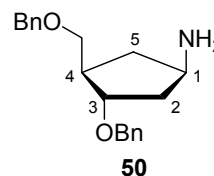
Ausbeute: 151 mg, (0.485 mmol, 49 %)

gelbes Öl, langsame Braunfärbung

R_f-Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.18

HRMS-FAB: *m/z* berechnet für C₂₀H₂₅NO₂ (M + H): 312.1964

gefunden: 312.1975



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.38 - 7.26$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.55 (s, 2H, CH_2 -benzyl); 4.50 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, *CHH*-benzyl); 4.46 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, *CHH*-benzyl); 3.87 – 3.80 (m, 1H, H-3); 3.47 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, 5.7 Hz, O-*CHH*); 3.40 – 3.33 (m, 3H, O-*CHH*, H-1); 2.28 – 2.21 (m, 1H, H-4); 2.11 – 2.03 (m, 1H, H-5a); 1.95 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 6.0 Hz, 5.2 Hz, H-2a); 1.54 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 7.2 Hz, 5.2 Hz, H-2b), 1.09 – 1.00 (m, 1H, H-5b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 138.88, 138.15$ (Cq-arom.); 128.92, 128.79, 128.72, 128.41, 128.33, 127.95 (*CH*-arom.); 74.22, 73.86 (2 x CH_2 -benzyl); 71.65 (C-3); 70.40 (O- CH_2); 53.36 (C-1); 47.56 (C-4); 41.43 (C-2); 35.23 (C-5) ppm.

(1*S*,3*S*,4*R*)-3-Benzyl-4-benzyl-oxymethylcyclopentanol **46 α**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 9**.

Ansatz: Triphenylphosphin (6.82 g, 26.0 mmol), Benzoesäure (3.18 g, 26.0 mmol) und Cyclopentanol **46 β** (4.10 g, 13.1 mmol) in abs. Diethylether (160 mL); Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, 5.05 mL, 26.0 mmol); 1 % NaOH in Methanol (100 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:1).

Ausbeute: 3.70 g, (11.8 mmol, 91 %)

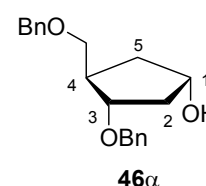
hellgelbes Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.38

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M + H): 313.1804

gefunden: 313.1823

$[\alpha]_D^{20} = +26.16^\circ$ (c = 1.23, CHCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.28$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.56 – 4.48 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 4.31 – 4.26 (m, 1H, H-1); 4.01 – 3.97 (m, 1H, H-3); 3.43 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 5.6 Hz, O-*CHH*); 3.28 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 7.5 Hz, O-*CHH*); 2.72 – 2.68 (m, 1H, H-4); 2.11 – 2.00 (m, 2H, H-2a, H-5a); 1.86 (ddd, 1H, $J = 14.2$ Hz, 5.2 Hz, 5.2 Hz, H-2b); 1.57 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 7.6 Hz, 5.2 Hz, H-5b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 139.25, 138.97$ ($\text{C}_q\text{-arom.}$); $128.57, 128.49, 127.80, 127.72, 127.69, 127.58$ (CH-arom.); 80.91 (C-3); $72.37, 71.95$ ($2 \times \text{CH}_2\text{-benzyl}$); 70.68 (O-CH_2); 69.49 (C-1); 43.97 (C-4); 41.55 (C-2); 37.51 (C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3430, 3062, 3029, 2930, 2859, 1495, 1453, 1423, 1360, 1308, 1266, 1205, 1093, 1027, 736, 697, 608 \text{ cm}^{-1}$.

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymin **45**

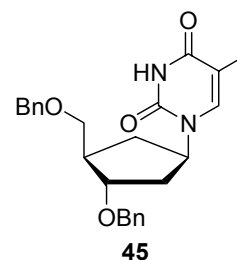
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (3.94 g, 15.0 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (55 mL); DIAD (2.76 mL, 14.0 mmol); 3-*N*-Benzoylthymin **71** (2.50 g; 10.9 mmol); Cyclopentanol **46 α** (1.56 g, 4.99 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (30 mL) und 1 % NaOH in Methanol (75 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2).

Ausbeute: 1.45 g, (3.45 mmol, 69 %)

farbloser zähflüssiger Sirup

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen auf Seite 149.



1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxy- α -D-erythro-pentofuranosyl)thymin **87**

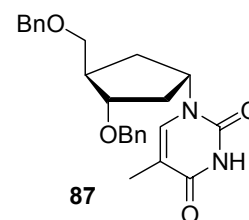
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (787 mg, 3.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (11 mL); DIAD (545 μL , 2.80 mmol); 3-*N*-Benzoylthymin **71** (506 mg; 2.20 mmol); Cyclopentanol **46 α** (312 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2). Das als Nebenprodukt anfallende *O*-2-alkylierte Produkt konnte auf dieser Stufe nicht vollständig abgetrennt werden.

Ausbeute: 360 mg, (0.856 mmol, 86 %, *N*-1-/*O*-2-Isomerengemisch 1:3)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.30



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.22 (bs, 1H, NH); 7.67 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.42 – 7.30 (m, 10H, CH-arom.); 4.94 (quin., 1H, J = 8.1 Hz, H-1'); 4.55 – 4.48 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 3.94 – 3.89 (m, 1H, H-3'); 3.47 – 3.41 (m, 2H, 2 x H-5'); 2.51 – 2.47 (m, 1H, H-4'); 2.38 – 2.32 (m, 1H, H-2'a); 1.98 – 1.82 (m, 3H, H-6'a, H-6'b, H2'b); 1.74 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 164.06 (C-4); 150.22 (C-2); 138.86, 138.67 (Cq-arom.); 138.26 (C-6); 128.88, 128.61, 128.58, 127.92, 127.86, 127.76 (C-arom.); 109.58 (C-5); 80.77 (C-3'); 72.46, 71.44 (C-benzyl); 70.62 (C-5'); 52.91 (C-1'); 44.23 (C-4'); 37.15 (C-2'); 32.80 (C-6'); 12.46 (C-7) ppm.

(1'S,2'R,3'S)-1-(3'-Benzyloxy-2'-benzyloxymethylcyclopentyl)thymin **88**

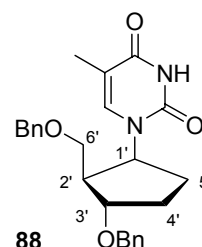
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (787 mg, 3.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (11 mL); DIAD (545 μL , 2.80 mmol); 3-*N*-Benzoylthymin **71** (506 mg, 2.20 mmol); Cyclopentanol **46 α** (312 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2).

Ausbeute: 180 mg, (0.428 mmol, 43 %)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.27



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.38 (bs, 1H, NH); 7.35 – 7.25 (m, 10H, CH-arom.); 7.01 (q, 1H, J = 1.0 Hz, H-6); 4.48 – 4.80 (m, 1H, H-1'); 4.48 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH-benzyl-A); 4.43 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH-benzyl-A); 4.22 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CHH-benzyl-B); 4.19 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CHH-benzyl-B); 4.15 – 4.09 (m, 1H, H-3'); 3.40 (dd, 1H, J = 9.9 Hz, 4.8 Hz, H-6'a); 3.27 (dd, 1H, J = 9.9 Hz, 3.0 Hz, H-6'b); 2.57 – 2.50 (m, 1H, H-2'); 2.30 – 2.23 (m, 1H, H-4'a); 2.02 – 1.90 (m, 2H, H-5'a, H-5'b); 1.68 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7); 1.65 – 1.58 (m, 1H, H-4'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.23 (C-4); 151.73 (C-2); 139.69 (C-6); 138.79, 138.66, 128.84, 128.74, 128.65, 128.20, 128.08, 127.86 (C-arom.); 109.17 (C-5); 81.22 (C-3'); 73.78,

71.85 (2 x CH₂-benzyl); 69.07 (C-5'); 58.29 (C-6'); 46.93 (C-4'); 30.64 (C-2'); 28.13 (C-1'); 12.81 (C-7) ppm.

(1'R,2'R,3'S)-1-(3'-Benzyloxy-2'-benzyloxymethylcyclopentyl)thymin **89**

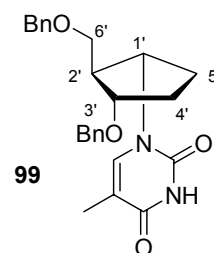
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (787 mg, 3.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (11 mL); DIAD (545 µL, 2.80 mmol); 3-*N*-Benzoylthymin **71** (506 mg; 2.20 mmol); Cyclopentanol **46α** (312 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2). Das als Nebenprodukt anfallende *O*-2-alkylierte Produkt konnte auf dieser Stufe nicht abgetrennt werden.

Ausbeute: 230 mg, (0.547 mmol, 55 %, *N*-1-/*O*-2-Isomerengemisch 1:3)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f-Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.31



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (bs, 1H, NH); 7.35 – 7.27 (m, 11H, CH-arom., H-6); 4.89 (m, 1H, H-6'); 4.56 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-benzyl-A); 4.50 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, CHH-benzyl-B); 4.48 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-benzyl-A); 4.46 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, CHH-benzyl-B); 3.95 – 3.90 (m, 1H, H-3'); 3.52 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, 5.6 Hz, H-5'a); 3.40 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, 7.1 Hz, H-5'b); 2.33 – 2.26 (m, 1H, H-4'); 2.15 – 2.10 (m, 1H, H-1'a); 2.06 – 2.01 (m, 1H, H-2'a); 1.87 – 1.82 (m, 1H, H-1'b); 1.80 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, H-7); 1.77 – 1.72 (m, 1H, H-2'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.87 (C-4); 151.46 (C-2); 138.57, 138.41 (Cq-arom.); 138.06 (C-6); 128.91, 128.81, 128.75, 128.20, 128.10, 127.99 (CH-arom.); 111.76 (C-5); 81.56 (C-3'); 73.77, 71.70 (2 x CH₂-benzyl); 70.65 (C-5'); 57.22 (C-6'); 52.48 (C-4'); 30.43 (C-2'); 30.41 (C-1'); 12.85 (C-7) ppm.

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)uracil 105

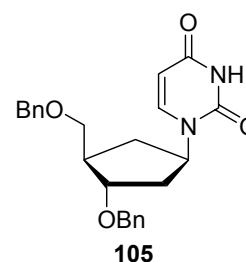
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (394 mg, 1.50 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL); DIAD (273 μ L, 1.40 mmol); 3-*N*-Benzoyluracil **82** (253 mg; 1.10 mmol); Cyclopentanol **46 α** (156 mg, 0.499 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (3.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (7.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2). Das als Nebenprodukt anfallende *O*-2-alkylierte Produkt konnte auf dieser Stufe nicht vollständig abgetrennt werden.

Ausbeute: 161 mg (0.396 mmol, 79 %)

farblos zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.25



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.30 (bs, 1H, NH); 7.30 – 7.20 (m, 11H, CH-arom., H-6); 5.43 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, H-5); 5.12 – 5.02 (m, 1H, H-1'); 4.45 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH-benzyl-A); 4.44 (d, 1H, J = 11.8 Hz, CHH-benzyl-B); 4.43 (d, 1H, J = 11.8 Hz, CHH-benzyl-B); 4.38 (d, 1H, J = 11.0 Hz, CHH-benzyl-A); 3.93 – 3.90 (m, 1H, H-3'); 3.53 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 3.8 Hz, H-5'a); 3.46 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 4.3 Hz, H-5'b); 2.36 – 2.28 (m, 2H, H-4', H-6'a); 2.13 (ddd, 1H, J = 13.4 Hz, 7.6 Hz, 3.0 Hz, H-2'a); 1.85 (ddd, 1H, J = 13.4 Hz, 10.1 Hz, 6.2 Hz, H-2'b); 1.54 (dd, 1H, J = 9.4 Hz, 5.2 Hz, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 162.34 (C-4); 151.18 (C-2); 141.86 (C-6); 138.54, 138.38, 128.95, 128.85, 128.80, 128.36, 128.27, 128.10 (C-arom.); 102.70 (C-5); 81.19 (C-3'); 73.93 (CH₂-benzyl-A); 72.03 (CH₂-benzyl-B); 71.75 (C-5'); 55.45 (C-1'); 44.96 (C-4'); 37.43 (C-2'); 32.47 (C-6') ppm.

5-[(*E*)-Bromvinyl]-1-(3',5'-di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-uracil 102

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (984 mg, 3.75 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (14 mL); Diisopropylazodicarbocylat (DIAD, 730 μ L, 3.50 mmol); 3-*N*-Benzoyl-5-bromvinyluracil **85** (700 mg; 2.20 mmol); Cyclopentanol **46 α** (390 mg, 1.25 mmol) in wasserfreiem Acetonitril

(7.5 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: 1) Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2), 2) Abtrennung des Hydrazinderivates durch Chromatographie an SEPHADEX-LH-20 in Methanol.

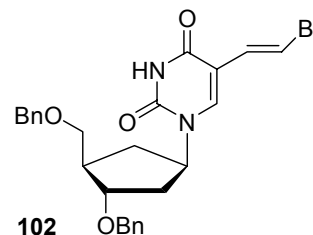
Ausbeute: 335 mg, (0.655 mmol, 52 %)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.57

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{26}H_{27}BrN_2O_4$ (M + H): 511.1232 und 513.1212

gefunden: 511.1249 und 513.1237



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.60 (s, 1H, NH); 8.03 (s, 1H, H-6); 7.45 – 7.38 (m, 10H, CH-arom.); 7.35 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-8); 6.93 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-7); 5.05 – 4.97 (m, 1H, H-1'); 4.63 – 4.54 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 3.59 (dd, 1H, J = 9.4 Hz, 7.0 Hz, H-5'a); 3.54 (dd, 1H, J = 9.4 Hz, 6.1 Hz, H-5'b); 2.54 – 2.38 (m, 1H, H-4'); 2.30 – 2.23 (m, 1H, H-6'a); 2.15 – 2.05 (m, 2H, H-2'a, H-2'b); 1.62 – 1.53 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 161.96 (C-4); 150.23 (C-2); 141.57 (C-6); 138.85, 138.32 (Cq-arom.); 130.27 (C-7); 128.63, 128.56, 128.21, 127.87, 127.77, 127.69 (CH-arom.); 109.98 (C-5); 106.59 (C-8); 79.87 (C-3'); 72.43, 71.86 (C-benzyl); 70.20 (C-5'); 54.64 (C-1'); 44.34 (C-4'); 36.01 (C-2'); 32.70 (C-6') ppm.

1-(3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5-fluoruracil **103**

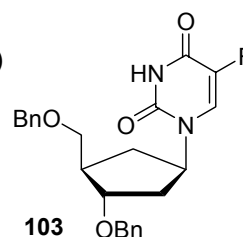
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (787 mg, 3.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (11 mL); DIAD (545 μL , 2.80 mmol); 3-*N*-Benzoyl-5-fluoruracil **84** (515 mg, 2.20 mmol); Cyclopentanol **46 α** (312 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2). Die *N*-1-/*O*-2-Regioisomere konnten auf dieser Stufe nicht voneinander getrennt werden.

Ausbeute: 182 mg, (0.429 mmol, 43 %, *N*-1/*O*-2-Isomerengemisch 1:1.2)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.52



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.32$ (bs, 1H, NH); 8.80 (bs, 1H, NH), 7.56 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-6); 7.38 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-6); 7.30 – 7.20 (m, 20H, CH-arom.); 5.38 – 5.33 (m, 1H, H-1'); 5.12 – 5.03 (m, 1H, H-1'); 4.48 – 4.36 (m, 8H, 4 x CH_2 -benzyl); 3.93 – 3.88 (m, 2H, 2 x H-3'); 3.51 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 3.8 Hz, H-5'a); 3.45 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 3.6 Hz, H-5'b); 3.43 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 6.3 Hz, H-5'a); 3.38 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 6.0 Hz, H-5'b); 2.39 – 2.29 (m, 4H, 2 x H-4', 2 x H-6'a); 2.17 – 2.02 (m, 3H, 2 x H-2'a, H-2'b); 1.81 (ddd, 1H, $J = 13.2$ Hz, 10.4 Hz, 6.0 Hz, H-2'b); 1.63 – 1.58 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.52$ (d, $J = 27$ Hz, C-4); 148.64 (C-2); 140.05 (d, $J = 230$ Hz, C-5);); 138.95, 138.06 (Cq-arom.); 128.79, 128.66, 128.34, 127.64, 127.24, 127.11 (CH-arom.); 125.25 (d, $J = 32$ Hz, C-6); 79.89 (C-3'); 72.88, 72.42 (C-benzyl); 70.53 (C-5'); 54.66 (C-1'); 43.97 (C-4'); 37.32 (C-2'); 32.38 (C-6') ppm.

1-(6'-Carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymidin (*carba-dT*) **25**

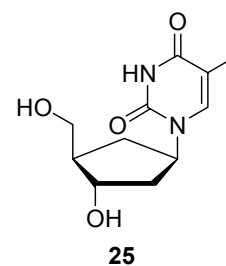
- Durchführung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13a**:

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxythymidin **45** (250 mg, 0.595 mmol) in abs. Dichlormethan (28 mL), BCl_3 (1M in CH_2Cl_2 , 7.2 mL) und Methanol (14 mL). Reinigung: Coevaporieren mit Methanol (3 x 10 mL), anschließend Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

Ausbeute: 130 mg, (0.541 mmol, 90 %)

farblose Watte

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen auf Seite 150.



- Durchführung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**:

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-6'-carba-2'-desoxythymidin **45** (2.40 g, 5.71 mmol) in Ethanol (100 mL) und Hydrierkatalysator (Pd/C, 250 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

Ausbeute: 1.25 g (5.20 mmol, 91 %)

farblose Watte

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen auf Seite 150.

1-(6'-Carba-2'-desoxy- α -D-erythro-pentofuranosyl)thymin (*carba*- α -dT) **91**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-*carba*- α -dT **87** (300 mg, 0.713 mmol) in Ethanol (5.0 mL) und Hydrierkatalysator (Pd/C, 50.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

Ausbeute: 140 mg (0.583 mmol, 82 %)

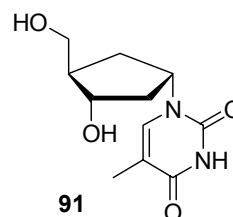
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.19

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{11}H_{16}N_2O_4$ (M + H): 241.1188

gefunden: 241.1185

$[\alpha]_D^{20} = +8.18^\circ$ (c = 0.44, H₂O)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.20 (bs, 1H, NH); 7.73 (q, 1H, J = 1.0 Hz, H-6); 4.99 (d, 1H, J = 4.1 Hz, 3'-OH); 4.87 (quin., 1H, J = 8.3 Hz, H-1'); 4.59 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, 5.1 Hz, 5'-OH); 3.95 – 3.90 (m, 1H, H-3'); 3.45 – 3.36 (m, 2H, 2 x H-5'); 2.24 (ddd, 1H, J = 13.3 Hz, 8.3 Hz, 5.9 Hz, H-2'a); 2.15 – 2.07 (m, 1H, H-4'); 1.90 – 1.83 (m, 2H, 2 x H-6'); 1.81 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7); 1,68 (ddd, 1H, J = 13.3 Hz, 7.9 Hz, 5.6 Hz, H-2'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.10 (C-4); 151.33 (C-2); 138.51 (C-6); 109.61 (C-5); 72.17 (C-3'); 62.33 (C-5'); 52.73 (C-1'); 49.36 (C-4'); 39.26 (C-2'); 32.64 (C-6'); 12.61 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407, 3048, 2934, 1682, 1475, 1396, 1274, 1076, 1040, 764, 581 cm⁻¹.

(1'S,2'R,3'S)-1-(3'-Hydroxy-2'-hydroxymethylcyclopentyl)thymin (*carba-iso*-dT) **92**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: (1'S,2'R,3'S)-1-[3'-Benzyloxy-2'-benzyloxymethylcyclopentyl]thymin **88** (200 mg, 0.476 mmol) in Ethanol (7.0 mL) und Hydrierkatalysator (Pd/C, 50.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

Ausbeute: 97.1 mg (0.404 mmol, 83 %)

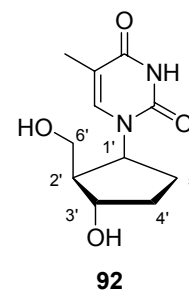
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.14

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{11}H_{16}N_2O_4$ (M + H): 241.1188

gefunden: 241.1181

$[\alpha]_D^{20} = -128.0^\circ$ (c = 0.25, H₂O)



¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.74 (q, 1H, J = 1.0 Hz, H-6); 4.98 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 8.7 Hz, H-6'); 4.17 (dd, 1H, J = 14.6 Hz, 6.7 Hz, H-3'); 3.56 (dd, 1H, J = 11.6 Hz, 5.3 Hz, H-5'a); 3.45 (dd, 1H, J = 11.6 Hz, 7.8 Hz, H-5'b); 2.36 – 2.25 (m, 2H, H-4', H-2'a); 2.24 – 2.18 (m, 1H, H-1'a); 2.04 – 1.97 (m, 1H, H-1'b); 1.87 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7); 1.65 – 1.57 (m, 1H, H-2'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): δ = 166.96 (C-4); 153.11 (C-2); 141.26 (C-6); 110.40 (C-5); 73.92 (C-3'); 59.65 (C-5'); 57.64 (C-6'); 50.43 (C-4'); 31.85 (C-2'), 26.77 (C-1'); 11.77 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414, 3036, 2953, 1685, 1475, 1401, 1369, 1273, 1047, 765, 590, 486 cm⁻¹.

(1'R,2'R,3'S)-1-(3'-Hydroxy-2'-hydroxymethylcyclopentyl)thymine (*carba-iso- α -dT*) **93**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: (1'R,2'R,3'S)-1-[3'-Benzyloxy-2'-benzyloxymethylcyclopentyl]thymine **89** (230 mg, 0.547 mmol) in Ethanol (10 mL) und Hydrierkatalysator (Pd/C, 60.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

Ausbeute: 110 mg (0.458 mmol, 84 %)

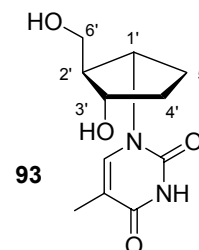
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.13

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{11}H_{16}N_2O_4$ (M + H): 241.1188

gefunden: 241.1189

$[\alpha]_D^{20} = +6.7^\circ$ (c = 0.88, H₂O)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.61$ (s, 1H, H-6); 4.68 (dd, 1H, $J = 17.2$ Hz, 8.5 Hz, H-6'); 4.10 (dd, 1H, $J = 10.8$ Hz, 5.4 Hz, H-3'); 3.64 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz, 5'- CH_2); 2.18 – 2.05 (m, 2H, H-4', 1'a); 2.04 – 1.94 (m, 2H, H-2'a, H-1'b); 1.90 (s, 3H, H-7); 1.88 – 1.80 (m, 1H, H-2'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, D_2O): $\delta = 166.82$ (C-4); 152.84 (C-2); 140.26 (C-6); 111.87 (C-5); 72.85 (C-3'); 60.89 (C-5'); 57.54 (C-6'); 54.09 (C-4'); 31.95 (C-2'); 27.99 (C-1'); 11.80 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422, 3052, 2951, 1685, 1578, 1474, 1396, 1307, 1271, 1072, 1046, 764, 590, 489, 420$ cm^{-1} .

1-(6'-Carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)uracil (*carba*-dU) **101**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-*carba*-dU **105** (150 mg, 0.369 mmol) in Ethanol (10 mL) und Hydrierkatalysator (Pd/C, 50.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

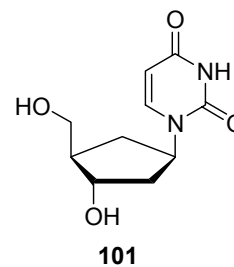
Ausbeute: 79.1 mg (0.350 mmol, 95 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.10

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (M + H): 227.1032

gefunden: 227.1032



$[\alpha]_D^{20} = +1.3^\circ$ (c = 0.37, H_2O) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +3.0^\circ$ (c = 2.12, Methanol) ²⁴³

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.64$ (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-6); 5.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5); 4.97 – 4.89 (m, 1H, H-1'); 4.18 – 4.12 (m, 1H, H-3'); 3.68 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, 5.7 Hz, H-5'a); 3.58 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, 6.6 Hz, H-5'b); 2.33 – 2.25 (m, 1H, H-6'a); 2.15 – 1.98 (m, 3H, H-2'a, H-2'b, H-4'); 1.51 (ddd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 10.3 Hz, 10.3 Hz, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, D_2O): $\delta = 166.81$ (C-4); 152.24 (C-2); 144.63 (C-6); 102.08 (C-5); 72.60 (C-3'); 63.19 (C-5'); 55.48 (C-1'); 48.38 (C-4'); 38.41 (C-2'); 32.57 (C-6') ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3376, 3047, 2918, 1682, 1560, 1465, 1372, 1351, 1319, 1265, 1225, 1206, 1177, 1064, 1043, 808, 758, 715, 633, 550 cm^{-1} .

**5-[(*E*)-Bromovinyl]-1-(6'-carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)uracil
(*carba*-BVdU) **95****

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13a**.

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-*carba*-BVdU **102** (250 mg, 0.489 mmol) in abs. Dichlormethan (28 mL), BCl_3 (1M in CH_2Cl_2 , 7.8 mL) und Methanol (14 mL). Reinigung: Coevaporieren mit Methanol (3 x 10 mL), anschließend Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

Ausbeute: 141 mg (0.426 mmol, 88 %)

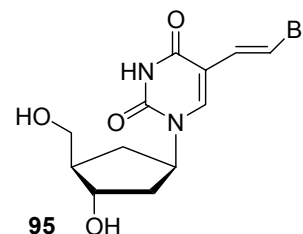
farblose Watte

R_f -Wert: (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.30

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (M + H): 331.0293 und 333.0273

gefunden: 331.0314 und 333.0310

$[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ (c = 0.53, Acetonitril/ H_2O 7:1 v/v) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ$ (c = 1.1, DMSO) ²⁴⁴



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.50 (bs, 1H, NH); 7.92 (s, 1H, H-6); 7.26 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-8); 6.90 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-7); 5.00 – 4.90 (m, 1H, H-1'); 4.72 (d, 1H, J = 4.6 Hz, 3'-OH); 4.60 (t, 1H, J = 5.2 Hz, 5'-OH); 4.01 – 3.95 (m, 1H, H-5'a); 3.43 – 3.38 (m, 1H, H-5'b); 2.13 – 2.06 (m, 1H, H-6'a); 1.97 – 1.87 (m, 2H, H-4', H-2'a); 1.83 – 1.76 (m, 1H, H-2'b); 1.42 – 1.35 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 164.68 (C-4); 151.02 (C-2); 141.70 (C-7); 130.36 (C-8); 109.23 (C-5); 106.48 (C-6); 71.56 (C-3'); 63.11 (C-5'); 54.35 (C-1'); 49.34 (C-4'); 38.35 (C-2'); 33.00 (C-6') ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414, 3057, 2935, 1693, 1596, 1469, 1370, 1292, 1107, 1043, 940, 801, 540 cm^{-1} .

1-(6'-Carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5-ioduracil (*carba*-IdU) **99**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13a**.

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-*carba*-IdU **104** (180 mg, 0.338 mmol) in abs. Dichlormethan (20 mL), BCl₃ (1M in CH₂Cl₂, 6.0 mL) und Methanol (10 mL). Reinigung: Coevaporieren mit Methanol (3 x 10 mL), anschließend Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %).

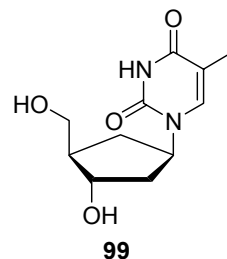
Ausbeute: 101 mg (0.287 mmol, 85 %)

farblose Watte

R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.24

HRMS-FAB: *m/z* berechnet für C₁₀H₁₃IN₂O₄ (M + H): 352.9998

gefunden: 352.9997



$[\alpha]_D^{20} = +10.2^\circ$ (c = 0.63, Methanol) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +6.9^\circ$ (c = 2.75, Methanol)²⁴³

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.59 (s, 1H, NH); 8.13 (s, 1H, H-6); 4.98 – 4.88 (m, 1H, H-1'); 4.70 (bs, 1H, 3'-OH); 4.60 (bs, 1H, 5'-OH); 4.00 – 3.94 (m, 1H, H-3'); 3.51 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, 5.5 Hz, H-5'a); 3.41 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, 6.6 Hz, H-5'b); 2.07 (ddd, 1H, *J* = 12.5 Hz, 7.7 Hz, 7.7 Hz, H-6'a); 1.98 (ddd, 1H, *J* = 12.8 Hz, 10.0 Hz, 6.8 Hz, H-2'a); 1.92 – 1.85 (m, 1H, H-4'); 1.77 (ddd, 1H, *J* = 12.8 Hz, 7.9 Hz, 3.5 Hz, H-2'b); 1.45 (ddd, 1H, *J* = 12.5 Hz, 10.2 Hz, 9.1 Hz, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.89 (C-6); 151.08 (C-2); 147.01 (C-6); 71.74 (C-3'); 63.02 (C-5'); 54.89 (C-1'); 49.28 (C-4'); 39.41 (C-2'); 32.71 (C-6') ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423, 3035, 2828, 1690, 1445, 1384, 1276, 1057, 742, 624, 434 cm⁻¹.

1-(6'-Carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5-fluoruracil (*carba*-FdU) **97**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: 3',5'-Di-*O*-benzyl-*carba*-FdU **103** (160 mg, 0.377 mmol) in Ethanol (10 mL), Hydrierkatalysator (Pd/C, 50.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %). Die *N*-1-/*O*-2-Regioisomere konnten auf dieser Stufe nicht voneinander getrennt werden.

Ausbeute: 83 mg, (0.34 mmol, 90 %, *N*-1-/*O*-2-Isomerengemisch 1:1.2)

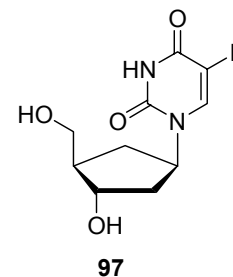
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.19

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{10}H_{14}FN_2O_4$ (M + H): 245.0938.

gefunden: 245.0953

^{19}F -NMR (470 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -163.40; -168.37$ ppm.



1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.70$ (bs, 1H, NH); 11.70 (bs, 1H, NH); 8.08 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-6); 7.83 (d, H1, $J = 3.8$ Hz, H-6); 5.34 – 5.26 (m, 1H, H-1'); 5.00 – 4.90 (m, 1H, H-1'); 4.70 (dd, 2H, $J = 4.6$ Hz, 4.6 Hz, 2 x 5'-OH); 4.60 (bs, 1H, 3'-OH); 4.50 (bs, 1H, 3'-OH), 3.99 – 3.90 (m, 2H, 2 x H-3'); 3.52 – 3.45 (m, 2H, 2 x H-5'a); 3.42 – 3.35 (m, 2H, 2 x H-5'b); 2.28 (ddd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 8.0 Hz, 7.8 Hz, H-6'a); 2.08 (ddd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 7.8 Hz, 7.8 Hz, H-6'a); 1.92 – 1.87 (m, 4H, 2 x H-2'a, H-2'b, H-4'); 1.85 – 1.80 (m, 1H, H-4'); 1.80 – 1.75 (m, 1H, H-2'b); 1.47 (ddd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 8.1 Hz, 5.3 Hz, H-6'b); 1.37 (ddd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 9.8 Hz, 9.4 Hz, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 157.29$ (d, $J = 26.0$ Hz, C-4); 153.80 (C-2); 150.00 (C-2); 146.59 (d, $J = 243.0$ Hz, C-5); 140.24 (d, $J = 230.0$ Hz, C-5); 127.10 (d, $J = 33.0$ Hz, C-6); 78.35 (C-1'); 71.76, 71.69 (C-3'); 63.13, 62.78 (C-5'); 54.41 (C-1'); 49.22, 48.86 (C-4'); 41.05, 40.30 (C-2'); 32.63, 32.57 (C-6') ppm.

8.7 Modifikationen an der 3'-Position von *carba-dT* 25

6'-Carba-2'-desoxy-5'-*O*-tritylthymidin 107

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**.

Ansatz: *carba*-2'-Desoxythymidin **25** (1.10 g, 4.58 mmol) in abs. Pyridin (30 mL) und Chlor-triphenylmethan (1.81 g, 6.49 mmol). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1).

Ausbeute: 1.87 g (3.88 mmol, 85 %)

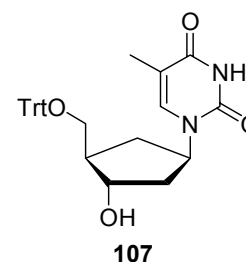
farbloser Schaum

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.65

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{30}H_{30}N_2O_4$ (M + H): 483.2283

gefunden: 483.2268

$[\alpha]_D^{20} = -4.8^\circ$ (c = 0.62, Acetonitril)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.20$ (bs, 1H, NH); 7.46 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 7.40 – 7.25 (m, 15H, CH-arom.); 4.98 – 4.90 (m, 1H, H-1'); 4.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 3'-OH); 3.98 – 3.92 (m, 1H, H-3'); 3.17 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 5.6 Hz, H-5'a); 2.96 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 7.4 Hz, H-5'b); 2.21 – 2.16 (m, 1H, H-6'a), 2.12 – 2.16 (m, 1H, H-4'); 1.93 (ddd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 9.0 Hz, 7.4 Hz, H-2'b); 1.73 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.44 – 1.36 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 164.09$ (C-4); 151.28 (C-2); 144.32 (Cq-arom.); 138.22 (C-6); 128.92, 128.26, 127.34 (CH-arom.); 109.48 (C-5); 86.17 (Cq-Trt.); 71.90 (C-3'); 65.46 (C-5'); 53.42 (C-1'); 47.40 (C-4'); 39.16 (C-2'); 33.70 (C-6'); 12.39 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433, 3956, 2925, 1686, 1473, 1448, 1274, 1069, 747, 705, 632$ cm^{-1} .

2,3'-Anhydro-6'-carba-2'-desoxy-5'-O-tritylthymidin 106

Zu einer Suspension von Triphenylphosphin (980 mg, 3.73 mmol) in abs. Acetonitril (15 mL) wurde bei 0 °C langsam DIAD (730 μL , 3.73 mmol) unter einer Stickstoffatmosphäre getropft und das Reaktionsgemisch für 0.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Diese Lösung wurde dann zu einer Lösung des 6'-Carba-2'-desoxy-5'-O-tritylthymidins **107** (900 mg, 1.87 mmol) in abs. Acetonitril (10 mL) bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre getropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand zur Reindarstellung an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 770 mg (1.66 mmol, 87 %)

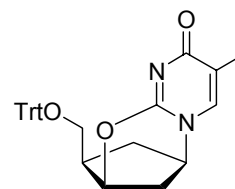
farbloser Schaum

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.31

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (M + H): 465.2178

gefunden: 465.2157

$[\alpha]_D^{20} = +26.6^\circ$ (c = 0.21, Acetonitril)



106

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.40$ – 7.25 (m, 16H, CH-arom., H-6); 5.17 – 5.14 (m, 1H, H-3'); 4.39 – 4.35 (m, 1H, H-1'); 3.18 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, 9.0 Hz, H-5'a); 2.98 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, 6.5 Hz, H-5'b); 2.59 – 2.51 (m, 1H, H-4'); 2.26 – 2.21 (m, 1H, H-2'a); 2.16 – 2.06

(m, 2H, H-2'b, H-6'a); 1.74 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.50 (ddd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 4.9 Hz, 2.5 Hz, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 171.27$ (C-4); 153.90 (C-2); 144.03 (Cq-arom.); 137.92 (C-6); 128.62, 128.24, 127.30 (CH-arom.); 116.82 (C-5); 86.54 (Cq-Trt.); 80.72 (C-3'); 62.48 (C-5'); 60.55 (C-1'); 43.54 (C-4'); 35.55 (C-2'); 33.28 (C-6'); 13.54 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432, 3057, 2922, 1659, 1626, 1514, 1476, 1448, 1314, 1267, 1208, 1138, 1070, 1032, 966, 873, 766, 706, 632$ cm^{-1} .

3'-Azido-6'-carba-2',3'-dideoxy-5'-O-tritylthymidin 108

Das 2,3'-Anhydronucleosid **106** (300 mg, 0.646 mmol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in abs. DMF (3.0 mL) gelöst, mit Natriumazid (420 mg, 6.46 mmol) versetzt und 12 Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das DMF unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und hiernach unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (2:1) als Eluent aufgereinigt.

Ausbeute: 260 mg (0.512 mmol, 79 %)

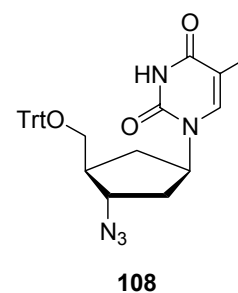
farbloser Schaum

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.43

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ (M + H): 508.2349

gefunden: 508.2361

$[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ$ (c = 0.58, CHCl_3)



^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.80 - 9.40$ (bm, 1H, NH); 7.55 – 7.48 (m, 6H, CH-arom.); 7.20 – 7.12 (m, 6H, CH-arom.); 7.09 – 7.02 (m, 3H, CH-arom.); 6.02 (s, 1H, H-6); 4.42 – 4.33 (m, 1H, H-1'); 3.61 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 6.7 Hz, H-3'); 3.14 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 5.3 Hz, H-5'a); 3.07 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, 5.3 Hz, H-5'b); 1.83 – 1.76 (m, 1H, H-4'); 1.69 (s, 3H, H-7); 1.68 – 1.65 (m, 1H, H-6'a); 1.58 – 1.50 (m, 2H, 2 x H-2'); 1.33 (ddd, 1H, $J = 12.7$ Hz, 10.3 Hz, 10.3 Hz, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): δ = 162.24 (C-4); 149.37 (C-2); 143.03 (Cq-arom.); 135.57 (C-6); 127.61, 126.93, 126.83 (CH-arom.); 109.21 (C-5); 85.82 (Cq-Trt.); 62.47 (C-5'); 60.89 (C-3'); 53.97 (C-1'); 43.87 (C-4'); 34.33 (C-2'); 31.32 (C-6'); 12.81 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3177, 3056, 2924, 2102 ($-\text{N}_3$), 1685, 1469, 1448, 1366, 1265, 1067, 1031, 898, 764, 704, 632 cm^{-1} .

3'-Azido-6'-carba-2',3'-dideoxythymidin (*carba*-AZT) **33**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14c**.

Ansatz: 3'-Azido-6'-carba-2',3'-dideoxy-5'-*O*-tritylthymidin **108** (250 mg, 0.493 mmol) in Dichlormethan/Methanol (7:3 v/v, 10 mL) und Trifluoressigsäure (TFA, 100 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %). Das Produkt wurde in Acetonitril/Wasser 1:1 gelöst und lyophilisiert.

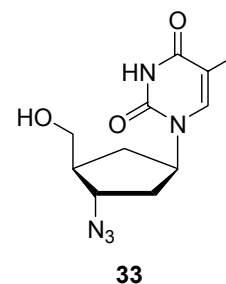
Ausbeute: 105 mg (0.396 mmol, 81 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.39

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ (M + H): 266.1253

gefunden: 266.1275



$[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$ (c = 0.61, Acetonitril) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +16.0^\circ$ (c = 0.98, Aceton) ¹¹⁰

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.98 (bs, 1H, NH); 7.10 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 4.90 – 4.80 (m, 1H, H-1'); 3.84 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 4.5 Hz, H-5'a); 3.75 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 4.8 Hz, H-5'b); 2.33 – 2.22 (m, 2H, H-2'a, H-6'a); 2.21 – 2.08 (m, 2H, H-2'b, H-4'); 1.93 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7); 1.88 – 1.80 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.12 (C-4); 151.28 (C-2); 138.41 (C-6); 111.67 (C-5); 63.50 (C-5'); 62.73 (C-3'); 56.66 (C-1'); 46.80 (C-4'); 36.80 (C-2'); 31.95 (C-6'); 12.94 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430, 3040, 2104 ($-\text{N}_3$), 1686, 1473, 1371, 1268, 1129, 1054, 782, 569, 419 cm^{-1} .

1-(6'-Carba-2'-desoxy-5'-O-trityl- β -D-threo-pentofuranosyl)thymidin 112

2,3'-Anhydro-6'-carba-2'-desoxy-5'-O-tritylthymidin **106** (400 mg, 0.861 mmol) wurde in Ethanol (10 mL) gelöst, mit Natriumhydroxidlösung (1 M, 5.0 mL) sowie Wasser (8.0 mL) versetzt und vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Lösung im Vakuum auf ca. 10 mL konzentriert, dann auf 0 °C gekühlt und mit 2 M Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der amorphe, farblose Niederschlag wurde in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und die wässrige Phase erneut mit Dichlormethan gewaschen (3 x 10 mL). Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren vom Trockenmittel unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde am Chromatotron aufgereinigt (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

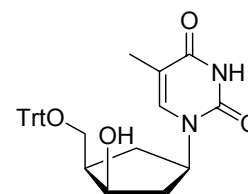
Ausbeute: 395 mg (0.819 mmol, 95 %)

farbloser Schaum

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.62

MS-FAB: m/z berechnet für $C_{30}H_{30}N_2O_4$ (M + H): 483.2

gefunden: 483.2



112

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.22 (bs, 1H, NH); 7.68 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.45 – 7.30 (m, 15H, CH-arom.); 5.11 – 5.06 (m, 1H, H-1'); 5.05 (d, 1H, J = 4.0 Hz, 3'-OH); 4.21 – 4.17 (m, 1H, H-3'); 3.29 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 6.2 Hz, H-5'a); 3.06 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 7.1 Hz, H-5'b); 2.38 (ddd, 1H, J = 14.9 Hz, 10.9 Hz, 4.7 Hz, H-2'a); 2.22 – 2.12 (m, 2H, H-4', H-6'a); 1.78 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7); 1.57 (ddd, 1H, J = 14.7 Hz, 4.7 Hz, 0.8 Hz, H-2'b); 1.50 – 1.45 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 164.07 (C-4); 151.41 (C-2); 144.45 (Cq-arom.); 138.50 (C-6); 128.64, 128.20, 127.27 (CH-arom.); 109.77 (C-5); 86.13 (Cq-Trt); 70.52 (C-3'); 63.18 (C-5'); 52.90 (C-1'); 45.20 (C-4'); 41.00 (C-2'); 34.07 (C-6'); 12.72 (C-7) ppm.

6'-Carba-2',3'-didesoxy-3'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)thio-5'-O-tritylthymidin 122

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (37.0 mg, 0.771 mmol, 50 % in Öl) in abs. DMF (2.0 mL) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre langsam eine Lösung aus 2-(Trimethylsilyl)ethanthiol **121** (112 μL , 0.700 mmol) in abs. DMF (2.0 mL) getropft. Die klare Lösung wurde

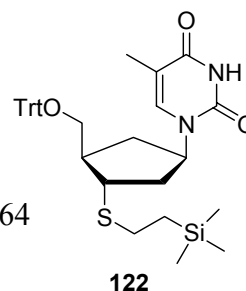
15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss daran mit dem 2,3'-Anhydronucleosid **106** (300 mg, 0.646 mmol) versetzt und hierauf zwei Stunden auf 90 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das DMF unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser (20 mL) gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (2:1) als Eluent aufgereinigt.

Ausbeute: 310 mg (0.518 mmol, 80 %)

farbloser Schaum

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.61

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{35}H_{42}N_2O_3SSi$ (M + H): 599.2764
gefunden: 599.2758



$[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ (c = 0.59, Acetonitril)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 9.19$ (s, 1H, NH); 7.59 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz, CH-arom.); 7.22 – 7.17 (m, 6H, CH-arom.); 7.10 – 7.06 (m, 3H, CH-arom.); 6.25 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 4.80 – 4.70 (m, 1H, H-1'); 3.40 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 4.8 Hz, H-5'a); 3.28 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 6.3 Hz, H-5'b); 3.10 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 7.8 Hz, 5.9 Hz, H-3'); 2.54 – 2.50 (m, 1H, S- CH_2 -); 2.09 – 2.03 (m, 1H, H-4'); 2.02 – 1.97 (m, 1H, H-6'a); 1.94 – 1.88 (m, 2H, H-2'a, H-2'b); 1.73 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.53 (ddd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 10.2 Hz, 10.2 Hz, H-6'b); 0.90 – 0.85 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Si}$); 0.00 (s, 9H, Si- $(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 164.54$ (C-4); 152.54 (C-2); 146.34 (Cq-arom.); 138.59 (C-6); 130.82, 129.94, 129.34 (CH-arom.); 112.12 (C-5); 84.56 (Cq-Trt.); 66.90 (C-5'); 57.77 (C-1'); 47.38 (C-4'); 45.81 (C-3'); 40.04 (C-2'); 36.21 (C-6'); 29.18 (S- CH_2 -); 19.18 (CH $_2$ -Si); 14.35 (C-7); 0.00 (Si- $(\text{CH}_3)_3$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3175, 3056, 2954, 1685, 1468, 1448, 1266, 1071, 859, 738, 707$ cm^{-1} .

6'-Carba-2',3'-dideoxy-3'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)thiothymidin 123

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14d**.

Ansatz: 6'-Carba-2',3'-dideoxy-3'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)thio-5'-*O*-tritylthymidin **122** (200 mg, 0.334 mmol) in Diethylether (2.0 mL) und Ameisensäure (1.0 mL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 5 %).

Ausbeute: 68.9 mg (0.193 mmol, 59 %)

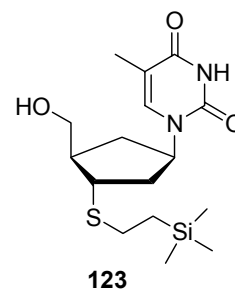
farbloser Schaum

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.17

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{16}H_{28}N_2O_3SSi$ (M + H): 357.1668

gefunden: 357.1667

$[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ (c = 0.18, Acetonitril)



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.18$ (bs, 1H, NH); 7.09 (q, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-6); 5.00 – 4.91 (m, 1H, H-1'); 3.80 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz, 4.2 Hz, H-5'a); 3.75 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz, 5.0 Hz, H-5'b); 3.20 (ddd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 8.1 Hz, 5.8 Hz, H-3'); 2.59 – 2.55 (m, 2H, S- CH_2); 2.29 – 2.21 (m, 2H, H-2'a, H-6'a); 2.10 – 2.14 (m, 1H, H-2'b); 2.10 – 2.02 (m, 1H, H-4'); 1.91 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.75 (ddd, 1H, $J = 12.6$ Hz, 10.0 Hz, 10.0 Hz, H-6'b); 0.89 – 0.78 (m, 2H, CH_2 -Si); 0.00 (s, 9H, Si- $(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 164.34$ (C-4); 152.03 (C-2); 139.31 (C-6); 65.88 (C-5'); 57.75 (C-1'); 48.20 (C-4'); 45.63 (C-3'); 40.58 (C-2'); 34.92 (C-6'); 29.16 (S- CH_2); 19.07 (CH_2 -Si); 14.31 (C-7); 0.00 (Si- $(CH_3)_3$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440, 1647, 1467, 1421, 1247, 1047, 593$ cm^{-1} .

6'-Carba-2',3'-dideoxy-3'-thiocyanatothymidin 34

Zu einer Lösung des 6'-Carba-2',3'-dideoxy-3'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)thiothymidins **123** (60.0 mg, 0.168 mmol) in Methanol (1.5 mL) wurde in einer Portion Cyanogenbromid (178 mg, 1.70 mmol) gegeben und die Reaktionslösung daraufhin 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz mit wässriger Natriumdihydrogenphosphatlösung (0.1 M, 4.0 mL) versetzt und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und die wässrige

Phase dreimal mit Dichlormethan (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 36.2 mg (0.129 mmol, 75 %)

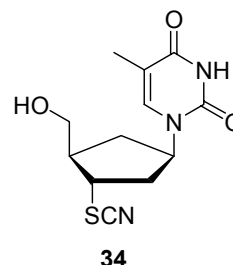
farbloser Schaum

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.43

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{12}H_{15}N_3O_3S$ (M + H): 282.0912

gefunden: 282.0890

$[\alpha]_D^{20} = +25.0^\circ$ (c = 0.52, Acetonitril)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.90$ (bs, 1H, NH); 7.03 (q, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-6); 4.78 – 4.69 (m, 1H, H-1'); 3.86 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, 4.0 Hz, H-5'a); 3.81 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-3'); 3.76 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, 3.6 Hz, H-5'b); 2.52 (ddd, 1H, $J = 14.5$ Hz, 8.1 Hz, 6.6 Hz, H-2'a); 2.32 (ddd, 1H, $J = 14.5$ Hz, 9.3 Hz, 7.3 Hz, H-2'b); 2.28 – 2.17 (m, 2H, H-4', H-6'a); 2.07 (ddd, 1H, $J = 11.7$ Hz, 9.3 Hz, 9.3 Hz, H-6'b); 1.87 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.21$ (C-4); 151.10 (C-2); 139.00 (C-6); 111.80 (C-5); 111.43 (S-CN); 61.84 (C-5'); 57.72 (C-1'); 47.79 (C-4'); 46.44 (C-3'); 38.78 (C-2'); 32.70 (C-6'); 12.90 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 3046, 2928, 2151$ (SCN); 1686, 1473, 1384, 1272, 1222, 1129, 1050, 782, 590 cm^{-1} .

6'-Carba-2'-desoxy-3'-O-phenoxythiocarbonyl-5'-O-tritylthymidin **124**

6'-Carba-2'-desoxy-5'-O-tritylthymidin **107** (1.80 g, 3.73 mmol) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C in abs. Dichlormethan (10 mL) gelöst, mit wasserfreiem Pyridin (1.5 mL) versetzt und bei dieser Temperatur Phenoxythiocarbonylchlorid (PTC-Cl, 1.3 g, 1.0 mL, 7.4 mmol) innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Die Lösung wurde eine Stunde bei 0°C gerührt, danach weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum abkondensiert und der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser (50 mL) gewaschen, anschließend wurden die

vereinigten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Essigester/Petrolether 2:1).

Ausbeute: 2.17 g (3.51 mmol, 95 %)

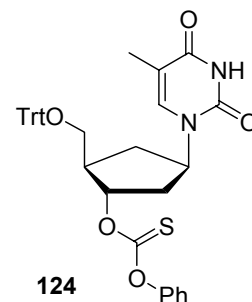
farbloser Schaum

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.36

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{37}H_{34}N_2O_5S$ (M + H): 619.2267

gefunden: 619.2299

$[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ ($c = 0.57$, $CHCl_3$)



1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.42 - 9.30$ (bs, 1H, NH); 7.55 – 7.50 (m, 6H, CH-arom.); 7.18 – 7.10 (m, 6H, CH-arom.); 7.08 – 7.00 (m, 8H, CH-arom.); 6.19 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.68 (ddd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 4.3 Hz, 3.9 Hz, H-3'); 4.86 – 4.76 (m, 1H, H-1'); 3.32 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 5.3 Hz, H-5'a); 3.15 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, 5.8 Hz, H-5'b); 2.37 – 2.29 (m, 1H, H-4'); 2.00 – 1.90 (m, 2H, 2 x H-2'); 1.78 – 1.70 (m, 1H, H-6'); 1.66 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.29 – 1.25 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 195.29$ (C=S); 164.24 (C-4); 157.34 (Cq-Phenol) 151.17 (C-2); 144.67 (Cq-arom.); 136.35 (C-6); 130.06, 129.38, 128.07, 127.89, 127.67, 122.62 (CH-arom.); 109.37 (C-5); 86.11 (C-3'); 84.88 (Cq-Trt.); 64.78 (C-5'); 55.07 (C-1'); 44.51 (C-4'); 36.73 (C-2'); 32.48 (C-6'); 12.90 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435, 3057, 2926, 1686, 1489, 1448, 1369, 1277, 1203, 1070, 1003, 899, 766, 705, 632$ cm^{-1} .

3'-Allyl-6'-carba-2',3'-dideoxy- 5'-O-tritylthymidin **126**

6'-Carba-2'-desoxy-3'-O-phenoxythiocarbonyl-5'-O-tritylthymidin **124** (2.10 g, 3.39 mmol) wurde in absolutem Toluol (15 mL) gelöst und mit Allyltri-*n*-butylstannan **125** (5.60 g, 17.0 mmol) sowie α, α' -Azobutyronitril (AIBN, 180 mg, 1.10 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde wiederholt entgast und 24 Stunden auf 80 °C erhitzt. Es wurde weiteres AIBN (180 mg, 1.10 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung weitere 48 Stunden

auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Essigester/Petrolether 3:2) gereinigt. Als Nebenprodukt wurde 6'-Carba-2',3'-dideoxy-5'-*O*-tritylthymidin **127** isoliert.

Ausbeute: 1.10 g (2.17 mmol, 64 %)

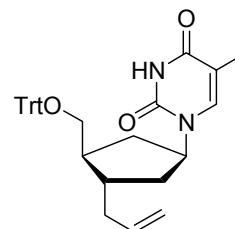
farbloser Schaum

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.45

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{33}H_{34}N_2O_3$ (M + H): 507.2648

gefunden: 507.2650

$[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$ (c = 0.97, Acetonitril)



126

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.90$ (bs, 1H, NH); 7.65 – 7.60 (m, 6H, CH-arom.); 7.25 – 7.15 (m, 9H, CH-arom.); 6.45 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.69 – 5.59 (m, 1H, CH=CH₂); 5.05 – 5.00 (m, 2H, CH=CH₂); 4.99 – 4.90 (m, 1H, H-1'); 3.28 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 5.0 Hz, H-5'a); 3.08 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 6.6 Hz, H-5'b); 2.14 – 2.02 (m, 2H, CH₂-CH=); 1.82 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.78 – 1.70 (m, 2H, H-4', H-6'a); 1.69 – 1.62 (m, 2H, H-3', H-2'a); 1.45 – 1.32 (m, 2H, H-2'b, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 164.35$ (C-4); 151.89 (C-2); 145.00 (Cq-arom.); 137.27 (C-6); 136.19 (CH=CH₂); 127.96, 127.63, 127.51 (CH-arom.); 116.46 (CH=CH₂); 111.00 (C-5); 84.85 (Cq-Trt.); 66.14 (C-5'); 54.40 (C-1'); 44.39 (C-4'); 39.87 (CH₂-CH=); 39.66 (C-3'); 36.46 (C-2'); 36.15 (C-6'); 13.03 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433, 3177, 3057, 2922, 1685, 1489, 1469, 1448, 1268, 1070, 763, 747, 706, 632$ cm⁻¹.

6'-Carba-2',3'-dideoxy-5'-*O*-tritylthymidin **127**

Ausbeute: 294 mg (0.631 mmol, 19 %)

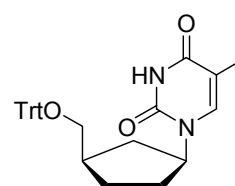
farbloser Schaum

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.36

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{30}H_{30}N_2O_3$ (M + H): 467.2335

gefunden: 467.2333

$[\alpha]_D^{20} = -130.1^\circ$ (c = 0.95, CHCl₃)



127

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 9.95 - 9.85$ (m, 1H, NH); 7.55 – 7.50 (m, 6H, CH-arom.); 7.20 – 7.10 (m, 6H, CH-arom.); 7.06 – 7.00 (m, 3H, CH-arom.); 6.26 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 4.80 – 4.70 (m, 1H, H-1'); 3.03 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 6.0 Hz, H-5'a); 2.97 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 6.6 Hz, H-5'b); 1.94 – 1.80 (m, 2H, H-4', H-6'a); 1.68 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.60 – 1.52 (m, 1H, H-2'a); 1.44 – 1.35 (m, 1H, H-3'a); 1.33 – 1.20 (m, 2H, H-2'b, H-3'b); 1.00 – 0.90 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 164.34$ (C-4); 151.98 (C-2); 145.05 (Cq-arom.); 136.13 (C-6); 128.06, 127.94, 127.61 (CH-arom.); 110.98 (C-5); 84.55 (Cq-Trt.); 67.64 (C-5'); 56.03 (C-1'); 38.32 (C-4'); 35.45 (C-2'); 29.90 (C-6'); 27.38 (C-3'); 12.99 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438, 3057, 2954, 2923, 1684, 1472, 1448, 1384, 1269, 1071, 764, 706$ cm^{-1} .

3'-Allyl-6'-carba-2',3'-dideoxythymidin (*carba*-3'-Allyl-dT) **35**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14c**.

Ansatz: 3'-Allyl-6'-carba-2',3'-dideoxy-5'-*O*-tritylthymidin **126** (180 mg, 0.355 mmol) in Dichlormethan/Methanol (7:3, 10 mL), Trifluoressigsäure (TFA, 100 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %). Das Produkt wurde in Wasser/Acetonitril 1:1 gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 65.0 mg (0.246 mmol, 69 %)

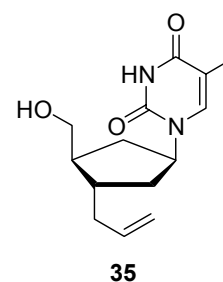
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.41

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M + H): 265.1552

gefunden: 265.1548

$[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$ (c = 0.42, Acetonitril)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.85$ (bs, 1H, NH); 7.15 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.81 – 5.70 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.09 – 5.00 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.95 – 4.88 (m, 1H, H-1'); 3.78 – 3.63 (m, 2H, 5'- CH_2); 2.33 – 2.20 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$, H-6'a); 2.09 – 1.99 (m, 2H, H-3', H-2'a); 1.92 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.88 – 1.80 (m, 2H, H-4', H-2'b); 1.70 – 1.60 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.03 (C-4); 152.31 (C-2); 137.50 (C-6); 136.90 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 117.02 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 111.09 (C-5); 64.88 (C-5'); 55.10 (C-1'); 45.98 (C-4'); 39.72 (C-2'); 39.10 (C-3'); 36.75 ($\text{CH}_2\text{-CH=}$); 35.25 (C-6'); 13.01 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433, 3061, 2924, 1682, 1473, 1695, 1269, 1219, 1045, 912, 591, 486 cm^{-1} .

6'-Carba-2',3'-didesoxythymidin (*carba-ddT*) **128**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14c**.

Ansatz: 6'-Carba-2',3'-didesoxy-5'-*O*-tritylthymidin **127** (300 mg, 0.643 mmol) in Dichlormethan/Methanol (7:3, 10 mL), Trifluoressigsäure (TFA, 200 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %). Das Produkt wurde in Acetonitril/Wasser 1:1 gelöst und lyophilisiert.

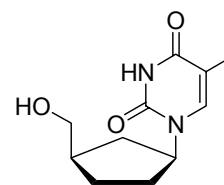
Ausbeute: 132 mg (0.589 mmol, 92 %)

farblose Watte

R_F -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.29

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (M + H): 225.1239

gefunden: 225.1239



128

$[\alpha]_D^{20} = -9.5^\circ$ (c = 0.72, Acetonitril) Lit.: -13° (c=1.0, Ethanol)²⁴⁵

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.75 (bs, 1H, NH); 7.11 (q, 1H, J = 1.0 Hz, H-6); 4.95 – 4.85 (m, 1H, H-1'); 3.67 (d, 2H, J = 5.0 Hz, 5'- CH_2); 2.31 – 2.16 (m, 2H, H-4', H-6'a); 2.14 – 2.05 (m, 1H, H-2'a); 1.93 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7); 1.89 – 1.81 (m, 1H, H-3'a); 1.77 – 1.61 (m, 2H, H-2'b, H-3'b); 1.55 – 1.45 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.33 (C-4); 152.23 (C-2); 137.29 (C-6); 111.38 (C-5); 66.60 (C-5'); 56.76 (C-1'); 39.95 (C-4'); 34.50 (C-2'); 30.59 (C-2'); 26.92 (C-3'); 13.03 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3468, 3161, 3031, 2953, 1684, 1473, 1421, 1398, 1375, 1270, 1126, 1056, 1015, 593, 425 cm^{-1}

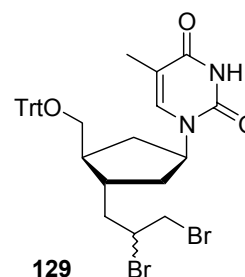
6'-Carba-3'-(2,3-dibrompropyl)-2'3'-dideoxy-5'-O-tritylthymidin 129

3'-Allyl-6'-carba-2',3'-dideoxy-5'-O-tritylthymidin **126** (400 mg, 0.790 mmol) wurde in Tetrachlormethan (5.0 mL) gelöst und unter Lichtausschluss auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde das Brom (126 mg, 0.788 mmol), gelöst in Tetrachlormethan (1.0 mL), innerhalb von 45 Minuten in die Reaktionslösung getropft. Die Lösung wurde weitere 30 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend die flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wurde am Chromatotron gereinigt (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 bis 10 %).

Ausbeute: 310 mg (0.465 mmol, 59 %)

farbloser Schaum

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.43



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (bs, 2H, 2 x NH); 7.45 – 7.40 (m, 12 H, CH-arom.); 7.35 – 7.28 (m, 12H, CH-arom.); 7.25 – 20 (m, 6H, CH-arom.); 7.06 (q, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-6); 7.01 (q, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-6); 5.06 – 4.94 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.05 (dddd, 1H, $J = 10.7$ Hz, 9.9 Hz, 4.0 Hz, 3.0 Hz, CHBr); 4.98 (dddd, 1H, $J = 9.5$ Hz, 9.5 Hz, 4.0 Hz, 3.3 Hz, CHBr); 3.85 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz, 4.0 Hz, CHHBr); 3.75 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz, 4.0 Hz, CHHBr); 3.54 (dd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 9.6 Hz, CHHBr); 3.52 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, 9.6 Hz, CHHBr); 3.23 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, 5.0 Hz, H-5'a); 3.21 – 3.16 (m, 3H, H-5'b, 5'-CH₂); 2.50 – 2.40 (m, 1H, H-3'); 2.37 – 2.28 (m, 5H, H-3', 2 x CH₂-CHBr-); 2.05 – 1.95 (m, 4H, 2 x H-2'a, 2 x H-6'a); 1.91 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.88 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.87 – 1.84 (m, 2H, 2 x H-4'); 1.80 – 1.70 (m, 2H, 2 x H-2'b); 1.65 – 1.58 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.71$ (C-6); 151.25 (C-2); 144.34 (Cq-arom.); 144.30 (Cq-arom.); 136.83 (C-6); 136.72 (C-6); 129.12, 129.08, 128.32, 128.30, 127.58, 127.52 (CH-arom.); 84.26 (Cq-Trt.); 65.92 (C-5'); 64.53 (C-5'); 54.73 (C-1'); 54.29 (C-1'); 52.27 (CHBr); 51.70 (CHBr); 45.25 (C-4'); 44.92 (C-4'); 43.14 (CH₂-CHBr); 38.39 (C-3'); 37.99 (CH₂Br); 37.04 (CH₂Br); 36.96 (C-2') 36.28 (C-2'); 36.25 (C-6'); 36.09 (C-6'); 13.14 (C-7); 13.06 (C-7) ppm.

6'-Carba-3'-(2,3-dibrompropyl)-2'3'-dideoxythymidin 130

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14c**.

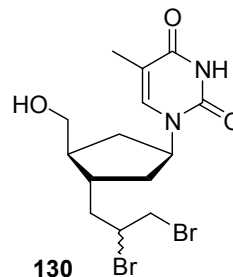
Ansatz: 6'-Carba-3'-(2,3-dibrompropyl)-2'3'-dideoxy-5'-*O*-tritylthymidin **129** (300 mg, 0.450 mmol) in Dichlormethan/Methanol (7:3, 10 mL) und Trifluoressigsäure (TFA, 200 μ L).

Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 15 %).

Ausbeute: 170 mg (0.401 mmol, 89 %)

farbloser Schaum

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.33



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.45 (bs, 2H, 2 x NH); 7.17 – 7.14 (m, 2H, 2 x H-6); 5.05 – 4.88 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.23 (dddd, 1H, J = 9.3 Hz, 9.3 Hz, 4.0 Hz, 4.0 Hz, CHBr); 4.06 (dddd, 1H, J = 10.5 Hz, 9.7 Hz, 4.1 Hz, 2.8 Hz, CHBr); 3.86 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 4.1 Hz, CHHBr); 3.85 (dd, 1H, J = 10.4 Hz, 4.3 Hz, CHHBr); 3.77 – 3.67 (m, 4H, 2 x 5'- CH_2); 3.61 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 3.2 Hz, CHHBr); 3.59 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, 4.0 Hz, CHHBr); 2.40 – 2.30 (m, 3H, CH_2 -CHBr, H-3'); 2.28 – 2.15 (m, 4H, H-3', CH_2 -CHBr, H-2'a); 2.12 – 2.00 (m, 3H, H-2'a, 2 x H-6'a); 1.91 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7); 1.90 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-7); 1.88 – 1.75 (m, 4H, 2 x H-4', 2 x H-2'b); 1.73 – 1.60 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.28 (C-4); 164.27 (C-4); 151.65 (C-2); 137.55 (C-6); 137.32 (C-6); 111.66 (C-5); 111.53 (C-5); 63.97 (C-5'); 62.11 (C-5'); 55.45 (C-1'); 54.92 (C-1'); 52.32 (CHBr); 51.90 (CHBr); 46.71 (C-4'); 46.22 (C-4'); 43.08 (CH_2 -CHBr); 42.05 (CH_2 -CHBr); 38.37 (C-3'); 37.98 (CH_2 Br); 37.63 (C-3'); 36.99 (CH_2 Br); 36.34 (C-2'); 35.29 (C-2'); 34.81 (C-6'); 33.60 (C-6'); 13.08 (C-7); 13.05 (C-7) ppm.

6'-Carba-2',3'-dideoxy-3'-propargylthymidin (carba-3'-Propargyl-dT) 36

6'-Carba-3'-(2,3-dibrompropyl)-2',3'-dideoxythymidin **130** (165 mg, 0.389 mmol) wurde in Ethanol (5.0 mL) gelöst, mit Kaliumhydroxid (435 mg, 7.75 mmol) in Wasser (10 mL) versetzt und 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Lösung im Vakuum auf die Hälfte konzentriert und mit 2 M Salzsäure neutralisiert, worauf ein farbloser Niederschlag entstand. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der resultierende Rückstand wurde am Chromatotron gereinigt (Dichlormethan mit Methanolgradient von 0 bis 10 %). Das Produkt wurde in Acetonitril/Wasser 1:1 gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 63.0 mg (0.240 mmol, 62 %)

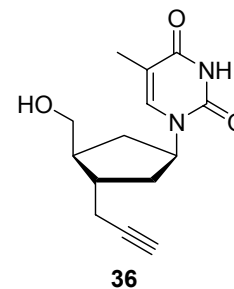
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.27

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{14}H_{18}N_2O_3$ (M + H): 263.1396

gefunden: 263.1408

$[\alpha]_D^{20} = +4.7^\circ$ (c = 0.45, Acetonitril)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.35 (bs, 1H, NH); 7.12 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 5.03 – 4.94 (m, 1H, H-1'); 3.76 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-5'a); 3.74 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-5'b); 2.37 (ddd, 1H, J = 16.6 Hz, 6.0 Hz, 2.5 Hz, CHH-C); 2.30 (ddd, 1H, J = 16.6 Hz, 6.0 Hz, 2.5 Hz, CHH-C); 2.26 – 2.20 (m, 2H, H-3', H-6'a); 2.10 – 2.00 (m, 2H, H-4', H-2'a); 1.99 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 2.5 Hz, CH-alkin); 1.98 – 1.93 (m, 1H, H-2'b); 1.93 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7); 1.73 – 1.63 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.35 (C-4); 151.26 (C-2); 137.35 (C-6); 111.45 (C-5); 82.68 (Cq-alkin); 70.24 (CH-alkin); 64.55 (C-5'); 55.06 (C-1'); 45.43 (C-4'); 38.67 (C-3'); 36.66 (C-2'); 35.25 (C-6'); 23.72 (CH₂-C); 13.03 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434, 3302, 3041, 2926, 1685, 1473, 1430, 1396, 1371, 1271, 1128, 1039, 632, 589, 489, 420 cm^{-1} .

8.8 Synthese carbocyclischer 3'-*epi*-Nucleosidanaloga

(1*R*,2*R*)-2-Benzylloxymethylcyclopent-3-enol **134**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 9**.

Ansatz: Triphenylphosphin (1.93 g, 7.36 mmol), Benzoesäure (890 mg, 7.29 mmol), Cyclopentenol **32** (1.00 g, 4.90 mmol) in abs. Diethylether (60 mL); DIAD (1.4 mL, 7.3 mmol) und 1 % NaOH in Methanol (40 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:2).

Ausbeute: 800 mg (3.92 mmol, 80 %)

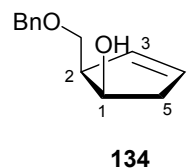
hellgelbes Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1):

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{13}H_{16}O_2$ (M + H): 205.1229

gefunden: 205.1224

$[\alpha]_D^{20} = +44.6^\circ$ (c = 0.68, $CHCl_3$) Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ (c=0.02, $CHCl_3$)¹³⁵



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.40 - 7.33$ (m, 5H, CH -arom.); 5.71 (ddd, 1H, $J = 6.0$ Hz, 4.7 Hz, 2.4 Hz, H-3); 5.56 (ddd, 1H, $J = 6.0$ Hz, 4.2 Hz, 1.9 Hz, H-4); 4.54 – 4.49 (m, 1H, H-1); 4.46 (s, 2H, CH_2 -benzyl); 3.64 – 3.59 (m, 2H, O- CH_2); 2.94 – 2.86 (m, 1H, H-2); 2.62 – 2.55 (m, 1H, H-5a); 2.32 – 2.25 (m, 1H, H-5b), 2.11 (bs, 1H, 1-OH) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 138.72$ (C_q -arom.); 130.71 (C-3); 129.72 (C-4); 128.94, 128.23, 127.49 (CH -arom.); 73.34 (C-1); 69.63 (CH_2 -benzyl); 65.75 (O- CH_2); 50.12 (C-2); 42.45 (C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3431, 3060, 2915, 2859, 1453, 1362, 1206, 1175, 1088, 736, 697, 606$ cm^{-1} .

(1R,2R)-1-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopent-3-en 135

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**.

Ansatz: Cyclopentenol **134** (1.25 g, 6.12 mmol), Natriumhydrid (350 mg, 7.29 mmol, 50 % in Öl) in abs. THF (25 mL), Benzylbromid (1.36 g, 7.95 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 40.0 mg). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 10:1).

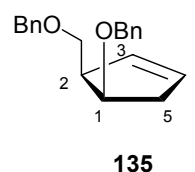
Ausbeute: 1.28 g (4.35 mmol, 71 %)

farbloses Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.67

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{20}H_{22}O_2$ (M + H): 295.1698

gefunden: 295.1697



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.35 - 7.28$ (m, 10H, CH -arom.); 5.79 – 5.75 (m, 2H, H-3, H-4); 4.57 – 4.50 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 4.27 (ddd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 6.5 Hz, 4.6 Hz, H-1);

3.81 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 6.8 Hz, O-*CHH*); 3.57 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 7.4 Hz, O-*CHH*); 3.07 – 3.02 (m, 1H, H-2); 2.52 – 2.47 (m, 1H, H-5a, H-5b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.24, 139.12$ (C_q -arom.); 132.00 (C-3); 129.46 (C-4); 128.73, 128.70, 128.08, 127.89, 127.86, 127.80 (*CH*-arom.); 79.94 (C-1); 73.75, 72.09 (CH_2 -benzyl); 69.99 (O- CH_2); 49.22 (C-2); 38.78 (C-5) ppm.

Hydroborierung von (1*R*,2*R*)-1-Benzyl-2-benzyloxymethylcyclopent-3-en **135** mit (-)-Diisopinocampheylboran

Die Durchführung erfolgte entsprechend den allgemeinen Arbeitsvorschriften **AAV 3** und **AAV 4**.

Ansatz: BH_3 -THF-Komplex (1M in THF, 5.0 mL, 5.0 mmol), (+)- α -Pinen (1.50 g, 11.0 mmol), Cyclopenten **135** (740 mg, 2.51 mmol), Natriumhydroxidlösung (3 M, 3.0 mL) und Wasserstoffperoxidlösung (30 %ig, 3.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:1). Es konnten die beiden isomeren Cyclopentanole **132 α** und **136 α** isoliert werden.

(1*R*,3*R*,4*R*)-3-Benzyl-4-benzyloxymethylcyclopentanol **132 α**

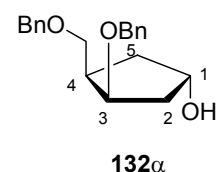
Ausbeute: 450 mg (1.44 mmol, 58 %)

farbloses Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.26

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M + H): 313.1804

gefunden: 313.1802



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.27$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.53 (AB-System, 2H, $J = 12.0$ Hz, CH_2 -benzyl-A); 4.52 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, *CHH*-benzyl-B); 4.51 – 4.46 (m, 1H, H-1); 4.42 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, *CHH*-benzyl-B); 4.15 (ddd, 1H, $J = 5.3$ Hz, 5.3 Hz, 2.7 Hz, H-3); 3.74 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 7.9 Hz, O-*CHH*); 3.51 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 6.1 Hz, O-*CHH*); 2.65 – 2.55 (m, 1H, H-4); 2.25 (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 6.7 Hz, 2.8 Hz, H-2a); 1.89 (ddd, 1H, $J = 13.6$ Hz, 10.8 Hz, 6.7 Hz, H-5a); 1.81 – 1.70 (m, 2H, H-2b, H-5b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.36, 139.08$ ($\text{C}_q\text{-arom.}$); 128.87, 128.82, 128.77, 128.07, 127.91, 127.79 (CH-arom.); 80.33 (C-1); 73.60 ($\text{CH}_2\text{-benzyl-A}$); 71.88 (C-3); 71.54 ($\text{CH}_2\text{-benzyl-B}$); 70.16 (O- CH_2); 42.99 (C-4); 42.41 (C-2); 38.01 (C-5) ppm.

(1R,2S,3R)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentanol 136 α

Ausbeute: 200 mg (0.640 mmol, 26 %)

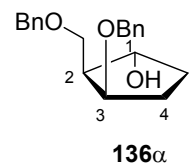
farbloses Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.37

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (M + H): 313.1804

gefunden: 313.1815

$[\alpha]_D^{20} = -42.9^\circ$ ($c = 1.04, \text{CHCl}_3$)



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.15$ (m, 10H, CH-arom.); 4.47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-benzyl-A}$); 4.43 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, CHH-benzyl-B); 4.24 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, CHH-benzyl-B); 4.23 – 4.20 (m, 1H, H-1); 3.95 (ddd, 1H, $J = 5.5$ Hz, 5.5 Hz, 2.6 Hz; H-3); 3.76 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 6.0 Hz, O- CHH); 3.67 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 9.0 Hz, O- CHH); 2.16 – 2.07 (m, 1H, H-2); 2.05 – 2.00 (m, 1H, H-5a); 1.95 – 1.85 (m, 1H, H-5b); 1.73 (dddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 10.6 Hz, 5.4 Hz, 5.4 Hz, H-4a); 1.52 – 1.42 (m, 1H, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.21, 138.72, 128.87, 128.73, 128.11, 127.84, 127.72, 127.56$ (C-arom.); 80.3 (C-1); 77.0 (C-3); 74.0, 71.2 ($\text{CH}_2\text{-benzyl}$); 70.5 (O- CH_2); 53.0 (C-2); 32.0 (C-5); 29.4 (C-4) ppm.

(1S,2S,3R)-3-Benzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentanol 136 β

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 9**.

Ansatz: Triphenylphosphin (262 mg, 1.00 mmol), Benzoesäure (122 mg, 1.00 mmol), Cyclopentanol **136 α** (160 mg, 0.512 mmol) in abs. THF (8.0 mL), Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, 208 μL , 1.00 mmol), Natriumhydroxidlösung (1 % in Methanol, 8.0 mL).

Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:1).

Ausbeute: 115 mg (0.368 mmol, 72 %)

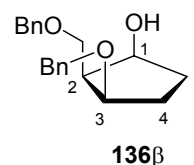
farbloses Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.38

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{20}H_{24}O_3$ (M + H): 313.1804

gefunden: 313.1796

$[\alpha]_D^{20} = -44.0^\circ$ (c = 0.61, $CHCl_3$)



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.35 - 7.25$ (m, 10H, *CH*-arom.); 4.61 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, *CHH*-benzyl-A); 4.58 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, *CHH*-benzyl-B); 4.53 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, *CHH*-benzyl-B); 4.37 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, *CHH*-benzyl-A); 4.25 – 4.20 (m, 1H, H-1); 4.15 – 4.11 (m, 1H, H-3); 3.87 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, O-*CH*₂); 2.75 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, 1-OH); 2.11 (dddd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 9.1 Hz, 4.9 Hz, 1.3 Hz, H-4a); 2.06 – 1.99 (m, 2H, H-2, H-5a); 1.88 (dddd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 9.1 Hz, 6.1 Hz, 1.5 Hz, H-5b); 1.69 (dddd, 1H, $J = 14.0$ Hz, 11.0 Hz, 6.2 Hz, 4.9 Hz, H-4b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 138.96, 138.71, 128.80, 128.16, 128.01, 127.98, 127.85, 127.79$ (C-arom.); 81.56 (C-1); 74.61 (C-3); 73.89, 71.56 (2 x *CH*₂-benzyl); 66.80 (O-*CH*₂); 50.82 (C-2); 34.02 (C-5); 29.27 (C-4) ppm.

meso-(1*S*,2*S*,3*R*)-1,3-Dibenzyloxy-2-benzyloxymethylcyclopentan 137

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**.

Ansatz: Cyclopentanol **136β** (5.00 mg, 16.0 μ mol), Natriumhydrid (0.900 mg, 18.8 μ mol, 50 % in Öl) in abs. DMF (0.5 mL), Benzylbromid (3.6 mg, 20 μ mol) und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 0.5 mg). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan als Eluent).

Ausbeute: 5.00 mg (12.4 μ mol, 78 %)

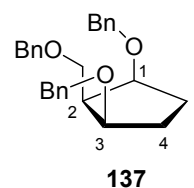
farbloses Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.67

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{27}H_{30}O_3$ (M + H): 403.2273

gefunden: 403.2271

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (c = 0.25, $CDCl_3$)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.26$ (m, 15H, CH- arom.); 4.62 (d, 2H, $J = 12.5$ Hz, 2 x CHH-benzyl-A); 4.53 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-benzyl-B}$); 4.48 (d, 2H, $J = 12.5$ Hz, CHH-benzyl-A); 4.05 – 4.00 (m, 2H, H-1, H-3); 3.82 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, O-CH_2); 2.22 (tt, 1H, $J = 6.6$ Hz, 6.6 Hz, H-2); 1.99 – 1.90 (m, 2H, H-4a, H-5a); 1.78 – 1.69 (m, 2H, H-4b, H-5b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.68, 138.83, 128.21, 128.16, 128.06, 127.84, 127.81, 127.58$ (C- arom.); 79.59 (C-1, C-3); 73.81, 71.41 ($\text{CH}_2\text{-benzyl}$); 66.88 (O-CH_2); 49.17 (C-2); 30.21 (C-4, C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3062, 3029, 2961, 2925, 2857, 1496, 1453, 1361, 1261, 1172, 1093, 1027, 734, 696$ cm^{-1} .

(1R,2R)- 2-Benzyloxymethyl-1-tert-butyldimethylsilyloxycyclopent-3-enol **138**

Die Darstellung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**.

Ansatz: Cyclopentenol **134** (800 mg, 3.92 mmol) in abs. DMF (3.0 mL); Imidazol (765 mg, 11.2 mmol) und TBDMS-Cl (1.01 g, 6.70 mmol). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:2).

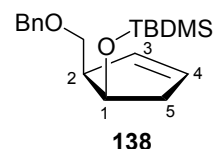
Ausbeute: 1.12 g (3.52 mmol, 90 %)

hellgelbes Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.64

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (M + H): 319.2093

gefunden: 319.2104



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.30$ (m, 5H, CH- arom.); 5.79 – 5.71 (m, 2H, H-3, H-4); 4.56 – 4.51 (m, 1H, H-1); 4.55 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHH-benzyl); 4.49 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHH-benzyl); 3.73 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 6.0 Hz, O-CHH); 3.48 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 8.3 Hz, O-CHH); 2.91 – 2.84 (m, 1H, H-2); 2.49 (dddd, 1H, $J = 16.4$ Hz, 6.4 Hz, 2.9 Hz, 1.6 Hz, H-5a); 2.32 – 2.25 (m, 1H, H-5b); 0.87 (s, 9H, $t\text{Bu-TBDMS}$); 0.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{(a)-TBDMS}$); 0.04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{(b)-TBDMS}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.22$ (Cq- arom.); 132.02 (C-3); 129.33 (C-4); 128.69, 128.60, 128.10 (CH- arom.); 73.70 (C-1); 73.40 ($\text{CH}_2\text{-benzyl}$); 70.44 (O-CH_2); 50.37 (C-2);

42.46 (C-5); 26.37 (C(CH₃)₃-TBDMS); 18.44 (C_q-TBDMS); -4.01 (CH_{3a}-TBDMS), -4.52 (CH_{3b}-TBDMS) ppm.

Hydroborierung von (1*R*,2*R*)-2-Benzylloxymethyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopent-3-enol **138** mit 9-BBN

Die Darstellung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**.

Ansatz: Cyclopenten **138** (900 mg, 2.83 mmol); 9-BBN (0.5 M in THF, 12 mL, 6.0 mmol); Ethanol (500 μ L); Natriumhydroxidlösung (3 M, 3.0 mL) und Wasserstoffperoxidlösung (30 %ig, 3.0 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether 1:1). Es konnten die beiden isomeren Cyclopentanole **139 α** und **140 α** isoliert werden.

(1*R*,2*S*,3*R*)-2-Benzylloxymethyl-3-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopentanol **139 α**

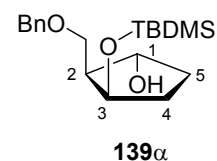
Ausbeute: 466 mg (1.38 mmol, 50 %)

hellgelbes Öl

R_f-Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.51

HRMS-FAB: *m/z* berechnet für C₁₉H₃₂O₃Si (M + H): 337.2199

gefunden: 337.2193



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.30 (m, 5H, CH-arom.); 4.55 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-benzyl); 4.50 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-benzyl); 4.29 – 4.22 (m, 2H, H-1, H-3); 3.72 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, 6.0 Hz, O-CHH); 3.62 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, 7.8 Hz, O-CHH); 2.25 – 2.17 (m, 1H, H-4); 2.05 – 1.95 (m, 2H, H-2a, H-2b); 1.60 – 1.51 (m, 2H, H-5a, H-5b); 0.84 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS); 0.04 (s, 3H, CH_{3a}-TBDMS); 0.01 (s, 3H, CH_{3b}-TBDMS) ppm.

¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ = 138.25 (C_q-arom.); 128.58, 128.30, 128.02 (CH-arom.); 74.69 (C-3); 73.80 (CH₂-benzyl); 72.45 (C-1), 70.44 (O-CH₂); 53.35 (C-4); 34.24 (C-5); 32.65 (C-2); 26.54 (C(CH₃)₃-TBDMS); 18.36 (C_q-TBDMS); -4.00 (CH_{3a}-TBDMS), -4.49 (CH_{3b}-TBDMS) ppm.

(1S,3R,4R)-4-Benzyloxymethyl-3-tert-butylidimethylsilyloxycyclopentanol 140 α

Ausbeute: 260 mg (0.773 mmol, 28 %)

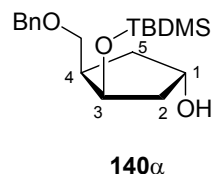
hellgelbes Öl

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.38

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{19}H_{32}O_3Si$ (M + H): 337.2199

gefunden: 337.2193

$[\alpha]_D^{20} = -0.9^\circ$ (c = 1.1, $CHCl_3$)



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 5H, CH -arom.); 4.54 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHH -benzyl); 4.50 (ddd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 4.5 Hz, 2.3 Hz, H-1); 4.43 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CHH -benzyl); 4.37 (m, 1H, H-3); 3.53 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 7.6 Hz, O- CHH); 3.39 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 6.6 Hz, O- CHH); 2.50 – 2.40 (m, 1H, H-2); 2.05 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 6.7 Hz, 2.3 Hz, H-4a); 1.85 (ddd, 1H, $J = 13.5$ Hz, 10.7 Hz, 7.0 Hz, H-5a); 1.74 (ddd, 1H, $J = 13.9$ Hz, 4.8 Hz, 4.8 Hz, H-4b); 1.66 (ddd, 1H, $J = 13.5$ Hz, 7.9 Hz, 2.3 Hz, H-5b); 0.85 (s, 9H, tBu -TBDMS); 0.05 (s, 3H, CH_3a -TBDMS); 0.02 (s, 3H, CH_3b -TBDMS) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 138.31$ (C_q -arom.); 128.49, 128.32, 128.07 (CH -arom.); 74.80 (CH_2 -benzyl); 74.58 (C-3); 72.56 (C-1), 71.03 (O- CH_2); 46.05 (C-5); 44.89 (C-2); 37.46 (C-4); 26.37 ($C(CH_3)_3$ -TBDMS); 19.01 (C_q -TBDMS); -4.04 (CH_3a -TBDMS), -4.48 (CH_3b -TBDMS) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3373, 3064, 3030, 2928, 1496, 1471, 1408, 1363, 1250, 1206, 1171, 1042, 911, 836, 807, 775, 734, 697$ cm^{-1} .

1-(3',5'-Di-O-benzyl-6'-carba-2'-desoxy- β -D-threo-pentofuranosyl)thymine 141

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

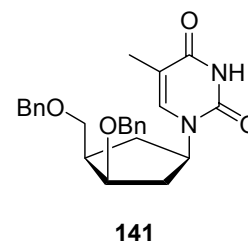
Ansatz: Triphenylphosphin (880 mg, 3.36 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (12 mL); DIAD (610 μ L, 3.13 mmol); 3-*N*-Benzoylthymine **71** (560 mg; 2.43 mmol); Cyclopentanol **132 α** (350 mg, 1.12 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2). Das

Produkt konnte auf dieser Stufe nicht ganz vom anfallenden Triphenylphosphinoxid befreit werden.

Ausbeute: 350 mg (0.832 mmol, 74 %)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.19



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.44 – 8.40 (bs, 1H, NH); 7.46 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.35 – 7.27 (m, 10H, CH-arom.); 5.36 – 5.30 (m, 1H, H-1'); 4.57 – 4.49 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 4.08 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, 3.8 Hz, H-3'); 3.77 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 8.8 Hz, H-5'a); 3.57 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 5.2 Hz, H-5'b); 2.35 – 2.21 (m, 3H, H-4', H-2'a, H-6'a); 1.82 (dd, 1H, J = 15.5 Hz, 3.6 Hz, H-2'b); 1.62 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7); 1.56 – 1.51 (m, 1H, H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.00 (C-4); 151.52 (C-2); 138.68 (C-6); 138.44, 138.37, 129.57, 128.96, 128.87, 128.34, 128.15, 127.96 (C-arom.); 111.97 (C-5); 79.50 (C-3'); 73.80 (C-5'); 71.84, 69.10 (2 x CH_2 -benzyl), 52.96 (C-1'); 45.73 (C-4'); 38.33 (C-2'); 31.35 (C-6'); 12.75 (C-7) ppm.

(1'S,2'R,3'R)-1-(2'-Benzyloxymethyl-3'-tert-butylidimethylsilyloxycyclopentyl)thymine 142

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 11.

Ansatz: Triphenylphosphin (787 mg, 3.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (11 mL); DIAD (545 μL , 2.80 mmol); 3-*N*-Benzoylthymine **71** (505 mg, 2.20 mmol); Cyclopentanol **139 α** (340 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:2).

Ausbeute: 275 mg (0.618 mmol, 62 %)

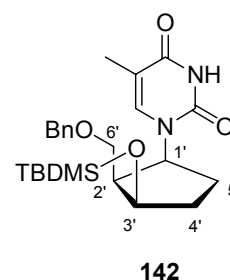
farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Essigester/Petrolether 2:1): 0.38

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ (M + H): 445.2523

gefunden: 445.2563

$[\alpha]_D^{20} = -16.4^\circ$ (c = 0.34, Acetonitril)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (bs, 1H, *NH*); 7.62 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.34 – 7.20 (m, 5H, *CH*-arom.); 5.42 (ddd, 1H, J = 10.6 Hz, 9.5 Hz, 7.2 Hz, H-1'); 4.46 (d, 1H, J = 11.6 Hz, *CHH*-benzyl); 4.36 – 4.32 (m, 1H, H-3'); 4.28 (d, 1H, J = 11.6 Hz, *CHH*-benzyl); 3.39 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 7.6 Hz, O-*CHH*); 3.25 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 7.0 Hz, O-*CHH*); 2.50 – 2.42 (m, 1H, H-2'); 2.33 – 2.23 (m, 1H, H-5'a); 1.90 – 1.86 (m, 2H, H-5'b, H-4'a); 1.86 (d, 3H, J = 1.2 Hz, H-7); 1.57 – 1.52 (m, 1H, H-4'b); 0.93 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS); 0.13 (s, 3H, CH_3a -TBDMS); 0.09 (s, 3H, CH_3b -TBDMS) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 163.95 (C-4); 151.02 (C-2); 139.61 (C-6); 138.01, 128.76, 128.42, 128.15 (C-arom.); 110.09 (C-5); 74.18 (C-3'); 74.02 (C-benzyl); 66.62 (O- CH_2); 54.21 (C-1'); 48.36 (C-2'); 34.57 (C-4'); 30.50 (C-5'); 26.27 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -TBDMS); 18.75 (Cq-TBDMS); 12.73 (C-7); -4.25 (CH_3a -TBDMS); -4.65 (CH_3b -TBDMS) ppm.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(2'-Benzyloxymethyl-3'-hydroxycyclopentyl)thymin 143

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 12**.

Ansatz: (1*S*,2*R*,3*R*)-1-(2'-Benzyloxymethyl-3'-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopentyl)thymin **142** (260 mg, 0.585 mmol) in THF (8.0 mL) und Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, 1 M in THF, 840 μL , 0.840 mmol). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 140 mg (0.424 mmol, 72 %)

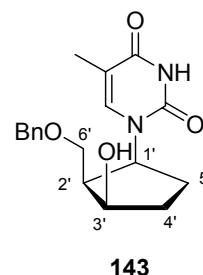
farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.37

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (M + H): 331.1658

gefunden: 331.1663

$[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ$ (c = 0.26, Acetonitril)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.20 (bs, 1H, *NH*); 7.87 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.35 – 7.25 (m, 5H, *CH*-arom.); 5.26 (ddd, 1H, J = 10.0 Hz, 9.6 Hz, 7.0 Hz, H-1'); 5.16 (d, 1H, J = 3.0 Hz, 3'-OH); 4.43 (d, 1H, J = 12.0 Hz, *CHH*-benzyl); 4.28 (d, 1H, J = 12.0 Hz, *CHH*-benzyl); 4.20 – 4.17 (m, 1H, H-3'); 3.48 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, 6.4 Hz, O-*CHH*); 3.23 (dd, 1H, J

= 9.8 Hz, 8.3 Hz, O-CHH); 2.45 – 2.36 (m, 1H, H-2'); 2.22 – 2.15 (m, 1H, H-5'a); 1.86 – 1.75 (m, 2H, H-4'a, H-4'b); 1.74 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.69 – 1.61 (m, 1H, H-5'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.04$ (C-4); 151.84 (C-2); 140.02 (C-6); 138.66, 128.47, 127.77, 127.61 (C-arom.); 108.20 (C-5); 72.66 (CH₂-benzyl); 71.51 (C-3'); 66.51 (O-CH₂); 53.80 (C-1'); 47.33 (C-2'); 33.81 (C-4'); 30.10 (C-5'); 12.77 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439, 3058, 2926, 1683, 1474, 1400, 1384, 1271, 1103, 748, 699$ cm⁻¹.

1-(6'-carba-2'-desoxy- β -D-threo-pentofuranosyl)thymidin (*carba-3'-epi-dT*) **133**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: 3',5'-Di-O-benzyl-*carba-3'-epi-dT* **141** (330 mg, 0.781 mmol) in Ethanol (10 mL) und Hydrierkatalysator (Pd/C, 60.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %). Das Produkt wurde in Acetonitril/Wasser 1:1 gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 165 mg (0.687 mmol, 88 %)

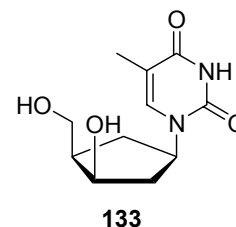
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.27

HRMS-FAB: m/z berechnet für C₁₁H₂₆N₂O₄ (M + H): 241.1188

gefunden: 241.1179

$[\alpha]_D^{20} = -57.5^\circ$ (c = 0.6, H₂O)



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.25$ (bs, 1H, NH); 7.76 (q, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-6); 5.08 – 5.00 (m, 1H, H-1'); 4.90 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, 3'-OH); 4.40 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, 5'-OH); 4.17 – 4.12 (m, 1H, H-3'); 3.64 (dd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 7.4 Hz, H-5'a); 3.46 (dd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 5.9 Hz, H-5'b); 2.35 – 2.27 (m, 1H, H-2'a); 2.06 – 2.00 (m, 1H, H-6'a); 1.96 – 1.87 (m, 1H, H-4'); 1.81 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.56 (ddd, 1H, $J = 14.8$ Hz, 4.5 Hz, 1.2 Hz, H-2'b); 1.50 – 1.40 (m, 1H, H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.08$ (C-4); 151.41 (C-2); 138.60 (C-6); 109.72 (C-5); 70.40 (C-3'); 60.47 (C-5'); 52.86 (C-1'); 47.52 (C-4'); 39.25 (C-2'); 33.44 (C-6'); 12.79 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3415, 3050, 2933, 1685, 1474, 1394, 1276, 1214, 1127, 1060, 1060, 1018, 991, 935, 869, 762, 596, 558, 479, 420 \text{ cm}^{-1}$.

(1'S,2'R,3'R)-1-(3'-Hydroxy-2'-hydroxymethylcyclopentyl)thymin 144

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13b**.

Ansatz: (1'S,2'R,3'R)-1-(2'-Benzyloxymethyl-3'-hydroxycyclopentyl)thymin **143** (120 mg, 0.360 mmol) in Ethanol (3.0 mL), Hydrierkatalysator (Pd/C, 25.0 mg). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 5 – 20 %). Das Produkt wurde in Acetonitril/Wasser 1:1 gelöst und lyophilisiert.

Ausbeute: 85.2 mg (0.355 mmol, 98 %)

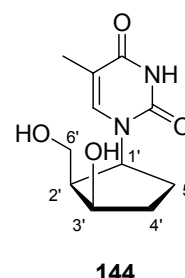
farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.19

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{11}H_{26}N_2O_4$ (M + H): 241.1188

gefunden: 241.1184

$[\alpha]_D^{20} = -83.7^\circ$ (c = 0.68, H₂O)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.14$ (bs, 1H, NH); 7.91 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.21 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, 9.5 Hz, 6.7 Hz, H-1'); 5.05 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, 3'-OH); 4.31 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, 5.0 Hz, 6'-OH); 4.20 – 4.16 (m, 1H, H-3'); 3.47 – 3.43 (m, 1H, H-6'a); 3.20 (ddd, 1H, $J = 10.7$ Hz, 7.1 Hz, 5.0 Hz, H-6'b); 2.23 – 2.15 (m, 2H, H-2', H-5'a); 1.84 – 1.80 (m, 1H, H-5'b); 1.78 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.78 – 1.74 (m, 1H, H-4'a); 1.65 – 1.57 (m, 1H, H-4'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 164.08$ (C-4); 152.12 (C-2); 140.25 (C-6); 108.01 (C-5); 70.99 (C-3'); 57.34 (C-6'); 53.88 (C-1'); 49.94 (C-2'); 33.81 (C-4'); 30.07 (C-5'); 12.80 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423, 3055, 2953, 1682, 1475, 1401, 1270, 1218, 1102, 1042, 937, 766, 559, 485, 420 \text{ cm}^{-1}$.

8.9 Synthese der cycloSal-Phosphattriester

3-Methyl-cycloSaligenyl-[1-(6'-carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thyminyll]-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-dTMP) **164**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16a**.

Ansatz: *carba*-dT **25** (100 mg, 0.416 mmol) in Acetonitril/DMF 2:1 (6.0 mL); 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphit **159** (127 mg, 0.627 mmol), Diisopropylethylamin (DIPEA, 109 mg, 0.840 mmol) und *tert*-Butylhydroperoxid (5 – 6 M in Decan, 350 μ L). Reinigung: 1) Chromatographie am Chromatotron (Essigester/Methanol 9:1 + 0.1 % Essigsäure), 2) Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %)

Ausbeute: 107 mg (0.253 mmol, 60 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.35

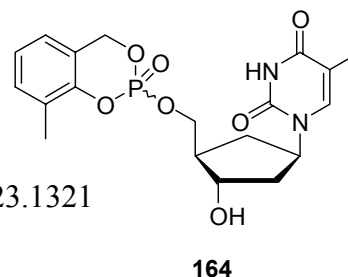
HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{19}H_{24}N_2O_7P$ (M + H): 423.1321

gefunden: 423.1331

HPLC: t_R = 11.56, 11.67 min, Gradient A

UV: λ_{max} = 262.4 nm (Acetonitril)

^{31}P -NMR: (202 MHz, $DMSO-d_6$): δ = - 7.52; - 7.96 ppm.



1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 11.20 (bs, 2H, 2 x NH); 7.51 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.49 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.28 – 7.23 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.11 – 7.06 (m, 4H, 2 x H-4-arom., 2 x H-5-arom.); 5.52 – 5.40 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 5.00 – 4.85 (m, 4H, 2 x H-1', 2 x 3'-OH); 4.27 (ddd, 2H, J = 10.1 Hz, 6.4 Hz, 6.4 Hz, H-5'a); 4.22 (ddd, 2H, J = 10.1 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz, H-5'b); 4.12 (ddd, 2H, J = 10.2 Hz, 7.4 Hz, 7.4 Hz, H-5'a); 4.06 (ddd, 2H, J = 10.2 Hz, 7.2 Hz, 7.2 Hz, H-5'b); 4.00 – 4.95 (m, 2H, 2 x H-3'); 2.24 (s, 6H, 2 x 3- CH_3); 2.13 – 1.93 (m, 6H, 2 x H-2'a, 2 x H-4', 2 x H-6'a); 1.82 – 1.74 (m, 8H, 2 x H-2'b, 2 x H-7); 1.42 – 1.30 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 164.06 (C-4); 151.49 (C-2); 148.11 (C-2-arom.); 138.21 (C-6); 131.18 (C-4-arom.); 127.54 (C-3-arom.); 124.22 (C-5-arom.); 123.93 (C-6-arom.); 121.46 (d, J = 3.5 Hz, C-1-arom.); 109.50 (C-5); 71.09 (C-3'); 69.46 (d, J = 7.0 Hz, CH_2 -benzyl); 68.74 (d, J = 3.8 Hz, C-5'); 53.35 (C-1'); 47.28 (C-4'); 38.62 (C-2'); 32.41 (C-6'); 15.30 (3- CH_3); 12.41 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 3054, 2955, 1686, 1472, 1369, 1282, 1192, 1018, 937, 776, 652 cm^{-1}

3-Methyl-cycloSaligenyl-[1-(6'-carba-2'-desoxy- α -D-erythro-pentofuranosyl)thyminyll]-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba- α -dTMP) **165**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16c**.

Ansatz: *carba*- α -dT **91** (50.0 mg, 0.208 mmol) in Pyridin (500 μL), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 280 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %)

Ausbeute: 58.1 mg (0.138 mmol, 65 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.38

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ (M + H): 423.1321

gefunden: 423.1331

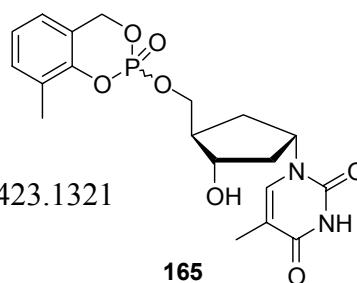
HPLC: t_R = 10.61, 10.79 min, Gradient A

UV: λ_{max} = 262.2 nm (Acetonitril)

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = - 8.15; - 8.22 ppm.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.76 (bs, 2H, 2 x NH); 7.29 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.28 (q, 1H, J = 1.2 Hz, H-6); 7.20 – 7.15 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-4-arom.); 7.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-4-arom.); 6.94 – 6.90 (m, 2H, 2 x H-5-arom.); 5.38 – 5.30 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 4.90 – 4.80 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.22 (ddd, 1H, J = 10.6 Hz, 7.9 Hz, 5.5 Hz, H-5'a); 4.20 – 4.10 (m, 4H, 2 x H-3', 5'- CH_2); 4.07 (ddd, 1H, J = 10.6 Hz, 8.8 Hz, 6.4 Hz, H-5'b); 3.44 (bd, 1H, J = 4.7 Hz, 3'-OH); 3.35 (bd, 1H, J = 4.7 Hz, 3'-OH); 2.52 – 2.40 (m, 4H, 2 x H-4', 2 x H-2'a); 2.29 (s, 3H, 3- CH_3); 2.28 (s, 3H, 3- CH_3); 2.10 – 2.20 (m, 2H, 2 x H-6'a); 2.01 – 1.92 (m, 2H, 2 x H-6'b); 1.91 (d, 6H, J = 1.2 Hz, 2 x H-7); 1.90 – 1.82 (m, 2H, 2 x H-2'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.00 (C-4); 151.30 (C-2); 148.93 (C-2-arom.); 138.66 (C-6); 138.62 (C-6); 131.57 (C-6-arom.); 128.37 (C-1-arom.); 128.28 (C-1-arom.); 124.51 (C-4-arom.); 123.34 (C-5-arom.); 120.92 (d, J = 2.0 Hz, C-3-arom.); 120.82 (d, J = 2.4 Hz, C-3-arom.); 111.84 (C-5); 73.81 (C-3'); 73.61 (C-3'); 69.40 (d, J = 6.0 Hz, CH_2 -benzyl); 69.32 (C-5'); 69.21 (d, J = 6.3 Hz, C-5'); 55.10 (C-1'); 55.05 (C-5'); 48.26 (d, J = 5.5 Hz, C-4'); 48.21



(d, $J = 5.6$ Hz, C-4'); 39.60 (C-2') 39.55 (C-2'); 32.30 (C-6'); 32.22 (C-6'); 15.82 (3-CH₃); 12.98 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 3054, 2954, 1685, 1472, 1369, 1280, 1191, 1019, 939, 866, 819, 775, 651, 487, 421$ cm⁻¹.

(1'S,2'R,3'S)-3-Methyl-cycloSaligenyl-(3'-hydroxy-1'-thyminylcyclopent-2'-ylmethyl)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-iso-dTMP) 166

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16c**.

Ansatz: *carba-iso-dT* **93** (50.0 mg, 0.208 mmol) in Pyridin (500 μ L), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 280 μ L). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %)

Ausbeute: 53.9 mg (0.128 mmol, 61 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.35

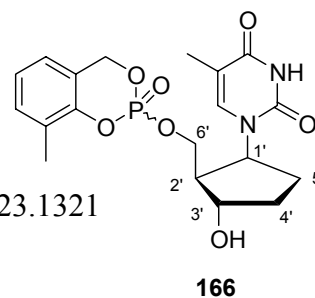
HRMS-FAB: m/z berechnet für C₁₉H₂₄N₂O₇P (M + H): 423.1321

gefunden: 423.1334

HPLC: $t_R = 9.80, 9.96$ min, Gradient A

UV: $\lambda_{max} = 264.5$ nm (Acetonitril)

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = -7.63; -8.14$ ppm.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (bs, 1H, NH); 8.20 (bs, 1H, NH); 7.20 – 7.15 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.04 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-4-arom.); 7.02 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-4-arom.); 6.95 – 6.87 (m, 4H, 2 x H-6, 2 x H-5-arom.); 5.35 – 5.20 (m, 4H, 2 x CH₂-benzyl); 5.03 – 4.90 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.40 – 4.31 (m, 2H, 2 x H-6'a); 4.30 – 4.20 (m, 2H, 2 x H-6'b); 2.48 – 2.40 (m, 2H, 2 x H-2'); 2.38 – 2.28 (m, 4H, 2 x H-4'a, 2 x H-5'a); 2.25 (s, 3H, 3-CH₃); 2.23 (s, 3H, 3-CH₃); 1.92 – 1.88 (m, 2H, 2 x H-4'b); 1.85 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.78 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.74 – 1.65 (m, 2H, 2 x H-5'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.47$ (C-4); 151.68 (C-2); 148.73 (C-2-arom.); 138.69 (C-6); 131.89 (C-6-arom.); 128.31 (C-1-arom.); 124.63 (C-4-arom.); 124.57 (C-4-arom.); 123.39 (C-5-arom.) 123.34 (C-5-arom.); 122.46 (C-3-arom.); 110.77 (C-5); 73.33 (C-3');

69.32 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_2 -benzyl); 69.16 (d, $J = 7.0$ Hz, CH_2 -benzyl); 66.46 (d, $J = 6.0$ Hz, H-6'); 57.63 (C-1'); 57.38 (C-1'); 50.61 (C-2'); 32.53 (C-4'); 31.91 (C-4'); 27.38 (C-5'); 27.04 (C-5'); 15.74 (3- CH_3); 12.97 (C-7); 12.85 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433, 3049, 2957, 1686, 1472, 1275, 1191, 1087, 1020, 942, 772, 480 \text{ cm}^{-1}$.

(1'R,2'R,3'S)-3-Methyl-cycloSaligenyl-(3'-hydroxy-1'-thyminylcyclopent-2'-ylmethyl)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-iso- α -dTMP) 167

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16c**.

Ansatz: *carba-iso- α -dT* **93** (60.0 mg, 0.250 mmol) in Pyridin (600 μL), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 340 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 66.0 mg (0.156 mmol, 63 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.34

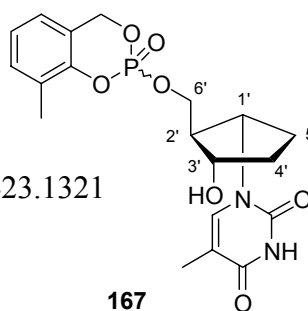
HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ (M + H): 423.1321

gefunden: 423.1321

HPLC: $t_R = 9.93$ min, Gradient A

UV: $\lambda_{\text{max}} = 264.1$ nm (Acetonitril)

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = -10.63; -10.82$ ppm.



167

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.64$ (bs, 1H, NH); 8.47 (bs, 1H, NH); 7.20 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 7.19 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 7.17 – 7.12 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.05 – 7.00 (m, 2H, 2 x H-4-arom.); 6.94 – 6.88 (m, 2H, 2 x H-5-arom.); 5.37 – 5.28 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 4.65 – 4.55 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.28 – 4.18 (m, 4H, 2 x 6'- CH_2); 4.17 – 4.10 (m, 2H, 2 x H-3'); 3.36 (bs, 2H, 2 x 3'-OH); 2.42 – 2.36 (m, 2H, 2 x H-2'); 2.27 (s, 3H, 3- CH_3); 2.22 (s, 3H, 3- CH_3); 2.12 – 2.02 (m, 4H, 2 x H-4'a, 2 x H-5'a); 1.92 – 1.84 (m, 4H, 2 x H-2'b, 2 x H-5'b); 1.90 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.88 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.72$ (C-4); 151.18 (C-2); 148.76 (C-2-arom.); 138.67 (C-6); 138.58 (C-6); 131.73 (C-6-arom.); 128.30 (C-1-arom.); 124.52 (C-4-arom.); 123.32 (C-5-arom.); 123.28 (C-5-arom.); 122.79 (d, $J = 2.5$ Hz, H-3-arom.); 122.72 (d, $J = 2.1$ Hz, H-3-

arom.); 73.63 (C-3'); 73.34 (C-3'); 69.44 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₂-benzyl); 69.27 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₂-benzyl); 68.10 (d, $J = 5.6$ Hz, C-6'); 68.02 (d, $J = 5.6$ Hz, C-6'); 58.82 (C-1'); 58.70 (C-1'); 53.67 (C-2'); 53.62 (C-2'); 33.28 (C-4'); 33.14 (C-4'); 28.59 (C-5'); 28.54 (C-5'); 15.80 (3-CH₃); 15.75 (3-CH₃); 12.91 (C-7); 12.90 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 3056, 2957, 1685, 1472, 1370, 1272, 1191, 1020, 941, 867, 773$ cm⁻¹.

3-Methyl-cycloSaligenyl-(3'-azido-6'-carba-2',3'-dideoxythymidiny)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-AZTMP) **168**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16b**.

Ansatz: *carba*-AZT **33** (50.0 mg, 0.188 mmol) in Pyridin (500 μ L), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 330 μ L). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 72.0 mg (0.161 mmol, 85 %)

farblose Watte

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.62

HRMS-FAB: m/z berechnet für C₁₉H₂₂N₅O₆P (M + H): 448.1386

gefunden: 448.1397

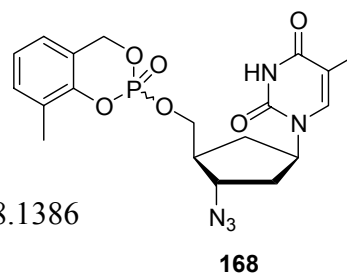
HPLC: t_R = 13.05, 13.20 min, Gradient A

UV: $\lambda_{\max} = 262.8$ nm (Acetonitril)

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = -8.70; -8.83$ ppm.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.70$ (bs, 2H, 2 x NH); 7.19 – 7.16 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.05 – 7.01 (m, 2H, 2 x H-4-arom.); 6.97 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 6.95 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 6.94 – 6.90 (m, 2H, 2 x H-5-arom.); 5.42 – 5.30 (m, 4H, 2 x CH₂-benzyl); 4.85 – 4.77 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.26 (ddd, 1H, $J = 10.8$ Hz, 6.8 Hz, 4.6 Hz, H-5'a); 4.22 – 4.19 (m, 2H, 5'-CH₂); 4.17 (ddd, 1H, $J = 10.8$ Hz, 7.7 Hz, 5.2 Hz, H-5'b); 4.12 – 4.09 (m, 2H 2 x H-3'); 2.23 (s, 6H, 2 x 3-CH₃); 2.22 – 2.11 (m, 6H, 2 x H-4'; 2 x H-6'a, 2 x H-2'a); 2.10 – 2.04 (m, 2H, 2 x H-2'b); 1.85 (d, 6H, $J = 1.0$ Hz, 2 x H-7); 1.74 – 1.68 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.90$ (C-4); 150.97 (C-2); 150.94 (C-2); 148.95 (C-2-arom.); 137.89 (C-6); 137.87 (C-6); 131.77 (C-6-arom.); 128.36 (C-1-arom.); 128.28 (C-1-



arom.); 124.51 (C-4-arom.); 124.49 (C-4-arom.); 123.33 (C-5-arom.); 122.39 (C-3-arom.); 69.23 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_2 -benzyl); 69.19 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_2 -benzyl); 68.79 (d, $J = 6.0$ Hz, C-5'); 68.70 (d, $J = 5.6$ Hz, C-5'); 62.00 (C-3'); 61.95 (C-3'); 56.00 (C-1'); 55.97 (C-1'); 36.48 (C-2'); 36.40 (C-2'); 32.07 (C-6'); 32.04 (C-6'); 15.81 (3- CH_3); 12.93 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3441, 3183, 3052, 2954, 2106, 1689, 1472, 1268, 1295, 1191, 1019, 938, 866, 820, 774, 651, 493, 416 \text{ cm}^{-1}$.

3-Methyl-cycloSaligenyl-(6'-carba-2',3'-didesoxythymidiny)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-ddTMP) 169

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16b**.

Ansatz: *carba*-ddT **128** (45.0 mg, 0.200 mmol) in Pyridin (500 μL), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 350 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

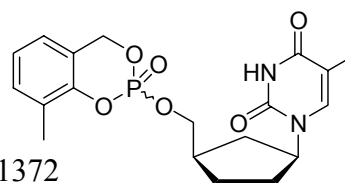
Ausbeute: 63.0 mg (0.155 mmol, 78 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.54

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ (M + H): 407.1372

gefunden: 407.1371



169

HPLC: $t_R = 11.25, 12.48$ min, Gradient A

UV: $\lambda_{\text{max}} = 263.1$ nm (Acetonitril)

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = -8.23; -8.26$ ppm.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.44$ (bs, 2H, 2 x NH); 7.19 – 7.15 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.05 – 7.00 (m, 4H, 2 x H-6, 2 x H-4-arom.); 6.94 – 6.98 (m, 2H, 2 x H-5-arom.); 5.41 – 5.25 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 4.93 – 4.84 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.25 – 4.12 (m, 4H, 2 x 5'- CH_2); 2.46 – 2.35 (m, 2H, 2 x H-4'); 2.29 (s, 3H, 3- CH_3); 2.27 (s, 3H, 3- CH_3); 2.26 – 2.17 (m, 2H, 2 x H-6'a); 2.13 – 2.04 (m, 2H, 2 x H-2'a); 1.92 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.91 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.90 – 1.81 (m, 2H, 2 x H-3'a); 1.75 – 1.60 (m, 4H, 2 x H-2'b, 2 x H-3'b); 1.50 – 1.40 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 163.75 (C-4); 151.28 (C-2); 146.56 (C-2-arom.); 136.84 (C-6); 136.83 (C-6); 131.69 (C-6-arom.); 128.27 (d, J = 8.0 Hz, C-1-arom.); 124.35 (C-4-arom.); 123.27 (C-5-arom.); 120.95 (C-3-arom.); 111.61 (C-5); 71.93 (d, J = 6.0 Hz, CH_2 -benzyl); 71.78 (d, J = 6.0 Hz, CH_2 -benzyl); 69.02 (d, J = 6.7 Hz, C-5'); 56.31 (C-1'); 38.12 (d, J = 6.6 Hz, C-4'); 38.04 (d, J = 8.1 Hz, C-4'); 34.48 (C-2'); 34.44 (C-2'); 30.18 (C-6'), 30.13 (C-6'); 26.59 (C-3'); 26.54 (C-3'); 15.82 (3- CH_3); 13.02 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 3182, 3048, 2955, 1685, 1472, 1369, 1297, 1192, 1019, 937, 869, 819, 776, 487 cm^{-1} .

3-Methyl-cycloSaligenyl-(3'-allyl-6'-carba-2',3'-didesoxythymidinyl)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-3'-allyl-dTMP) **170**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16b**.

Ansatz: *carba*-3'-Allyl-dT **35** (50.0 mg, 0.189 mmol) in Pyridin (500 μL), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 330 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 55.0 mg (0.123 mmol, 65 %)

farblose Watte

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.57

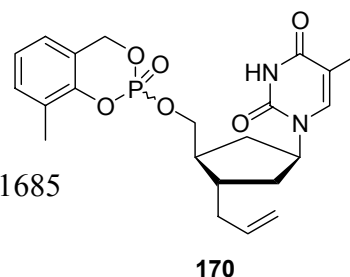
HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ (M + H): 447.1685

gefunden: 447.1691

HPLC: t_R = 13.96, 14.17 min, Gradient A

UV: λ_{max} = 263.9 nm (Acetonitril)

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = - 8.27; - 8.36 ppm.



170

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.36 (bs, 2H, 2 x NH); 7.20 – 7.15 (m, 2H; 2 x H-6-arom.); 7.05 – 7.00 (m, 3H, 2 x H-4-arom., H-6); 6.99 (q, 1H, J = 1.0 Hz, H-6); 6.94 – 6.90 (m, 2H, 2 x H-5-arom.); 5.77 – 5.62 (m, 2H, 2 x $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.42 – 5.25 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 5.07 – 4.99 (m, 4H, 2 x $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.96 – 4.87 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.31 – 4.21 (m, 2H, 2 x H-5'a); 4.20 – 4.11 (m, 2H, 2 x H-5'b); 2.28 (s, 3H, 3- CH_3); 2.27 (s, 3H, 3- CH_3); 2.26 – 2.20 (m, 4H, 2 x H-6'a, 2 x CH_2 -CH=); 2.10 – 1.98 (m, 4H, 2 x H-4', 2 x H-3'); 1.91 (d, 3H, J = 1.0 Hz, H-

7); 1.91 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.88 – 1.81 (m, 4H, 2 x 2'-CH₂); 1.65 – 1.55 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.70$ (C-4); 151.23 (C-2); 146.78 (C-2-arom.); 136.82 (C-6); 136.17 (CH=CH₂); 136.15 (CH=CH₂); 131.71 (C-6-arom.); 128.64 (C-1-arom.); 124.39 (C-4-arom.); 123.28 (C-5-arom.); 122.75 (C-3-arom.); 117.54 (CH=CH₂); 117.51 (CH=CH₂); 111.60 (C-5); 70.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 5'-CH₂); 70.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 5'-CH₂); 69.04 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₂-benzyl); 54.60 (C-1'); 54.56 (C-1'); 44.06 (d, $J = 2.5$ Hz, H-4'); 43.99 (d, $J = 2.5$ Hz, H-4'); 39.52 (CH₂-CH=); 39.47 (CH₂-CH=); 38.96 (C-3'); 36.21 (C-2'); 36.18 (C-2'); 35.37 (C-6'); 35.32 (C-6'); 15.83 (3-CH₃); 15.81 (3-CH₃); 13.02 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438, 3183, 3062, 2953, 1685, 1472, 1396, 1297, 1192, 1017, 936, 776$ cm⁻¹.

3-Methyl-cycloSaligenyl-(6'-carba-2',3'-dideoxy-3'-propargylthymidiny)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-3'-propargyl-dTMP) **171**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16b**.

Ansatz: *carba*-3'-Propargyl-dT **36** (40.0 mg, 0.152 mmol) in Pyridin (400 μ L), 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphat **160** (1.23 M in Toluol, 260 μ L). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 46.0 mg (0.104 mmol, 69 %)

farblose Watte

R_F-Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.56

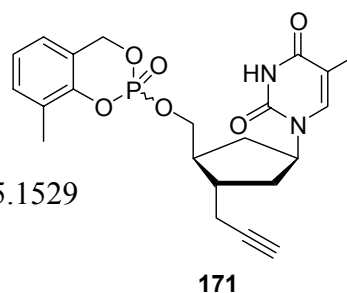
HRMS-FAB: m/z berechnet für C₂₂H₂₅N₂O₆P (M + H): 445.1529

gefunden: 445.1523

HPLC: t_R = 13.21, 13.35 min, Gradient A

UV: $\lambda_{\max} = 264.5$ nm (Acetonitril)

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = -8.32; -8.41$ ppm.



171

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.31$ (m, 2H, 2 x NH); 7.20 – 7.15 (m, 2H, 2 x H-6-arom.); 7.05 – 7.00 (m, 2H, 2 x H-4-arom.); 7.00 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 6.99 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 6.94 – 6.90 (m, 2H, 2 x H-5-arom.); 5.43 – 5.25 (m, 4H, 2 x CH₂-benzyl); 4.99 – 4.90 (m, 2H, 2 x H-1'); 4.34 – 4.19 (m, 4H, 2 x 5'-CH₂); 2.40 – 2.30 (m, 4H, 2 x CH₂-C); 2.28 (s, 6H, 2

x 3-CH₃); 2.26 – 2.15 (m, 6H, 2 x H-3', 2 x H-4', 2 x H-6'a); 2.09 – 2.00 (m, 2H, 2 x H-2'a); 1.96 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, 2.5 Hz, CH-alkin); 1.95 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, 2.5 Hz, CH-alkin); 1.95 – 1.92 (m, 2H, 2 x H-2'b); 1.92 (d, 6H, *J* = 1.0 Hz, 2 x H-7); 1.70 – 1.60 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.75 (C-4); 151.01 (C-2); 145.37 (C-2-arom.); 136.95 (C-6); 131.73 (C-6-arom.); 129.12 (C-1-arom.); 124.41 (C-4-arom.); 123.30 (C-5-arom.); 120.99 (d, *J* = 2.0 Hz, C-3-arom.); 120.94 (d, *J* = 2.4 Hz, C-3-arom.); 111.66 (C-5); 81.83 (Cq-alkin); 81.79 (Cq-alkin); 70.71 (CH-alkin); 70.65 (CH-alkin); 70.27 (d, *J* = 6.0 Hz, C-5'); 70.12 (d, *J* = 6.0 Hz, C-5'); 69.08 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₂-benzyl); 54.80 (C-1'); 43.44 (C-4'); 43.37 (C-4'); 38.27 (C-3'); 38.18 (C-3'); 36.04 (C-2') 35.99 (C-2'); 35.27 (C-6'); 35.24 (C-6'); 23.51 (CH₂-C); 23.43 (CH₂-C); 15.83 (3-CH₃); 13.02 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3439, 3245, 3049, 2953, 1685, 1472, 1369, 1296, 1191, 1017, 938, 871, 820, 776, 651, 589, 482, 420 cm⁻¹.

3-Methyl-cycloSaligenyl-(5-[(*E*)-bromovinyl]-1-(6'-carba-2'-desoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)uracilyl)-monophosphat (3-Me-cycloSal-carba-BVdUMP) **172**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16a**.

Ansatz: *carba*-BVdU **95** (80.0 mg, 0.242 mmol) in Acetonitril/DMF 3:1 (4.0 mL); 3-Methyl-cycloSaligenylchlorphosphit **159** (72.0 mg, 0.355 mmol), Diisopropylethylamin (DIPEA, 63.0 mg, 0.487 mmol) und *tert*-Butylhydroperoxid (5-6 M in Decan, 200 μL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Methanol 20:1).

Ausbeute 26.0 mg (50.7 μmol, 21 %)

farblose Watte

R_f-Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.43

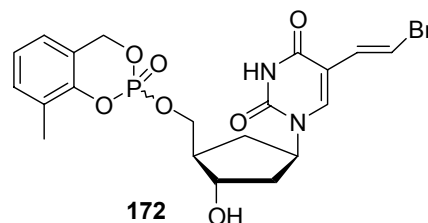
HRMS-FAB: *m/z* berechnet für C₂₀H₂₂BrN₂O₇P (M + H): 513.0426 und 515.0406.

gefunden: 513.0441 und 515.0431

HPLC: t_R = 13.24 min, Gradient A

UV: λ_{max} = 293.2, 250.1 nm (Acetonitril)

³¹P-NMR: (202 MHz, DMSO-*d*₆): δ = - 6.79, - 6.92



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.48 (bs, 2H, 2 x NH); 7.96 (s, 1H, H-6); 7.83 (s, 1H, H-6); 7.28 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-8); 7.26 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-8); 7.24 – 7.20 (m, 2H, CH-arom.); 7.10 – 7.04 (m, 4 H, CH-arom.); 6.85 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-7); 6.81 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-7); 5.49 – 5.38 (m, 4H, 2 x CH_2 -benzyl); 5.02 – 4.90 (m, 4H, 2 x H-1', 2 x 3'-OH); 4.29 (ddd, 2H, J = 9.8 Hz, 6.2 Hz, 6.2 Hz, H-5'a); 4.24 (ddd, 2H, J = 9.8 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz, H-5'b); 4.11 (ddd, 2H, J = 10.1 Hz, 7.2 Hz, 7.2 Hz, H-5'a); 4.04 (ddd, 2H, J = 10.1 Hz, 7.2 Hz, 7.2 Hz, H-5'b); 4.02 – 4.96 (m, 2H, 2 x H-3'); 2.25 (s, 6H, 2 x CH_3 -arom.); 2.15 – 1.91 (m, 6H, 2 x H-2'a, 2 x H-4', 2 x H-6'a); 1.82 – 1.77 (m, 2H, 2 x H-2'b); 1.45 – 1.35 (m, 2H, 2 x H-6'b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 164.20 (C-4); 151.34 (C-2); 149.24 (C-2arom.); 142.55 (C-7); 132.63 (C-4arom.); 130.36 (C-8); 127.22 (C-3arom.); 123.97 (C-5arom.); 123.12 (C-6arom.); 121.22 (d, J = 3.5 Hz, C-1arom.); 109.44 (C-5); 106.35 (C-6); 72.35 (C-3'); 70.62 (d, J = 7.0 Hz, CH_2 -benzyl); 67.47 (d, J = 3.8 Hz, C-5'); 54.25 (C-1'); 49.35 (C-4'); 38.33 (C-2'); 32.25 (C-6'); 15.36 (CH_3 -arom.) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431, 3060, 1697, 1594, 1470, 1366, 1291, 1190, 1017, 940, 863, 819, 772, 657, 537, 507, 432 cm^{-1} .

8.10 Synthese der Nucleosid-5'-monophosphate

[1-(6'-Carba-2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymin]-5'-monophosphat (*carba*-dTMP) 27

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Me-*cycloSal-carba*-dTMP **164** (15.0 mg, 35.5 μmol) in Acetonitril (1.5 mL); Wasser (250 μL); Triethylamin (5 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Wasser als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na^+ -Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

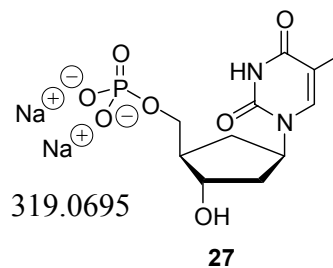
Ausbeute: 4.90 mg (13.1 μmol , 37 %)

farbloser Feststoff

R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.38

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₁H₁₅N₂Na₂O₇P (M – 2 Na, + H): 319.0695

gefunden: 319.0682



$[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ (c = 0.44, H₂O)

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 4.05$ ppm.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.52$ (q, 1H, $J = 1.1$ Hz, H-6); 5.03 – 4.93 (m, 1H, H-1'); 4.30 – 4.23 (m, 1H, H-3'); 3.80 – 3.70 (m, 2H, H-5'a, H-5'b); 2.29 – 2.19 (m, 1H, H-6'a); 2.15 – 2.10 (m, 1H, H-4'); 2.09 – 2.04 (m, 1H, H-2'a); 1.98 (ddd, 1H, $J = 13.7$ Hz, 8.7 Hz, 4.8 Hz, H-2'b); 1.83 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, H-7); 1.62 – 1.52 (m, 1H, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 165.36$ (C-4); 153.85 (C-2); 140.14 (C-6); 111.46 (C-5); 73.04 (C-3'); 65.27 (d, $J = 5.1$ Hz, C-5'); 54.38 (C-1'); 47.36 (d, $J = 7.6$ Hz, C-4'); 38.25 (C-2'); 32.45 (C-6'); 11.78 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 2961, 1685, 1384, 1121, 1092, 975, 701, 668, 598, 580$ cm⁻¹.

**[1-(6'-Carba-2'-desoxy- α -D-erythro-pentofuranosyl)thymine]-5'-monophosphat
(*carba*- α -dTMP) 179**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Me-*cycloSal-carba*- α -dTMP **165** (30.0 mg, 71.0 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Wasser als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

Ausbeute: 9.30 mg (25.5 μmol , 36 %)

farblose Watte

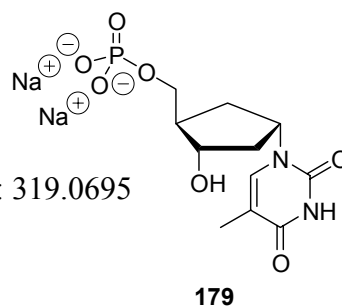
R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.42

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₁H₁₅N₂Na₂O₇P (M – 2 Na, + H): 319.0695

gefunden: 319.0679

$[\alpha]_D^{20} = +10.2^\circ$ (c = 0.48, H₂O)

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 4.01$ ppm.



¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.62$ (s, 1H, H-6); 4.90 – 4.80 (m, 1H, H-1'); 4.10 (dd, 1H, $J = 13.2$ Hz, 6.6 Hz, H-3'); 3.82 – 3.74 (m, 2H, H-5'a, H-5'b); 2.42 (ddd, 1H, $J = 13.2$ Hz, 6.9 Hz, 6.9 Hz, H-2'a); 2.36 – 2.30 (m, 1H, H-4'); 2.03 (dd, 1H, $J = 15.0$ Hz, 8.4 Hz, H-6'a); 1.97 (dd, 1H, $J = 15.0$ Hz, 8.2 Hz, H-6'b); 1.85 (s, 3H, H-7); 1.84 – 1.75 (m, 1H, H-2'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 167.00$ (C-4); 152.78 (C-2); 140.46 (C-6); 111.5 (C-5); 73.06 (C-3'); 66.07 (d, $J = 5.6$ Hz, C-5'); 53.97 (C-1'); 46.72 (d, $J = 7.2$ Hz, C-4'); 39.17 (C-2'); 31.64 (C-6'); 11.80 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447, 1685, 1560, 1508, 1458, 1384, 1278, 1084, 922$ cm⁻¹.

**(1'S,2'R,3'S)-3'-Hydroxy-1'-thyminylcyclopent-2'-yl-methylphosphat
(*carba-iso*-dTMP) 180**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Me-*cycloSal-carba-iso*-dTMP **166** (30.0 mg, 71.0 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Ammoniumacetatpuffer (pH 4.8, 50 mM) als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

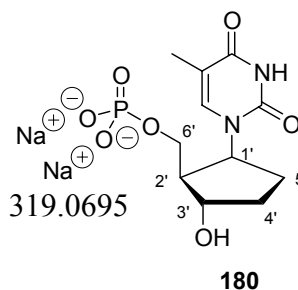
Ausbeute: 3.90 mg (10.6 μmol , 15 %)

farbloser Feststoff

R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.36

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₁H₁₅N₂Na₂O₇P (M – 2 Na, + H): 319.0695

gefunden: 319.0688



$[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (c = 0.24, H₂O)

¹³P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 4.68$ ppm.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.45$ (s, 1H, H-6); 4.92 (dd, 1H, $J = 17.5$ Hz, 9.0 Hz, H-1'); 4.34 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, 7.1 Hz, H-3'); 3.59 (ddd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 5.5 Hz, 5.5 Hz, H-6'a); 3.53 (ddd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 7.0 Hz, 6.1 Hz, H-6'b); 2.40 – 2.33 (m, 1H, H-2'); 2.30 – 2.23 (m, 1H, H-5'a); 2.11 (dddd, 1H, $J = 13.0$ Hz, 8.1 Hz, 8.1 Hz, 2.8 Hz, H-4'a); 2.03 – 1.94 (m, 1H, H-4'b); 1.83 (s, 3H, H-7); 1.58 – 1.50 (m, 1H, H-5'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 166.88$ (C-4); 153.78 (C-2); 140.23 (C-6); 111.42 (C-5); 75.02 (C-3'); 62.98 (d, $J = 5.2$ Hz, C-6'); 56.79 (C-1'); 49.86 (d, $J = 7.6$ Hz, C-2'); 31.69 (C-4'); 27.03 (C-5'); 11.78 (C-7) ppm.

(1'R,2'R,3'S)-3'-Hydroxy-1'-thiminylcyclopent-2'-yl-methylphosphat

(*carba-iso- α* -dTMP) 181

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Me-*cycloSal-carba-iso- α* -dTMP **167** (30.0 mg, 71.0 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Ammoniumacetatpuffer (pH 4.8, 50 mM) als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

Ausbeute: 8.70 mg (23.9 μmol , 34 %)

farbloser Feststoff

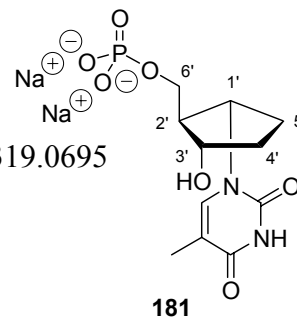
R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.30

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₁H₁₅N₂Na₂O₇P (M - 2 Na, + H): 319.0695

gefunden: 319.0702

$[\alpha]_D^{20} = +6.5^\circ$ (c = 0.57, H₂O)

¹³P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 2.90$ ppm.



181

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.45$ (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 4.49 (dd, 1H, $J = 17.3$ Hz, 8.5 Hz, H-1'); 4.04 (dd, 1H, $J = 11.7$ Hz, 6.0 Hz, H-3'); 3.69 (ddd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 5.2 Hz, 5.2 Hz, H-6'a); 3.58 (ddd, 1H, $J = 10.6$ Hz, 5.4 Hz, 5.4 Hz, H-6'b); 2.11 (ddd, 1H, $J = 14.3$ Hz, 5.2 Hz, 5.2 Hz, H-2'); 1.98 – 1.91 (m, 1H, H-5'a); 1.88 – 1.80 (m, 1H, H-4'a); 1.80 – 1.75 (m, 1H, H-5'b), 1.74 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.70 – 1.63 (m, 1H, H-4'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 166.98$ (C-4); 152.89 (C-2); 140.73 (C-6); 111.85 (C-5); 73.14 (C-3'); 63.20 (d, $J = 5.0$ Hz, C-6'); 57.56 (C-1'); 52.82 (d, $J = 7.6$ Hz, C-2'); 31.47 (C-4'); 27.85 (C-5'); 11.82 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 1685, 1474, 1399, 1271, 1078, 928, 492$ cm⁻¹.

3'-Azido-6'-carba-2',3'-dideoxythymidin-5'-monophosphat (*carba*-AZTMP) 28

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Methyl-*cycloSal*-*carba*-AZTMP **168** (30.0 mg; 67.1 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Wasser als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

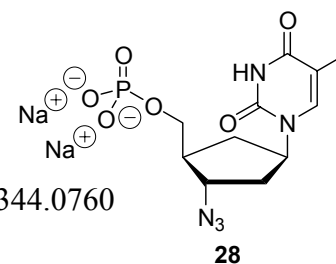
Ausbeute: 23.0 mg (59.1 μmol , 88 %)

farblosler Feststoff

R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.54

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₁H₁₄N₅Na₂O₆P (M – 2 Na + H): 344.0760

gefunden: 344.0772



$[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ (c = 0.41, H₂O)

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 4.10$ ppm.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.50$ (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 4.91 – 4.83 (m, 1H, H-1'); 4.06 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, 5.0 Hz, 5.0 Hz, H-3'); 3.88 – 3.83 (m, 1H, H-5'a); 3.82 – 3.77 (m, 1H, H-5'b); 2.24 – 2.13 (m, 3H, H-4', H-6'a, H-2'a); 2.08 (ddd, 1H, $J = 13.8$ Hz, 5.6 Hz, 5.0 Hz, H-2'b); 1.81 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.66 – 1.62 (m, 1H, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 166.93$ (C-4); 152.76 (C-2); 140.09 (C-6); 111.50 (C-5); 65.58 (d, $J = 5.0$ Hz, C-5'); 62.20 (C-3'); 54.87 (C-1'); 44.94 (d, $J = 8.0$ Hz, C-4'); 35.95 (C-2'); 32.08 (C-6'); 11.76 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 2952, 2105$ (-N₃), 1690, 1476, 1438, 1384, 1267, 1062, 980, 922, 767, 596, 516, 419 cm⁻¹.

3'-Allyl-6'-carba-2',3'-dideoxythymidin-5'-monophosphat (*carba*-3'-Allyl-dTMP) **30**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Methyl-*cycloSal*-*carba*-3'-allyl-dTMP **176** (30.0 mg; 67.2 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Wasser als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

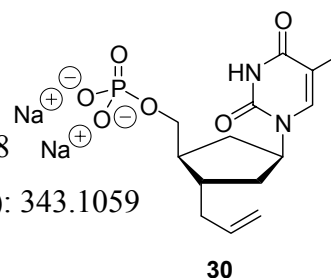
Ausbeute: 17.4 mg (44.8 μmol , 67 %)

farbloser Feststoff

R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.58

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₄H₁₉N₂Na₂O₆P (M – 2 Na + H): 343.1059

gefunden: 343.1042



$[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$ (c = 0.19, H₂O)

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 2.96$ ppm.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.53$ (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.86 – 5.77 (m, 1H, -CH=CH₂); 5.07 – 5.02 (m, 1H, -CH=CHH); 5.00 – 4.96 (m, 1H, -CH=CHH); 4.84 – 4.76 (m, 1H, H-1'); 3.87 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, 5.1 Hz, 5.1 Hz, H-5'a); 3.73 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, 6.0 Hz, 6.0 Hz, H-5'b); 2.30 – 2.25 (m, 1H, CHH-CH); 2.19 (ddd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 6.8 Hz, 6.8 Hz, H-6'a); 2.04 – 1.96 (m, 2H, H-3', CH-CH); 1.94 – 1.88 (m, 1H, H-4'); 1.86 – 1.78 (m, 2H, H-2'a, H-2'b); 1.82 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7); 1.60 (ddd, 1H, $J = 12.8$ Hz, 10.2 Hz, 10.2 Hz, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 166.97$ (C-4); 152.93 (C-2); 140.15 (C-6); 138.09 (CH=CH₂); 116.28 (-CH=CH₂); 111.39 (C-5); 67.45 (d, $J = 5.3$ Hz, C-5'); 55.33 (C-1'); 44.99 (d, $J = 7.6$ Hz, C-4'); 38.89 (C-3'); 38.74 (C-2') 35.76 (-CH₂-CH-); 35.18 (C-6'); 11.78 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435, 2948, 1685, 1476, 1439, 1272, 1083, 980, 913, 766, 591, 513, 420$ cm⁻¹.

6'-Carba-2',3'-dideoxythymidin-5'-monophosphat (*carba*-ddTMP) 182

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Methyl-*cycloSal*-*carba*-ddTMP **175** (30.0 mg; 73.8 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Wasser als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

Ausbeute: 19.8 mg (56.9 μmol , 77 %)

farbloser Feststoff

R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.57

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₄H₁₉N₂Na₂O₆P (M – 2 Na + H): 303.0746

gefunden: 303.0755

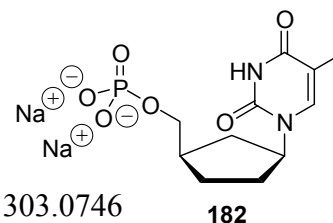
$[\alpha]_D^{20} = -10.5^\circ$ (c = 0.42, H₂O)

¹³P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 2.41$ ppm.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.52$ (s, 1H, H-6); 4.81 – 4.43 (m, 1H, H-1'); 3.76 (dd, 1H, $J = 6.7$ Hz, 2.7 Hz, H-5'a); 3.75 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, 2.7 Hz, H-5'b); 2.31 – 2.21 (m, 1H, H-4'); 2.18 – 2.11 (m, 1H, H-6'a); 2.04 – 1.96 (m, 1H, H-2'a); 1.82 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H-7); 1.82 – 1.75 (m, 1H, H-3'a); 1.73 – 1.66 (m, 1H, H-2'b); 1.61 – 1.54 (m, 1H, H-3'b); 1.46 – 1.39 (m, 1H, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 168.46$ (C-4); 152.94 (C-2); 140.13 (C-6); 111.35 (C-5); 68.87 (d, $J = 5.2$ Hz, C-5'); 57.01 (C-1'); 38.09 (d, $J = 7.6$ Hz, H-4'); 34.30 (C-6'); 29.71 (C-2'); 26.45 (C-3'); 11.76 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438, 1685, 1476, 1384, 1272, 1060, 918, 767$ cm⁻¹.



6'-Carba-2',3'-dideoxy-3'-propargyl-thymidin-5'-monophosphat (*carba*-3'-Propargyl-dTMP) 31

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**.

Ansatz: 3-Methyl-*cycloSal*-*carba*-3'-propargyl-dTMP **177** (30.0 mg; 67.5 μmol) in Acetonitril (3.0 mL), Wasser (500 μL) und Triethylamin (10 Tropfen). Reinigung: Säulenchromatographie an RP-18-Kieselgel mit Wasser als Eluent. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und anschließend lyophilisiert. Überführung in das Natriumsalz: Säulenchromatographie an DOWEX-50x8-Ionenaustauscherharz (Na⁺-Form) in Wasser. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, mit Acetonitril versetzt (Acetonitril/Wasser 1:1) und lyophilisiert.

Ausbeute: 21.1 mg (54.7 μmol , 81 %)

farbloser Feststoff

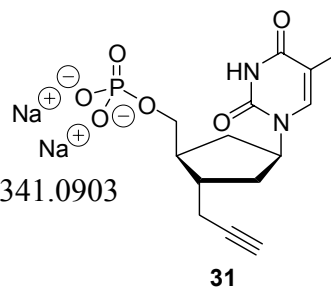
R_f -Wert (*iso*-Propanol/Wasser/25 %ige-NH₃-Lösung 14:7:1): 0.60

HRMS-ESI: m/z berechnet für C₁₄H₁₇N₂Na₂O₆P (M – 2 Na + H): 341.0903

gefunden: 341.0913

$[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ (c = 0.26, H₂O)

¹³P-NMR (162 MHz, D₂O): $\delta = 1.12$ ppm.



31

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): $\delta = 7.53$ (q, 1H, $J = 0.7$ Hz, H-6); 4.92 – 4.85 (m, 1H, H-1'); 3.97 (ddd, 1H, $J = 10.3$ Hz, 5.2 Hz, 5.2 Hz, H-5'a); 3.91 (ddd, 1H, $J = 10.3$ Hz, 5.8 Hz, 5.8 Hz, H-5'b); 2.39 (ddd, 1H, $J = 16.7$ Hz, 5.1 Hz, 2.7 Hz, CHH-CCH); 2.32 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, 2.7 Hz, CH₂-CCH); 2.27 (ddd, 1H, $J = 16.7$ Hz, 6.7 Hz, 2.7 Hz, CHH-CCH); 2.24 – 2.17 (m, 2H, H-3', H-6'a); 2.15 – 2.07 (m, 1H, H-4'); 1.98 (dd, 2H, $J = 8.3$ Hz, 8.3 Hz, H-2'a, H-2'b); 1.84 (d, 3H, $J = 0.7$ Hz, H-7); 1.71 – 1.64 (m, 1H, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 166.94$ (C-4); 152.87 (C-2); 140.03 (C-6); 111.45 (C-5); 84.21 (CH₂-CCH); 70.49 (CH₂-CCH); 67.81 (d, $J = 5.0$ Hz, C-5'); 55.27 (C-1'); 43.18 (d, $J = 7.6$ Hz, C-4'); 37.93 (C-3'); 35.69 (C-2'); 22.75 (CH₂-CCH); 11.78 (C-7) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447, 2283, 1685, 1476, 1384, 1274, 1220, 1023, 784, 490$ cm⁻¹.

8.11 Synthese carbocyclischer Nucleosidanaloga durch Wiederverwertung

(+/-)-3-Benzylloxymethylcyclopent-3-enol 187

Die Durchführung erfolgte entsprechend den allgemeinen Arbeitsvorschriften AAV 3 und AAV 4.

Ansatz: BH₃-THF-Komplex (1M in THF, 10.0 mL, 10.0 mmol), 2-Methyl-but-2-en (1.54 g, 2.34 mL, 22.0 mmol), Cyclopentadien **39a** und **39b** (931 mg, 5.00 mmol), Natriumhydroxidlösung (3 M, 3.5 mL) und Wasserstoffperoxidlösung (30 %ig, 3.5 mL). Reinigung: Säulen-chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:1).

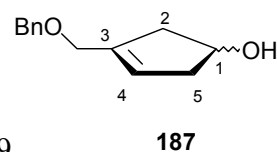
Ausbeute: 633 mg (3.1 mmol, 62 %)

farbloses Öl

R_f -Wert (Petrolether/Essigester 1:1): 0.32

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{13}H_{16}O_2$ (M + H): 205.1229

gefunden: 205.1224



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.30$ (m, 5H, CH- arom.); 5.64 – 6.60 (m, 1H, H-4); 4.45 – 4.50 (m, 1H, H-1); 4.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-benzyl}$); 4.06 (s, 2H, O-CH_2); 2.75 – 2.65 (m, 2H, H-2a, H-5a); 2.36 – 2.27 (m, 2H, H-2b, H-5b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) : $\delta = 139.6$ (C-3); 138.8 ($\text{C}_q\text{- arom.}$); 128.9, 128.1, 128.0 (CH- arom.); 125.3 (C-4); 74.1 (O-CH_2) 73.7 (C-1); 69.2 ($\text{CH}_2\text{-benzyl}$); 43.7 (C-2); 43.1 (C-5) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3388, 3062, 3030, 2921, 2848, 1496, 1453, 1356, 1311, 1241, 1197, 1168, 1071, 1028, 945, 840, 737, 698 \text{ cm}^{-1}$.

(+/-)-3-Benzyloxymethyl-1-(4'-benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin **195**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**.

Ansatz: Triphenylphosphin (790 mg, 3.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (11 mL); DIAD (545 μL , 2.80 mmol); 3-*N*-BOM-thymin **78** (542 mg; 2.20 mmol); 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **187** (205 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (6.0 mL) und 1 % NaOH in Methanol (15 mL). Reinigung: Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester 1:1). Das als Nebenprodukt anfallende *O*-2-Isomer konnte auf dieser Stufe nicht vollständig abgetrennt werden.

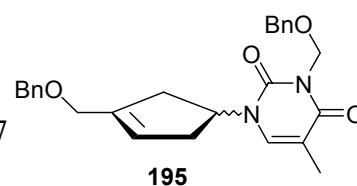
Ausbeute: 389 mg (0.837 mmol, 90 %, *N*-1-/*O*-2-Isomerengemisch 85:15)

zähflüssiger farbloser Sirup

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 30:1): 0.71

HRMS-FAB: m/z berechnet für $C_{26}H_{28}N_2O_4$ (M + H): 433.2127

gefunden: 433.2143



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.30$ (m, 10H, *CH*-arom.); 6.95 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.76 – 5.72 (m, 1H, H-3'); 5.52 (s, 2H, O- CH_2 -N); 5.46 – 5.39 (m, 1H, H-1'); 4.72 (s, 2H, CH_2 -benzyl-A); 4.55 (s, 2H, CH_2 -benzyl-B); 4.11 – 4.06 (m, 2H, 5'- CH_2); 2.96 – 2.85 (m, H-2'a, H-6'a); 2.44 – 2.39 (m, 1H, H-2'b); 2.39 – 2.34 (H-6'b); 1.88 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163,27$ (C-4); 150.18 (C-2); 140.82, 138.73 (*Cq*-arom.); 135.75 (C-6); 128.90, 128.83, 128.68, 128.27, 128.12, 128.07 (*CH*-arom.); 127.93 (C-3'); 111.24 (C-5); 73.09, 72.66 (CH_2 -benzyl); 71.25 (O- CH_2 -N); 68.85 (C-5'); 54.00 (C-1'); 40.16 (C-2'); 39.93 (C-6'); 13.71 (C-7) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3030, 2924, 2855, 1705, 1663, 1548, 1496, 1453, 1360, 1269, 1211, 1150, 1092, 1028, 810, 772, 738, 698 \text{ cm}^{-1}$.

(+/-)-5'-*O*-Benzyl-3-benzyloxymethyl-6'-carba-2'-desoxythymidin **196**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**.
Änderung: Das Cyclopentenynucleosid **195** wurde bei 50 °C hydroboriert.

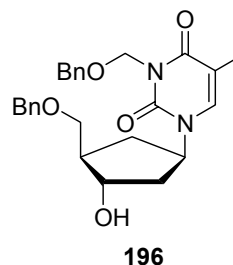
Ansatz: 3-Benzyloxymethyl-1-(4'-benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin **195** (100 mg, 0.215 mmol), 9-BBN (0.5 M in THF, 920 μL , 0.460 mmol), Natriumhydroxidlösung (3 M, 170 μL) und Wasserstoffperoxidlösung (30 %ig, 170 μL). Reinigung: Chromatographie am Chromatotron (Dichlormethan mit Methanolgradient 0 – 10 %).

Ausbeute: 79.0 mg (0.175 mmol 76 %)

farbloser zähflüssiger Sirup

R_f -Wert (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.65

HRMS-FAB: m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ (M + H): 451.2233
gefunden: 451.2256



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.27$ (m, 10H, *CH*-arom.); 6.98 (q, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-6); 5.49 (s, 2H, O- CH_2 -N); 5.19 – 5.10 (m, 1H, H-1'); 4.70 (s, 2H, CH_2 -benzyl-A); 4.56 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, *CHH*-benzyl-B); 4.52 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, *CHH*-benzyl-B); 4.32 – 4.27 (m, 1H, H-3'); 4.69 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 4.1 Hz, H-5'a); 3.51 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 7.0 Hz, H-5'b);

2.28 – 2.17 (m, 2H, H-4', H-6'a); 2.09 – 2.03 (m, 2H, 2'-CH₂); 1.81 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, H-7); 1.54 – 1.47 (m, 1H, H-6'b) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.82 (C-4); 151.90 (C-2); 138.53, 138.30 (C_q-arom.); 136.40 (C-6); 128.68, 128.36, 128.22, 128.11, 128.06, 128.01 (CH-arom.); 110.80 (C-5); 75.81 (C-3'); 73.96 (CH₂-benzyl-A); 72.87 (C-5'); 72.41 (CH₂-benzyl-B); 71.21 (O-CH₂-N); 55.34 (C-1'); 47.12 (C-4'); 39.60 (C-2'); 32.82 (C-6'); 13.56 (C-7) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3457, 3062, 3031, 2928, 1661, 1548, 1496, 1454, 1360, 1267, 1151, 1091, 1027, 774, 736, 698, 611, 468 cm⁻¹.

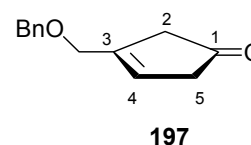
3-Benzoyloxymethylcyclopent-3-enon **197**

Oxalylchlorid (180 µL, 2.00 mmol) in abs. Dichlormethan (5.0 mL) wurde bei – 50 °C unter einer Stickstoffatmosphäre langsam mit Dimethylsulfoxid (DMSO, 290 µL, 4.00 mmol), gelöst in Dichlormethan (1.0 mL), versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung noch zwei Minuten bei dieser Temperatur gerührt, anschließend wurde eine Lösung des Cyclopentenols **187** (205 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (1.5 mL) langsam in die Reaktionsmischung eingetropft. Nach einstündigem Rühren bei – 50 °C wurde der Ansatz mit Triethylamin (830 µL, 6.00 mmol) versetzt und bis auf Raumtemperatur erwärmt. Daraufhin wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung (1.5 mL) zugegeben und mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (5.0 mL), dreimal mit gesättigter Kupfersulfatlösung (5.0 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (5.0 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Auf eine chromatographische Aufarbeitung wurde auf Grund der hohen Reinheit und der Isomerisierungstendenz des Rohproduktes verzichtet.

Ausbeute: 190 mg (0.939 mmol, 94 %)

farbloses Öl

R_f-Wert (Essigester/Petrolether 1:1): 0.54



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 7.35 - 7.25$ (m, 5H, CH-arom.); 5.55 – 5.51 (m, 1H, H-4); 4.24 (s, 2H, CH_2 -benzyl); 3.69 – 3.66 (m, 2H, O- CH_2); 2.56 – 2.53 (m, 2H, H-5a, H-5b); 2.51 (dd, 2H, $J = 4.3$ Hz, 2.3 Hz, H-2a, H-2b) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 213.45$ (C-1); 139.90 (C-3); 137.25, 128.89, 128.61 128.00 (C-arom.); 123.84 (C-4); 72.61 (CH_2 -benzyl); 69.30 (O- CH_2); 43.39 (C-5); 39.46 (C-2) ppm.

9 GEFÄHRSTOFFVERZEICHNIS

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)	19-22-14/15-36/37/38	16-26-33-36/37/38	F, X _i
Aceton	11-36-66-67	2-9-16-26	F
Acetonitril	11-23/24/25	16-27-45	F, T
Allyltributylzinn	21-25-36/38- 48/23/25-50/53	35-36/37/39-45-60-61	T, N
Ammoniak	10-23-34-50	9-16-26-36/37/39-45-61	T, N
α,α' -Azoisobutyronitril	2-11-20/22-52/53	39-41-47-61	E, X _n
Benzoessäure	22-41-37/38-42/43	22-26-36	X _i
Benzen	45-11-48/23/24/25.1	53.1-45	F, T
Benzen- <i>d</i> ₆	45-11-E48/23/24/25	53-45	F, T
Benzensulfonsäure	22-34	26-45-36/37/39	C
Benzylbromid	36/37/38	26-39	X _i
Benzylchlormethylether	45-36/37/38	53-26-36/37/39-45	T
Boran-THF-Komplex	11-19-22-14/15- 36/37/38-66-67	16-26-29-33-36	F, X _i
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
<i>tert</i> -Butylchlordimethylsilan	10-34	26-45-36/37/39	F, C
<i>tert</i> -Butylhydroperoxid	7-10-21/22-23-34	3/7-26-36/37/39-45	O, C
Chloroform	22-38-40-48/20/22	36/37	X _n
Chloroform- <i>d</i> ₁	22-38-40-48/20/22	36/37	X _n
<i>m</i> -Chlorperbenzoessäure	7-36/37/38	3/7-14.10-36/37/39	O, X _i
Chlortriphenylmethan	34	26-45-36/37/39	X _i
Cyanogenbromid	26/27/28-34-50/53	28.1-36/37/39-45-60-61	T ⁺ , N
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- 51/53	16-36/37-61	X _n , F, N
Diethylether	12-19-22-66-67	(2-)-9-16-29-33	F ⁺
Diisopropylazodicarboxylat (DIAD)	40-36/37/38	26-36/37/39	X _i
Dimethylformamid	61-E20/21-36	53-45	T
Dimethylsulfoxid	36/38	26	X _i
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> 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	C
Ethanol	11	7-16	F
Ethylacetat	11-36-66-67	(2-)-16-26-33	F
Hexacarbonylmolybdän	26	45-36/37/39	T
<i>n</i> -Hexan	11-36/37-67	(2-)-9-16-29-33-36/37-61- 62	F, X _n
Iod	20/21	23-25	X _n
Kaliumcarbonat	22-36/37/38	22-26	X _n
Kaliumhydroxid	35	26-37/39-45	C
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	T
Natriumazid	28-32-50/53	28-45-60-61	T, N
Natriumchlorid	---	---	---
Natriumdisulfit	22-31-37-41	26-39	X _n
Natriumhydrid	15-34	7/8-26-36/37/39-43.6-45	F, C
Natriumhydrogencarbonat	---	---	---
Natriumhydroxid	35	26-37/39-45	C
Natriumsulfat	---	---	---
Oxalylchlorid	14-34-23/24/25	26-27-45-36/37/39	T, C
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	C
α-Pinen	10-36/37/37	16-26-36	X _i
Pyridin	11-20/21/22	26-28.1	F, X _n
Quecksilbertrifluoracetat	26/27/28-33-50/53	13-28-36-45-60-61	T, N

Substanzname	R-Sätze	S-Sätze	Symbole
Salzsäure	34-37	26-36/37/39-45	C
Sauerstoff	8	17	O
Schwefelsäure	35	26-30-45	C
Tetrabutylammonium- fluorid in THF	11-19-34-37/38	16-26	X _i , F
Tetrabutylammoniumiodid	22-36/37/38	26-36	X _n
Tetrachlorkohlenstoff	23/24/25-40-48/23- 52/53-59	23-36/37-45-59-61	T, N
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
<i>p</i> -Toluensulfonsäure	36/37/38	26-37	X _i
Tributylzinnhydrid	14-21-25-36/38- 48/23/25	35-36/37/39-45	T ⁺
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
Triflattanhydrid	14-34	26-445-36/37/39	C
Trifluoressigsäure	20-35	9-26-27-28.1-45	C
Triphenylphosphin	22-43-48/20/22-50/53	26-36/37/39-61	X _n , N
Wasserstoff	12	9-16-33	F ⁺
Wasserstoffperoxid 30%ig	34	3-26-36/37/39-45	C

10 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ F. Barre-Sinoussi, J. C. Cheman, F. Rey, M. T. Nugeyere, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Bhin, F. Yenizer-Brun, C. Rozioux, L. Montagnier; Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk of AIDS; *Science* **1983**, *220*, 868 – 871.
- ² M. Popovic, M. G. Sarngadharan, E. Reed, R. C. Gallo; Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retrovirus (HTLV-III) from Patients with AIDS and pre-AIDS; *Science* **1984**, *224*, 497 – 499.
- ³ R. C. Gallo, R. Wong-Staal; A Human T-lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the Cause of the Aquired Immunodeficiency Syndrome; *Ann. Intern. Med.* **1985**, *103*, 679 – 689.
- ⁴ K. E. Nye, J. M. Parkin; *HIV und AIDS – Die molekularbiologischen Grundlagen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1995**.
- ⁵ *AIDS epidemic update, december 2004*, UNAIDS/04.45E, **2004**.
- ⁶ L. Stryer; *Biochemie*, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1999**.
- ⁷ J. Koolmann, K. H. Röhm; *Taschenatlas der Biochemie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1998**.
- ⁸ J. L. Marx; AIDS: Drug Shows Promise in Preliminary Trial; *Science* **1986**, *231*, 1504 – 1505.
- ⁹ J. Balzarini, P. Herdewijn, C. E. DeClerq; 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 – 6133.
- ¹⁰ J. M. Whitcomb, S. H. Hughes; Retroviral Reverse Transcription and Integration: Progress and Problems; *Ann. Rev. Cell Biol.* **1992**, *8*, 275 – 306.
- ¹¹ G. L. Kenyon; AZT monophosphate knocks Thymidylate Kinase with a loop; *Nature Struct. Biol.* **1997**, *4*, 595 – 598.
- ¹² B. Schneider, P. Meyer, S. Sarfati, L. Mulard, C. Guerreiro, J. Boretto, J. Janin, M. Veron, D. Deville-Bonne D, B. Canard; Activation of anti-reverse transcriptase

- nucleotide analogs by nucleoside diphosphate kinase: improvement by alpha-boranophosphate substitution; *Nucl., nucl. & nucleic acids* **2001**, *20*, 297 – 306.
- ¹³ B. Schneider, Y. W. Xu, O. Sellam, R. Sarfati, J. Janin, M. Veron, D. Deville-Bonne; Pre-steady State of Reaction of Nucleoside Diphosphate Kinase with *Anti-HIV* Nucleotides; *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 11491 – 11497.
- ¹⁴ S. Evies Gallois-Montbrun, M. Veron, D. Deville-Bonne; Antiviral nucleoside analogs phosphorylation by nucleoside diphosphate kinase; *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 361 – 369.
- ¹⁵ C. Meier; *cycloSal*-Pronucleotides – Design of Chemical Trojan Horses; *Mini Rev. in Med. Chem.* **2002**, *2*, 219 – 234.
- ¹⁶ C. Meier; Pro-Nucleotides – Recent Advances in the Design of Efficient Tools for the Delivery of Biologically Active Nucleoside Monophosphates, *Synlett* **1997**, 233 – 242.
- ¹⁷ H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furmann, M. H. St. Clair, S. Nusinoff-Lehrmann, R. C. Gallo, D. P. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder; 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An Antiviral Agent that Inhibits the Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus in vitro; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096 – 7100.
- ¹⁸ P. A. Furmann, J. A. Fyfe, M. H. St. Clair, K. J. Weinhold, J. L. Rideout, G. A. Freemann, S. Nusinoff-Lehrmann, D. P. Bolognesi, S. Broder, H. Mitsuya, D. W. Barry; Phosphorylation of 3'-Azido-3'-deoxythymidine and Selective Interaction of the 5'-triphosphate with Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8333 – 8337.
- ¹⁹ C. Meier, M. Lorey, E. De Clercq, J. Balzarini; *cycloSal*-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine Monophosphate (*cycloSal*-d4TMP): Synthesis and Antiviral Evaluation of a New d4TMP Delivery System; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1417 – 1427.
- ²⁰ J. Balzarini, S. Aquaro, T. Knispel, C. Rampazzo, V. Bianchi, C.-F. Perno, E. De Clercq, C. Meier; Cyclosaligenyl-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine Monophosphate: Efficient Intracellular Delivery of d4TMP; *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 928 – 935.

- ²¹ 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.
- ²² J. A. Montgomery, H. J. Thomas, H. J. Schaefer; Synthesis of potential anticancer agents. XXVIII. Simple esters of 6-mercaptapurine ribonucleotide; *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1929 – 1933.
- ²³ C. R. Wagner, V. V. Iyer, E. J. McIntee; Pronucleotides: Toward the in vivo Delivery of Antiviral and Anticancer Nucleotides; *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 417 – 451.
- ²⁴ C. Périgaud, G. Gosselin, J. L. Imbach; *Biomedical Chemistry / Applying Chemical Principles to the Understanding and Treatment of Disease*; Wiley: New York, **2000**, Vol. 55, 115 – 141.
- ²⁵ P. L. Carl, P. K. Chakravarty, J. A. Katzenellenbogen; A Novel Connector Linkage Applicable in Prodrug Design; *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 479 – 480.
- ²⁶ D. Farquar, D. N. Srivastava, N. J. Kattesch, P. P. Saunders; Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups; *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324 – 325.
- ²⁷ J. K. Sastry, P. N. Nehete, S. Khan, B. J. Nowak, W. Plunkett, R. B. Arlington, D. Farquar, Membrane-Permeable Dideoxyuridine 5'-Monophosphate Analogue inhibits Human Immunodeficiency Virus Infection; *Mol. Pharmacol.* **1992**, 41, 441 – 445.
- ²⁸ Y. Hwang, P. A. Cole; Efficient Synthesis of Phosphorylated Prodrugs with Bis(POM)-phosphoryl Chloride; *Org. Lett.* **2004**, 6, 1555 – 1556.
- ²⁹ M. N. Arimilli, J. P. Dougherty, K. C. Cundy, N. Bischofberger; Orally Bioavailable Acyclic Nucleoside Phosphonate Prodrugs: Adefovir Dipioxil and Bis(POC)-PMPA; *Advances in Antiviral Drug Design*, JAI Press Inc., Greenwich, Connecticut, **1999**, Vol. 3, 69 – 91.
- ³⁰ M. N. Arimilli, C. U. Kim, J. P. Dougherty, A. Mulato, R. Oliyai, J. P. Shaw, K. C. Cundy, N. Bischofberger; Synthesis, in vitro biological evaluation and oral bioavailability of 9-[2-(phosphonmethoxy)propyl]adenine (PMPA) prodrugs; *Antiviral Chem. Chemother.* **1997**, 8, 557 – 564.
- ³¹ C. Perigaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach; Minireview: From the Pronucleotide Concept to the SATE Phosphate Protecting Groups; *Curr. Topics in Med. Chem.* **1997**, 2, 15 – 29.

- ³² C. Périgaud, G. Gosselin, J. L. Girardet, B. E. Korba, J.-L. Imbach; The SATE pronucleotide approach applied to acyclovir: part II. Effects of bis(SATE)phosphotriester derivatives of acyclovir on duck hepatitis B virus replication in vitro and in vivo; *Antiviral Res.* **1999**, *40*, 167 – 178.
- ³³ I. Lefebvre, C. Périgaud, A. Pompom, A.-M. Aubertin, J.-L. Girardet, A. Kim, G. Gosselin, J.-L. Imbach; Mononucleoside Phosphotriester Derivatives with S-Acyl-2-thioethyl Bioreversible Phosphate-Protecting Groups: Intracellular Delivery of 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidine-5'-monophosphate; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3941 – 3950.
- ³⁴ J.-L. Girardet, C. Périgaud, A.-M. Aubertin, G. Gosselin, A. Kim, J.-L. Imbach; Increase of the *anti*-HIV Activity of d4T in Human T-Cell Culture by the use of the SATE pronucleotide Approach; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2981 – 2984.
- ³⁵ N. Schlienger, C. Périgaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach; Synthesis and Studies of Mononucleoside Glucosyl Phosphotriester Derivatives; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7216 – 7221.
- ³⁶ A. D. Briggs, M. Camplo, S. Freeman, J. Lundstrom, B. G. Pring; Acyloxymethyl and 4-acyloxybenzyl diester prodrugs of phosphonoformate; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14937 – 14950.
- ³⁷ S. Spruance, M. McKeough, I. Yanachkov, G. Wright, E. Kern, R. Sidwell, D. Smee, M. Yanachkova, A. Glazier; The Design, Chemistry, and Antiviral Activity of a Novel Group of *Anti*-Herpesvirus Prodrugs; *Antiviral Res.* **1996**, *30*, A44.
- ³⁸ C. McGuigan, D. Cahard, H. M. Sheeka, E. De Clercq; Aryl Phosphoramidate Derivatives of d4T Have Improved anti-HIV Efficiency in Tissue Culture and May Act by the Generation of a Novel Intracellular Metabolite; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1748 – 1753.
- ³⁹ D. Saboulard, L. Naesens, D. Cahard, A. Salgado, R. Pathirana, S. Velazquez, C. McGuigan, E. De Clercq, J. Balzarini; Characterization of the activation pathway of phosphoramidite triester prodrugs of stavudine and zidovudine; *J. Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 693 – 704.
- ⁴⁰ C. Ballatore, C. Mc Guigan, E. De Clercq, J. Balzarini; Synthesis and Evaluation of Novel Amidate prodrugs of PMEA and PMPA; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1053 – 1056.

- ⁴¹ V. V. Iyer, G. W. Griesgraber, M. R. Radmer, E. J. McIntee, C. R. Wagner; Synthesis, *in vitro* anti-breast cancer activity, and intracellular decomposition of amino acid methyl ester and alkyl amide phosphoramidate monoesters of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT); *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2266 – 2274.
- ⁴² S.-L. Chang, G. W. Griesgraber, P. J. Southern, C. R. Wagner; Amino acid phosphoramidate monoesters of 3'-azido-3'-deoxythymidine: relationship between antiviral potency and intracellular metabolism; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 223 – 231.
- ⁴³ K. M. Fries, C. Joswig, R. F. Borch; Synthesis and biological evaluation of 5-fluoro-2'-deoxyuridine phosphoramidate analogs; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2672 - 2680.
- ⁴⁴ S. C. Tobias, R. F. Borch; Synthesis and Biological Studies of Novel Nucleoside Phosphoramidate Prodrugs; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4475 - 4480.
- ⁴⁵ M. D. Erion, K. R. Reddy, S. H. Boyer, M. C. Matelich, J. Gomez-Galeno, R. H. Lemus, B. G. Ugarkar, T. J. Colby, J. Schanzer, P. D van Poelje; Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P₄₅₀ 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5154 – 5163.
- ⁴⁶ C. Meier; 2-Nucleos-5'-O-yl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphinin-2-oxides – A New Concept for lipophilic, potential Prodrugs of biologically active Nucleoside Monophosphates; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 77 – 79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 70 – 73.
- ⁴⁷ C. Meier; *cycloSal*-Pronucleotides – Design of the Concept, Chemistry, and Antiviral Activity; *Advances in Antiviral Drug Design*, Elsevier, **2004**, Vol. 4, 147 – 213.
- ⁴⁸ C. A. Bunton, M. M. Mhala, K. G. Oldham, C. A. Vernon; The Reactions of Organic Phosphates, Part III: The Hydrolysis of Dimethyl Phosphate; *J. Chem. Soc.* **1960**, 3293 – 3301.
- ⁴⁹ J.-L. Giradet, G. Gosselin, C. Périgaud, J. Balzarini, E. De Clercq, J.-L. Imbach; New Prodrugs of 9-(2-Phosphonomethoxyethyl)adenine [PMEA]: Synthesis and Stability Studies; *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 563 – 565.
- ⁵⁰ S. N. Farrow, A. S. Jones, A. Kumar, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq, Synthesis and Biological Properties of Novel Phosphotriesters: A New Approach to the

- Introduction of Biologically Active Nucleotides into Cells; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1400 – 1406.
- ⁵¹ C. Meier, L. W. Habel, J. Balzarini, E. De Clercq; 5',5'-Di-*O*-nucleosy-*O'*-benzylphosphotriesters as Potential Prodrugs of 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidine-5'-monophosphate; *Liebigs Ann.* **1995**, 2203 – 2208.
- ⁵² C. Meier, M. Lorey, E. De Clercq, J. Balzarini; Cyclic Saligenyl Phosphotriesters of 2'-3'-Dideoxy-2'-3'-didehydrothymidine (d4T) – A New Pro-Nucleotide Approach; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 99 – 104.
- ⁵³ C. Ducho, S. Wendicke, U. Goerbig, J. Balzarini, C. Meier; 3,5-Di-(*tert*-butyl)-6-fluoro-*cycloSal*-d4TMP - a pronucleotide with a considerably improved masking group; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *24*, 4786 – 4791.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ C. Meier, T. Knispel, E. De Clercq, J. Balzarini ; ADA-Bypass by lipophilic *cycloSal*-ddAMP Pro-Nucleotides. A second Example of the Efficiency of the *cycloSal*-Concept; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1577 – 1582.
- ⁵⁶ C. Meier, T. Knispel, E. De Clercq, J. Balzarini; *cycloSal*-Pronucleotides of 2',3'-Dideoxyadenosine and 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydroadenosine: Synthesis and Antiviral Evaluation of a Highly Efficient Nucleotide Delivery System; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1604 – 1614.
- ⁵⁷ C. Meier, T. Knispel, V. E. Marquez, E. De Clercq, J. Balzarini; *cycloSal*-2'-*ara(ribo)*-Fluoro-2',3'-Dideoxyadenosine Monophosphate – an Effort to Solve the Structure-Activity Relationship of 2'-Fluoro-ddA; *Nucleotides & Nucleotides* **1999**, *18*, 907 – 912.
- ⁵⁸ C. Meier, T. Knispel, V. E. Marquez, M. A. Siddiqui, E. De Clercq, J. Balzarini; *cycloSal*-Pronucleotides of 2'-Fluoro-*ara*- and 2'-Fluoro-*ribo*-2',3'-dideoxyadenosine as a Strategy to Bypass a Metabolic Pathway; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1615-1624.

- ⁵⁹ G. Antonelli, O. Turrizani, A. Verri, P. Narciso, F. Ferri, G. D'Offizi, F. Dianzini; Long-term exposure to zidovudine affects *in vitro* and *in vivo* the efficiency of thymidine kinase; *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **1996**, *12*; 223 – 228.
- ⁶⁰ 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 – 6133.
- ⁶¹ N. Ostermann, D. Segura-Peña, C. Meier, T. Veit, C. Monnerjahn, M. Konrad, A. Lavie; Structures of Human Thymidylate Kinase in Complex with Prodrugs: Implications for the Structure-Based Design of Novel Compounds; *Biochemistry* **2003**, *42*, 2568 – 2577.
- ⁶² J. P. Yan, D. D. Ilesley, C. Frohlick, R. Stee, E. T. Hall, R. D. Kutcha, P. Melancon; 3'-Azidothymidine (Zidovudine) Inhibits Glycosylation and Dramatically Alters Glycosphingolipid Synthesis in Whole Cells at Clinically Relevant Concentrations; *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 22836 – 22841.
- ⁶³ A. Lavie, I. Schlichting, I. R. Vetter, M. Konrad, J. Reinstein, R. S. Goody; The bottleneck in AZT activation; *Nature Med.* **1997**, *3*, 922 – 924.
- ⁶⁴ E. M. Cretton, M. Y. Xie, J. Bevan, N. M. Goudgaon, R. F. Schinazi, J.-P. Sommadossi; Catabolism of 3'-Azido-3'-deoxythymidine in Hepatocytes and Liver Microsomes with Evidence of Formation of 3'-Amino-3'-deoxythymidine, a Highly Toxic Catabolite for Human Bone Marrow Cells; *Mol. Pharmacol.* **1990**, *39*, 258 – 266.
- ⁶⁵ J. P. Sommadossi, R. Carlisle, Z. Zhou; Cellular pharmacology of 3'-azido-3'-deoxythymidine with evidence of incorporation into DNA of human bone marrow cells; *Mol. Pharmacol.* **1989**, *36*, 9 – 14.
- ⁶⁶ A. Y. Yong, J. L. Campbell; Characterisation of *Saccharomyces cerevisiae* Thymidylate Kinase, the CDC8 Gene Product; *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 14394 – 14398.
- ⁶⁷ D. G. Rhoads, J. M. Lowenstein; Initial Velocity and Equilibrium Kinetics of Myokinase; *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 3963 – 3972.
- ⁶⁸ Y. C. Cheng, W. H. Prusoff; Mouse Ascites Sarcoma 180 Thymidylate Kinase General Properties, Kinetic Analysis and Inhibition Studies; *Biochem.* **1974**, *13*, 1179 – 1185.

- ⁶⁹ J. P. Richard, M. C. Carr, D. H. Ives, P. A. Frey; The stereochemical course of thiophosphoryl group transfer catalyzed by adenosine kinase; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *94*, 1052 – 1056.
- ⁷⁰ R. A. Cooper, S. Perry, T. R. Breitman; Pyrimidine metabolism in human leukocytes. I. Contribution of exogenous thymidine to DNA-thymine and its effect on thymine nucleotide synthesis in leukemic leukocytes; *Cancer Res.* **1966**, *26*, 2267 – 2275.
- ⁷¹ M. Saraste, P. R. Sibbald, A. Wittinghofer; The P-Loop- A Common Motif in ATP- and GTP-binding Proteins; *Trends Biochem. Sci.* **1990**, *15*, 430 – 434.
- ⁷² C. Vonrhein, G. J. Schlauderer, G. E. Schulz; Movie of the Structural Changes During a Catalytic Cycle of Nucleoside Monophosphate Kinases; *Structure* **1995**, *3*, 483 – 490.
- ⁷³ A. Lavie, N. Ostermann, R. Brundiers, R. S. Goody, J. Reinstein, M. Konrad, I. Schlichting; Structural Basis for Efficient Phosphorylation of 3'-Azidothymidine Monophosphate by *Escherichia coli* Thymidylate Kinase; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 14045 – 14050.
- ⁷⁴ D. E. Koshland Jr.; Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 98 - 105.
- ⁷⁵ T. Veit; Kinetischer Mechanismus der menschlichen Thymidylatkinase – der induced fit als Grund für die unzureichende Aktivierung des *Anti*-HIV-Medikaments 3'-Azido-2',3'-didesoxythymidinmonophosphat (AZTMP); *Dissertation*, Dortmund, **2000**.
- ⁷⁶ 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.
- ⁷⁷ A. Lavie, M. Konrad, R. Brundiers, R. S. Goody, I. Schlichting, J. Reinstein; Crystal Structure of Yeast Thymidylate Kinase Complexed with the Bisubstrate Inhibitor P¹-(5'-Adenosyl) P⁵-(5'-Thymidyl) Pentaphosphate (TP₅A) at 2.0 Å Resolution: Implications for Catalysis and AZT Activation; *Biochemistry* **1998**, *37*, 3677 – 3686.
- ⁷⁸ R. Brundiers, A. Lavie, T. Veit, J. Reinstein, I. Schlichting, N. Ostermann, R. S. Goody, M. Konrad; Modifying Human Thymidylate Kinase to Potentiate Azidothymidine Activation; *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 35289 – 35292.

- ⁷⁹ H. C. Müller; Welche Faktoren beeinflussen die Eigenschaften von Nucleosidmonophosphaten? Untersuchungen zu den Substrateigenschaften gegenüber Thymidylatkinase; *Dissertation*, Hamburg, **2003**.
- ⁸⁰ H. C. Müller, C. Meier, J. Balzarini, J. Reinstein; Novel Nucleotide Analogues as Potential Substrates for TmpK, a Key Enzyme in the Metabolism of AZT; *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids* **2003**, 5-8, 821 – 823.
- ⁸¹ Victor E. Marquez; Carbocyclic Nucleosides; *Advances in Antiviral Drug Design* **1996**, 2, 89 – 146.
- ⁸² L. A. Agrofoglio, S. R. Challand; *Acyclic, Carbocyclic and L-Nucleosides*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, **1998**.
- ⁸³ A. D. Borthwick, K. Biggadike; Synthesis of Chiral Carbocyclic Nucleosides; *Tetrahedron* **1992**, 48, 571 – 623.
- ⁸⁴ Saenger; *Principles of Nucleic Acid Structures*, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, **1984**.
- ⁸⁵ M. Tomimoto, N. Go; Analytic Theory of Pseudorotation in Five-Membered Rings. Cyclopentane, Tetrahydrofuran, Ribose and Deoxyribose; *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 563 – 577.
- ⁸⁶ 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.* **2002**, 106, 657 – 667.
- ⁸⁷ D. Cremer, J. A. Pople; General definition of ring puckering coordinates; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1354 – 13.
- ⁸⁸ P. Collins, R. Ferrier; *Monosaccharides – Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1996**.
- ⁸⁹ D. Siri, A. Gaudel-Siri, P. Tordo; Conformational analysis of five-membered rings by molecular mechanics: application to nitroxides; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, 582, 171 – 185.
- ⁹⁰ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison; *Conformational Analysis*, American Chemical Society, **1981**.

- ⁹¹ S. V. Zubkov, V. A. Chertkov; Experimental Determination of Pseudorotation Potentials for Disubstituted Cyclopentanes Based on Spin-Spin Coupling Constants; *Int. J. Mol. Sci.* **2003**, *4*, 107 – 118.
- ⁹² C. Thibaudeau, A. Kumar, S. Bekiroglu, A. Matsuda, V. E. Marquez, C. Chattopadhyaya; NMR Conformation of (-)- β -D-Aristeromycin and Its 2'-Deoxy and 3'-Deoxy Counterparts in Aqueous Solution; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5447 – 5462.
- ⁹³ M. Polak, B. Mohar, J. Kobe, J. Plavec; Anomeric Effect in Purine Nucleosides. Evaluation of the Steric Effect of a Purinic Aglycon from the Pseudorotational Equilibrium of Cyclopentane in Carbocyclic C-Nucleoside; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**; *120*, 2508 – 2513.
- ⁹⁴ A. Akdağ, C. M. Carver, M. L. McKee, S. W. Schneller; Theoretical Study of 9- β -D-Erythrofuransyladenine and Corresponding Carbocyclic Analogues. Evidence for a Base-Activated Conformational Lock; *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 11254 – 11261.
- ⁹⁵ V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C. Nicklaus, F. Dai, H. Ford; 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.
- ⁹⁶ V. E. Marquez, T. Ben-Kasus, J. J. Barchi, 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.
- ⁹⁷ J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, J. Mitsuya, J. J. Barchi; Conformationally locked nucleoside analogues. Synthesis of dideoxycarbocyclic nucleoside analogues structurally related to neplanocin C; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3389 – 3399.
- ⁹⁸ A. Ezzitouni, P. Russ, V. E. Marquez; (1*S*,2*R*)-[(Benzyloxy)methyl]cyclopent-3-enol. A Versatile Synthone for the Preparation of 4',1'*a*-Mehano- and 1',1'*a*-Methanocarbocyclic Nucleosides; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4870 – 4873.
- ⁹⁹ 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.

- ¹⁰⁰ V. E. Marquez, A. Ezzitouni, P. Russ, M. A. Siddiqui, H. Ford, , R. J. Feldman, H. Mitsuja, C. George, J. J. Barchi; HIV-1 reverse transcriptase can discriminate between two conformationally locked carbocyclic AZT triphosphate analogues; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780 – 2789.
- ¹⁰¹ K. Biggadike, A. D. Borthwick, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, P. Youds; Convergent Route to Homochiral Carbocyclic 2'-Deoxynucleosides and Carbocyclic Ribonucleosides; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1083 – 1084.
- ¹⁰² 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 – 256.
- ¹⁰³ K. Biggadike, A. D. Borthwick, D. Evans, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, L. Stephenson, P. Youds; Use of Diethylaminosulphur Trifluoride (DAST) in the Preparation of Synthons of Carbocyclic Nucleosides; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 549 – 554.
- ¹⁰⁴ W. A. König, *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*, Hüthig Buch Verlag, **1990**.
- ¹⁰⁵ W. A. König, *Gas Chromatographic Enantiomer Separation With Modified Cyclodextrines*, Hüthig Buch Verlag, **1992**.
- ¹⁰⁶ W. A. König, *persönliche Mitteilung*, **2001**.
- ¹⁰⁷ Y. F. Shealy, C. A. O'Dell; Acid-Catalyzed Cyclization of Alkoxyacryloylureas to 2,4(1*H*,3*H*)pyrimidinediones; *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 1041 – 1047.
- ¹⁰⁸ Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, M. C. Thorpe; Carbocyclic Analogs of Thymidine Nucleosides and Related 1-Substituted Thymidines; *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 383 – 389.
- ¹⁰⁹ Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, W. M. Shannon, G. Arnett; Carbocyclic Analogues of 5-Substituted Uracil Nucleosides: Synthesis and Antiviral Acitivity; *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 156 – 161.
- ¹¹⁰ J. Béres. Gy. Sági, I. Tömösközi, L. Gruber, E. Baitz-Gács, L. Ötvös, E. De Clercq; Stereospecific Synthesis and Antiviral Properties of Different Enantiomerically Pure

- Carbocyclic 2'-Deoxynucleosides Analogues Derived from Common Chiral Pools: (+)-(1*R*,5*S*)- and (-)-(1*S*,5*R*)-2-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1353 – 1360.
- ¹¹¹ L. Agrofolio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, R. A. Earl, R. Guedj; Synthesis of Carbocyclic Nucleosides; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611 - 10670
- ¹¹² M. T. Crimmins; New Developments in the Enantioselective Synthesis of Cyclopentyl Carbocyclic Nucleosides; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229 – 9272.
- ¹¹³ Y. F. Shealy, J. D. Clayton; 9[β -DL-2 α ,3 α -Dihydroxy-4 β -(hydroxymethyl)-cyclopentenyl]adenine, the Carbocyclic Analog of Adenosine; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885 – 3887.
- ¹¹⁴ M. Bodenteich, H. Griengl; Synthesis of Enantiomerically Pure Carbocyclic 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidine. A Potential *Anti*-AIDS Drug; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5311 – 5312.
- ¹¹⁵ B. K. Chun, G. Y. Song, C. K. Chu; Stereocontrolled Syntheses of Carbocyclic C-Nucleosides and Related Compounds; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4852 – 4858.
- ¹¹⁶ P. Ravenscroft, R. F. Newton, D. I. C. Scopes; A New Synthesis of (\pm)-Carbocyclic 2'-Deoxyuridines; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 747 – 748.
- ¹¹⁷ J. C. Martin, D. F. Smee, J. P. H. Verheyden; Synthesis of 9-(4-Hydroxy-2-oxobutyl)guanine, 9-(2,4-Dihydroxybutyl)guanine, and Related Acyclic Nucleoside Analogues; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 755 – 759.
- ¹¹⁸ M. J. Pérez-Pérez, J. Rozenski, R. Busson, P. Herdewijn; Application of the Mitsunobu-Type Condensation Reaction to the Synthesis of Phosphonate Derivatives of Cyclohexenyl and Cyclohexanyl Nucleosides; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1531 – 1537.
- ¹¹⁹ M. R. Kelleher, C. McGuigan, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini; Synthesis and biological evaluation of *N*- and *O*-alkylated bicyclic furanopyrimidines as non-nucleosidic inhibitors of human cytomegalovirus; *Poster 74*, XVI International Roundtable; International Society for Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, Minneapolis, Minnesota, USA, September 12 – 16, **2004**.
- ¹²⁰ M. R. Kelleher, C. McGuigan, O. Bidet, A. Carangio, H. Weldon, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini; The journey towards elucidating the *anti*-HCMV activity of

alkylated bicyclic furano pyrimidines; *Poster 75*, XVI International Roundtable; International Society for Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, Minneapolis, Minnesota, USA, September 12 – 16, **2004**.

- ¹²¹ B. M. Choudary, G. R. Geen, P. M. Kinsey, M. J. Parratt; A Direct Approach to the Synthesis of Famciclovir and Penciclovir; *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, *15*, 981 – 994.
- ¹²² W. A. Slusarchyk, M. G. Young, G. S. Bisacchi, R. R. Hockstein, R. Zahler; Synthesis of SQ-33,057, a Novel Cyclobutane Nucleoside With Potent Antiviral Activity; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6453 – 6456.
- ¹²³ D. R. Borchering, N. P. Peet, H. R. Munson, H. Zhang, P. F. Hoffman, T. L. Bowlin, C. K. Edwards, III; Carbocyclic Nucleosides as Inhibitors of Human Tumor Necrosis Faktor- α Production: Effects of the Stereoisomers of (3-Hydroxycyclopentyl)adenines; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2615 – 2620.
- ¹²⁴ H. Baumgartner, C. Marschner, R. Pucher, H. Griengl; General Synthesis of Carbanucleosides Via Regiospecific Epoxide Opening by the Aglycone; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 611 – 614.
- ¹²⁵ Y. Ueno, N. Karino, A. Matsuda; Nucleosides and Nucleotides. 204. Synthesis of Oligodeoxynucleotides Containing 6' α -[N-(Aminoalkyl)carbamoxyloxy]-carbocyclic-thymidines and the Thermal Stability of the Duplexes and Their Nuclease-Resistance Properties; *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 933 – 940.
- ¹²⁶ T. F. Jenny, N. Previsani, S. A. Benner; Carbocyclic Analogs of Nucleosides via Modified Mitsunobu Reactions; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7029 – 7032.
- ¹²⁷ J. Wang, R. Busson, N. Blaton, J. Rozenski, P. Herdewijn; Enantioselective Approach to the Synthesis of Cyclohexane Carbocyclic Nucleosides; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3051 – 3058.
- ¹²⁸ O. R. Ludek, C. Meier; New Convergent Synthesis of Carbocyclic Nucleoside Analogues; *Synthesis* **2003**, *13*, 2101 – 2109.
- ¹²⁹ H. Kapeller, C. Marschner, M. Weißenbacher, H. Griengl; Synthesis of Cyclopentenyl Carbanucleosides via Palladium(0) Catalysed Reactions; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1439 – 1456.

- ¹³⁰ M. T. Crimmins, B. W. King, W. Z. Zuercher, A. L. Choy; An Efficient, General Asymmetric Synthesis of Carbocyclic Nucleosides: Application of an Asymmetric Aldol/Ring-Closing Metathesis Strategy; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499 – 8509.
- ¹³¹ L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito; Palladium-Assisted Routes to Nucleosides; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875 – 1916.
- ¹³² M. E. Hoke, M.-R. Rescia, S. Bogaczyk, P. DeShong; Regioselectivity in the Palladium-Catalyzed Addition of Carbon Nucleophiles to Carbocyclic Derivatives; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 328 – 335.
- ¹³³ K. Biggadike, A. D. Borthwick, D. Evans, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, L. Stephenson, P. Youds; Use of Diethylaminosulphur Trifluoride (DAST) in the Preparation of Synthons of Carbocyclic Nucleosides; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 549 – 554.
- ¹³⁴ G. S. Bisacchi, S. T. Chao, C. Bachard, J. P. Daris, S. Innaimo, G. A. Jacobs, O. Kocy, P. Lapointe, A. Martel, Z. Merchant, W. A. Slusarchyk, J. E. Sundeen, M. G. Young, R. Colonno, R. Zahler; 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.
- ¹³⁵ N. Gathergood, K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen; Enantioselective Synthesis of Optically Active Carbocyclic Sugars; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1014 – 1017.
- ¹³⁶ K. A. Jørgensen; Transition-Metall-Catalysed Epoxidations; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431 – 458.
- ¹³⁷ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, John Wiley & Sons, Inc. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, **1999**.
- ¹³⁸ W. S. DiMenna, C. Piantadosi; Synthesis of Potential Hypolipidemic Agents. Reaction of Substituted Phenyl-2,3-Epoxypropyl Ethers with Adenine, Uracil, and Thymine; *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1073 – 1076.
- ¹³⁹ H. C. Müller; Synthese und Charakterisierung acyclischer Nucleosidanalogue und ihrer *cycloSal*-Pro-Nucleotide; *Diplomarbeit*, Würzburg, **1998**.

- ¹⁴⁰ H. Kapeller, H. Baumgartner, C. Marschner, R. Pucher, H. Griengl; The Ring Opening of Cyclopentene Oxides by Pyrimidines and Purines as a Pathway to Carbocyclic Nucleoside Analogues; *Monatshefte für Chemie* **1997**, *128*, 935 – 960.
- ¹⁴¹ D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Jaszberenyi; Free radical deoxygenation of thiocarbonyl derivatives of alcohols; *Prep. Carb. Chem.* **1997**, 151 – 172.
- ¹⁴² M. J. Robins, J. S. Wilson, J. Hansske; Nucleic acid related compounds. 42. A general procedure for the efficient deoxygenation of secondary alcohols. Regiospecific and stereoselective conversion of ribonucleosides to 2'-deoxynucleosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059 - 4065.
- ¹⁴³ R. Rodebaugh, J. S. Debenham, B. Fraser-Reid; Debenzylation of complex oligosaccharides using ferric chloride; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477 – 5478.
- ¹⁴⁴ C. Chatgililoglu, D. Griller, M. Lesage; Tris(trimethylsilyl)silane. A new reducing agent; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3641 – 3642.
- ¹⁴⁵ O. R. Ludek, C. Meier; Synthesis of Carbocyclic Analogues of Thymidine; *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids*; **2003**, *22*, 683 – 685.
- ¹⁴⁶ J. March; *Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, Vol. 4, **1992**.
- ¹⁴⁷ O. Mitsunobu; The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products; *Synthesis* **1981**, *1*, 1 – 28.
- ¹⁴⁸ H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal; Asymmetric Syntheses via chiral Organoborane Reagents; *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3547 – 3587.
- ¹⁴⁹ H. C. Brown, G. Zweifel; Hydroboration. VIII. Bis(3-methyl-2-butylborane) as a selective reagent for the hydroboration of alkenes and dienes; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* 1241 – 1246.
- ¹⁵⁰ H. C. Brown, P. Geoghegan, J. T. Kurek; Solvomercuration-demercuration. 10. Oxymercuration-demercuration of olefins with the mercuric salts: acetate, trifluoroacetate, nitrate, and methanesulfonate; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3810 – 12.
- ¹⁵¹ H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten; Hydroboration. XXXVI. A Direkt Route to 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane via the Cyclic Hydroboratio of 1,5-Cyclooctadiene. 9-

- Borabicyclo[3.3.1]nonane as a Uniquely Selective Reagent for the Hydroboration of Olefins, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765 – 7770.
- ¹⁵² H. C. Brown, *Organic Syntheses via Boranes*, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, **1974**.
- ¹⁵³ H. C. Brown, W. R. Heydkamp, E. Breuer, W. S. Murphy; The reaction of organoboranes with chloramine and with hydroxylamine-*O*-sulfonic acid. A convenient synthesis of amines from olefins *via* hydroboration; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3565 – 3566.
- ¹⁵⁴ 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*, **2000**, *19*, 297 – 327.
- ¹⁵⁵ T. Laue, A. Plagens; *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*; B. G. Teubener, Stuttgart, 3. Auflage, **1998**, 228 – 231.
- ¹⁵⁶ 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 – 7174.
- ¹⁵⁷ O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama; Preparation of esters of phosphoric acid by the reaction of trivalent phosphorus compounds with diethyl azodicarboxylate in the presence of alcohols; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1967**, *40*, 935 – 939.
- ¹⁵⁸ D. L. Hughes; The Mitsunobu Reaction; *Org. React.* **1992**, *42*, 335 – 656.
- ¹⁵⁹ D. J. Camp, I. D. Jenkins; The mechanism of the Mitsunobu esterification reaction. Part I. The involvement of phosphoranes and oxyphosphonium salts.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045 – 3049.
- ¹⁶⁰ D. Camp, I. D. Jenkins; The Mechanism of the Mitsunobu Reaction. III. The Use of Tributylphosphine; *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 47 – 55.
- ¹⁶¹ 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.
- ¹⁶² H. R. Moon, H. O. Kim, M. W. Chun, L. S. Jeong, V. E. Marquez; Synthesis of Cyclopropyl-Fused Carbocyclic Nucleosides *via* the Regioselective Opening of Cyclic Sulfites; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733 – 4741.

- ¹⁶³ 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 – 6236.
- ¹⁶⁴ H. Choo, Y. Chong, C. K. Chu; Solid Phase Synthesis of Carbocyclic L-2'-Deoxynucleosides; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1471 – 1473.
- ¹⁶⁵ T. F. Jenny, J. Horlacher, N. Previsani, S. A. Benner; Synthesis of 2',3'-Dideoxy-5'-homonucleoside Analogs; *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1944 – 1954.
- ¹⁶⁶ K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese; The Benzoylation of Uracil and Thymine; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 681 – 684.
- ¹⁶⁷ A. Nováček, D. Hesoun, J. Gut; Nucleic acids components and their analogs. LXI. Acylation of 6-azauracil, uracil, and their 5-methyl derivatives; *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 1890 – 1899.
- ¹⁶⁸ C. Bonnal, C. Chavis, M. Lucas; Synthesis of *meso*-2',3'-Dideoxy-3 β -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 – 1410.
- ¹⁶⁹ D. L. Comins, G. Jianhua; *N*- vs. *O*-Alkylation in the Mitsunobu Reaction of 2-Pyridone; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2819 – 2822.
- ¹⁷⁰ 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)-Bromovinyl] Uridine and (+) Carbocyclic DeoxyGuanosine; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6929 – 6932.
- ¹⁷¹ L. Schmitt, C. A. Caperelli; Synthesis of the Optically Active Carbocyclic Analogs of the Four 2'-Deoxyribonucleoside Monophosphates; *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, *16*, 2165 – 2192.
- ¹⁷² F. A. Carey, R. J. Sundberg; *Organische Chemie*; VCH-Verlag, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**.
- ¹⁷³ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.

- ¹⁷⁴ C. Reichardt; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Edition, VCH-Verlagsgesellschaft GmbH, Weinheim, **1988**.
- ¹⁷⁵ C. Reichardt, K. Dimroth; Solvents and empirical parameters for characterization of their polarity; *Fortschritte der Chemischen Forschung* **1968**, *11*, 1 – 73.
- ¹⁷⁶ R. G. Parr, R. G. Pearson; Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512 – 7516.
- ¹⁷⁷ I. Fleming; *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH-Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1990**.
- ¹⁷⁸ V. D. Antle, C. A. Caperelli; Synthesis of Chiral Carbocyclic Ribonucleotides; *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 1911 – 1928.
- ¹⁷⁹ S. Jaime-Figeroa, A. Zanilpa, A. Guzman, D. J. Morgans, Jr.; *N*-3-alkylation of Uracil and Derivatives via *N*-1-BOC Protection; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3739 – 3746.
- ¹⁸⁰ Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, G. Arnett, W. M. Shannon; Synthesis and Antiviral Activity of the Carbocyclic Analogues of 5-Ethyl-2'-deoxyuridine and of 5-Ethynyl-2'-deoxyuridine; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 79 – 84.
- ¹⁸¹ Y. F. Shealy, J. L. Frye, N. F. DuBois, S. C. Shaddix R. W. Brockman; Carbocyclic Analogues of 5-Fluorouracil Nucleosides; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1083 – 1086.
- ¹⁸² E. De Clercq, J. Descamps, P. De Somer, P. J. Barr, A. S. Jones, R. T. Walker; (*E*)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine: a potent and selective *anti*-herpes agent; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, *76*, 2947 – 2951.
- ¹⁸³ E. De Clercq, R. T. Walker; Synthesis and Antiviral Properties 5-Vinylpyrimidine Nucleoside Analogs; *Pharmac. Ther.* **1984**, *26*, 1 – 44.
- ¹⁸⁴ E. De Clercq; Potential of Bromovinyldeoxyuridine in Anticancer Chemotherapie; *Anticancer Res.* **1986**, *6*, 549 – 556.
- ¹⁸⁵ P. Herdewijn, E. De Clercq, J. Balzarini, H. Vanderhaeghe; Synthesis and Antiviral Activity of the Carbocyclic Analogues of (*E*)-5-(2-Halovinyl)-2'-deoxyuridines and (*E*)-5-(2-Halovinyl)-2'-deoxycytidines; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 550 – 555.
- ¹⁸⁶ E. De Clercq; Biochemical Aspects of the Selective Antiherpes Activity of Nucleoside Analogues; *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 2159 – 2169.

- ¹⁸⁷ E. Harbers, N. K. Chaudhuri, C. Heidelberger; Studies on Fluorinated Pyrimidines: VIII. Further Biochemical and Metabolic Investigations; *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1255 – 1262.
- ¹⁸⁸ G. D. Birnie, H. Kroeger, C. Heidelberger; Studies on Fluorinated Pyrimidines: XVIII. The Degradation of 5-Fluor-2'-deoxyuridine and Related Compounds by Nucleoside Phosphorylase; *Biochemistry* **1963**, *2*, 566 – 572.
- ¹⁸⁹ H. Henke; Präparative gelchromatographische Trennung niedermolekularer Verbindungen an Sephadex LH-20; *LaborPraxis* **1980**, 62 – 74.
- ¹⁹⁰ J. Hiebl, E. Zbiral, J. Balzarini, E. De Clercq; Synthesis, Antiretrovirus Effects, and Phosphorylation Kinetics of 3'-Isocyano-3'-deoxythymidine and 3'-Isocyano-2',3'-dideoxyuridine; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 845 – 848.
- ¹⁹¹ H. Loibner, E. Zbiral; Strukturelle Abwandlungen an Nucleosiden mit Hilfe von Triphenylphosphan / Azodicarbonsäureester; *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 78 – 86.
- ¹⁹² R. P. Glinski, M. S. Khan, R. L. Kalamas, C. L. Stevens, M. B. Sporn; Synthesis of phosphorylated 3'-amino-3'-deoxythymidine and 5'-amino-5'-deoxythymidine; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 915 – 916.
- ¹⁹³ E. Krainer, F. Naider, J. Becker; A new method for the detritylation of alcohols bearing other reducible and acid-hydrolyzable functionalities; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1713 – 1716.
- ¹⁹⁴ N. B. Dyatkina, E. D. Atrazheva, L. A. Alexandrova, A. A. Krayevsky, M. von Janta-Lipinski; Synthesis of 3'-Modified Nucleoside 5'-Triphosphates, New Termination Substrates of DNA Polymerases; *Bioorganicheskaya Khimiya* **1988**, *14*, 815 – 819.
- ¹⁹⁵ S. L. Schreiber, N. Ikemoto; Synthesis of Chemically Reactive Analogues of AZT and their Biological Evaluation against HIV; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *26*, 3211 – 3214.
- ¹⁹⁶ J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooze, M. Noel, I. L. Klundt; Nucleosides: IX. The Formation of 2',3'-Unsaturated Pyrimidine Nucleosides via a Novel β -Elimination Reaction; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 205 – 211.
- ¹⁹⁷ J. Kinugawa, M. Ochiai, C. Matsumura, H. Yamamoto; Fungicides. VII. Synthesis and Antifungal Activity of Some Pyrazole Derivatives; *Chem. & Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 182 – 191.

- ¹⁹⁸ S. Chambert, F. Thomasson, J.-L. Décout; 2-Trimethylsilylethyl Sulfides in the von Braun Cyanogen Bromide Reaction: Selective Preparation of Thiocyanates and Application to Nucleoside Chemistry; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1898 – 1904.
- ¹⁹⁹ S. G. Wierschke, J. Chandrasekhar, W. L. Jorgensen; Magnitude and Origin of the β -Silicon Effect on Carbenium Ions; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496 – 1500.
- ²⁰⁰ S. Chambert, I. Gautier-Luneau, M. Fontecave, J.-L. Décout; 2-(Trimethylsilyl)ethanthiol in Nucleoside Chemistry. A Short Route for Preparing Thionucleosides and Their Methyl Disulfides; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 249 – 253.
- ²⁰¹ M. Bessodes, D. Komiotis, K. Antonakis; Rapid and selective detritylation of primary alcohols using formic acid; *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 579 – 580.
- ²⁰² J. Fiandor, S. Y. Tam; Synthesis of 3'-Deoxy-3'-(2-propynyl)thymidine and 3'-Cyanomethyl-3'-deoxythymidine, Analogs of AZT; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 597 – 600.
- ²⁰³ R. C. Larock; *Comprehensive Organic Chemistry*, 2nd Edition, Wiley-VCH, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Tokyo, **1999**.
- ²⁰⁴ G. E. Keck, J. B. Jates; Carbon-Carbon Bond Formation via the Reaction of Trialkylallylstannanes with Organic Halides; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829 – 5831.
- ²⁰⁵ C. K. Chu, B. Doboszewski, W. Schmidt, G. V. Ullas; Synthesis of Pyrimidine 3'-Allyl-2',3'-dideoxyribonucleosides by Free-Radical Coupling; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2767 – 2769.
- ²⁰⁶ K. E. B. Parkes, K. Taylor; A Short Synthesis of 3'-Cyano-3'-deoxythymidine; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2995 – 2996.
- ²⁰⁷ C. Sahlberg; Synthesis of 3'-Ethynylthymidine, 3'-Vinylthymidine and 3'-Bromovinylthymidine as Potential Antiviral Agents; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 679 – 682.
- ²⁰⁸ J. Yan, C. Naeslund, A. S. Al-Madhoun, J. Wang, W. Ji, G. Y. Cosquer, J. Johnsamuel, S. Sjöberg, S. Eriksson, W. Tjarks; Synthesis and Biological Evaluation of 3'-Carboranyl Thymidine Analogues; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2209 – 2212.
- ²⁰⁹ M. M. Goerger, B. S. Hudson; Synthesis of *all-trans*-Parinaric Acid-*d*₈ Specifically Deuteriated at All Vinyl Positions; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3148 – 3153.

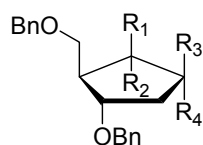
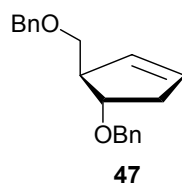
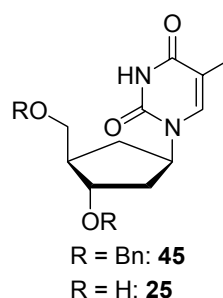
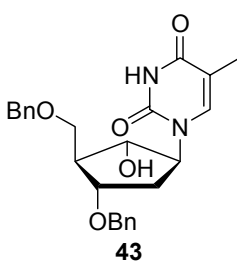
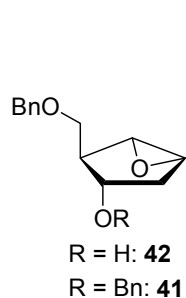
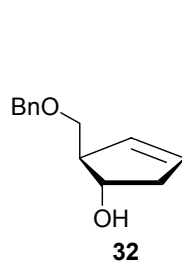
- ²¹⁰ E. C. Corey, A. Venkateswarlu; Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190 – 6191.
- ²¹¹ M. Yoshikawa, T. Kato, T. Takenishi; A Novel Method for Phosphorylation of Nucleosides to 5'-Nucleotides; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *50*, 5065 – 5068.
- ²¹² M. Yoshikawa, T. Kato, T. Takenishi; Studies of Phosphorylation II. Reaction of 2',3'-*O*-Isopropylideneinosine and -guanosine with Phosphorylchloride; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 142 – 149.
- ²¹³ T. A. Khwaja, C. B. Reese, J. C. M. Stewart; A Convenient General Procedure for the Conversion of Alcohols into their Monophosphate Esters; *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 2092 – 2100.
- ²¹⁴ F. R. Atherton; Dibenzyl phosphorochloridate; *Biochem. Prep.* **1957**, *5*, 1 – 4.
- ²¹⁵ P. F. Alewood, S. Palma, R. B. Johns; Synthesis of a Model Phosphopeptide; *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 425 – 428.
- ²¹⁶ P. F. Alewood, J. W. Perich, R. B. Johns; Preparation of *N*^α-(*t*-Butoxycarbonyl)-*O*-(dibenzylphosphono)-L-serine; *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 429 – 433.
- ²¹⁷ J. W. Perich, P. F. Alewood, R. B. Johns; Synthesis of Casein-Related Peptides and Phosphopeptides. VII. The Efficient Synthesis of Ser(*P*)-Containing Peptides by the Use of Boc-Ser(PO₃R₂)-OH Derivatives; *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 233 – 252.
- ²¹⁸ O. Mitsunobu, K. Kato, J. Kimura; Selective Phosphorylation of the 5'-Hydroxy Groups of Thymidine and Uridine; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6510 – 6511.
- ²¹⁹ J. Kimura, Y. Fujisawa, T. Yoshizawa, K. Fukuda, O. Mitsunobu; Studies on Nucleosides and Nucleotides. VII. Preparation of Pyrimidine Nucleoside 5'-Phosphates and N³,5'-Purine Cyclonucleosides by Selective Activation of the 5'-Hydroxyl Group; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, *52*, 1191 – 1196.
- ²²⁰ A. Lomp; Design, Synthese und Eigenschaften neuer antiviral aktiver Nucleotid Prodrugs; *Dissertation*, Hamburg, **2002**.
- ²²¹ N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky; Selective Reductions; XIX. The Rapid Reaction of Carbocyclic Acids with Borane-Tetrahydrofurane. A Remarkably Convenient Procedure for the Selective Conversion of

- Carboxylic Acids to the Corresponding Alcohols in the Presence of Other Functional Groups; *J. Org. Chem.* **1973**, *58*, 2786 – 2792.
- ²²² M. Lorey; *cycloSaligenyl-Nucleosidmonophosphat*, ein neues Pro-Nucleotid-Konzept für antiviral und antitumor aktive Nucleosidanaloga; *Dissertation*, Würzburg, **1999**.
- ²²³ S.-Y. Wu, J. E. Casida; Neuropathy Target Esterase Inhibitors: 2-Alkyl-, 2-Alkoxy-, and 2-(Aryloxy)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin 2-Oxides; *Chem. Res. Toxicol.* **1992**, *5*, 680 – 684.
- ²²⁴ T. Knispel; *CycloSaligenyl-Nucleotide: Untersuchungen zum TK- und ADA-Bypass antiviral aktiver Pro-Nucleotide*; *Dissertation*, Hamburg, **2001**.
- ²²⁵ A. Wissner, M. L. Carroll, K. E. Green, S. S. Kerwar, W. C. Pickett, R. E. Schaub, L. W. Torley, S. Wrenn, C. A. Kohler; Analogues of Platelet Activating Factor. 6. Mono- and Bis-Aryl Phosphate Antagonists of Platelet Activating Factor; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1650 – 1662.
- ²²⁶ S.-Y. Wu, J. E. Casida; Neuropathy Target Esterase Inhibitors: Enantiomeric Separation and Stereospecificity of 2-Substituted-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin 2-Oxides; *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, *7*, 77 – 81.
- ²²⁷ S.-Y. Wu, J. E. Casida; Ethyl Octylphosphonofluoridate and Analogs: Optimized Inhibitors of Neuropathy Target Esterase; *Chem. Res. Toxicol.* **1995**, *8*, 1070 – 1075.
- ²²⁸ C. Meier, A. Lomp, A. Meerbach, P. Wutzler; *cycloSal-BVdUMP Pronucleotides: How to Convert an Antiviral-Inactive Nucleoside Analogue into a Bioactive Compound against EBV*; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5157 – 5172.
- ²²⁹ A. Lomp; *Design, Synthese und Eigenschaften neuer antiviral aktiver Nucleotid Prodrugs*; *Dissertation*, Hamburg, **2002**.
- ²³⁰ E. J. Corey; U. Koelliker, J. Neuffer; Methoxymethylation of thallos cyclopentadienide. A simplified preparation of a key intermediate for the synthesis of prostaglandins; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1489 – 1490.
- ²³¹ O. R. Ludek; *Synthese Carbocyclischer Analoga des Thymidins*; *Diplomarbeit*, Hamburg, **2001**.

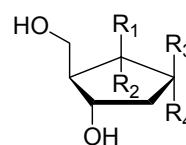
- ²³² S. Collins, Y. Hong, M. Kataoka, T. Nguyen; A Convenient Preparation of 3-Alkylcyclopentenones from Alkylcyclopentadienes; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3395 – 3398.
- ²³³ S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani; Studies on neplanocin A, new antitumor antibiotic. I. Producing organism, isolation and characterization; *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359 – 366.
- ²³⁴ S. D. Paisley, M. S. Wolfe, R. T. Borchardt; Oxidation of neplanocin A to the corresponding 3'-keto derivative by S-adenosylhomocysteine hydrolase; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1415 – 1418.
- ²³⁵ E. De Clercq, J. Murase, V. E. Marquez; Broad-spectrum antiviral and cytotoxic activity of cyclopentenylcytosine, a carbocyclic nucleoside targeted at CTP synthetase; *Biochemical Pharmacology* **1991**, *41*, 1821 – 1829.
- ²³⁶ M. Bodenteich, V. E. Marquez, W. H. Hallows, B. M. Goldstein; Synthesis and Structural Determination of (±)-Neplanocin F; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2071 – 2076.
- ²³⁷ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shiabata; Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implication; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551 – 5553.
- ²³⁸ M. Nizishawa, R. Noyori; Reductions of C=X to CH-XH by Chirally Modified Hydride Reagents; *Comprehensive Organic Synthesis*; Editor: B. M. Trost, I. Fleming, Bd. 8, 159, Pergamon Press, Oxford **1991**.
- ²³⁹ F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese*; Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1997**.
- ²⁴⁰ A. J. Mancuso, D. Swern; Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis; *Synthesis* **1981**, 165 – 185.
- ²⁴¹ P. Russ, P. Schelling, L. Scapozza, G. Folkers, E. De Clercq, V. E. Marquez; Synthesis and Biological Evaluation of 5-Substituted Derivatives of the Potent Antiherpes Agent (north)-Methanocarbothymine; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5045 – 5054.
- ²⁴² T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiiragi, K. Wakisaka, S. Haga, Y. Nagamatsu, H. Sugi, K. Fukawa, O. Irino, T. Yamamoto, N. Nishimura, A. Taguchi, T. Okada, M. Nakayama; Studies on the Synthesis of Chemotherapeutics. 10. Synthesis and Antitumor Activity of

- N-Acyl- and N-(Alkoxy-carbonyl)-5-fluorouracil Derivatives; *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1324 – 1329.
- ²⁴³ J. Balzarini, H. Baumgartner, M. Bodenteich, E. De Clercq, H. Griengl; Synthesis and Antiviral Activity of the Enantiomeric Forms of Carba-5-iodo-2'-deoxyuridine and Carba-(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1861 – 1865.
- ²⁴⁴ P. G. Wyatt, A. S. Anslow, B. A. Coomer, R. P. C. Cousins, D. N. Evans, V. S. Gilbert, D. C. Humber, I. L. Paternoster, S. L. Sollis, D. J. Tapolczay, G. G. Weingarten; A Short High Yielding Synthesis of the Potent Anti-VZV Carbocyclic Nucleoside Analogue Carba-BVDU; *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 2039 – 2049.
- ²⁴⁵ J. Beres, G. Sagi, I. Tömösközi, L. Gruber, E. Gulacsi, L. Ötvös; Stereospecific Synthesis of (-)-Carbocyclic 2',3'-Dideoxythymidine, A Potential Anti-AIDS Agent; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2681 – 2684.

VERBINDUNGSÜBERSICHT



R₁, R₂, R₃ = -H; R₄ = -OH **46α**
R₁, R₂, R₃ = -H; R₄ = -NH₂ **50**
R₁, R₂, R₄ = -H; R₃ = -OH **46β**
R₁, R₃, R₄ = -H; R₂ = -OH **48α**
R₁, R₃, R₄ = -H; R₂ = -OBn **49**
R₂, R₃, R₄ = -H; R₁ = -OH **48β**



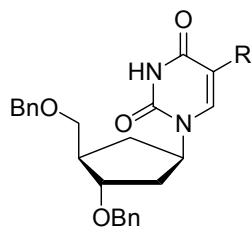
R₁, R₂, R₄ = -H; R₃ = -T **25**
R₁, R₂, R₃ = -H; R₄ = -T **91**
R₂, R₃, R₄ = -H; R₁ = -T **92**
R₁, R₃, R₄ = -H; R₂ = -T **93**

R₁, R₂, R₄ = -H; R₃ = -T **45** -T^{BOM} **86**

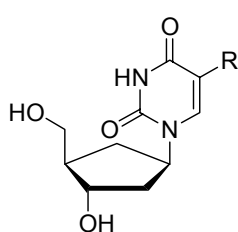
R₁, R₂, R₃ = -H; R₄ = -T **87**

R₂, R₃, R₄ = -H; R₁ = -T **88**

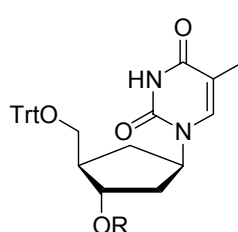
R₁, R₃, R₄ = -H; R₂ = -T **89**



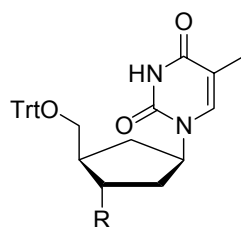
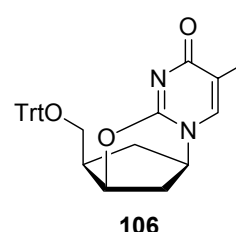
R = -(E)-2-Bromvinyl **102**
R = -F **103**
R = -I **104**
R = -H **105**



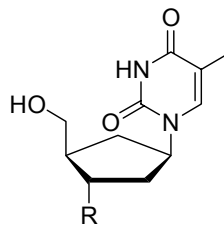
R = -(E)-2-Bromvinyl **95**
R = -F **97**
R = -I **99**
R = -H **101**



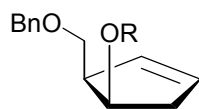
R = H: **107**
R = OPTC: **124**



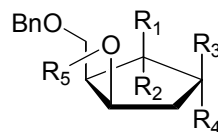
R = -H: **127**
R = -N₃: **108**
R = -S-(CH₂)₂-Si-(CH₃)₃: **122**
R = -CH₂-CH=CH₂ **126**
R = -CH₂-CCH **131**



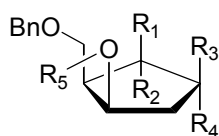
R = -H: **128**
R = -N₃: **33**
R = -SCN: **34**
R = -CH₂-CH=CH₂ **35**
R = -CH₂-CCH **36**



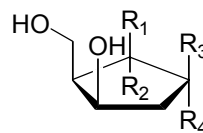
R = -H: **134**
 R = -Bn: **135**
 R = -TBDMS: **137**



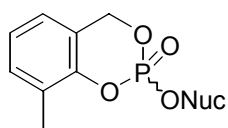
R₁, R₂, R₃ = -H; R₅ = Bn; R₄ = -OH **132α**
 R₁, R₃, R₄ = -H; R₅ = Bn; R₂ = -OH **136α**
 R₂, R₃, R₄ = -H; R₅ = Bn; R₁ = -OH **136β**
 R₂, R₃, R₄ = -H; R₅ = Bn; R₁ = -OBn **140**
 R₁, R₃, R₄ = -H; R₅ = TBDMS; R₂ = -OH **138α**
 R₁, R₂, R₃ = -H; R₅ = TBDMS; R₄ = -OH **139α**



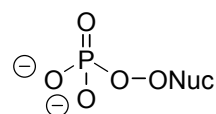
R₁, R₂, R₄ = -H; R₅ = Bn; R₃ = -T **141**
 R₂, R₃, R₄ = -H; R₅ = TBDMS; R₁ = -T **142**
 R₂, R₃, R₄ = -H; R₅ = -H; R₁ = -T **143**



R₁, R₂, R₄ = -H; R₃ = -T **133**
 R₂, R₃, R₄ = -H; R₁ = -T **144**



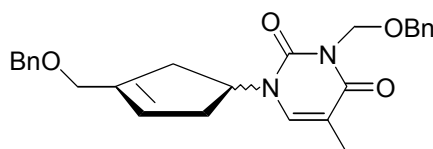
Nuc = *carba*-dT **164**
 Nuc = *carba*-α-dT **165**
 Nuc = *carba*-iso-dT **166**
 Nuc = *carba*-iso-α-dT **167**
 Nuc = *carba*-AZT **168**
 Nuc = *carba*-ddT **169**
 Nuc = *carba*-3'-Allyl-dT **170**
 Nuc = *carba*-3'-Propargyl-dT **171**
 Nuc = *carba*-BVdU **172**



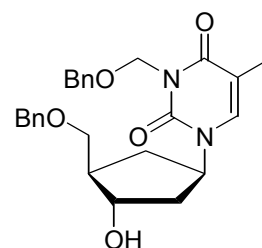
Nuc = *carba*-dT **27**
 Nuc = *carba*-α-dT **179**
 Nuc = *carba*-iso-dT **180**
 Nuc = *carba*-iso-α-dT **181**
 Nuc = *carba*-AZT **28**
 Nuc = *carba*-ddT **182**
 Nuc = *carba*-3'-Allyl-dT **30**
 Nuc = *carba*-3'-Propargyl-dT **31**



187



195



196



197

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation „Synthese carbocyclischer Analoga des Thymidylats für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Thymidylatkinasen“ selbstständig angefertigt 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 den mit dem Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, im Mai 2005

Publikationen

Publikationen im Rahmen der Promotion

- **O. R. Ludek**, C. Meier; Synthesis of Carbocyclic Nucleotides as Potential Substrates for Thymidylate Kinase; eingereicht bei *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids*, **2004**.
- **O. R. Ludek**, C. Meier; New convergent Synthesis of Carbocyclic Nucleoside Analogues; *Synthesis*, **2003**, 13, 2101 – 2109.
- **O. R. Ludek**, C. Meier; A short and efficient route towards enantiomerically pure carbocyclic analogues of thymidine: New substrates for thymidylate kinase; *Antiviral Res.*, **2003**, 57, A 54.
- **O. R. Ludek**, C. Meier; Synthesis of Carbocyclic Analogues of Thymidine; *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids*, **2003**, 22, 683 – 685.

Publikationen aus Projekten im Laufe des Studiums

- K. Behrens, M. Cichon, A. Knöchel, **O. Ludek**, F. Miller, H. Potgeter, S. Staub; *Entwicklung geochemischer Methoden zur naturnahen Schadstoffdemobilisierung in Fließgewässern – Teilprojekt III: Analytik, Überwachungsmethoden*, BMBF Abschlussbericht, ISBN 3-924330-40-9, Eigenverlag Universität Hamburg, **2001**.
- K. Attenkofer, M. Cichon, H. Huwe, A. Knöchel, **O. Ludek**; EXAFS Studies in Fluorescence Mode on Sediments of the Erzgebirge, *HASYLAB Annual Report 2000*, HASYLAB/DESY, Hamburg, **2001**.
- K. Attenkofer, M. Cichon, A. Knöchel, **O. Ludek**, H. Potgeter; EXAFS Studies on Coprecipitated and Adsorbed Arsenates at Hydrated Iron Oxides, *HASYLAB Annual Report 1999*, HASYLAB/DESY, Hamburg, **2000**.

Vortrag

- 06/2002 3rd Youth School-Conference on Organic Synthesis, St. Petersburg, Russland;
Titel: *Synthesis of Carbocyclic Analogues of Thymidine*

Poster Präsentationen

- 09/2004 16th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, Minneapolis, Minnesota; **O. R. Ludek**, C. Meier; *Designing Substrates for Thymidylate Kinase, the Bottleneck Enzyme in AZT Activation*
- 04/2004 GDCh-JCF-Frühjahrssymposium, Heidelberg, Germany; **O. R. Ludek**, C. Meier; *A Short and Stereoselective Route to Carbocyclic Analogues of Thymidine*
- 07/2003 1st MedChem Workshop, Academia meets Industry at Lilly, Hamburg, Germany; **O. R. Ludek**, C. Meier; *A Short and Efficient Route Towards Enantiomerically Pure Carbocyclic Analogues of Thymidine*
- 05/2003 16th International Symposium on Antiviral Research, Savannah, Georgia; **O. R. Ludek**, C. Meier; *A Short and Efficient Route Towards Enantiomerically Pure Carbocyclic Analogues of Thymidine*
- 09/2002 15th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, Leuven, Belgium; **O. R. Ludek**, C. Meier; *Synthesis of Carbocyclic Analogues of Thymidine*
- 09/2002 14th International Symposium on Chirality, Hamburg, Germany; **O. R. Ludek**, C. Meier; *Enantioselective Synthesis of Carbocyclic Analogues of Thymidine*
- 08/1999 37th IUPAC Congress / 27th GDCh General Meeting, Berlin, Germany; M. Cichon, A. Knöchel, **O. Ludek**, H. Potgeter; *Basic Investigations on a New Method for the Retention of Heavy Metals in the River Mulde using Geochemical Processes*

