

**Polymerunterstützte Synthese
von antitrypanosomal und anti-Malaria-aktiven
Adenosinderivaten**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Abolfasl Golisade

aus Teheran

Hamburg 2001

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken

Prof. Dr. H.-J. Duchstein

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 2001

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 1998 bis Oktober 2001 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. D. Geffken**, dem ich für die äußerst freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und seine großzügige Förderung herzlich danke.

Herrn Dr. A. Link gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas sowie die überaus engagierte Betreuung, die ich während der Durchführung dieser Arbeit genießen durfte.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein gilt mein Dank für die Übernahme des Korrefarats.

Weiterhin danke ich **Frau C. Herforth, Frau K. Beck, Herrn T. Mauz** und **Herrn C. Goebel** für die angenehme Zusammenarbeit, sowie allen übrigen **Mitarbeitern des Instituts für Pharmazie**, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
br.	breit
bzw.	beziehungsweise
CDI	Carbonyldiimidazol
cPASP	convergent polymer-assisted solution phase
ä	chemische Verschiebung
d	Dublett
DCP	1,2-Dichlorpropan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Ethyldiisopropylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
et al.	et alii
EtOH	Ethanol
Fmoc	Fluorenmethyloxycarbonyl
GAPDH	Glyceral-3-phosphatdehydrogenase
gef.	gefunden
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
HPLC	High pressure liquid chromatography
IC ₅₀	Inhibitory concentration for 50 %
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
MeOH	Methanol
μM	Mikromolar
MPLC	Middle pressure liquid chromatography
NMP	<i>n</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Nuclear magnetic resonance
o. g.	oben genannte
PASP	Polymer-assisted solution phase

II

Pd	Palladium
PyBOP	1-Benzotriazolyloxy- tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
PyBroP	Bromo-tris(pyrrolidino)-phosphoniumhexafluorophosphat
q	Quartett
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tetraisopropylsilyl
u. a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1. Glycolyse als Angriffspunkt für die Entwicklung neuer Arzneistoffe gegen trypanosomale Erkrankungen.....	1
1.1. Glycolyse in Trypanosomen	4
2. Kombinatorische Chemie.....	11
2.1. Kombinatorische Synthese in Lösung.....	12
2.1.1. Synthese von Gemischen in Lösung.....	12
2.1.2. Kombinatorische Parallelsynthese in Lösung	15
2.2. Kombinatorische Synthese an polymeren Trägern.....	16
2.2.1. Synthese von Gemischen an der Festphase.....	16
2.2.2. Kombinatorische Parallelsynthese an der Festphase.....	19
3. Polymerunterstützte Synthese von 2'-Amido-2'-desoxyadenosinen	22
4. Synthese von 2'-Amido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosinen ..	29
4.1. Substitution an der N^6 -Position des Adenosin-Grundgerüsts.....	32
4.1.1. Synthese von N^6 -substituierten Adenosinen ausgehend von Inosin	32
4.1.2. Synthese von N^6 -substituierten Adenosinen des Typs 73 ausgehend von Adenosin (74).....	34
4.2. Substitution an der 2'-Position des Adenosin-Grundgerüsts.....	34
4.2.1. Substitution an der 2'-Position des Adenosin-Grundgerüsts nach Maruyama	35
4.2.2. Vidarabin-Synthese nach Fukukawa.....	36
5. Synthese von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (69)...	38
5.1. Darstellung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (69) ausgehend von 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9- <i>H</i> -purin (76)....	38
5.2. Darstellung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (69) ausgehend von Vidarabin (26)	43
6. Polymerunterstützte Darstellung von 2'-Amido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosinen	52
6.1. Weitere Variationen der N^6 -Substitution zur Ableitung von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen	58

7. Darstellung von neuen N^6-substituierten Adenosinen und ihre biologische Untersuchung auf anti-Malaria-Aktivität	62
7.1. N^6-Substituierte Adenosine.....	62
7.2. Struktur-Aktivitätsbeziehungen.....	71
8. Polymerunterstützte Biotinmarkierung von Aminen.....	74
9. Weitere Strukturmodifikationen an polymergebundenen Molekülen ..	78
9.1. Synthese von substituierten 3-Nitro-4-aminobenzoessäure-Derivaten	83
9.2. Exemplarische Synthese eines substituierten Diaminobenzoessäure-Derivats.....	84
9.3. Exemplarische Synthese von substituierten Benzimidazoln-carbonsäure-Derivaten	86
9.4. Versuch zur Darstellung von Guanidin-Derivaten am polymeren Träger	90
10. Zusammenfassung.....	95
11. Summary	98
12. Experimenteller Teil	101
12.1. Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden.....	101
12.2. Synthesen/Analytische Daten	103
13. Literaturverzeichnis	186
14. Gefahrstoffe.....	194
15. Publikationen	207

1. Glycolyse als Angriffspunkt für die Entwicklung neuer Arzneistoffe gegen trypanosomale Erkrankungen

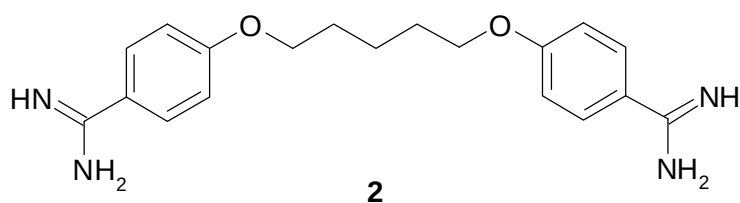
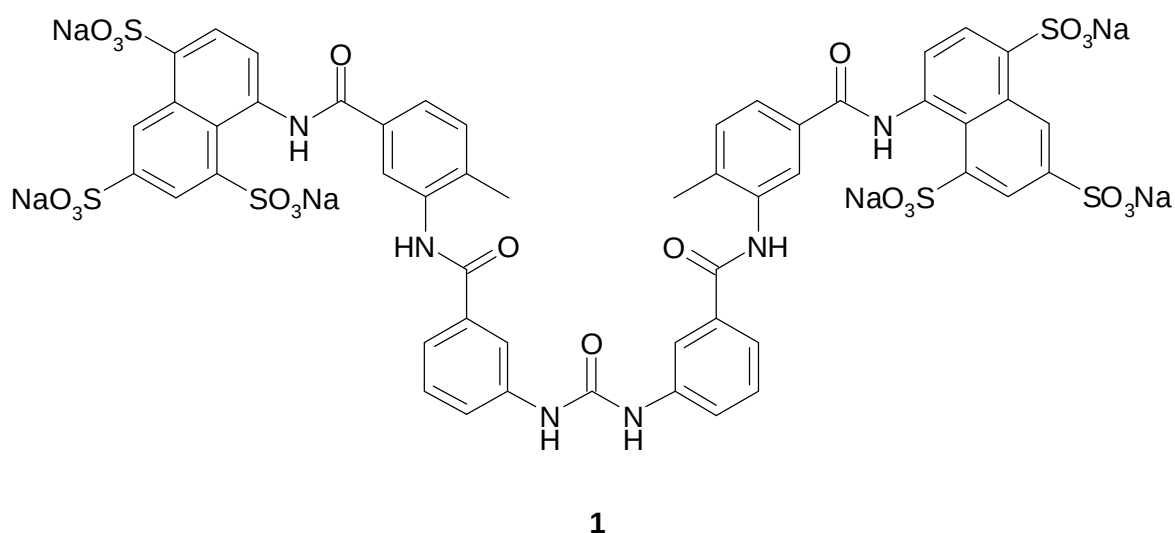
Die parasitären Protozoen der Gattungen *Trypanosoma* und *Leishmania* gehören zur Familie der *Trypanosomatidae* (Klasse: *Zoomastigophorea*, Ordnung: *Kinetoplastida*). Es handelt sich dabei um spindelförmige oder rundliche Blut- oder Gewebeparasiten. Charakteristisch für die *Trypanosomatidae* ist ein Formenwandel während des Entwicklungsgangs. Die Vermehrung der *Trypanosomatidae* erfolgt vorwiegend durch Zweiteilung, bei *Trypanosoma brucei brucei* sind aber auch Fortpflanzungsvorgänge unter Genaustausch beobachtet worden. Ihr Entwicklungszyklus ist mit einem Wirtswechsel zwischen Vertebraten und Insekten verbunden, wobei die Krankheitserreger durch letztere übertragen werden.

Einige *Trypanosoma*-Arten sind Erreger der Schlafkrankheit (Afrikanische Trypanosomose). Die Schlafkrankheit tritt nur in Afrika, in einem Gebiet südlich der Sahara, auf. In West- und Zentralafrika herrschen Infektionen mit *Trypanosoma brucei gambiense* vor, während in ostafrikanischen Ländern *Trypanosoma brucei rhodensiense* überwiegt. In Vertebraten leben die Erreger der Schlafkrankheit im Blut, in der Gewebsflüssigkeit und im Liquor. Die von blutsaugenden, männlichen und weiblichen Glossinen aufgenommenen Trypanosomen durchlaufen im Darm des Insekts einen Entwicklungszyklus und gelangen letztendlich bei einer Blutmahlzeit über den Speichel des Insekts in den Körper des Menschen.

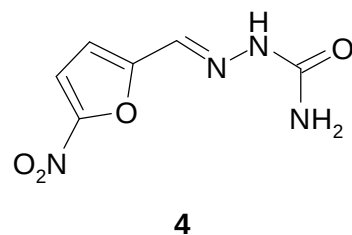
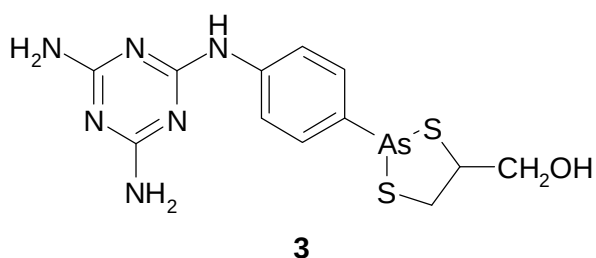
Die Schlafkrankheit manifestiert sich klinisch im Prinzip in intermittierendem Fieber, retikuloendothelialer Hyperplasie, sowie im fortgeschrittenen Stadium in neurologischen Störungen. In der ersten Phase der Krankheit leiden die Patienten u. a. unter allgemeinem Unwohlsein, Kopf- und Gelenkschmerzen, Fieberschüben und Anämie, Muskelschmerzen, Lymphadenopathie und Herzfunktionsstörungen. Mit dem Eindringen der Trypanosomen in das Zentralnervensystem beginnt das zweite Stadium der Erkrankung. Die Erreger verursachen eine Meningoenzephalitis, die sich in verschiedenartigen Symptomen äußern kann, u. a. in erhöhter Reizbarkeit, Konvulsionen, Schlaflosigkeit oder erhöhtem Schlafbedürfnis und Ataxie.

Außerdem treten auf: Myokarditis, generalisierte Ödeme, Anämie und Nephritis. Unbehandelt verläuft die Krankheit oft tödlich. Die von der World Health Organization (WHO) geschätzte Anzahl der Betroffenen liegt zur Zeit zwischen 300.000 und 500.000 Menschen¹.

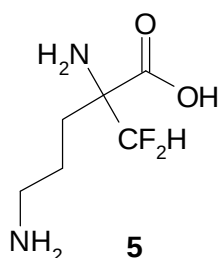
Zur Behandlung des 1. Stadiums eignen sich die Arzneistoffe Suramin (1) und Pentamidin (2), wobei letzteres nur bei *T. b. gambiense* Infektion ausreichend wirksam ist.



Diese Wirkstoffe vermögen jedoch nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit zu gelangen, so dass im 2. Stadium schlecht verträgliche Arsenverbindungen wie Melarsoprol (3) oder Nitrofurazonpräparate wie Furacin (4) verabreicht werden müssen.



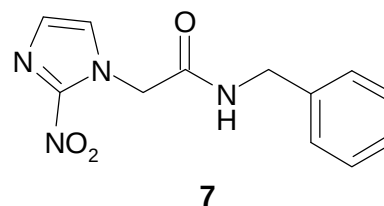
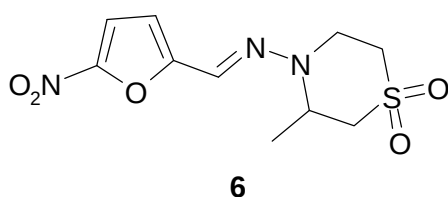
Die einzig neue Verbindung seit 1949 zur Behandlung der meningoenzephalitischen Phase ist Eflornithin (Ornidyl[®]) (5), das erst in den Neunziger Jahren zur Zulassung kam.



Eflornithin (5), DL- α -Difluormethylornithin, ist ein selektiver und irreversibler Inhibitor der Ornithindecaboxylase, einem Schlüsselenzym der Polyaminbiosynthese. Eflornithin (5) weist ein gutes ZNS-Penetrationsvermögen auf, so dass bisher viele Patienten mit Symptomen der meningoenzephalitischen Phase erfolgreich geheilt werden konnten. Diesen vielversprechenden Ergebnissen stehen allerdings die schlechte orale Bioverfügbarkeit, die hohe Dosierung von 400 mg/kg Körpergewicht pro Tag, die geringe Effizienz in der Monotherapie, schwere Veränderungen des Blutbildes sowie die hohen Kosten für eine Einzelbehandlung gegenüber. Ferner ist die therapeutische Verwendung auf *T. b. gambiense* beschränkt.

Trypanosoma cruzi wurde 1908 von Chagas entdeckt. *T. cruzi* ist der Erreger der amerikanischen Trypanosomose, die nach ihrem Entdecker meistens als Chagaskrankheit bezeichnet wird. Die Krankheit ist in Mittel- und Südamerika weit verbreitet und wird durch Raubwanzen übertragen. Viele verschiedene Tierarten dienen als Zwischenwirt. Nach Angaben der WHO haben etwa 5-6 Millionen Menschen in diesen Ländern die chronische Phase der Krankheit erreicht, in der eine Heilung aufgrund der fortgeschrittenen

Schädigung der inneren Organe (Erweiterung des Herzens, Megabildungen von Ösophagus, Magen, Kolon) nicht mehr möglich ist. Für die Behandlung der frühen Phase der Krankheit können Nifurtimox (**6**) und Benznidazol (**7**) mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Außerdem bietet sich die großflächige Vektorenbekämpfung zur Prophylaxe der Infektion an. Ein Problem bleibt die Behandlung der Patienten in der chronischen Phase.



Trotz mäßigen Erfolgs der antitrypanosomalen Chemotherapie gibt es zur Zeit keine Alternative zur Behandlung von durch Trypanosomen hervorgerufenen Erkrankungen. Die Entwicklung von Impfstoffen ist wenig erfolgreich verlaufen, da die Erreger das menschliche Immunsystem auf verschiedene Wege, vor allem durch eine hohe und dynamische Variabilität der Zelloberflächen-Antigenstruktur, umgehen können. Daher ist die Entwicklung neuer Wirkstoffe mit besseren pharmakologischen Eigenschaften für die Behandlung dieser Krankheiten von großer Bedeutung².

Um Parasiten abzutöten, könnte man nach einem Enzym oder metabolischen Weg suchen, dessen uneingeschränkte Funktion für den Parasiten essenziell und im Wirt nicht vorhanden oder ohne Bedeutung ist. Alternativ könnte man quantitative Unterschiede im Metabolismus ausnutzen und Stoffwechselprozesse und Enzyme auswählen, die einem hohen Niveau der metabolischen Kontrolle im Parasiten unterliegen und im Wirt eine viel kleinere Rolle spielen³.

1.1. Glycolyse in Trypanosomen

Glycolyse, deren Zyklus eine essentielle Rolle im Adenosintriphosphat-Stoffwechsel der Trypanosomen spielt, ist als ein vielversprechender Angriffspunkt für die Entwicklung neuer Arzneistoffe zur Behandlung trypanosomaler Erkrankungen bekannt^{4,5}. Intensive Forschung auf dem Gebiet des trypanosomalen Stoffwechsels hat gezeigt, dass die Hemmung der

Glycolyse, deren wichtigstes Substrat Glucose ist, den rapiden Untergang der Erreger zur Folge hat. Die ungewöhnliche Kompartimentierung und Strukturbeschaffenheit der beteiligten Enzyme, die sich im Laufe der Evolution von den menschlichen Analoga entfernt haben, stellen interessante Ansatzgebiete für die Entwicklung spezifischer Inhibitoren dar, die die korrespondierenden humanen Proteine in ihrer Aktivität nicht oder minimal beeinflussen⁶⁻⁸.

Die sieben an der Glycolyse beteiligten Enzyme der Trypanosoma-Arten, die dazu dienen, Glucose in 3-Phosphoglycerat umzuwandeln, sind in artspezifischen, Peroxisom-ähnlichen Organellen, sogenannten Glycosomen⁹, lokalisiert. Dies ist ein auffälliger Gegensatz zu anderen Organismen, in denen diese Enzyme im Cytosol vorliegen (Abb. 1).

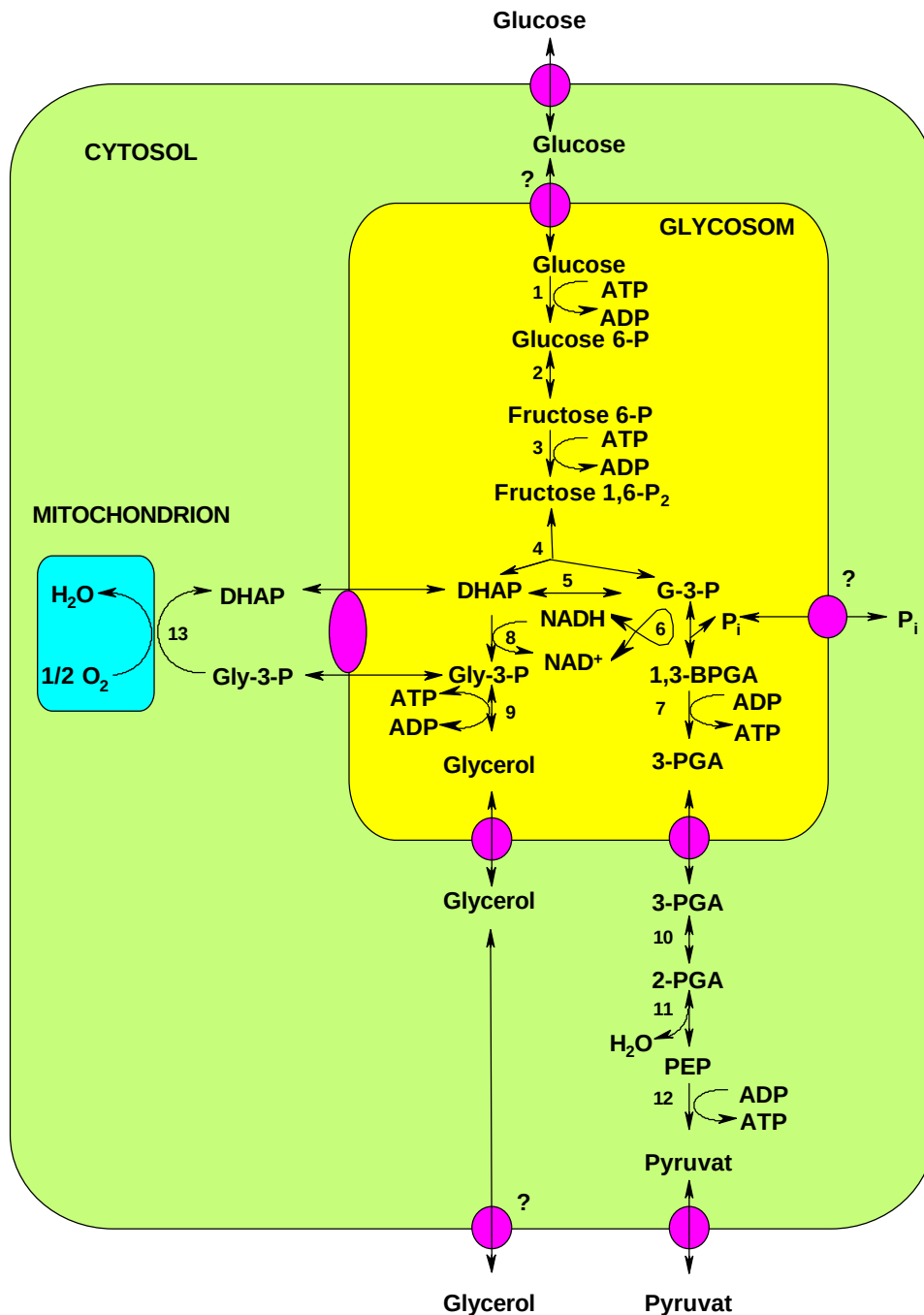
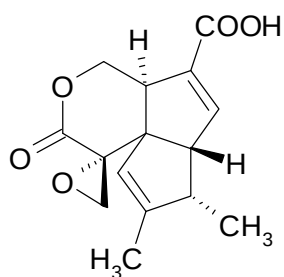
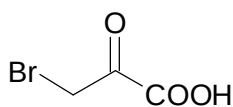
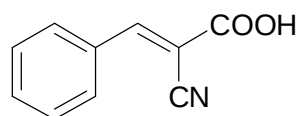


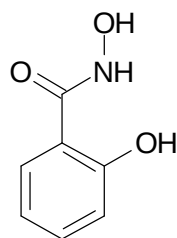
Abb. 1: Stöchiometrisches Schema der Glycolyse in *T. brucei*-Blutformen. 1) Hexokinase; 2) Glucose-6-phosphatdehydrogenase; 3) Phosphofructokinase; 4) Aldolase; 5) Triosephosphatisomerase; 6) Glyceral-3-phosphatdehydrogenase; 7) Phosphoglyceratkinase; 8) Glycerol-3-phosphatdehydrogenase; 9) Glycerolkinase; 10) Phosphoglyceratmutase; 11) Enolase; 12) Pyruvatkinase; 13) Glycerol-3-phosphatoxidase. Abkürzungen: **1,3-BPGA**: 1,3-Bisphosphoglycerat; **DHAP**: Dihydroxyacetonphosphat; **G-3-P**: Glyceral-3-phosphat; **Gly-3-P**: Glycerol-3-phosphat; **PEP**: Phosphoenolpyruvat; **2-PGA**: 2-Phosphoglycerat; **3-PGA**: 3-Phosphoglycerat.

Im Prinzip sollte die Hemmung der Enzyme auf jeder Stufe der Glycolyse die Kaskade unterbrechen und zum Tode des Erregers führen. Die Wahl der Triosephosphatisomerase als Zielstruktur wurde jedoch lange kontrovers diskutiert. Genetische Untersuchungen sowie Modeling-Studien zeigten kürzlich aber, dass dieses Enzym für das Überleben des Parasiten tatsächlich notwendig ist¹⁰.

Trypanosomenkulturen, die mit Hemmstoffen des Plasma-Membran-Glucosetransports wie Phloretin behandelt worden sind, oder im glucosefreien Medium bebrütet werden, sterben in wenigen Minuten ab¹¹. Das gleiche gilt für die Inhibition der Glyceral-3-phosphat-dehydrogenase, z.B. durch Pentalenolacton¹²(**8**), 3-Brompyruvat¹³(**9**) und die Behandlung mit Pyruvatefflux-Inhibitoren wie α -Cyanozimtsäure¹⁴(**10**).

**8****9****10**

Allerdings blockieren alle diese Hemmstoffe auch die äquivalenten menschlichen Proteine. Eine Methode zur selektiven Hemmung der trypanosomalen Glycolyse *in vitro* ist die Hemmung der Glyceral-3-phosphat-oxidase durch Zugabe von Salicylohydroxamsäure (**11**) (SHAM) unter Verwendung von Glycerin zur Verhinderung der Umkehrung der Glycerol-kinasereaktion¹⁵. Dieser theoretisch interessante Ansatz hat aber wegen der erforderlichen sehr hohen und damit toxischen Dosen keine direkte therapeutische Bedeutung erlangt¹⁶.



11

Glyceral-3-phosphatdehydrogenase katalysiert die oxidative Phosphorylierung von D-Glyceral-3-phosphat zu 1,3-Biphosphoglycerat. 3-D-Kristallstrukturuntersuchungen der trypanosomalen und humanen Glyceral-3-phosphatdehydrogenase zeigten nur sehr wenig ausgeprägte räumliche Unterschiede in dem aktiven Zentrum der beiden Enzyme auf. Es scheint, dass sogar die benachbarten Bindungsstellen für den Cofaktor Nikotinadenindinukleotid (NAD^+) weitgehend identisch sind. Jedoch weisen die Bindungsstellen für den nichtfunktionellen Adenosinbaustein von NAD^+ im Parasitenenzym und dem menschlichen Enzym¹⁶ signifikante Unterschiede auf. Bemerkenswert ist, dass im Parasitenenzym eine schmale hydrophobe Tasche angrenzend an den 2'-Hydroxylrest des Adenosins existiert. Diese Spalte, im folgenden Selektivitätstasche genannt, fehlt im menschlichen Enzym vollständig¹⁷. Eine ähnliche lipophile Spalte wurde auch in der Nähe der N^6 -Position des Adenosinbausteins gefunden. Folglich sollte es möglich sein, Adenosinderivate zu synthetisieren, die mit NAD^+ um seine Bindungsstelle konkurrieren¹⁸ und in der Lage sind mit den hydrophoben Spalten Wechselwirkungen einzugehen¹⁹. Die folgende Abbildung zeigt die Anordnung von N^6 -Benzyladenosin in dem aktiven Zentrum der GAPDH von *Leishmania mexicana*, einer ebenfalls zur Familie der *Trypanosomatidae* gehörenden Protozoe, deren GAPDH-Aminosäuresequenz in dem Bereich des aktiven Zentrums mit der von *T. brucei* praktisch identisch ist (Abb. 2).

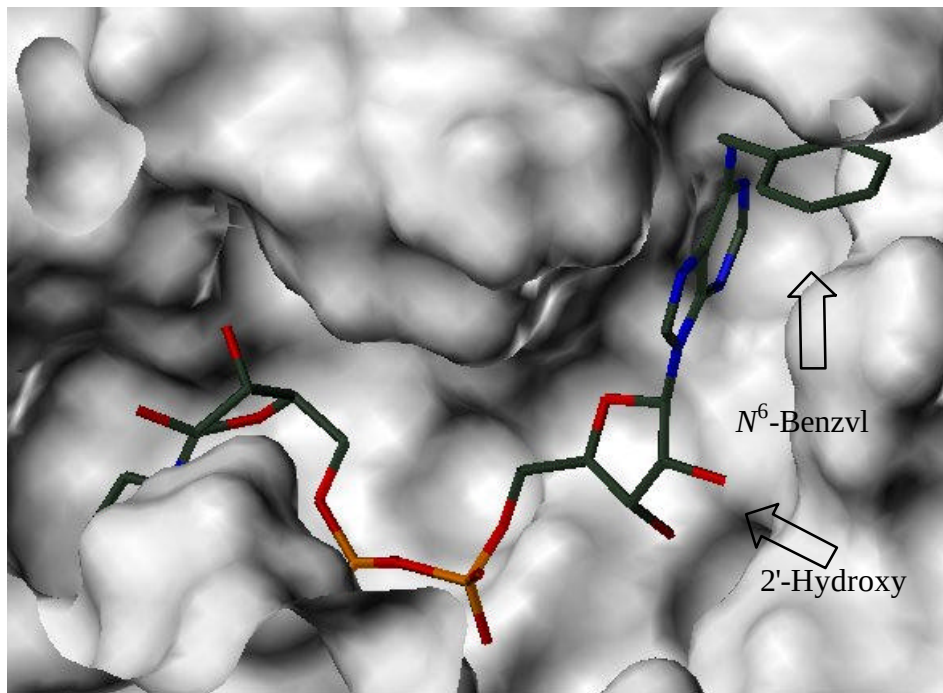


Abb. 2: N^6 -Benzyl- NAD^+ in der Bindungstasche der GAPDH von *Leishmania mexicana*. (PDB: 1GYQ, Autoren: S. Suresh, W. Hol²⁰). Der Benzylsubstituent (oben rechts) füllt die schmale hydrophobe Tasche in einer Region, in der NAD^+ sonst keine Bindungen eingeht. Diese Beobachtung kann zur Entwicklung von Liganden mit hoher Bindungsaffinität ausgenutzt werden. Eine andere lipophile Tasche in der 2'-Region (unten rechts), die im menschlichen Enzym verschlossen ist, öffnet den Weg für das Design von selektiven Inhibitoren der trypanosomalen GAPDH. Adenosin selbst als naheliegende Leitstruktur zeigt erst in unphysiologisch hohen Konzentrationen von 50 mM eine 50%ige Hemmung dieses Enzyms ($IC_{50} = 50$ mM). Struktur-Aktivitätsstudien von Van Calenbergh et al. und Aronov et al. führten zu Derivaten, die im mikromolaren Konzentrationsbereich die trypanosomale GAPDH 250.000 mal stärker inhibieren als das humane Enzym^{17,19,21,22}. Dabei konnte Aronov zeigen, dass ein Naphthylmethyl-Rest in der N^6 -Position des Adenosins die Affinität der Substanz erheblich verbessert.

2. Kombinatorische Chemie

Bis Mitte der achtziger Jahre stellte die biologische Prüfung den Engpass bei der Suche nach pharmazeutisch interessanten Substanzen dar. Die Prüfung der Testsubstanzen an Tieren oder komplexen pharmakologischen Modellen bestimmte das Tempo der Wirkstoffsuche. Dank rasanter Entwicklung der Molekularbiologie in den letzten Jahren stehen derzeit eine Reihe von schnellen Testmethoden unterschiedlicher Art zur Verfügung. Durch molekulare Testmodelle mit Enzymen, Rezeptoren, Zellen oder isolierten Zellbestandteilen, Bakterien und Viren in Verbindung mit computergesteuerter Automation, ist die biologische Prüfung von mehreren Tausend Verbindungen pro Tag Realität geworden. Diese „Hochdurchsatz-Durchmusterung“ oder auch High-Throughput Screening (HTS) von Wirkstoffkandidaten führte dazu, dass die aufgebauten Testkapazitäten nicht mehr ausgelastet werden konnten. Deshalb streben industrielle Betreiber von HTS-Systemen an, große Substanzbibliotheken aus möglichst vielen Quellen für die Ausschöpfung ihrer Prüfkapazitäten heranzuziehen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde in den letzten Jahren eine neue Synthesemethodik entwickelt, die „kombinatorische Chemie“.

Unter kombinatorischer Chemie versteht man die Darstellung und Charakterisierung einer Vielzahl von Verbindungen, die nach gleichen Verfahren hergestellt wurden, sich aber in der Art und Anordnung der Bausteine unterscheiden. Das wesentliche der kombinatorischen Synthese ist ihre Fähigkeit, in einer kürzeren Zeit eine große Zahl chemischer Verbindungen zu erzeugen, als dies auf herkömmlichem Wege möglich war²³. Kombinatorische Chemie im engeren Sinne bietet das Potential, jede Kombination $A_{1-n}B_{1-n}$ der Verbindungen A_1 bis A_n mit den Verbindungen B_1 bis B_n zu erzeugen. Die Gesamtheit der Produkte $A_{1-n}B_{1-n}$ wird typischerweise als molekulare Bibliothek bezeichnet.

Die kombinatorische Chemie schließt einen breiten Bereich sehr variabler chemischer Techniken mit einem außerordentlich weiten Anwendungsrahmen ein. Grundsätzlich werden zwei Prinzipien bei der Synthese von Substanzbibliotheken unterschieden: die Parallelsynthese und die Synthese von Mischungen.

2.1. Kombinatorische Synthese in Lösung

2.1.1. Synthese von Gemischen in Lösung

Bei der Synthese von Mischungen findet die komplette Synthese in einem Reaktionsgefäß statt. So lässt man die Verbindungen A_1 bis A_n kontrolliert mit den Verbindungen B_1 bis B_n reagieren um die Verbindungen $A_{1-n}B_{1-n}$ zu gewinnen (Abb. 3).

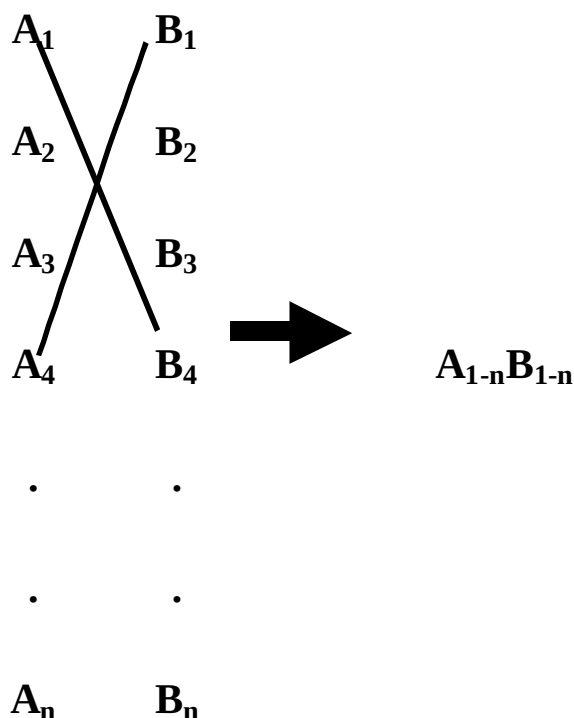


Abb. 3: Die kombinatorische Synthese von Gemischen in Lösung.

Zur Veranschaulichung kann das Beispiel einer von Smith et al. 1994 synthetisierten Amid- und Esterbibliothek von 1.600 Verbindungen, die durch Einstufen-Reaktion von 40 Säurechloriden mit 40 Aminen und Alkoholen hergestellt wurde, herangezogen werden²⁴.

Hier wurde eine spezielle Technik, die sogenannte indizierte kombinatorische Synthese, angewandt. Dabei wurde jedes der Säurechloride (S) mit einer äquivalenten Menge einer Amin- und Alkoholmischung (N_{1-40}) in Dichlormethan umgesetzt. In gleicher Weise wurde mit jedem der Nukleophile (N) und einer Mischung aller Säurechloride (S_{1-40}) verfahren. So erhielt man 80

Ansätze mit je 40 Verbindungen, wobei jede Verbindung zweimal synthetisiert wurde, einmal im ersten Satz und noch einmal im zweiten Satz (Abb. 4).

Satz 1

Satz 2

 $S_1 + N_{1-40}$ Probe 1 $N_1 + S_{1-40}$ Probe 1 $S_2 + N_{1-40}$ Probe 2 $N_2 + S_{1-40}$ Probe 2

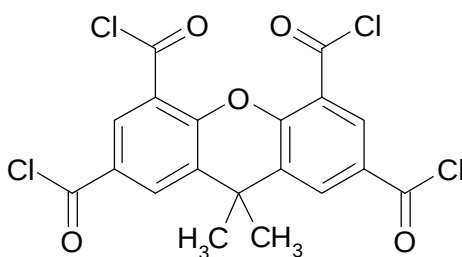
...

 $S_{40} + N_{1-40}$ Probe 40 $N_{40} + S_{1-40}$ Probe 40

Abb. 4: Die Synthese von einer indizierten Bibliothek in zwei Mischungen.

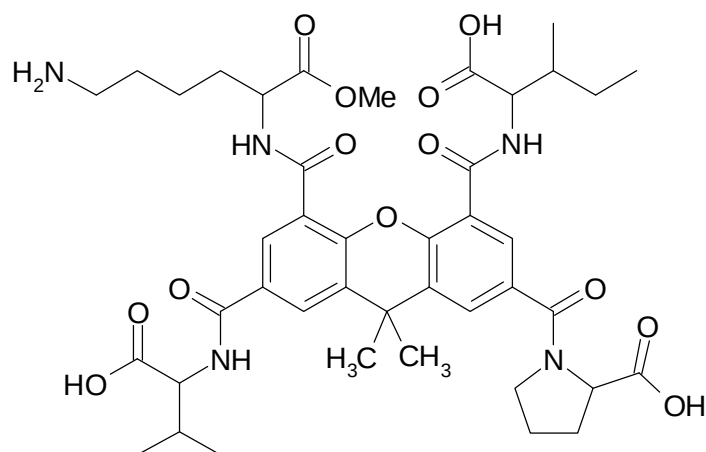
Auf diese Weise wurden 1.600 Verbindungen in doppelter Ausführung hergestellt. Eine in einem biologischen Assay aktive Mischung des ersten Satzes würde die zur Aktivität am meisten beitragende Säurekomponente und eine im zweiten Satz der Mischung auftretende Aktivität die optimale nucleophile Komponente definieren.

Ein weiteres Beispiel ist die von Carell et al. synthetisierte Bibliothek aus 9,9-Dimethylxanthentetracarbonsäurechlorid (**12**) und 19 verschiedenen Aminosäuren, die eine Mischung von 65.341 Produkten beinhaltetete²⁵.



12

Ziel des Projekts war die Identifizierung eines Trypsininhibitors. Aus der biologischen Evaluierung der Mischungen resultierte die Verbindung (**13**), die eine deutliche, aber nicht sehr stark ausgeprägte inhibitorische Aktivität an einem ausgewählten Vertreter dieser Enzymklasse aufwies.



13

Was man bei der biologischen Prüfung mit Hilfe kombinatorischer Synthesen hergestellter Mischungen allerdings oft feststellen musste war, dass ihre Gesamtaktivität tendenziell größer ausfiel als die Potenz der schließlich isolierten Einzelverbindung. Wenn eine Mischung strukturell verwandter Substanzen geprüft wird, ist das eine nicht unerwartete, regelmäßig zu beobachtende Konsequenz. Da viele der Komponenten eine schwache biologische Aktivität besitzen können, zeigt das Ergebnis eher den additiven Effekt aller dieser aktiven Komponenten als die alleinige Aktivität der aktivsten Komponente an.

Die Hauptanwendung der Synthese von großen Bibliotheken im Gemischformat liegt vor allem in der Identifizierung neuartiger Leitstrukturen für den Fall, dass nur auf wenige oder keine Informationen zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen in einer Target- bzw. Substanzklasse zurückgegriffen werden kann oder die Weiterentwicklung bekannter Leitstrukturen nicht erfolgreich verlief. Sind aussichtsreiche Leitsubstanzen identifiziert, deren Optimierung synthetisch möglich und erfolgversprechend erscheint, können kleinere und weniger unterschiedliche Anordnungen einzelner Verbindungen aufgebaut werden, um die Aktivität und/oder Selektivität der Leitsubstanzen zu erhöhen. Für diesen Zweck eignet sich die kombinatorische Parallelsynthese in idealer Weise.

2.1.2. Kombinatorische Parallelsynthese in Lösung

Ist eine Leitstruktur gefunden, versucht man durch die Anwendung der Parallelsynthese eine Reihe von Analoga herzustellen. Dazu wird ein Substrat S mit einer Vielzahl von Reaktionspartnern R^1 , R^2 , R^3 , ..., R^n einzeln umgesetzt, um eine Substanzbibliothek mit n individuellen Produkten SR^1 , SR^2 , SR^3 , ..., SR^n zu erhalten. Die so gewonnenen Verbindungen werden in der Regel ohne weitere Reinigungsschritte und mit nur minimaler Charakterisierung einzelner Verbindungen, unter Anwendung von HTS-Techniken getestet. Werden aktive Substanzen erkannt, so werden sie unter Einsatz traditioneller Methoden in ausreichender Menge zur Charakterisierung und erneutem Screening synthetisiert. Bestätigen sich die Ergebnisse aus der ersten Prüfung, wiederholt sich der Vorgang für die neugewonnene Leitsubstanz, bis eine weitere Optimierung nicht mehr erreichbar ist.

Bei der kombinatorischen Synthese in Lösung kommen hauptsächlich Ein- oder Zweistufen-Reaktionen unter Einsatz bewährter und zuverlässig ablaufender, in Lösung optimierter Reaktionen zur Anwendung. Dazu zählen reduktive Aminierungen, Acylierungen, Suzuki-Kupplungen und Ringschlussreaktionen, die in bekannter Weise in sehr guten Ausbeuten verlaufen. Die Reaktionen werden meist in speziellen Gefäßen (z.B. Reactivials™, Mikrotiterplatten, Ampullen etc.) und in sehr kleinem Maßstab (10-20 μ M) durchgeführt. Bailey et al.²⁶ gelang mit Hilfe der Hantzsch-Synthese der Aufbau einer kleinen Bibliothek aus zwanzig 2-Aminothiazolen (**14**) durch getrennte Umsetzung von fünf Thioharnstoffen (**15**) mit vier α -Bromketonen (**16**) (Abb. 5).

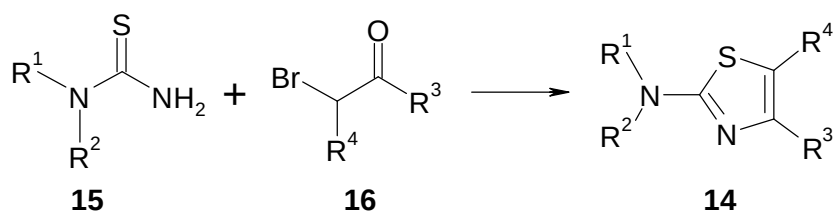


Abb. 5: Kombinatorische Parallelsynthese von Aminothiazolen durch Hantzsch-Synthese.

Anschließend wurde die Identität der Produkte durch HPLC- und LC-MS-Analyse bestätigt.

2.2. Kombinatorische Synthese an polymeren Trägern

2.2.1. Synthese von Gemischen an der Festphase

Der Begriff „Festphase“ wurde ursprünglich von Merrifield²⁷, der zum ersten mal die Synthese von Peptiden an polymeren Trägern durchführte, eingeführt. Dabei stellt der Begriff der „festen Phase“ keine exakte Beschreibung dar. Hier findet die Synthese tatsächlich nicht an der Oberfläche eines wirklich festen Materials statt, sondern innerhalb einer Gelphase, die durch das Eindringen von Lösungsmittelmolekülen zwischen die quervernetzten Polymerstränge entstanden ist. Dies trifft in besonderem Maße zu für Polymerenträger, die aus Polystyrol-Polyethylenglykol (PS-PEG) Copolymeren bestehen²⁸.

Bei der Synthese von kombinatorischen Bibliotheken wird häufig der Festphasenchemie der Vorzug gegenüber der Synthese in Lösung gegeben. Entscheidender Vorteil dieser Vorgehensweise ist die Überwindung der historisch gewachsenen Trennung von Synthese und Produktisolierung mit einem separaten Reinigungsverfahren. Bei der Festphasensynthese kann die systemimmanente Möglichkeit der Trennung durch Filtration zur Reinigung genutzt werden. Wegen dieser einfach durchführbaren Trenntechnik bietet sich die Möglichkeit an, die Reagenzien und Reaktionspartner in großem Überschuss einzusetzen und nach Ablauf der Reaktion alle unerwünschten gelösten Reaktionsmischungsbestandteile durch einfache Filtration und Waschen abzutrennen. Dadurch werden zeitraubende und häufig schwierig parallel durchzuführende Aufarbeitungen vermieden. Aufgrund der Automatisierbarkeit von Filtrationen kommen für diese Anwendung häufig Robotersysteme zum Einsatz. Da Festphasen-gebundene Verunreinigungen, wie unvollständig umgesetzte Edukte, sich nicht durch Filtration entfernen lassen, werden hauptsächlich Synthesereaktionen angewendet, bei denen durch hohe Reagenzüberschüsse weitgehend vollständige Umsetzungen erreicht, und damit hohe Ausbeuten sichergestellt werden können.

Mit Hilfe der folgenden Abbildung (Abb. 6) soll die Synthese von Mischungen an der Festphase vereinfacht dargestellt werden.

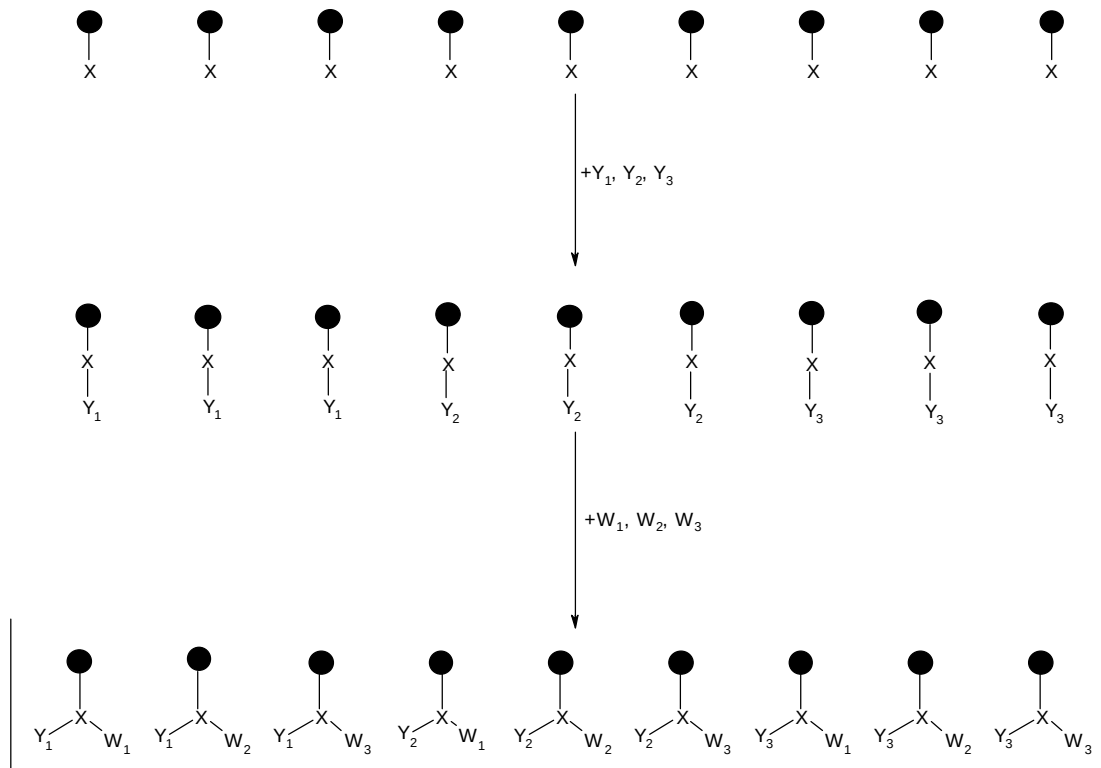


Abb. 6: Grundprinzipien der kombinatorischen Synthese von Mischungen.

Bei der Synthese von Mischungen an der Festphase erfolgt die komplette Synthese meistens in einem Reaktionsgefäß. Die polymergebundene Komponente X (s.o.) wird zunächst mit einer Mischung der Komponenten Y_1 , Y_2 , und Y_3 und im nächsten Schritt mit einem Gemisch der Komponenten W_1 , W_2 und W_3 usw. umgesetzt. Auf diese Weise lässt sich eine Mischung von z.B. 3×3 also 9 Substanzen herstellen. Die Zahl der in dem Gemisch vorkommenden Verbindungen kann man theoretisch beliebig variieren. Der Vorteil dieser Methode ist der geringe apparative Aufwand. Der Nachteil ist die sehr schwierige Isolierung und Identifizierung der aktiven Verbindungen aus der Mischung. Mit Hilfe dieser Methode wurden häufig sehr große Peptidbibliotheken synthetisiert.

Eine andere Technik, die die Synthese von Gemischen an der Festphase revolutioniert und weitgehend abgelöst hat, ist die sogenannte Split&Mix Synthese. Diese Methode unterscheidet sich von der obigen Methode darin, dass

die am Harz gebundene Komponente X nicht mit einem Gemisch von Komponenten Y_1 , Y_2 und Y_3 umgesetzt, sondern das Harz zuerst aufgeteilt und separat mit Y_1 , Y_2 oder Y_3 zur Reaktion gebracht wird. Danach werden die so modifizierten Harze miteinander gemischt, erneut aufgeteilt und wieder separat mit W_1 , W_2 oder W_3 umgesetzt usw. Auf diese Weise erhält man eine Bibliothek, bei der jedes Partikel nur identische Kopien einer Substanz trägt. Der Vorteil ist die einfache mechanische Isolierbarkeit einzelner Partikel oder Mikroreaktoren, die reine Einzelverbindungen tragen. Damit ist trotz des gewährten operativen Vorteils der Bearbeitung von Mischungen eine Zugriffsmöglichkeit auf individuelle Bibliotheksmitglieder erreicht. Die Identifizierung der aktiven Verbindungen kann bei Anwendung eines Codierungsverfahrens durch Rückverfolgung der Syntheseschritte erfolgen (Abb. 7).

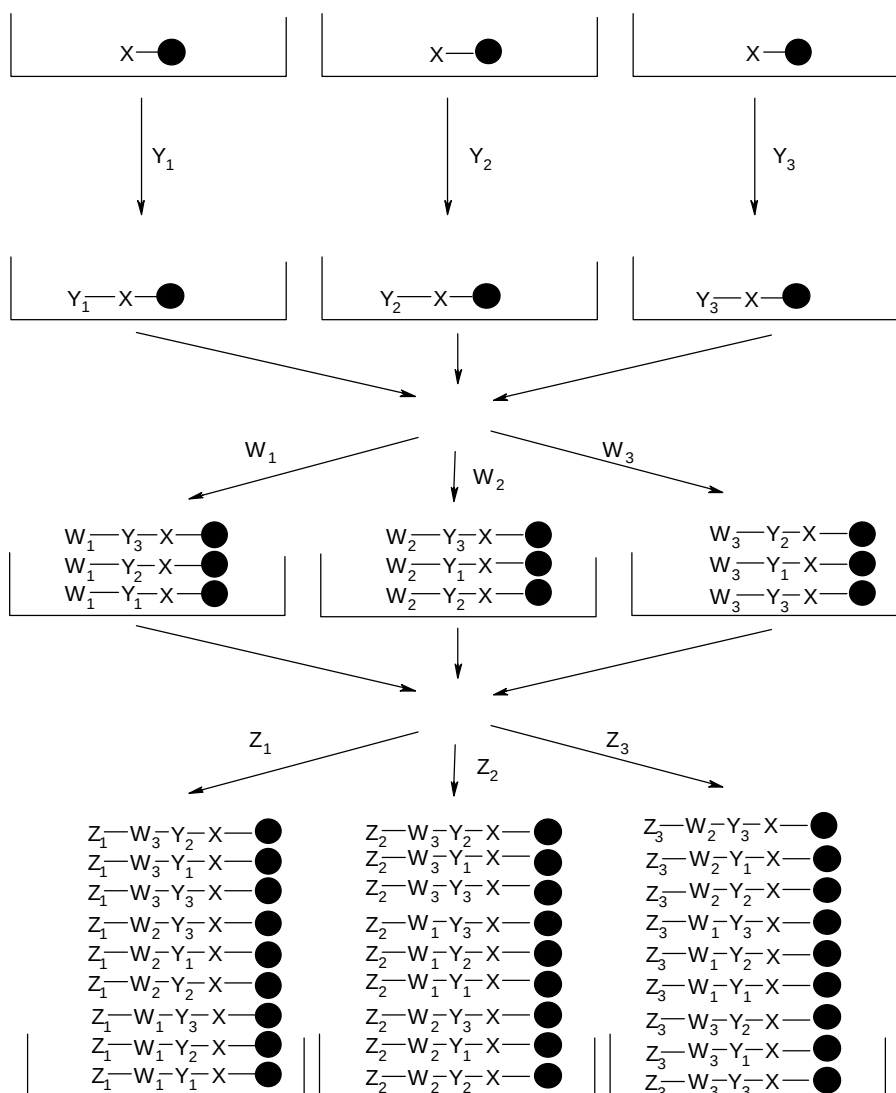


Abb. 7: Split&Mix Synthese.

Es gibt zahlreiche Variationen der Darstellung solcher Bibliotheken, deren Behandlung im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich ist.

2.2.2. Kombinatorische Parallelsynthese an der Festphase

Anders als bei der Synthese von Mischungen wird bei der kombinatorischen Parallelsynthese die polymergebundene Komponente X separat mit den Einzelkomponenten Y_1 , Y_2 und Y_3 umgesetzt. In einem weiteren Schritt werden die Harze aufgeteilt und anschließend mit den Einzelkomponenten W_1 , W_2 und W_3 umgesetzt. So erhält man eine Bibliothek bestehend aus ebenfalls neun Substanzen, die aber getrennt vorliegen und leicht identifiziert werden können. Durch fortgeschrittene Automatisierung ist der apparative Aufwand nicht mehr ausschlaggebend für die Auswahl der Methoden und deshalb wird sie

zunehmend bevorzugt. Die folgende Abbildung soll die Grundprinzipien dieser Methode darlegen (Abb. 8).

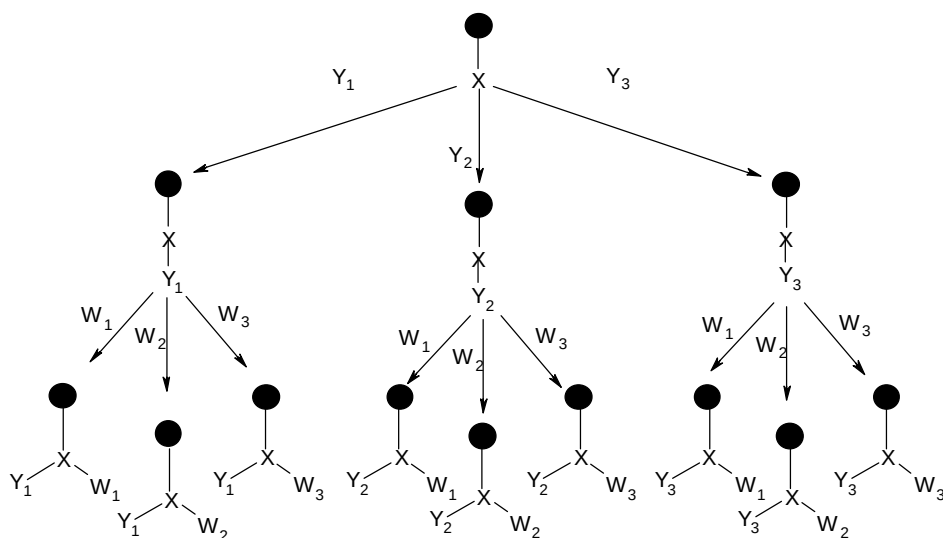


Abb. 8: Schematische Darstellung der Parallelsynthese an der Festphase.

Die Synthese von substituierten 2-Aminomethylbenzimidazolen **23** von Kilburn et. al kann zur Veranschaulichung dieser Methodik dienen²⁹ (Abb. 9).

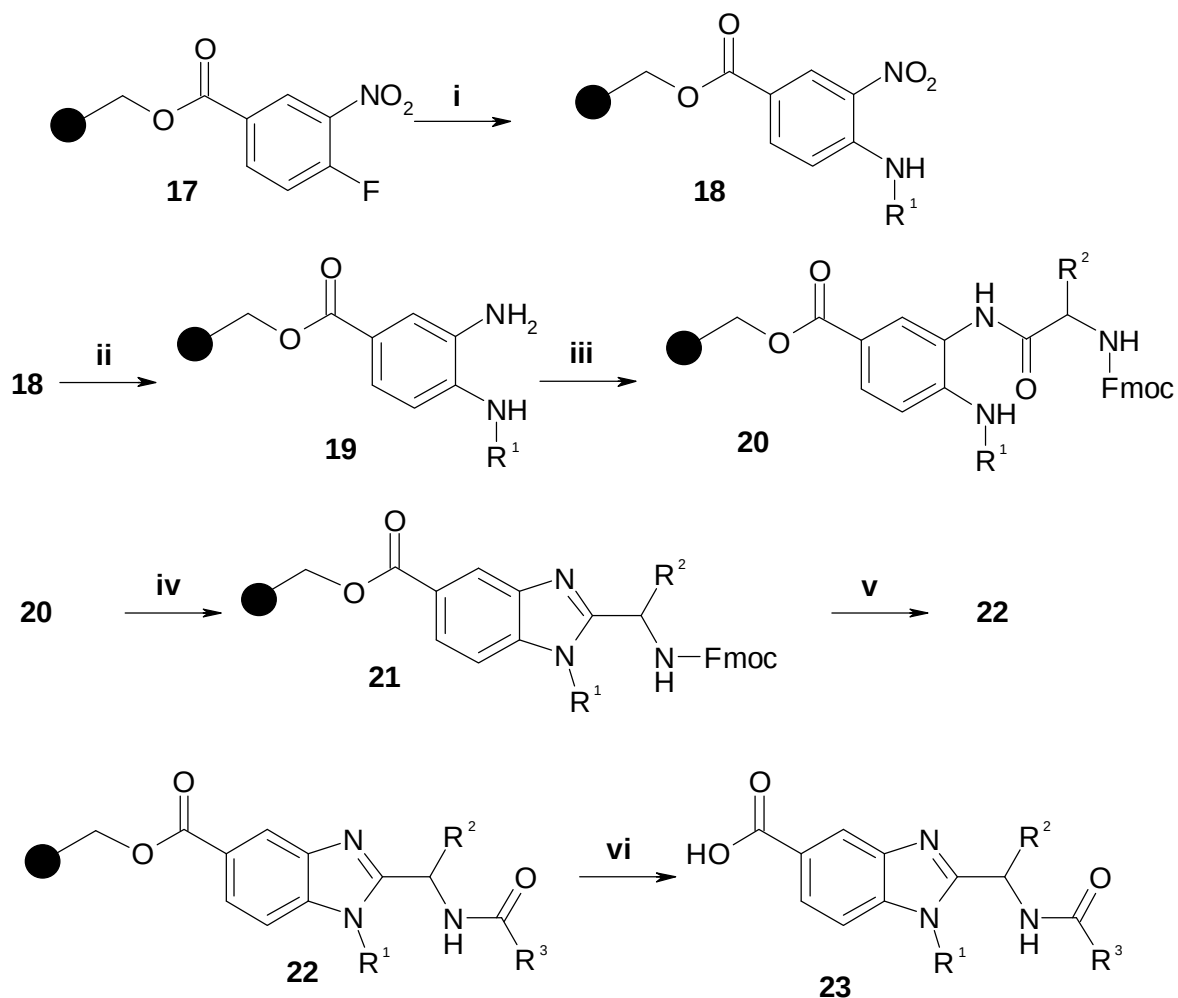


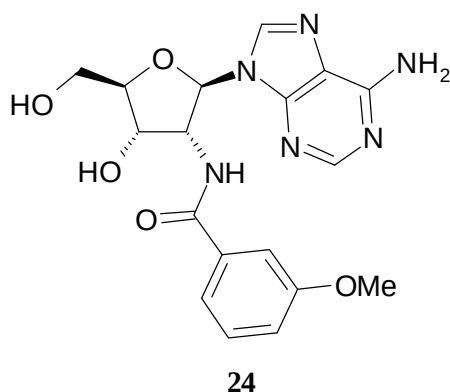
Abb. 9: Synthese von substituierten 2-Aminomethylbenzimidazolen.

i) R^1NH_2 , DMSO, 20 °C, 16 h. ii) $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$, NMP, 20 °C, 16h. iii) $FmocNHCH(R^2)CO_2H$, PyBroP/DIPEA, NMP, 20 °C, 16h. iv) AcOH, 90 °C, 16h. v) Piperidin:NMP (1:4 v/v), 20 °C, 20 min; dann R^3COOH , DIC/HOBt/DIPEA, DCP:NMP (1:1 v/v), 20 °C, 16h. vi) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1 v/v), 20 °C, 1h.

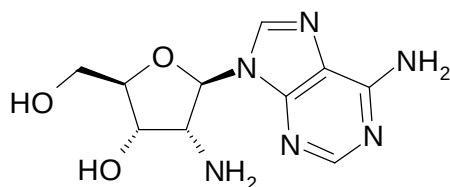
Hier konnte man eine Bibliothek darstellen, deren Grundgerüst drei Diversitätszentren aufweist. Die Größe der Bibliothek konnte durch die Wahl unterschiedlicher Komponenten weitgehend variiert werden.

3. Polymerunterstützte Synthese von 2'-Amido-2'-desoxyadenosinen

Bei der Suche nach Inhibitoren der glycosomalen Glyceral-3-phosphatdehydrogenase (GAPDH) von Trypanosomen synthetisierten Van Calenbergh et al. 1995 eine Reihe von 2'-Amido-2'-desoxyadenosinen nach konventionellen Methoden. Unter anderem wurde 2'-Desoxy-2'-(3-methoxybenzamido)adenosin (**24**) hergestellt, das uns im folgenden als Leitstruktur niedriger Affinität für weitere Untersuchungen diente²².

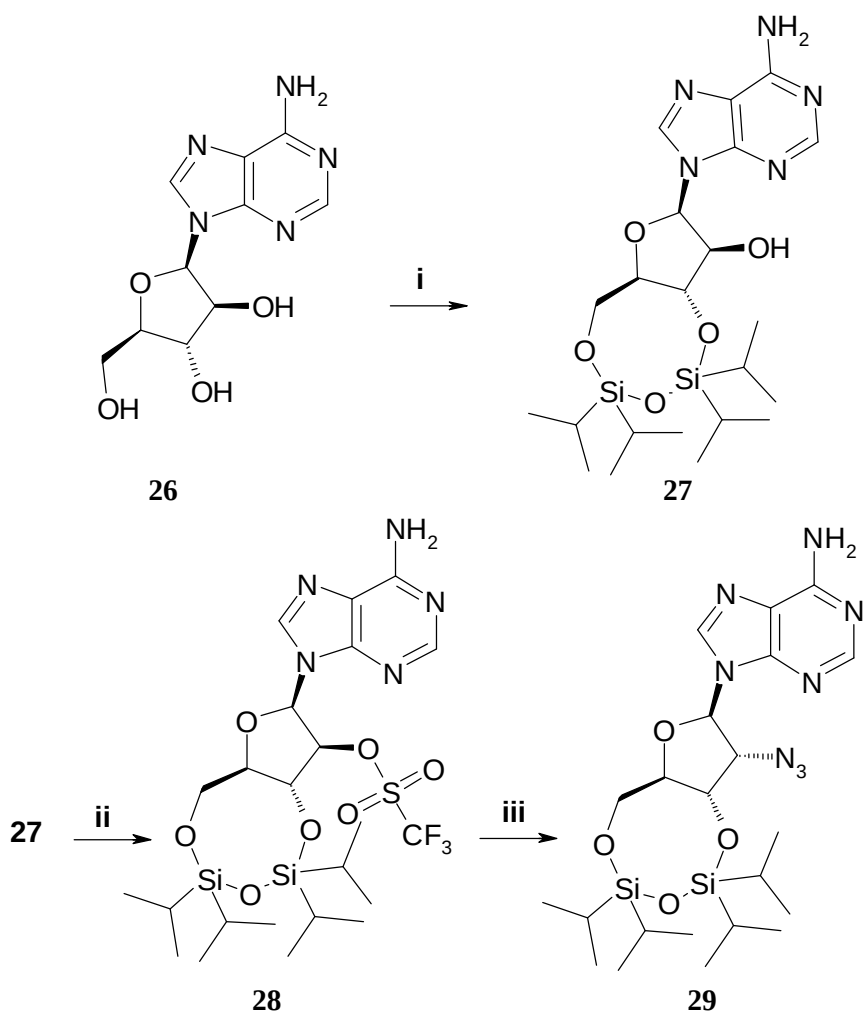


Die zeitraubende Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen, sowie die aufwändige chromatographische Reinigung der einzelnen Verbindungen, schränkten die Zahl der auf klassischem Wege synthetisierbaren Verbindungen pro Zeiteinheit ein. Deshalb entschieden wir uns für die polymerunterstützte Synthese von 2'-Amido-2'-desoxyadenosinen, eine effektive Methode zur einfachen und schnellen Darstellung derartiger Verbindungen, die 1998 von Link et al. publiziert wurde²⁸. Hierbei konnte das einzige Diversitätselement an der 2'-Aminogruppe des Grundgerüsts 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) durch Polymer-assisted solution phase (PASP) Synthese eingeführt werden.



25

Diese Technik ermöglicht eine einfache Produktisolierung, weil keine Abspaltungsreaktion des Produkts vom Polymer erforderlich ist. Das zur Gewinnung von Derivaten **35-64** benötigte **25** wurde in größerem Maßstab ausgehend von dem antiviralen Arzneistoff Vidarabin (**26**) in Lösung nach literaturbekannten Verfahren^{30,31} synthetisiert (Abb. 10).



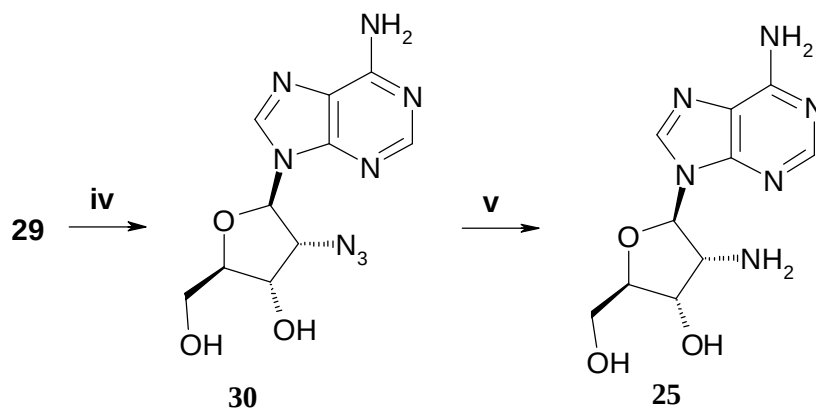


Abb. 10: Synthese von 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**). i) 1,3-Dichlor-1,1,3,3-Tetraisopropyldisiloxan in trockenem Pyridin. ii) Triflourmethansulfonylchlorid, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Dichlormethan. iii) Natriumazid in Dimethylformamid. iv) Tetrabutylammoniumfluorid in Methanol. v) Pd/C, H₂, in Dioxan.

Auf diese Weise konnten sowohl die Vorzüge der chromatographischen Reinigung, als auch der hochentwickelten Synthese und Analytik in Lösung ausgenutzt werden. Wegen der hohen Kosten für das Ausgangsmaterial Vidarabin (**26**) wurde eine praktisch quantitative Umsetzung zu den Endverbindungen im abschließenden PASP Schritt als maßgebliches Ziel angestrebt. Da **25** für alle Verbindungen dieser Serie als Edukt verwendet wurde, erschien die zwar umständliche und zeitaufwändige Schutzgruppenchemie und Reinigung dennoch akzeptabel. Dies war nicht der Fall für die parallele Einführung verschiedener Reste. Hier wurde eine schnelle und einfache parallele Aufarbeitung als notwendige Voraussetzung identifiziert. Darüber hinaus sollte ein Verzicht auf Schutzgruppenoperationen im letzten, parallel durchgeführten, Syntheseschritt ermöglicht werden. Auf diese Weise sollten individuelle Reinigungsoperationen der Testkandidaten minimiert werden.

An einem sogenannten Safety-catch Linker oder Sicherungsanker können polymergebundene Moleküle in vielfältiger Weise modifiziert werden, da die Verknüpfungsstelle vor einem speziellen Aktivierungsschritt ein sehr breites Spektrum von Syntheseoperationen zulässt, ohne vorzeitige Abspaltung zu erleiden. So können Transformationen an den polymergebundenen Substraten unter Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, die von einfachen Linkern

nur eingeschränkt toleriert werden. Erst am Ende einer Synthesesequenz wird die Linkerbindung in eine reaktive, und damit unter milden Bedingungen spaltbare, Funktionalität überführt³².

Der von Kenner et al.³³ für die Peptidsynthese entwickelte und von Backes et al. für die allgemeine Festphasensynthese optimierte Safety-catch Linker **32** kann leicht durch Umsetzung von aminomethyliertem Polystyrol (**31**) und 4-Sulfamoylbenzoesäure mittels in situ Anhydridkupplung in größerem Maßstab erhalten werden (Abb. 11). Anschließend wird die Sulfamoylgruppe des Linkers mit Carbonsäuren ebenfalls durch Anhydridkupplung acyliert. Durch Umsetzung mit geeigneten Alkylanzien werden die unreaktiven polymergebundenen Carbonsäurederivate (**33**) aktiviert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Carbonsäuren, die in der α -Stellung eine Methylengruppe tragen besser mit Bromacetonitril als Alkylanz aktiviert werden können. Die Benzoessäurederivate hingegen verhalten sich uneinheitlich. Benzoessäurederivate, die eine elektronenziehende Gruppe, wie eine Nitro- oder Cyanogruppe, tragen, werden zweckmäßig mit Trimethylsilyldiazomethan aktiviert. Diejenigen, die eine elektronenschiebende Gruppe wie Methyl oder Methoxy tragen, zeigen nach Alkylierung mit Bromacetonitril bessere Ergebnisse. Ist das Benzoessäurederivat sowohl mit elektronenschiebenden als auch mit elektronenziehenden Gruppen funktionalisiert, können oft beide Alkylanzien verwendet werden. Bei den vorliegenden Untersuchungen deuteten die erhaltenen Ergebnisse aber auf eine prinzipielle Überlegenheit der Aktivierung mit Bromacetonitril hin. Hier sind in der Regel sowohl die erhaltenen Ausbeuten als auch die gefundene Reinheit der Produkte höher.

Die resultierenden N-alkylierten Acylsulfonamide **34** werden durch Nukleophile in der Art gespalten, dass die Acylreste auch bei großem Überschuss an Acylierungsreagenz selektiv auf Aminogruppen übertragen werden, ohne ungeschützte Hydroxylfunktionen anzugreifen. Bei diesem Vorgehen wird das Edukt **25** in der Regel praktisch vollständig umgesetzt. Die so gewonnenen Lösungen enthalten neben dem Produkt lediglich Spuren der durch Hydrolyse vom Harz abgespaltenen Carbonsäure. Harzpartikel mit dem gebundenen Überschuss an Acylierungsreagenz werden abfiltriert, es resultieren schließlich Lösungen der Testsubstanzen **35-64** in flüchtigen Lösungsmitteln

wie Tetrahydrofuran. Es müssen keine Abspaltungsreagenzien vor der biologischen Testung entfernt werden. Die nach Abdunsten erhaltenen Rückstände werden für die biologische Evaluierung bereitgestellt.

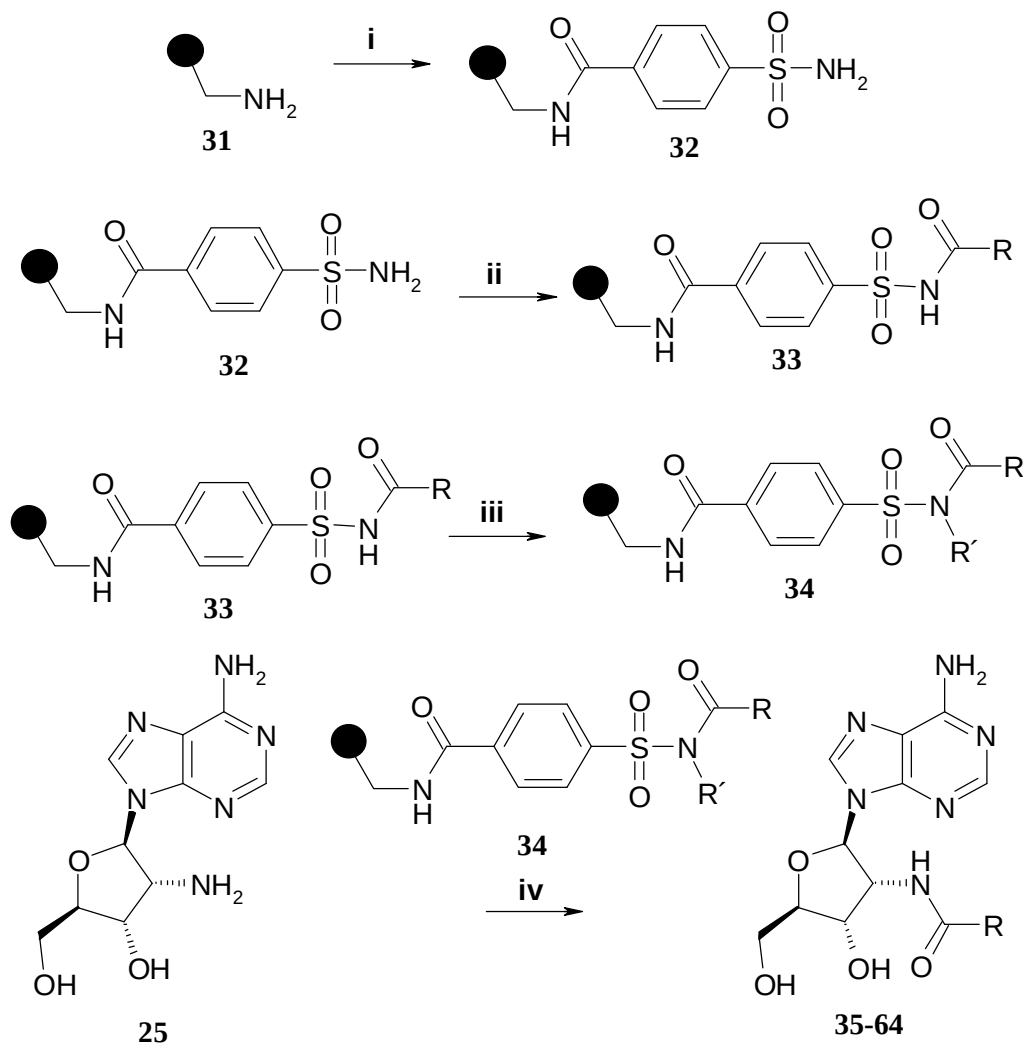


Abb. 11: Polymerunterstützte Amidierung der 2'-Aminogruppe in 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (25). i) 4-Sulfamoylbenzoesäure, HOBt, DIC. ii) DIC, DIPEA, DMAP, THF, Carbonsäure. iii) BrCH₂CN, NMP, DIPEA, oder Trimethylsilyldiazomethan, THF. iv) THF, 50 °C, 6-24h.

Die Reinheit der gewonnenen Derivate wurde mittels präparativer Mitteldruckflüssigchromatographie anhand der Flächengröße des jeweiligen Peaks ermittelt (Tabelle 1).

Tabelle 1 zeigt eine Reihe von 2'-Amido-2'-desoxyadenosinen (35-64), die auf diesem Syntheseweg hergestellt wurden.

Substanz	R' (in 34)	R (in 33, 34, 35-64)	Ausbeute (%)	Reinheit (%)
35	CH ₃	3-Fluorphenyl	95	98
36	CH ₃	3-Fluor-4-methylphenyl	90	93
37	CH ₃	3-(Trifluormethyl)phenyl	95	98
38	CH ₃	3-(Trifluormethoxy)phenyl	92	89
39	CH ₂ CN	3,5-Difluorphenyl	90	93
40	CH ₂ CN	4-Fluor-3-nitrophenyl	89	86
41	CH ₂ CN	3-Chlor-4-fluorphenyl	89	91
42	CH ₂ CN	3,5-Dichlorphenyl	91	96
43	CH ₂ CN	4-Chlor-3-nitrophenyl	88	90
44	CH ₂ CN	4-Nitrophenyl	95	88
45	CH ₂ CN	4-Cyanophenyl	89	85
46	CH ₂ CN	4-Iodphenyl	89	98
47	CH ₂ CN	3-Iodphenyl	98	90
48	CH ₂ CN	4-(Methylsulfonyl)phenyl	92	88
49	CH ₂ CN	4-(1-Methylethyl)phenyl	89	85
50	CH ₂ CN	3-[4-Phenyl(phenyl)]-3-oxopropyl	93	90
51	CH ₂ CN	(3-Chlorphenyl)methyl	87	93
52	CH ₂ CN	(4-Bromphenyl)methyl	93	96

Substanz	R' (in 34)	R (in 33 , 34 , 35-64)	Ausbeute (%)	Reinheit (%)
53	CH ₂ CN	1-(2-phenyl)propyl (Diastereomeren-Gemisch)	85	88
54	CH ₂ CN	2-(4-Methylphenyl)ethyl	93	93
55	CH ₂ CN	3-Phenylpropyl	98	97
56	CH ₂ CN	3-(2-Thienyl)propyl	96	99
57	CH ₂ CN	(2-Thienyl)methyl	96	98
58	CH ₂ CN	3-Oxo-3-phenylpropyl	94	96
59	CH ₂ CN	2-(3-Indolyl)ethyl	98	95
60	CH ₂ CN	3-(3-Indolyl)propyl	96	94
61	CH ₂ CN	2-Methylpropyl	95	96
62	CH ₂ CN	Cyclohexen-4-yl	97	91
63	CH ₂ CN	(3-Cyclohexyl)propyl	92	96
64	CH ₂ CN	3-(3,5-Dichlorphenoxy)propyl	98	96

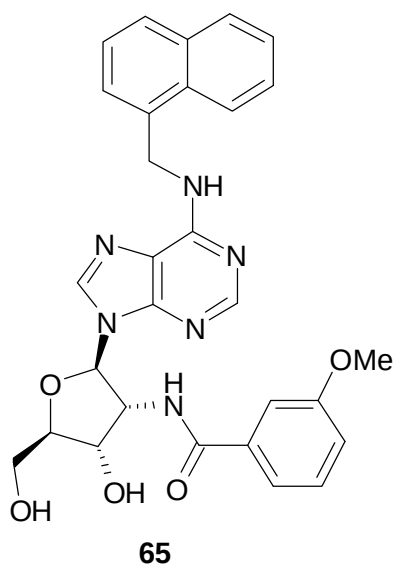
Tabelle 1:

Die erhaltenen Derivate **35-64** wurden in einem enzymbasierten Test und/oder einem Ganzparasitenassay mit den zuvor erhaltenen Substanzen verglichen, zeigten aber keine Verbesserung in Bezug auf Affinität und Selektivität³⁴.

4. Synthese von 2'-Amido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosinen

Aronov et al. hatten 1999 gezeigt, dass ein lipophiler Rest an der N^6 -Position des Adenosins die Affinität der Verbindungen in Bezug auf das Zielenzym GAPDH erheblich steigert. Dabei stellte sich die Einführung einer Naphthylmethyl-Gruppe als besonders geeignet heraus. Diese Befunde waren das Resultat einer vorangegangenen Synthese- und Modelingstudie³⁵.

Die Röntgenaufnahmen eines Cokristallisats von N^6 -Benzyl- NAD^+ und GAPDH von *Leishmania mexicana* zeigten, dass die Benzylgruppe in einer hydrophoben Tasche mit Seitenketten von Met-39, Arg-92 und Ala-90 in Wechselwirkung steht¹⁷. Aus vorausgegangenen Untersuchungen war bekannt, dass N^6 -substituierte Adenosine, die eine kleinere hydrophobe Gruppe wie Isopropyl, *tert*-Butyl, 2-Amyl oder Cyclopentyl tragen, schwächer an die GAPDH von *L. mexicana* binden als N^6 -Benzyladenosin. Größere Kohlenwasserstoffreste wie Cycloheptyl und 2-Methylbutyl zeigten hingegen eine vergleichbare Affinität. Durch die Röntgenanalysen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine noch größere hydrophobe Gruppe die Tasche besser füllen und so mit weiteren Aminosäuren, Leu-113 und Phe-114, in Wechselwirkung treten könnte. Diese Beobachtungen wurden durch die Synthese und biologischen Testung von 2'-Amido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosinen bestätigt. Die besten Ergebnisse wurden hierbei mit 2'-Desoxy-2'-(3-methoxybenzamido)- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (65) erzielt³⁵ (Tabelle 2).



<i>L. mexicana</i>	<i>T. brucei</i> Spec.	<i>T. cruzi</i>
IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀
0.28 µM	2 µM	5 µM

Tabelle 2: Die Hemmwirkung von 2'-Desoxy-2'-(3-methoxybenzamido)-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**65**) auf die GAPDH verschiedener Protozoen.

Die Substanzen dieser Reihe wurden ausgehend von 2'-Amido-2'-desoxy-adenosinderivaten, deren Synthese in Kapitel 3 behandelt wurde, in äußerst geringen Ausbeuten synthetisiert. Die Synthese, die Aronov et al. entwickelt hatten, war zudem ein Hindernis für die Herstellung einer Substanzbibliothek, die diverse Amid-Gruppen beinhalten sollte. Jedes der *N*⁶, 2'-disubstituierten Derivate wurde ausgehend von dem entsprechenden 2'-substituierten Derivat über drei Schritte nach konventionellen Methoden hergestellt (Abb. 12).

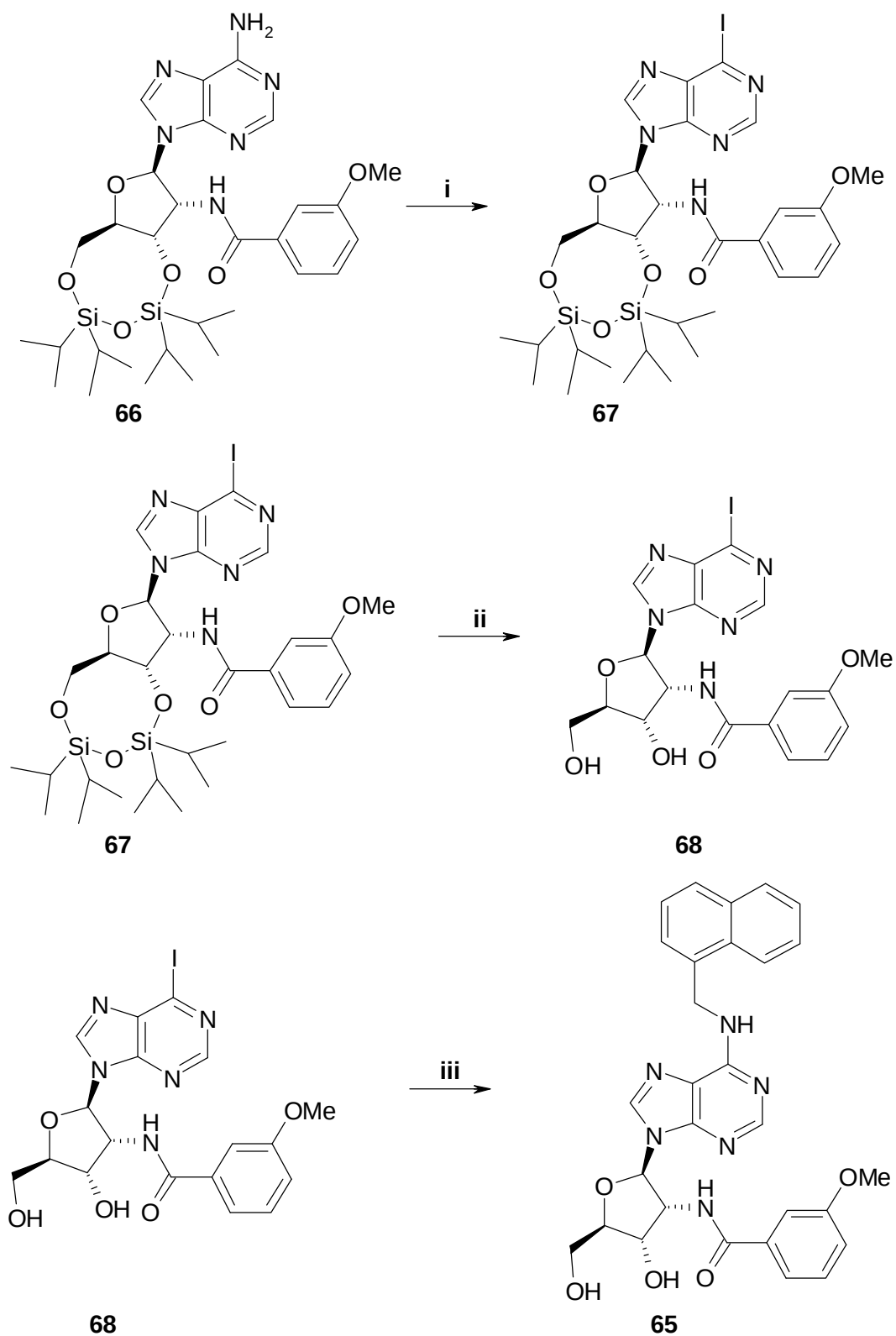
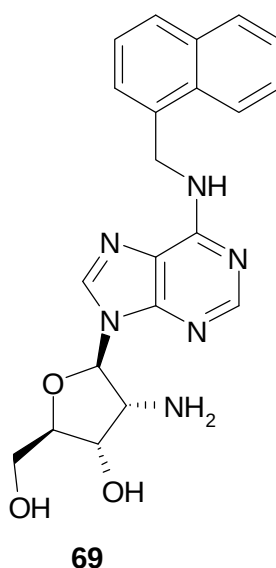


Abb. 12: Synthese von 2'-Desoxy-2'-(3-methoxybenzamido)-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)-adenosin (**65**) nach Aronov et al. i) CH₂Cl₂, I₂, CuI, THF. ii) NH₄F, MeOH. iii) 1-Naphthylmethylamin, Et₃N, MeOH.

Die ideale Strategie, um eine kombinatorische Substanzbibliothek der gewünschten Adenosinderivate zu erhalten, wäre die Bereitstellung eines Grundgerüsts, das leicht modifizierbar ist. Die Erzeugung der Diversität sollte erst im letzten Syntheseschritt erfolgen, um die Anzahl notwendiger individueller Syntheseoperationen für jedes einzelne Derivat zu minimieren. In Analogie zur Synthese von nicht N^6 -substituierten Derivaten (s. Kapitel 3), stellt 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) die am besten geeignete Struktur für diesen Zweck dar.



Für die Darstellung der noch nicht literaturbekannten Substanz **69** musste eine Strategie entwickelt werden, welche die Substitution in N^6 -Position und den Austausch der 2'-Hydroxygruppe gegen eine Aminogruppe in geeigneter Abfolge beinhaltet.

4.1. Substitution an der N^6 -Position des Adenosin-Grundgerüsts

4.1.1. Synthese von N^6 -substituierten Adenosinen ausgehend von Inosin

Verschiedene Zugänge zu N^6 -substituierten Adenosinen vom Typ **73** sind in der Literatur beschrieben worden. So führt der Austausch des Sauerstoffatoms an der C6-Position von 2',3',5'-Tri-O-acetyl-inosin (**71**) gegen Chlor mit PCl_3 ³⁶ oder Thionylchlorid³⁷ zu 6-Chlor-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**72**). Die Verbindung **72** wird anschließend mit primären oder sekundären

Aminen behandelt, um die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten zu erhalten (Abb. 13).

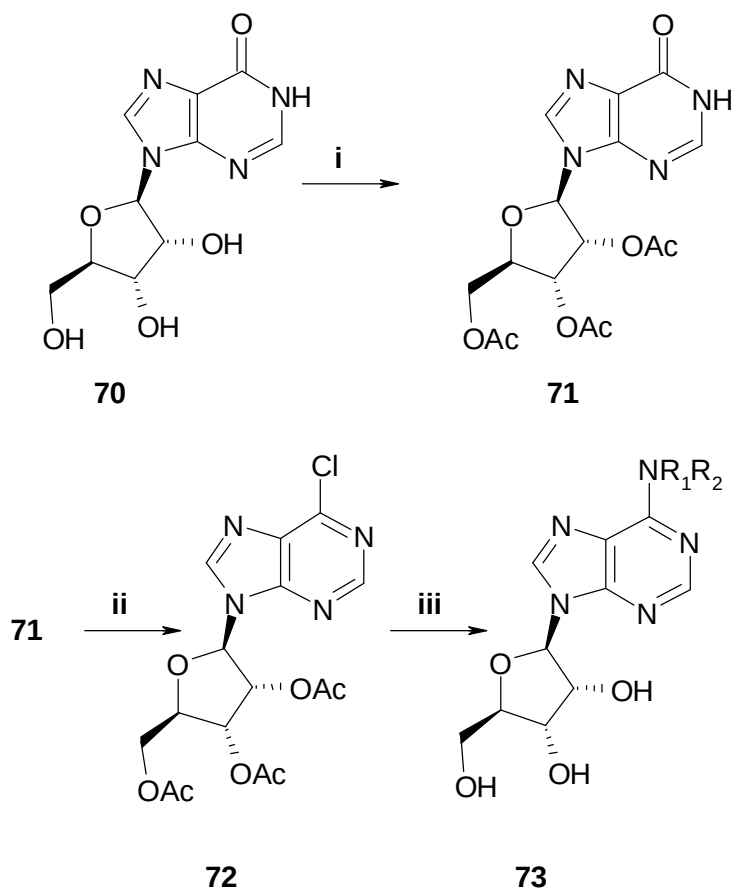


Abb. 13: Synthese von N^6 -substituierten Adenosinen **73** ausgehend von Inosin (**70**). i) Acetanhydrid, Pyridin. ii) Phosphortrichlorid und N,N -Dimethylanilin oder Thionylchlorid und DMF (kat.). iii) a: NR_1R_2 , b: $NH_3/MeOH$.

Das preisgünstige Naturprodukt Inosin (**70**) wird in Pyridin und Acetanhydrid oder direkt in Acetanhydrid in den Positionen 2', 3' und 5' simultan geschützt. Das 2',3',5'-Tri-*O*-acetyl-inosin (**71**) wird dann mittels Phosphortrichlorid und N,N -Dimethylanilin oder Thionylchlorid und einer katalytischen Menge DMF in 6-Chlor-9-(2',3',5'-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**72**) überführt. Anschließend wird die Substanz **72** in *n*-Propanol mit einem substituierten Amin umgesetzt, um das Chloratom gegen den Aminsubstituenten auszutauschen. Schließlich werden die Schutzgruppen mit methanolischem Ammoniak entfernt.

4.1.2. Synthese von N^6 -substituierten Adenosinen des Typs 73 ausgehend von Adenosin (74)

Der Austausch der NH_2 -Gruppe des Adenosinderivats 75 gegen ein Chloratom und anschließende Aminolyse liefert ebenfalls die gewünschten Zielstrukturen³⁸ (Abb. 14).

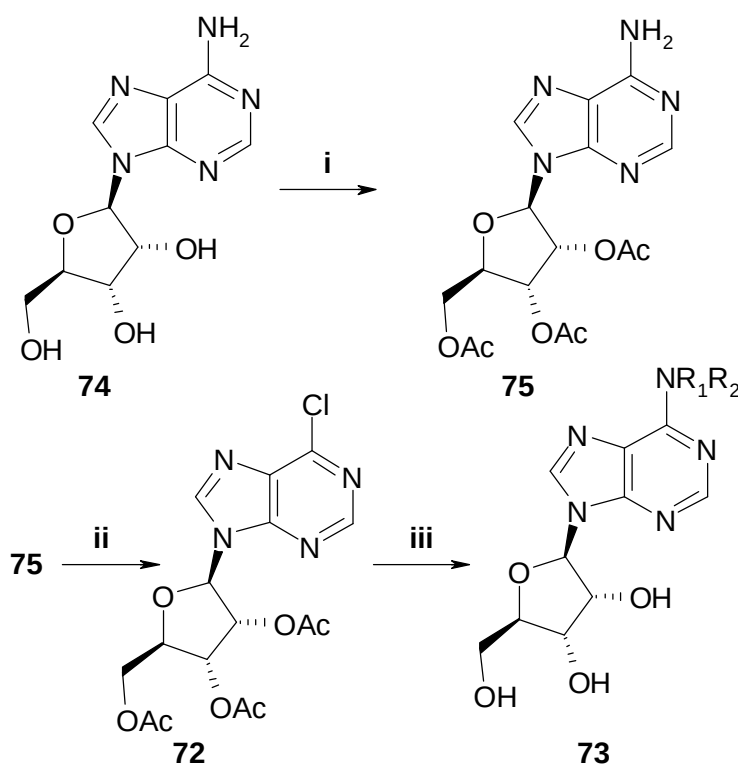


Abb. 14: Synthese von N^6 -substituierten Adenosinen 73 ausgehend von Adenosin (74). i) Acetanhydrid, Pyridin. ii) Isoamylnitrit, Tetrachlorkohlenstoff. iii) a: NR_1R_2 , b: NH_3/MeOH .

4.2. Substitution an der 2'-Position des Adenosin-Grundgerüsts

Die am häufigsten eingesetzte Methode für den Austausch der 2'-Hydroxygruppe gegen eine Aminofunktion ist die von Robins und Mitarbeitern beschriebene Synthese³⁰ (s. Kapitel 3). Dort wird aber das gegenüber Inosin (70) wesentlich teurere Vidarabin (26) als Ausgangsmaterial eingesetzt. Die Einführung einer exzellenten Abgangsgruppe, Trifluormethansulfonyl, mit anschließender nukleophiler Substitution durch Natriumazid und Reduktion der entstandenen 2'-Azidofunktion, liefert das 2'-Aminoderivat. Dadurch wird aus einem Arabinosederivat ein Ribosederivat hergestellt, das die gewünschte Stereochemie des Adenosins (74) aufweist. Geht man von Adenosin (74) oder

Inosin (**70**) aus, muss die 2'-Hydroxyfunktion über zwei nacheinander geschaltete nukleophile Substitutionen in die Azidofunktion überführt werden. Diese notwendige doppelte Inversion der 2'-Hydroxygruppe des Adenosins (**74**) ist von Maruyama et al. beschrieben worden³⁹. Die Synthese diente allerdings zur Darstellung von 2'-Fluor-2'-desoxy-adenosinen.

4.2.1. Substitution an der 2'-Position des Adenosin-Grundgerüsts nach Maruyama

Beginnend mit 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) werden die 3'- und 5'-Hydroxyfunktionen mittels Markiewicz-Reagenz⁴⁰, (1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxan), geschützt (Schritt a, Abb. 15).

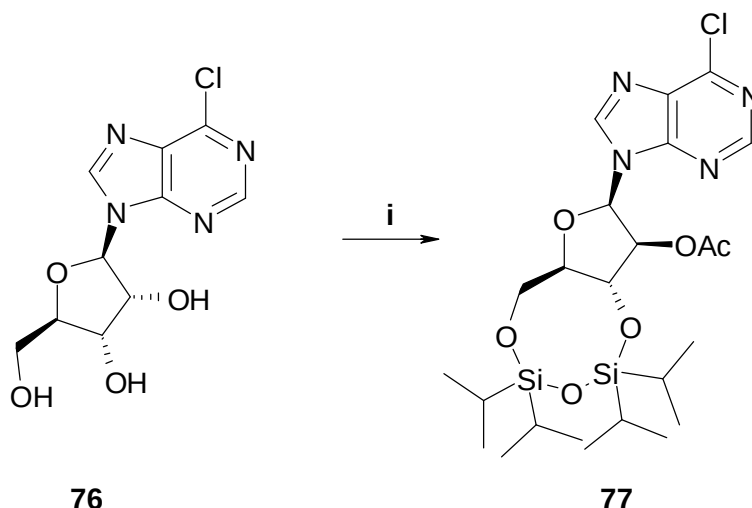


Abb. 15: i) a: 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxan in Pyridin b: Trifluormethansulfonsäurechlorid, *N,N*-Dimethylaminopyridin, Dichlormethan c: Natriumacetat in DMF.

Anschließend wird in 2'-Position ein Trifluormethansulfonsäureester eingeführt (Schritt b, Abb. 15) und im nächsten Schritt unter Konfigurationsumkehr gegen eine Acetoxygruppe ausgetauscht (s. Substanz **77**). Die Silylschutzgruppen werden mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) entfernt (s. Abb. 16, Substanz **78**), da sie durch die ammoniakalische Esterspaltung im nächsten Schritt unabsichtlich abgespalten werden würden.

Zur Blockade dieser Funktionalität wird eine andere Schutzgruppe, Tetrahydropyranyl, eingeführt (s. Substanz **79**), die im basischen Medium stabil

ist. Nach der Esterspaltung durch Behandeln der Substanz mit ammoniakalischem Methanol wird die 2'-Hydroxygruppe mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) gegen einen Fluorsubstituenten ausgetauscht, wobei die Konfiguration des 2'-C-Atoms in die der Ausgangsform zurückverwandelt wird (s. Substanz **80**). Schließlich liefert die Aminolyse des Chlorsubstituenten die gewünschten Produkte (s. Substanz **81**).

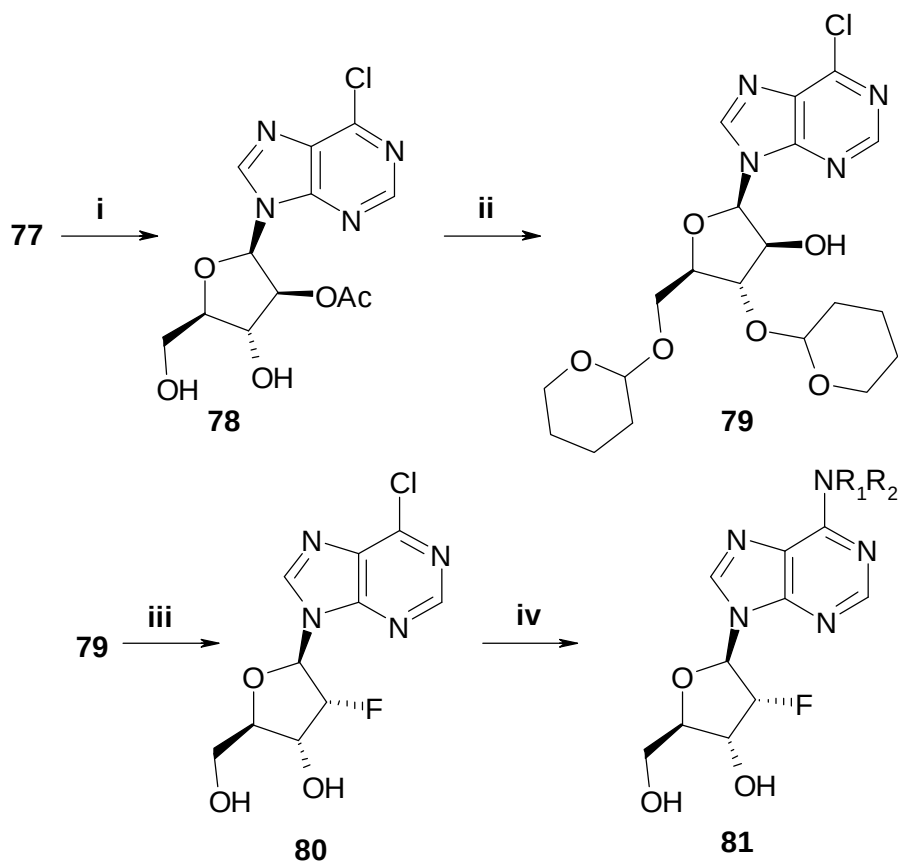


Abb. 16: Synthese von 2'-Desoxy-2'-fluor- N^6 -substituierten-adenosinen (**81**) nach Maruyama et al. i) Tetrabutylammoniumfluorid in THF. ii) a: 3,4-Dihydro-2*H*-pyran, b: NH_3/MeOH . iii) a: Diethylaminoschwefeltrifluorid b: p-Toluensulfonsäurepyridiniumsalz in Ethanol. iv) NR_1R_2 in Propanol.

4.2.2. Vidarabin-Synthese nach Fukukawa

Eine vergleichbare Synthese zur Herstellung von Vidarabin (**26**), die eine einfache Inversion der 2'-Hydroxygruppe des Adenosins darstellt, wurde von Fukukawa et al. publiziert⁴¹. Dort wird Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) als Lösungsmittel verwendet. Diese Substanz kann Krebs erzeugen und vererbare Schäden verursachen. Aus diesen Gründen wurde das Arbeiten mit

diesem Stoff in unseren Laboratorien unterlassen. Als Alternative kann das erheblich weniger toxische DMF eingesetzt werden, wobei die erzielbaren Ausbeuten leider deutlich geringer sind (Abb. 17).

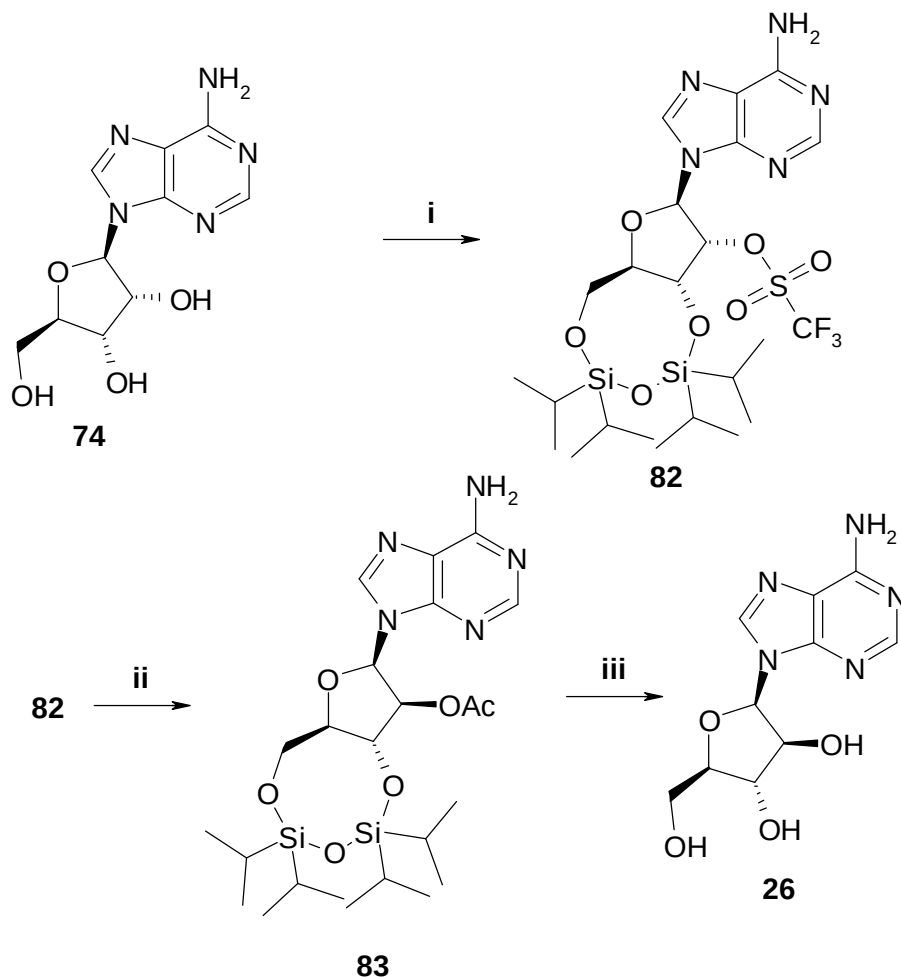


Abb. 17: Synthese von Vidarabin (**26**) aus Adenosin (**74**) nach Fukukawa et al. i) a: 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxan in Pyridin b: Trifluormethansulfonsäurechlorid, *N,N*-Dimethylaminopyridin, Dichlormethan. ii) NaAc in HMPA. iii) a: TBAF b: NH₃/MeOH.

5. Synthese von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**)

5.1. Darstellung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**), ausgehend von 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**)

Auf der Grundlage der beschriebenen Synthesen haben wir für die Darstellung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) das folgende retrosynthetische Schema entworfen (Abb. 18 a-c).

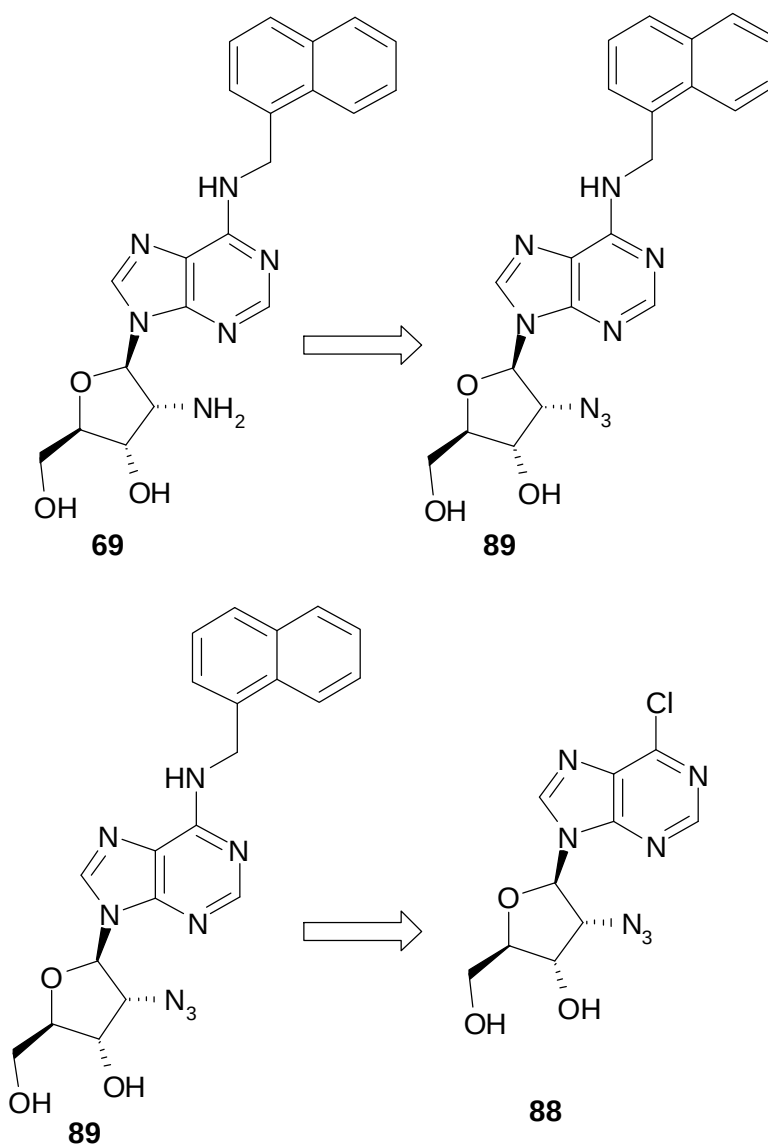


Abb. 18a:

Abb. 18a-c: Retrosynthetisches Schema zur Darstellung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) ausgehend von 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**).

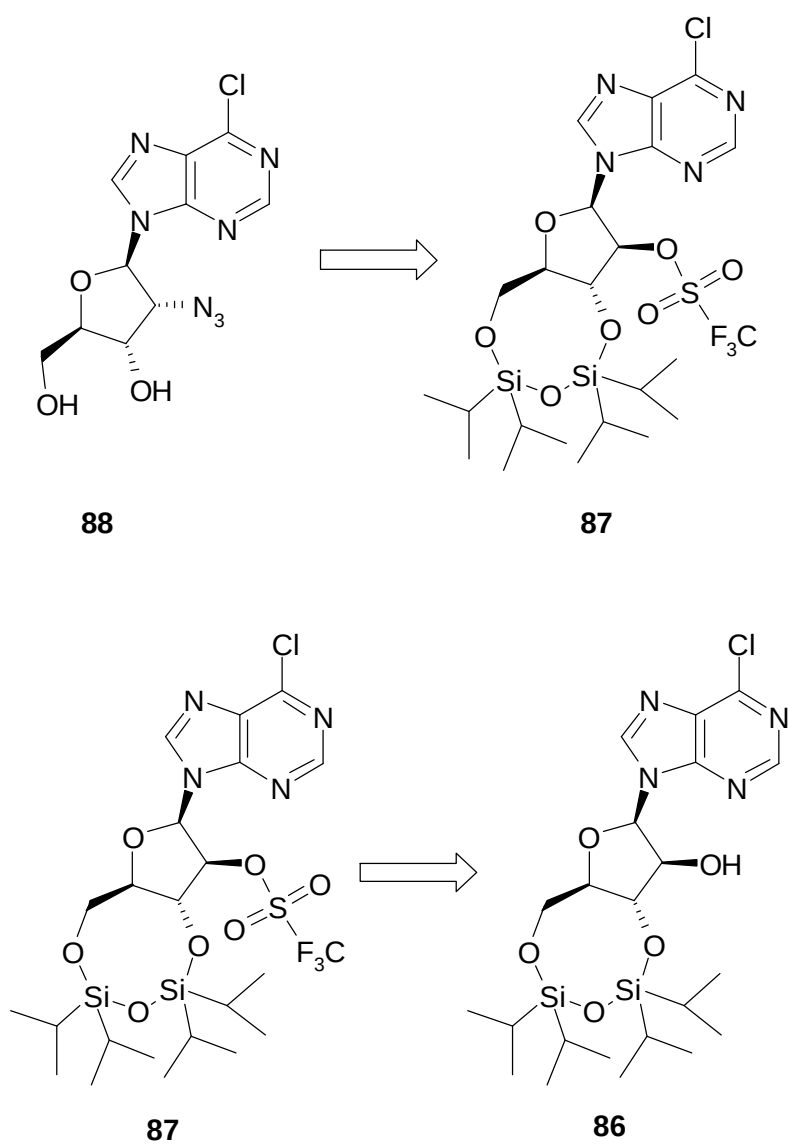


Abb. 18b:

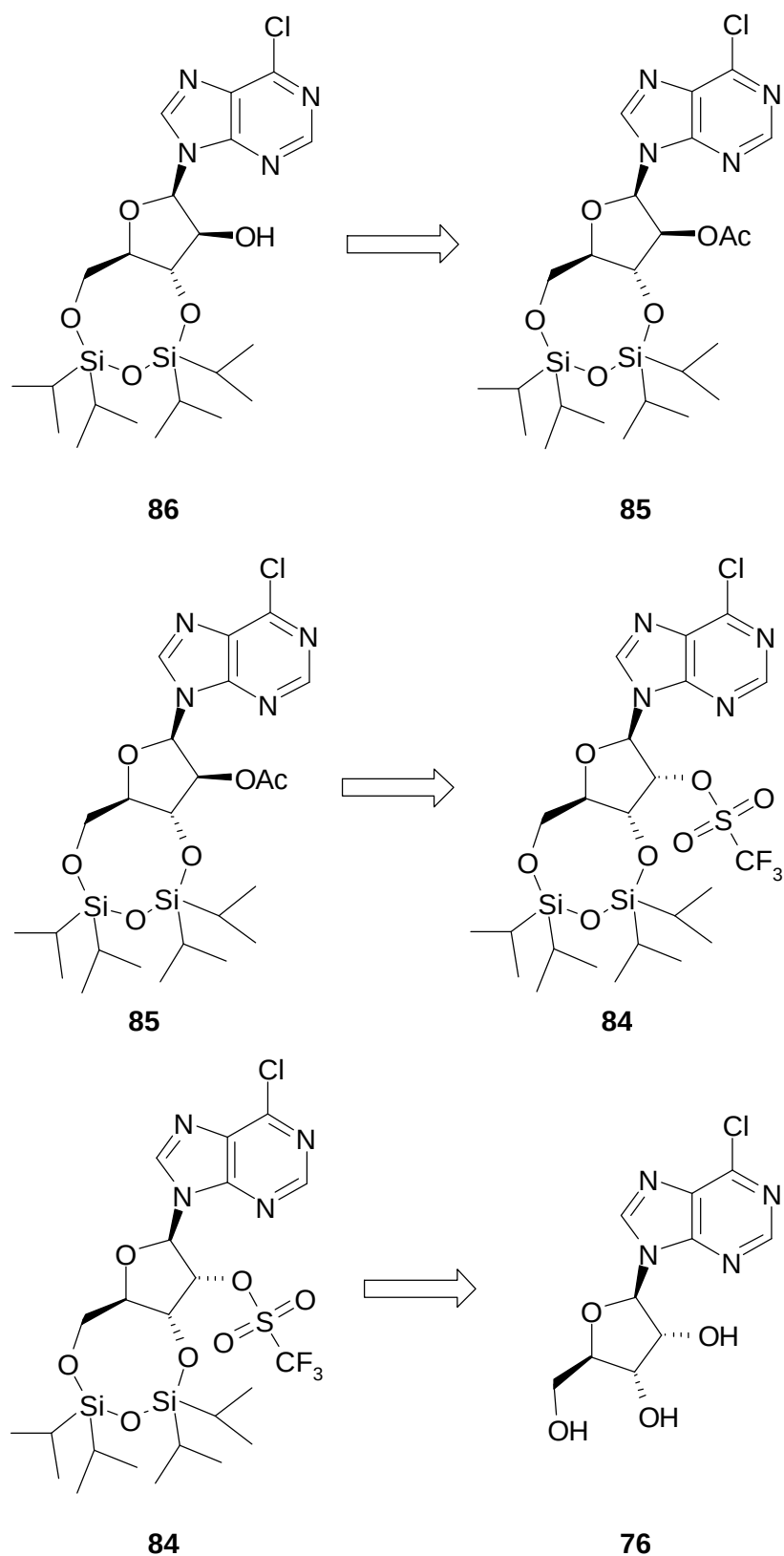


Abb. 18c:

6-Chlor-9-(β-D-ribofuranosyl)-9-H-purin (**76**) wurde mittels Markiewicz-Reagenz in 3'- und 5'-Position simultan geschützt. Die Einführung des

Trifluormethansulfonsäureesters in der 2'-Position verlief, wie in der Literatur beschrieben, glatt (s. Substanz **84**). Die anschließende nukleophile Substitution mit Natriumacetat in DMF, die mit der gleichzeitigen Konfigurationsumkehr des 2'-Kohlenstoffatoms einhergeht, lief erwartungsgemäß schleppend und unvollständig ab (s. Substanz **85**). Diese Beobachtung wurde, wie bereits angeführt, auch von Fukukawa et al. gemacht, die bei Versuchen zum Ersatz von HMPA als Lösungsmittel erkannten, dass die Reaktion in DMF niedrigere Ausbeuten und unidentifizierbare Nebenprodukte liefert. Nicht in Übereinstimmung sind dagegen die Befunde von Maruyama et al.³⁹, die ebenfalls DMF einsetzten, aber von guten Ausbeuten berichteten. Die Reaktion unter den von Maruyama et al. gewählten Bedingungen führte in unserem Labor nicht zu besseren Ausbeuten und außerdem zum teilweisen Verlust der Schutzgruppe (s. Substanz **90** und **91**; Abb. 19).

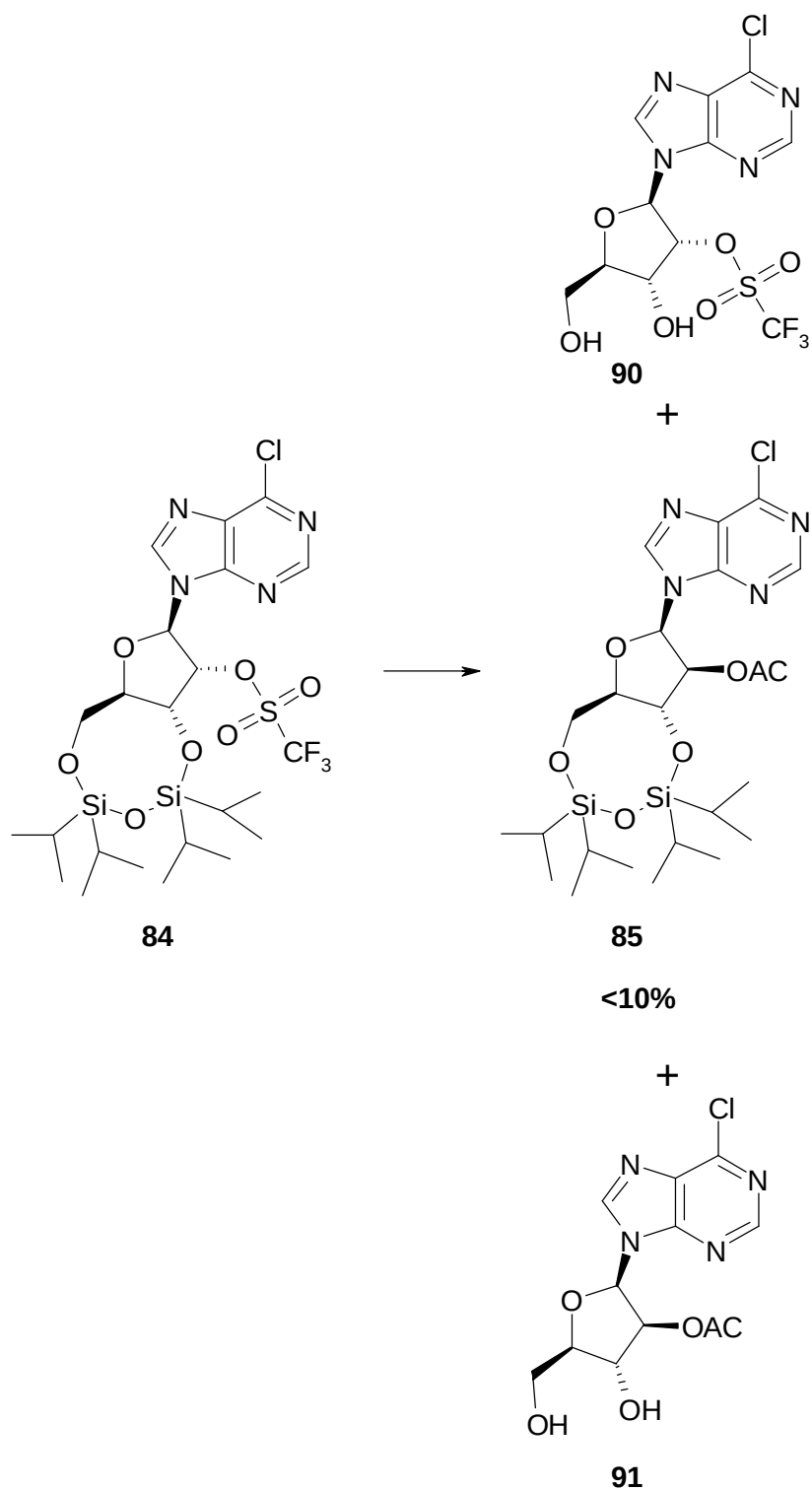


Abb. 19: Die Reaktion unter den von Maruyama et al. gewählten Bedingungen führte zum teilweisen Verlust der Schutzgruppe.

Die niedrigen Ausbeuten und die schwierige chromatographische Aufarbeitung veranlassten uns dazu, eine neue Synthesestrategie zu wählen.

5.2. Darstellung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (69) ausgehend von Vidarabin (26)

Es sollte im folgenden versucht werden, mittels einer Kombination aus der Einführung einer Aminogruppe nach Robins in der 2'-Position und Substitution an der N^6 -Position nach Ha und Nair³⁸ die Zielsubstanz darzustellen. Das modifizierte retrosynthetische Schema wurde wie folgt festgelegt.

Ausgehend von Vidarabin (**26**) sollte die Synthese bis zur Einführung der 2'-Azidofunktion wie von Robins et al. beschrieben verlaufen (Abb. 20).

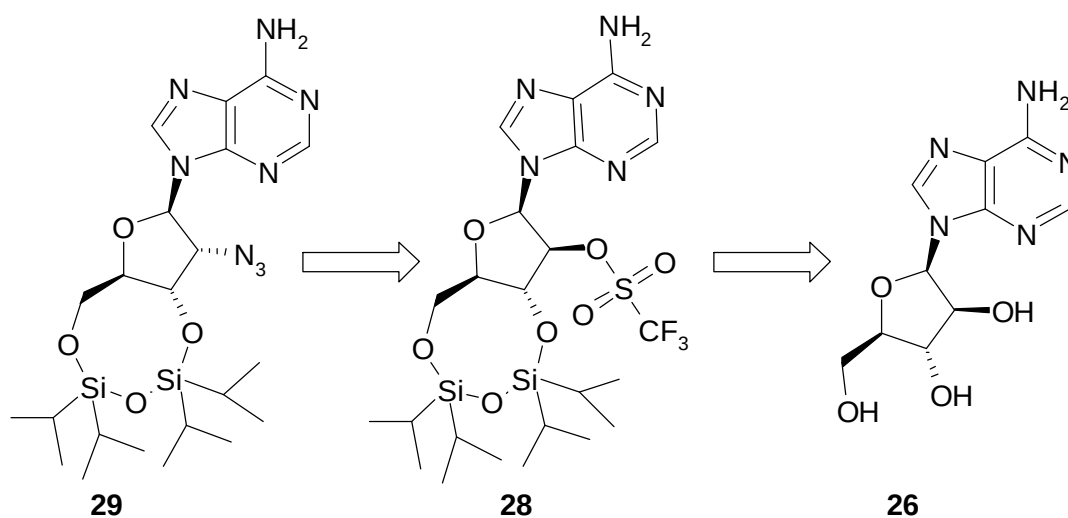


Abb. 20: Einführung der 2'-Azidofunktion.

Danach müsste die Aminogruppe in 6-Position nach der Synthesesequenz von Ha und Nair gegen ein Chloratom ausgetauscht werden. Entfernung der Schutzgruppe würde anschließend die Verbindung **88** liefern (Abb. 21).

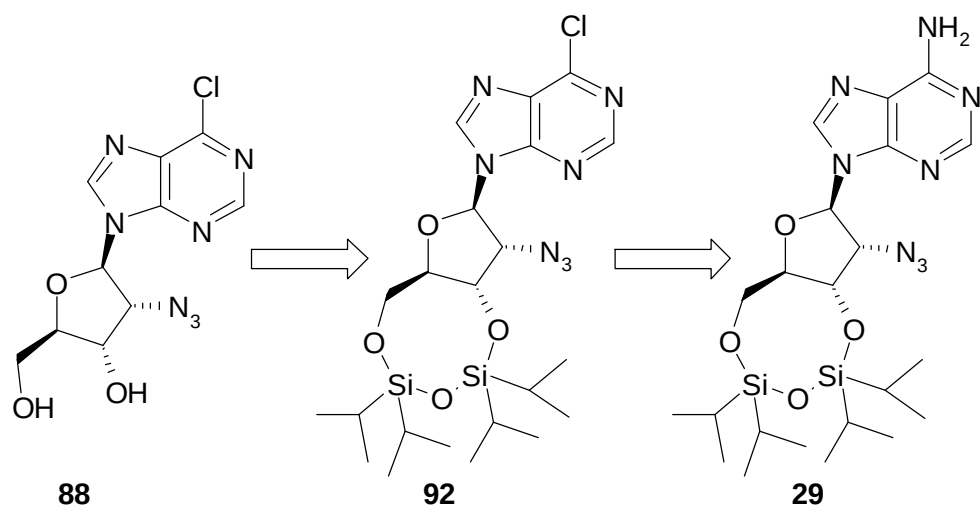


Abb. 21: Desaminierung der NH_2 -Funktion und Entfernung der Schutzgruppe.

Aminolyse des Chloratoms mit 1-Naphthylmethylamin und Reduktion der Azidofunktion zum Amin wären die weiteren Schritte, die letzten Endes die Zielstruktur **69** liefern sollten (Abb. 22).

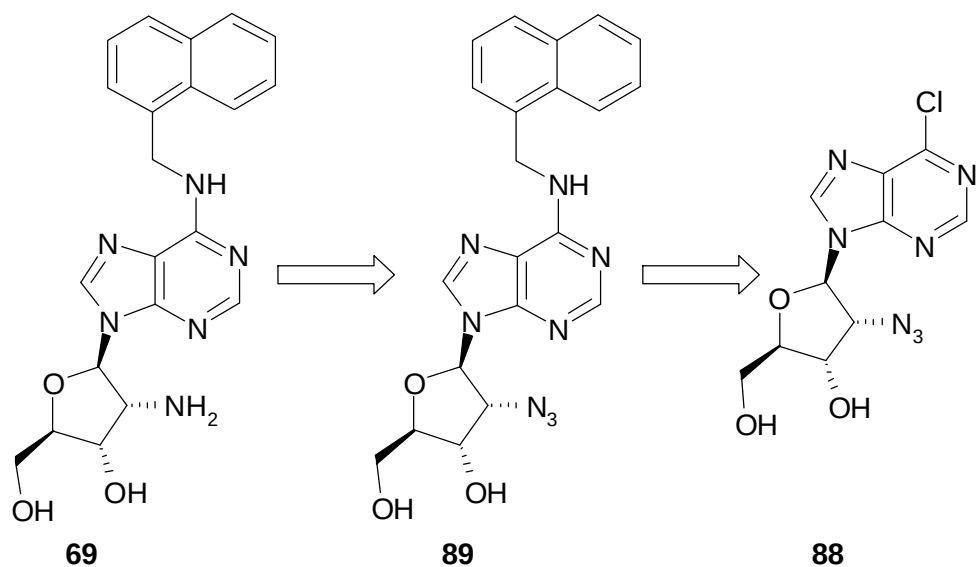


Abb. 22: Aminolyse des Chloratoms mit 1-Naphthylmethylamin und Reduktion der Azidofunktion.

Demgemäß sind wir wie folgt vorgegangen: Vidarabin (**26**) wurde mehrmals in absolutem Pyridin gelöst und durch Entfernen des Pyridins im Teilvakuum von Kristallwasser befreit. Das wasserfreie Vidarabin (**26**) wurde erneut in absolutem Pyridin gelöst und mittels Markiewicz-Reagenz in 5'- und 3'-Position

in speziell für diesen Zweck von uns silylierten Glasgefäßen geschützt (Abb. 23).

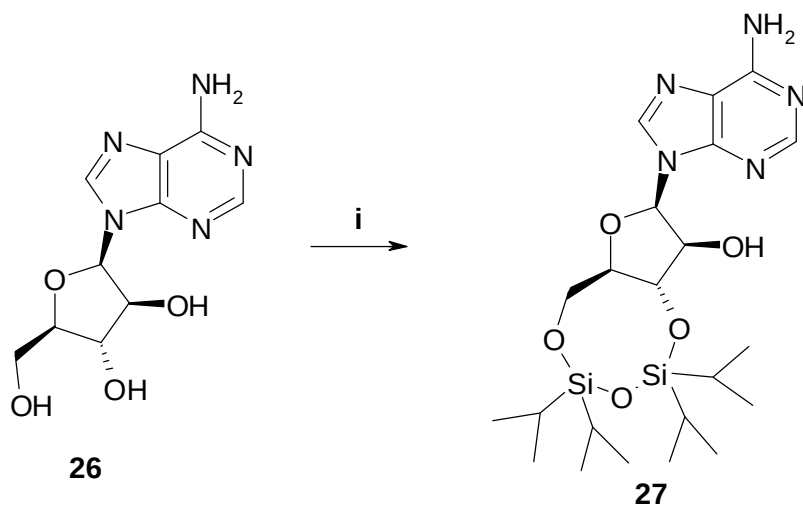


Abb. 23: Einführung der Markiewicz-Schutzgruppe. i) 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxan in Pyridin.

Zur Einführung der Abgangsgruppe wurde die Substanz **27** dann in Dichlormethan bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, unter Verwendung von DMAP als Hilfsbase, mit Trifluormethansulfonsäurechlorid umgesetzt. (Abb. 24).

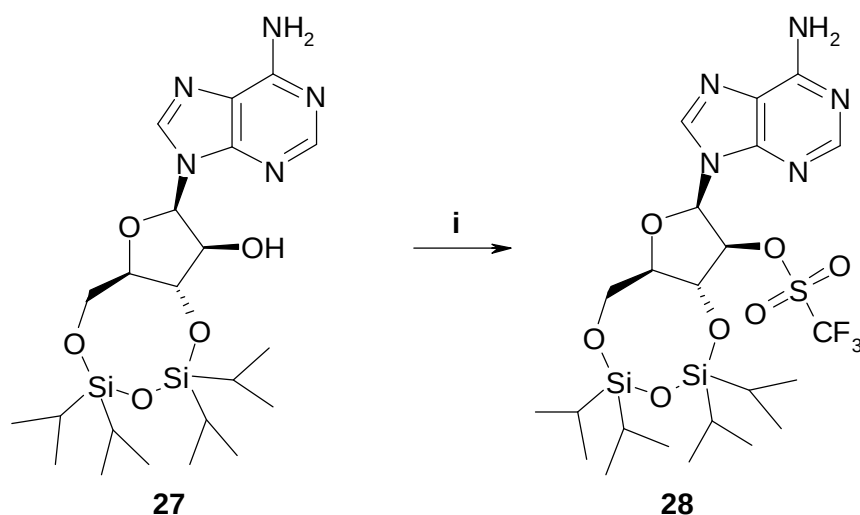


Abb. 24: Einführung des Trifluormethylsulfonsäureesters in 2'-Position. i) Trifluormethylsulfonsäurechlorid, *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) in CH_2Cl_2 .

Der 2'-Trifluormethansulfonsäureester ließ sich als gute Abgangsgruppe mit Natriumazid in DMF substituieren, wobei das 2'-Azido-2'-desoxyadenosinderivat **29** entstand (Abb. 25).

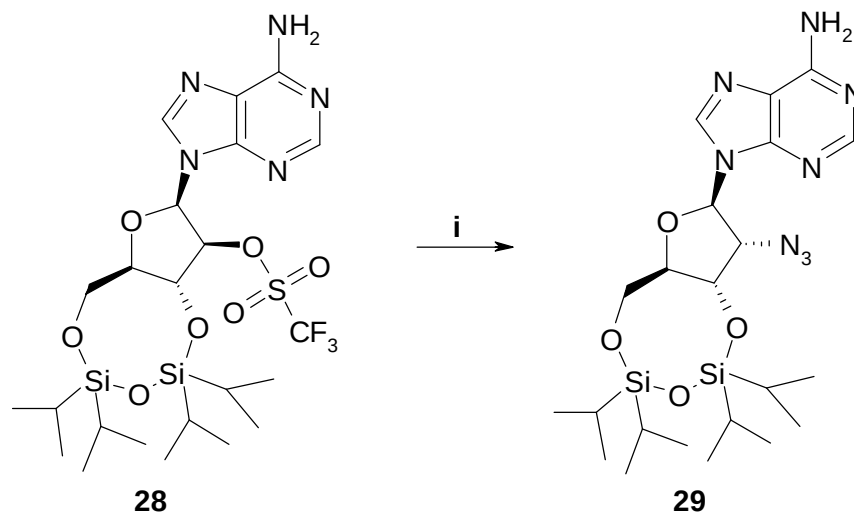


Abb. 25: Austausch des Trifluormethylsulfonsäureesters gegen eine Azidofunktion unter Konfigurationsumkehr. i) NaN_3 in DMF.

Die so erhaltene Substanz **29** wurde, wie für analoge Umsetzungen von Ha und Nair beschrieben³⁸, in Tetrachlorkohlenstoff mit Isoamylnitrit auf 60 °C erhitzt. Bei diesem Reaktionsschritt wurde die NH_2 -Gruppe unter gleichzeitiger Chlorsubstitution desaminiert, wobei Tetrachlorkohlenstoff das Chloratom für die Substitution lieferte. Es handelt sich bei dieser Reaktion um eine thermisch induzierte radikalische Desaminierung-Halogenierung (Abb. 26).

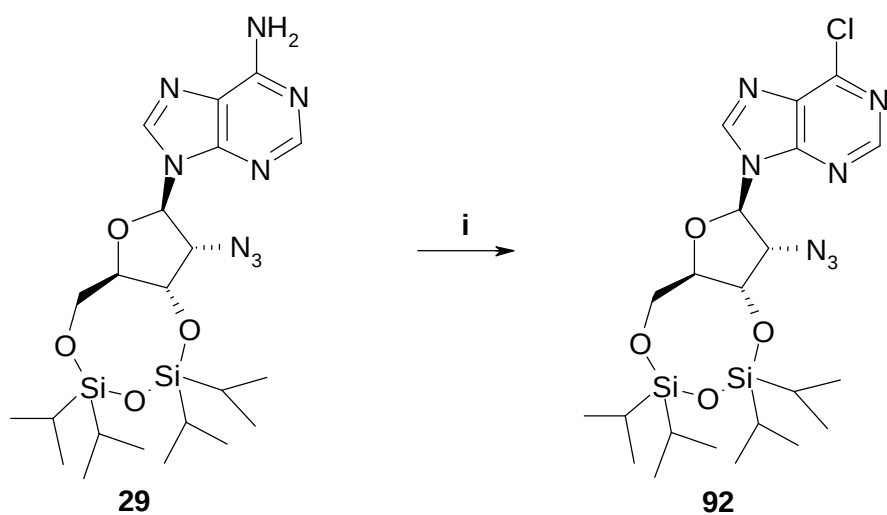


Abb. 26: Thermisch induzierte radikalische Desaminierung-Halogenierung. i) Isoamylnitrit in Tetrachlorkohlenstoff, 60 °C.

Anschließend wurde die Schutzgruppe mit TBAF in Tetrahydrofuran entfernt (Abb. 27).

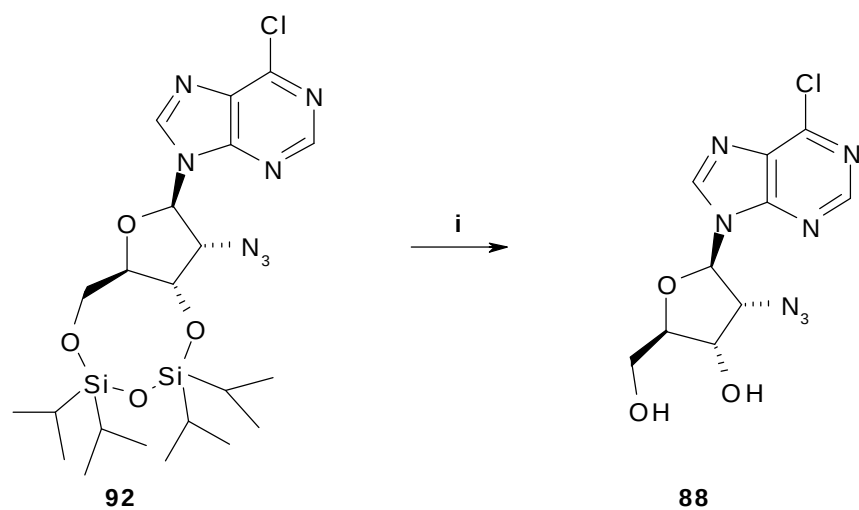


Abb. 27: Abspaltung der Schutzgruppe. i) Tetrabutylammoniumflurid in THF.

Die Aminolyse des 2'-Azido-2'-desoxy-6-chlorderivats **88** mit 1-Naphthylmethylamin (**93**) in 1-Propanol bei 60 °C verlief mit guter Ausbeute (Abb. 28).

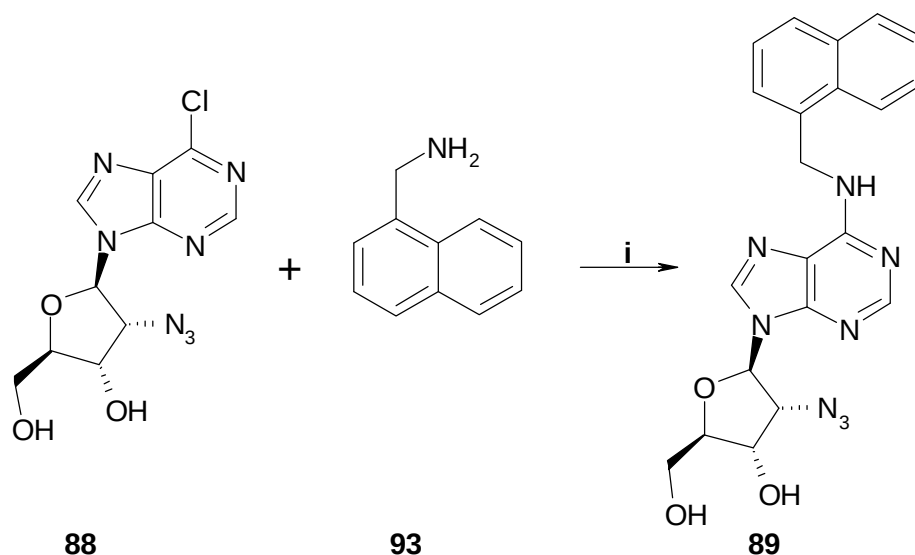


Abb. 28: Aminolyse des Chlorsubstituenten. i) *n*-Propanol, 60 °C.

Die anschließende Reduktion der Azidogruppe von **89** zur Zielstruktur **69** konnte aber nicht wie bei der Synthese von 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) hydrogenolytisch erfolgen. Das Problem bestand darin, dass die benzyliche Funktion des 1-Naphthylmethylrests unter der Bedingung der Palladium/Kohle-katalysierten Hydrogenolyse gespalten werden würde (Abb. 29).

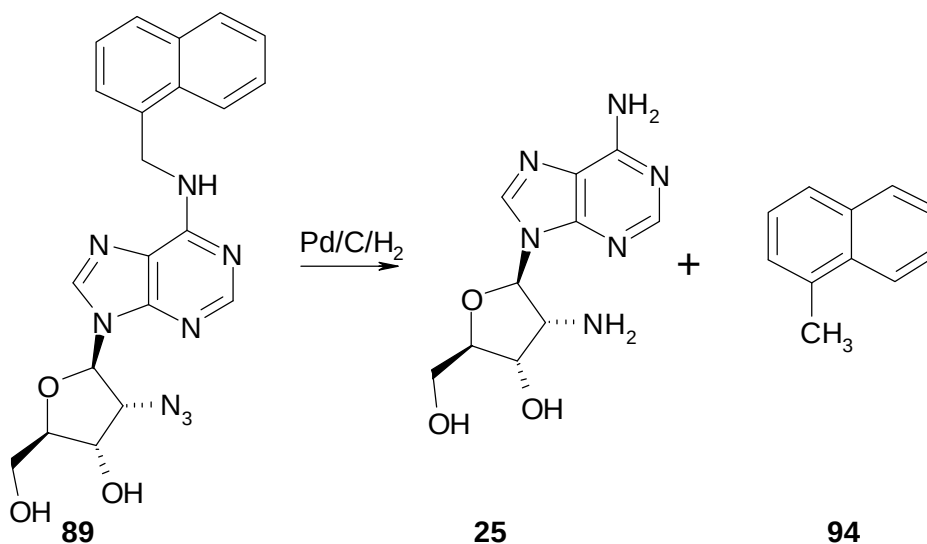


Abb. 29: Hydrogenolyse des 2'-Azido-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosins (**89**).

Daraufhin sollten weitere Reduktionsmittel untersucht werden, die keinen Einfluss auf die anderen funktionellen Gruppen ausüben, milde Bedingungen zulassen und außerdem gute Ausbeuten liefern sollten. Robins et al.⁴²

verwendeten Triphenylphosphin und methanolischen Ammoniak in Pyridin für die Reduktion der Azidogruppe von 2'-Azido-2'-desoxyadenosin (**25**), erhielten aber nur eine 44%ige Ausbeute. Außerdem war die Aufarbeitung des Ansatzes aufwändig, da Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid sich nur schwierig vollständig chromatographisch entfernen lassen. Eine andere Methode verwendet Tributylzinnhydrid und eine katalytische Menge Azoisobutyronitril (AIBN) unter Argon in Dimethylacetamid und Benzen zur Reduktion der Azidofunktion. Die Ausbeute beträgt hier bis zu 78%⁴². Eine neue Methode zur Reduktion von Aziden, die unter milden Reaktionsbedingungen annähernd quantitative Ausbeuten erzielen sollte, wurde 1999 von Reddy et al.⁴³ publiziert. Azide wurden in Ethanol mit metallischem Indium und einem Äquivalent Ammoniumchlorid unter Rückfluss erhitzt. Die Übertragung auf unser synthetisches Problem erwies sich als ausgezeichnete Wahl. Die entsprechende Reaktion mit 2'-Azido-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**89**) lief innerhalb von 3 Stunden quantitativ ab (Abb. 30).

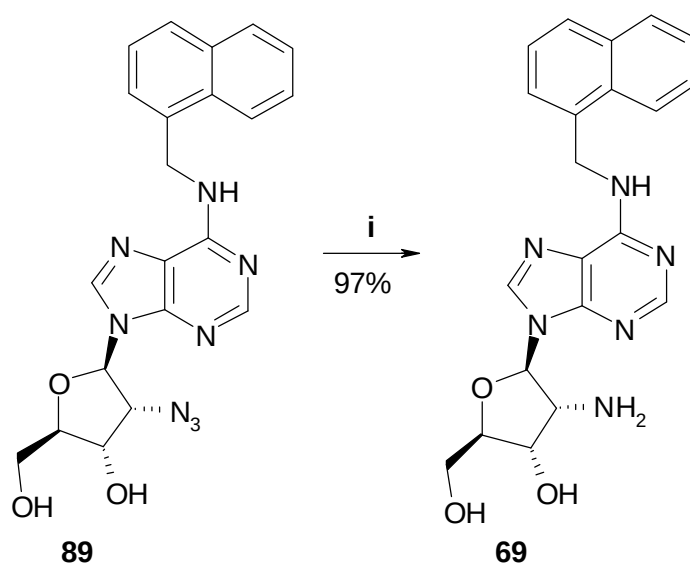


Abb. 30: Reduktion der Azidofunktion in **89**. i) Indium/Ammoniumchlorid in Ethanol, unter Rückfluss erhitzt.

Der Fortgang der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch bzw. infrarotspektroskopisch über die Abnahme der Azidabsorptionsbande bei 2112 cm^{-1} verfolgt (Abb. 31 und 32).

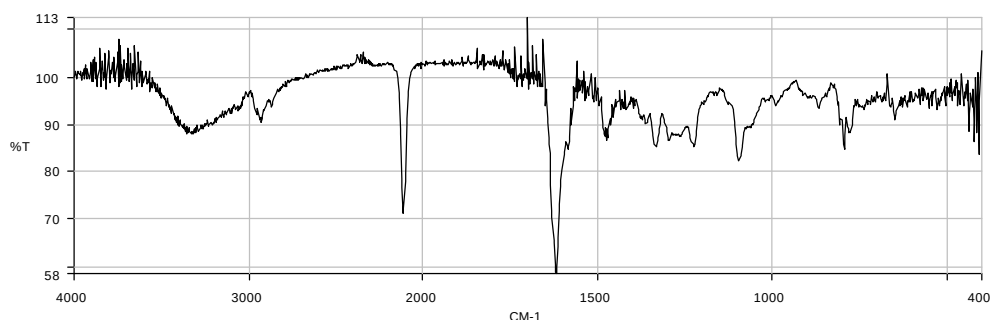


Abb. 31: IR-Spektrum von 2'-Azido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**89**) mit Azidbande bei 2112 cm^{-1} .

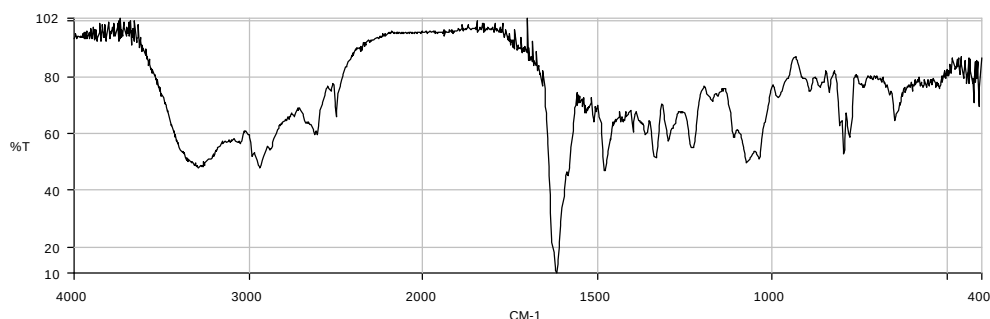


Abb. 32: IR-Spektrum von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**).

Nach Ablauf der Reaktion folgte eine einfache Aufarbeitung. Die festen Bestandteile des Ansatzes, Indium und Ammoniumchlorid, wurden abfiltriert und die Substanz über einen stark basischen Ionenaustauscher (Dowex[®] 1x2-200 2% cross-linked strongly basic anion exchanger) chromatographiert. Die Ausbeute betrug 97%, was besonders für den letzten Schritt der Reaktion von großer Bedeutung war.

Parallel wurde die Substanz **88** mit 2-Methoxyphenylethylamin (**95**) umgesetzt. Die daraus gewonnene Verbindung **96** konnte jedoch hydrogenolytisch zur Substanz (**97**) reduziert werden (Abb. 33).

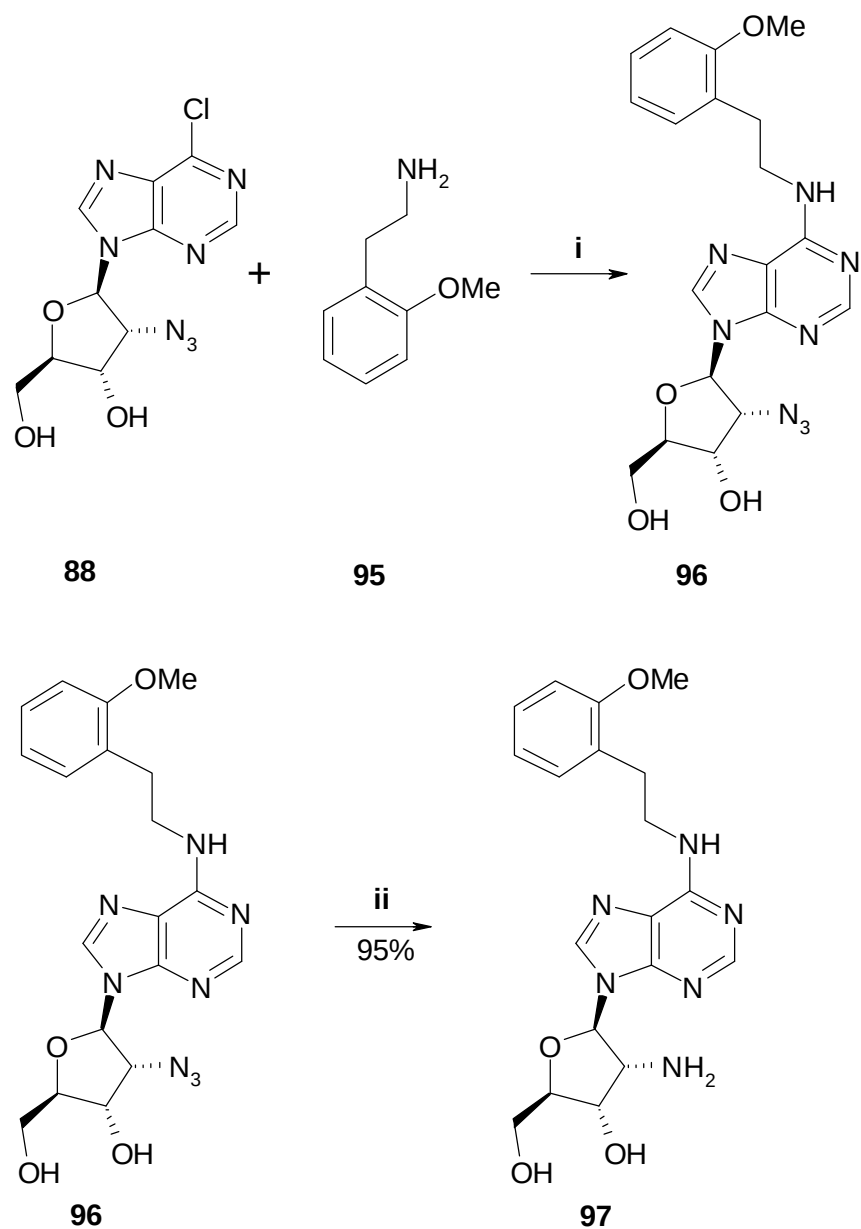
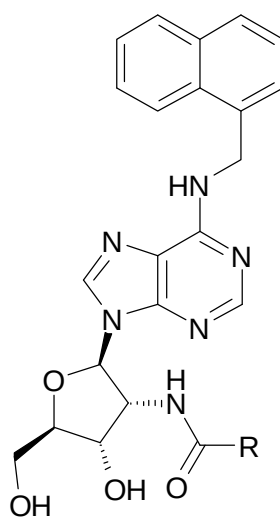


Abb. 33: Gewinnung von **97** durch Aminolyse des Chlors in **88** mit 2-Methoxyphenylethylamin (**95**) und Reduktion der Azidofunktion. i) *n*-Propanol, DIPEA, 60 °C. ii) Pd/C/H₂ in MeOH.

6. Polymerunterstützte Darstellung von 2'-Amido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosinen

Das 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) konnte nun analog zu den 2'-Amino-2'-desoxyadenosinen (**25**), wie in Kapitel 3 beschrieben, zur polymerunterstützten Darstellung von 2'-Amido-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosinen vom Typ **98-109** eingesetzt werden^{44,45}.



98-109

Ferner sollten neben Verwendung Polymergebundener kommerziell erhältlicher Carbonsäuren als Acylierungsreagenzien vom Typ **34** auch durch Modifizierung der Vorstufen **33** an der Polymerphase möglichst verschieden substituierte Derivate hergestellt werden. Die u. a. von Zaragoza et al.⁴⁶ vorgeschlagene Aminolyse von 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure als Quelle einer Vielzahl nicht kommerziell erhältlicher Carbonsäureäquivalente wurde von uns zur Bibliotheksynthese herangezogen. Die angestrebte Erweiterung der erreichbaren Diversität durch nukleophile Substitution von Harz-gebundener 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure **110** wurde durchgeführt. Die erhaltenen Anilinderivate vom Typ **110a** konnten leicht durch Behandlung mit einem Überschuss des entsprechenden Amins gewonnen werden (Abb. 35). Die Besonderheit dieser von uns synthetisierten polymergebundenen Säuren lag darin, dass sie an dem Kenner Safety-catch Linker modifiziert wurden.

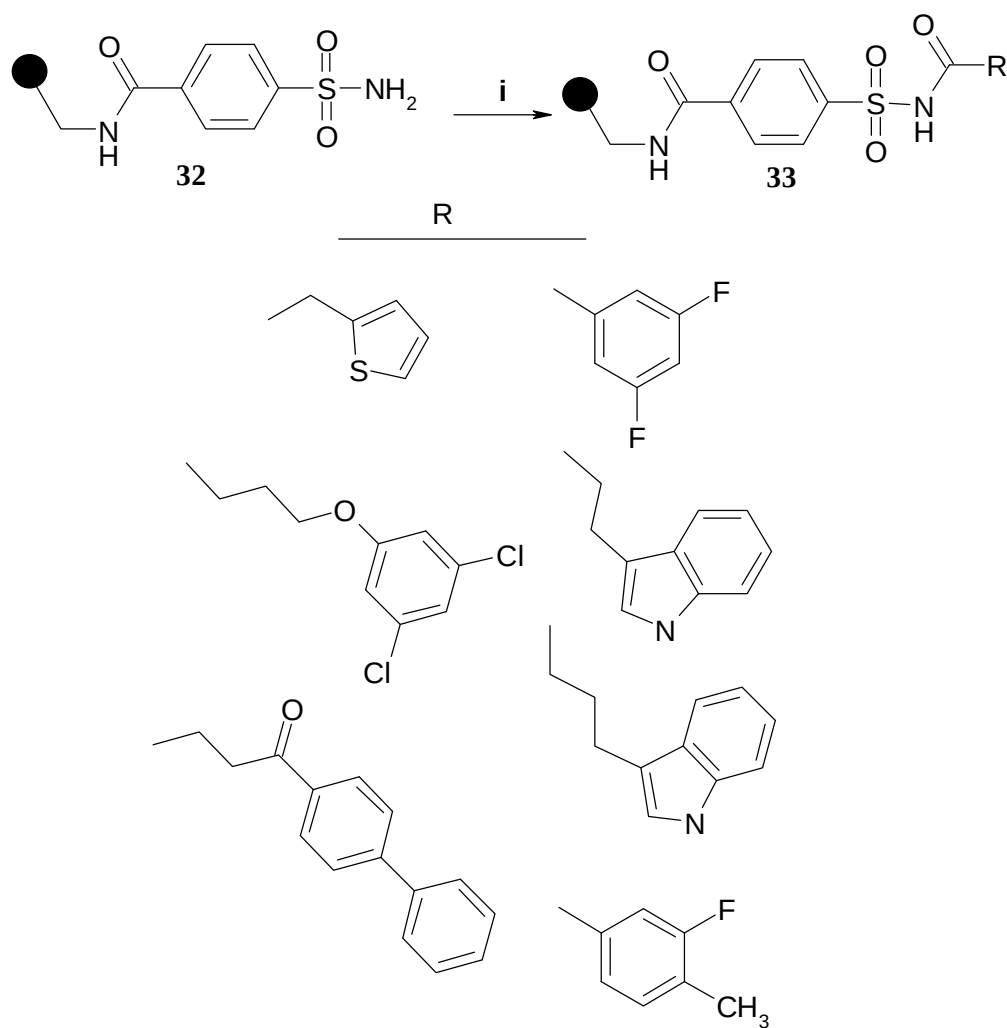


Abb. 34: Kupplung kommerziell erhältlicher Carbonsäuren. i) DIC, DIPEA, DMAP, THF, Carbonsäure (siehe Kapitel 3).

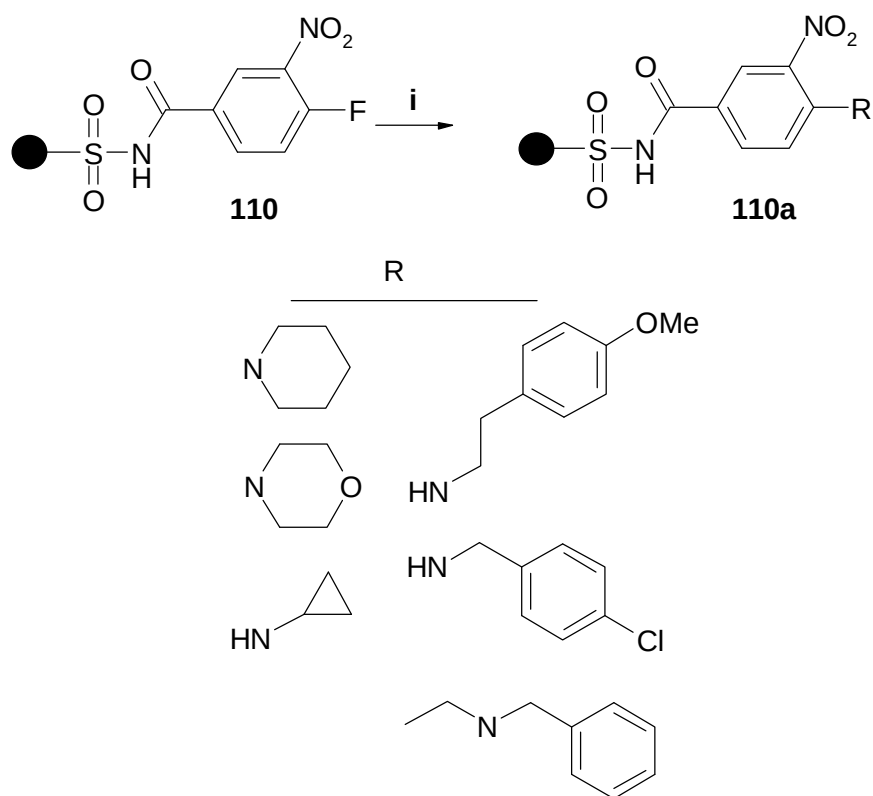


Abb. 35: Modifizierung von 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure am Polymer. i) Amin im Überschuss, DMF.

Anschließend wurden die Polymer-gebundenen Carbonsäuren sowohl mit Bromacetonitril als auch mit Trimethylsilyldiazomethan aktiviert (siehe Kapitel 4) und mit 2'-Amino-2'-desoxy-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) umgesetzt. Wir haben feststellen können, dass obschon die Aktivierung mit Bromacetonitril länger dauert, die Umsetzung mit dem Amin hingegen schneller und vor allem ohne Nebenprodukte verläuft. Nach der Umsetzung der Harze mit dem 2'-Amino-2'-desoxy-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) konnten die Produkte in hohen Ausbeuten und guter Reinheit gewonnen werden⁴⁴(Abb. 36).

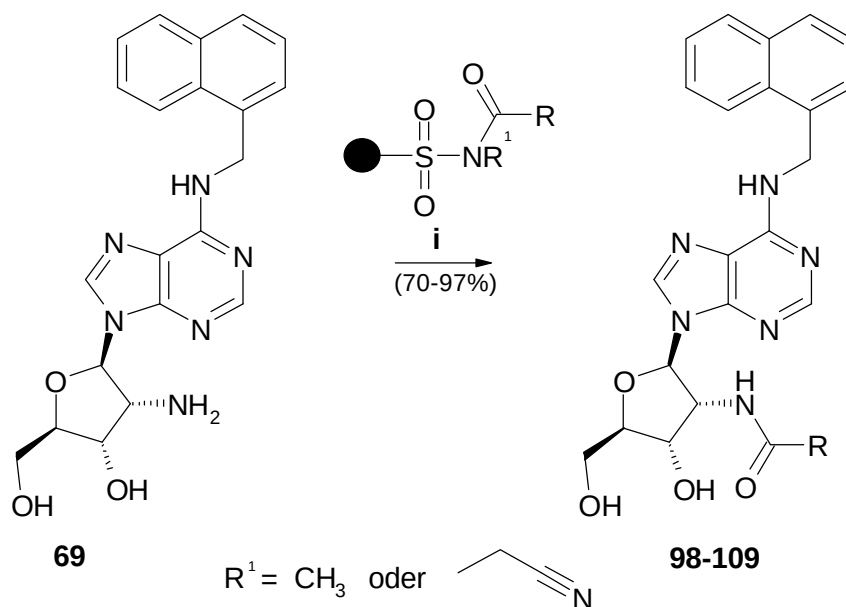


Abb. 36: Polymerunterstützte Acylierung von 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) (für R= Reste siehe Abb. 34 und 35).

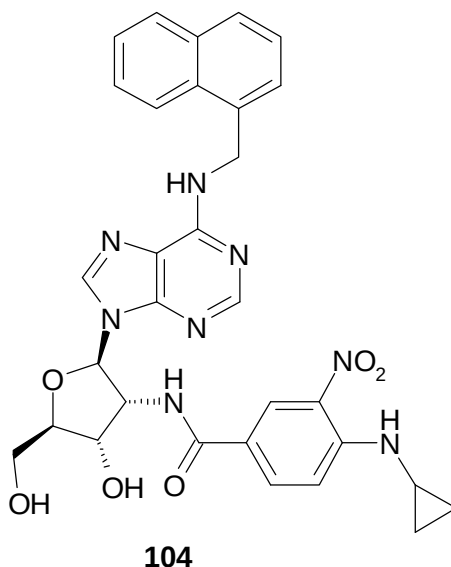
Diese Derivate wurden in einem Parasitenkultur-basierten Testsystem der Firma Tibotec auf ihre Aktivität gegen *T. b. brucei* untersucht⁴⁵.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der folgende Tabelle dargestellt.

Substanz		IC ₅₀ Werte [μM] <i>T. b</i>
65	2'-Desoxy-2'-(3-methoxybenzamido)- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	5
69	2'-Amino-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	>32
89	2'-Azido-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	>32
96	2'-Azido-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -[2-(2-methoxyphenyl)-ethyl]adenosin	>32
97	2'-Amino-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -[2-(2-methoxyphenyl)-ethyl]-adenosin	>32
98	2'-Desoxy-2'-[3-(3-indolyl)propanamido]- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	4
99	2'-Desoxy-2'-[4-(3-indolyl)butanamido]- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	19
100	2'-[4-(3,5-Dichlorphenoxy)butanamido]-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	>32
101	2'-Desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)-2'-(3-thienyl)acetamidoadenosin	>32
102	2'-Desoxy-2'-(3,5-difluorbenzamido)- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	17
103	2'-Desoxy-2'-{4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-amino-3-nitrobenzamido}- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	16
104	2'-[(4-Cyclopropylamino-3-nitro)benzamido]-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	0,7

Substanz		IC ₅₀ Werte [μM] <i>T. b</i>
105	2'-Desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)-2'-[3-nitro-4-(piperid-1-yl)benzamido]adenosin	3
106	2'-Desoxy-2'-[4-(morphol-1-yl)-3-nitro]benzamido- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	4
107	2'-[4-(4-Chlorobenzyl)amino-3-nitro]benz-amido-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	8
108	2'-[4-(<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -benzylamino)-3-nitrobenzamido]-2'-desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	17
109	2'-Desoxy-2'-(3-fluor-4-methylbenzamido)- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)adenosin	>32
109a	2'-Desoxy- <i>N</i> ⁶ -(1-naphthylmethyl)-2'-{4-oxo-4-[(4-phenyl)phenyl]butanamido}adenosin	>32
111	<i>N</i> ⁶ -(1-Naphthylmethyl)adenosin	5
112	<i>N</i> ⁶ -[(4-Phenyl)benzyl]adenosin	4
143	<i>N</i> ⁶ -{2-[4-(<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -benzylamino)-3-nitrobenzamido]ethyl}adenosin	17
1	Suramin	0,059

Tabelle 3: Ergebnisse der biologischen Untersuchung von 2'-Amido-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosinen (**98-109a**) und anderen *N*⁶-substituierten (**111**, **112** und **143**) Adenosinen an *T. b. brucei*. Suramin (**1**) wurde als Referenz verwendet.



Aus dieser Substanzreihe zeigte das 2'-[(4-Cyclopropylamino-3-nitro)-benzamido]-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**104**) eine deutliche Aktivität gegen *T. b. brucei*, die die der Leitsubstanz **65** um etwa eine Größenordnung übertrifft. Der IC_{50} -Wert der Substanz beträgt 0,7 μ M.

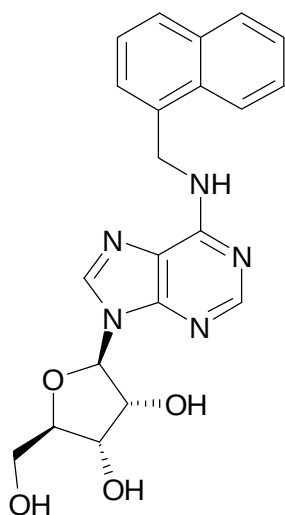
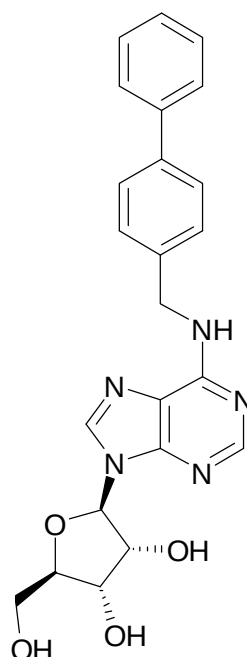
6.1. Weitere Variationen der N^6 -Substitution zur Ableitung von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen

Unter Betrachtung der vorliegenden Testergebnisse ergeben sich für die Struktur-Wirkungs-Beziehungen die folgenden Befunde.

Zuallererst scheint eine Substitution in Position 2' des Ribosebausteines für die antitrypanosomale Aktivität günstig zu sein. Darüber hinaus ist der einfache Austausch der 2'-Hydroxy- gegen eine Amino- bzw. eine Azido-Funktion mit Aktivitätseinbußen verbunden. Aliphatische Amidfunktionen in der 2'-Position führen ebenfalls zu einer Aktivitätsverminderung. Benzoessäureamid-Derivate, die eine Nitroanilin-Struktur tragen, zeigen eine größere Aktivität. Ferner lässt sich bei diesem Substitutionsmuster ableiten, dass ein kleiner lipophiler Rest und ein Wasserstoffatom am Anilinstickstoff in 4-Position des Benzolkerns von Vorteil sind.

Die Ergebnisse einer Untersuchung, die von Hajduk et al.⁴⁷ durchgeführt wurde, zeigten, dass Verbindungen, die eine Biphenyl-Struktur enthalten, generell eine erhöhte Affinität bezüglich der molekularen Erkennung

verschiedener Proteine aufweisen. Ferner wurde beobachtet, dass Biphenylbausteine in dieser Hinsicht günstiger sind als ein Naphthylrest. Um die Notwendigkeit einer 1-Naphthylmethyl-Gruppe in der N^6 -Position zu überprüfen, wurde der formale Austausch dieser Gruppe gegen 4-Biphenylmethyl angestrebt. Da bei den biologischen Untersuchungen auch N^6 -(1-Naphthylmethyl)adenosin (**111**) eingesetzt worden war, könnten die biologischen Eigenschaften von N^6 -[(4-Phenyl)benzyl]adenosin (**112**) geprüft und so direkt in Relation gesetzt werden.

**111****112**

Die Synthese von N^6 -[(4-Phenyl)benzyl]adenosin (**112**) wurde wie im folgenden abgebildet ausgeführt. Zuerst wurde (4-Phenyl)benzylamin (**116**) aus (4-Phenyl)benzylalkohol (**113**) über eine Mitsunobu-Reaktion⁴⁸ dargestellt (Abb. 37).

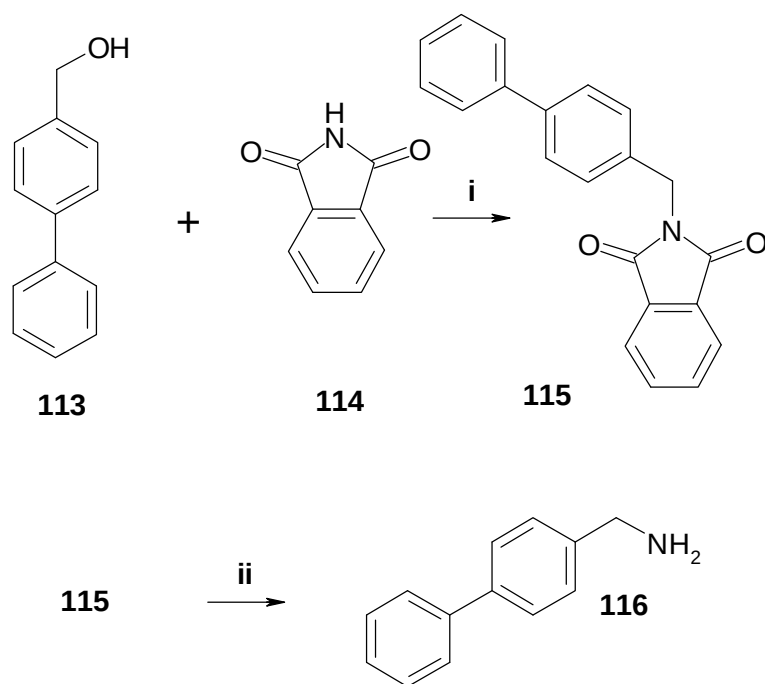


Abb. 37: Synthese von (4-Phenyl)benzylamin (**116**) aus (4-Phenyl)benzylalkohol (**113**) über Mitsunobu-Reaktion. i) Azodicarbonsäurediethylester, Triphenylphosphin in absolutem THF. ii) Hydrazinhydrat in EtOH.

Anschließend wurde das (4-Phenyl)benzylamin (**116**) mit 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) zum Zielprodukt **112** umgesetzt (Abb. 38).

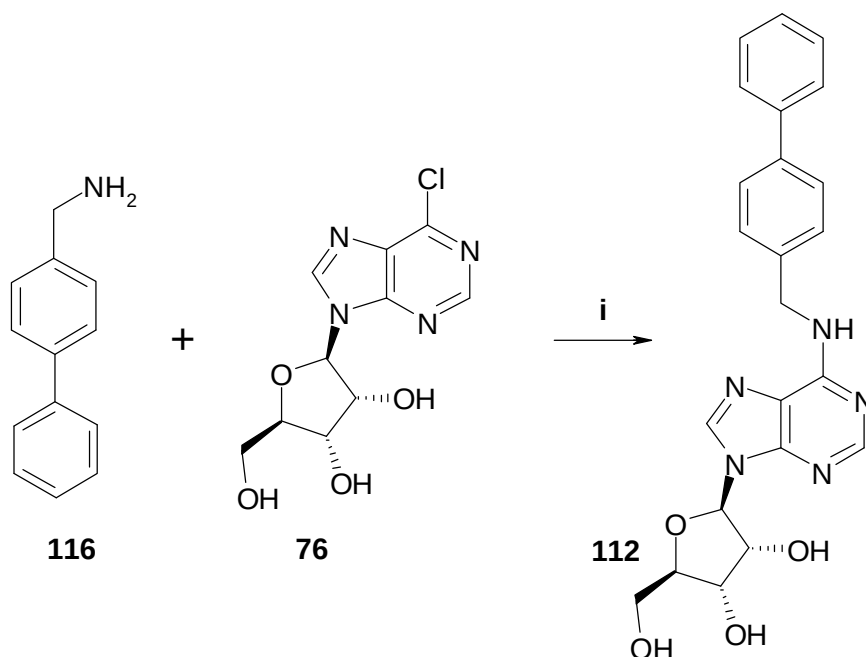


Abb. 38: Synthese von *N*⁶-[(4-Phenyl)benzyl]adenosin (**112**). i) DIPEA, *n*-Propanol, 60 °C.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfungen zeigten eine nicht signifikant erhöhte Aktivität ($IC_{50} = 4 \mu M$ gegenüber $5 \mu M$) im Vergleich zum *N*⁶-(1-Naphthylmethyl)adenosin (**111**). Die Darstellung und Testung analoger Verbindungen zu der Reihe der 2'-Amido-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)-adenosine in einer weiterführenden Arbeit könnte über eventuelle Vorteile der *N*⁶-Biphenyl-Substitution Klarheit schaffen.

7. Darstellung von neuen N^6 -substituierten Adenosinen und ihre biologische Untersuchung auf anti-Malaria-Aktivität

Neue, nebenwirkungsarme Arzneistoffe zur Behandlung multiresistenter *Plasmodium falciparum* Stämme werden dringend benötigt. Da *P. falciparum* unfähig zur Biosynthese von Purinen ist, ist dieser Mikroorganismus auf die Zufuhr von Nukleosiden und Nukleobasen aus dem Stoffwechselfool des Wirts angewiesen⁴⁹. Der Purintransport des Parasiten ist auf eine hohe Aktivität und nicht wie bei Säugern auf hohe Substratspezifität für die Purinnukleoside ausgerichtet. Da geeignet substituierte Adenosine folglich bevorzugt von dem Parasiten aufgenommen werden, kann Adenosin als Leitstruktur für die Entwicklung neuer anti-Malaria-aktiver Wirkstoffe eingesetzt werden. Die physikochemischen Eigenschaften von Adenosin als kleines hydrophiles Molekül gestatten eine Bearbeitung unter Anknüpfung lipophiler Reste und machen Adenosin zu einer besonders geeigneten, sogenannten „leitstrukturartigen Leitstruktur“⁵⁰. Eine mögliche Interaktion mit Adenosinbindungsstellen oder dem Purintransportsystem stellen wegen dessen Bedeutung für das Überleben des Parasiten einen vielversprechenden Ansatz für die Entwicklung neuer anti-Malaria-Wirkstoffe dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden N^6 -substituierte Adenosine synthetisiert und einem biologischen Screening zugeführt.

7.1. N^6 -Substituierte Adenosine

Mit der Zielsetzung eventuelle anti-Malaria-aktive Adenosinderivate zu entwickeln, wurden verschiedene N^6 -Substituierte Adenosine, wie im Kapitel 4 beschrieben, dargestellt.

6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) wurde ausgehend von Inosin (**70**) in drei Schritten synthetisiert (Abb. 39).

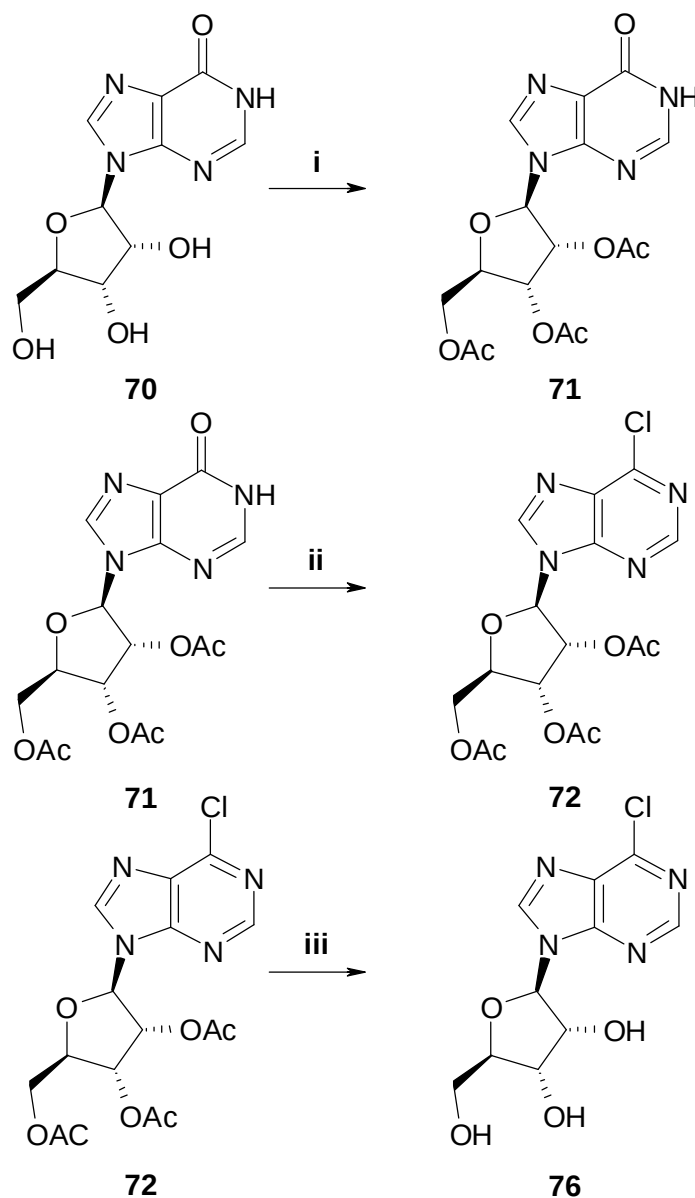


Abb. 39: Synthese von 6-Chlor-9-(β-D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) aus Inosin nach Zao³⁷. i) Acetanhydrid, Pyridin. ii) Thionylchlorid und DMF (kat.). iii) NH₃/MeOH.

Anschließend wurde das 6-Chlor-9-(β-D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) mit unterschiedlichen Aminen umgesetzt, um durch Aminolyse die gewünschten *N*⁶-substituierten Produkte zu erhalten (Abb. 40).

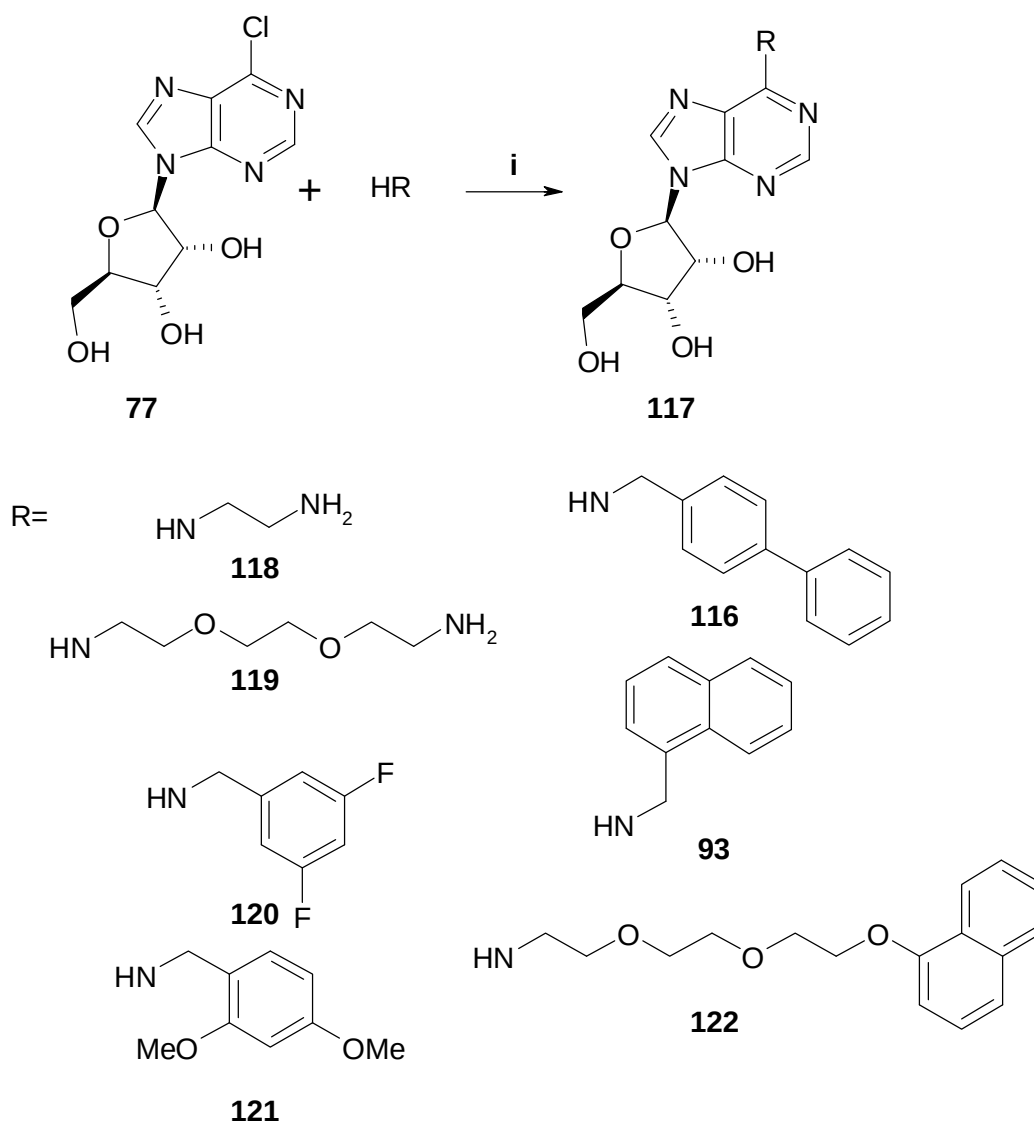


Abb. 40: Die Darstellung von N^6 -substituierten Adenosinderivaten vom Typ **117** durch Aminolyse von 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**). i) DIPEA, *n*-Propanol, 60 °C.

Im Rahmen dieser Synthese wurden drei nicht kommerziell erhältliche Amine verwendet. Das 2-[2-(2-Naphth-1-yl-oxy-ethoxy)-ethoxy]ethylamin (**122**) wurde von Link synthetisiert (Abb. 41).

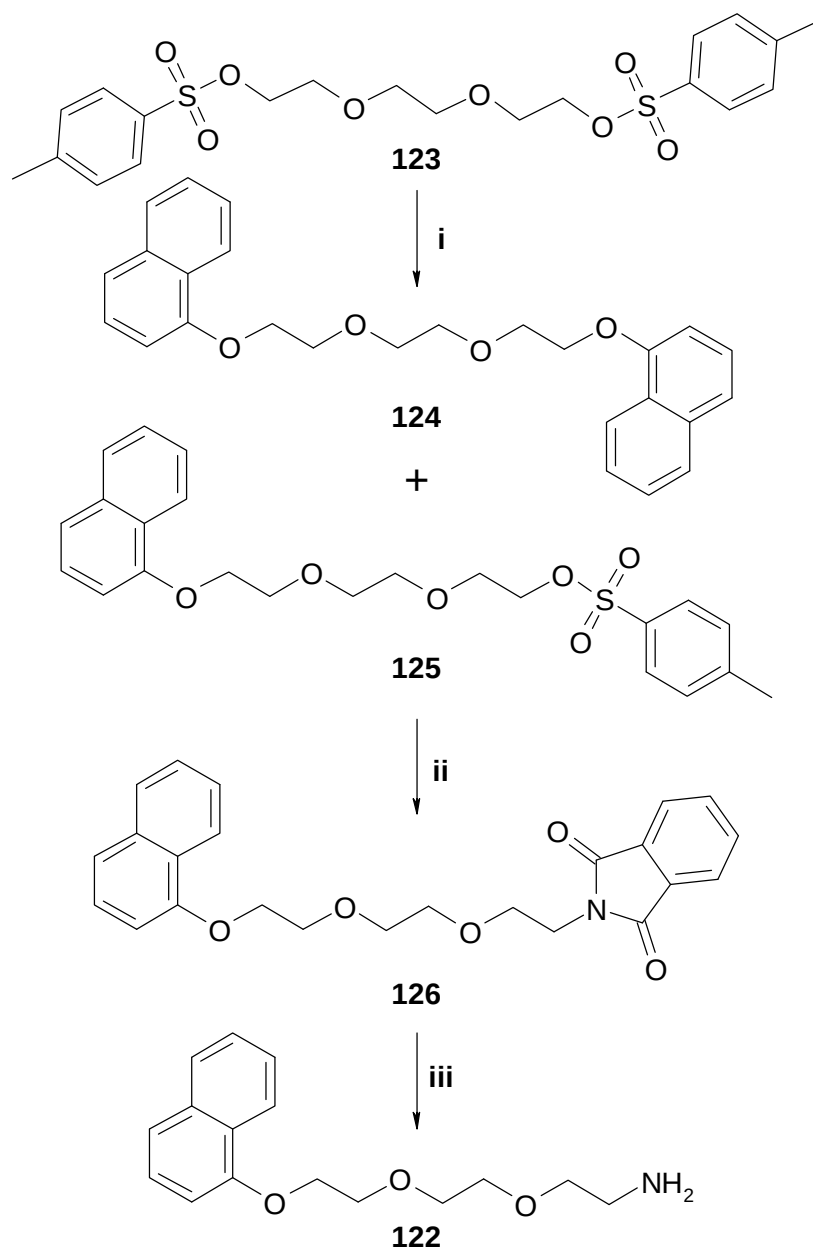


Abb. 41: i) 1-Naphthol, NaH, THF, Erhitzen zum Rückfluss. ii) Phthalimid-Natrium, DMF, 90 °C. iii) Hydrazinhydrat, EtOH, Erhitzen zum Rückfluss.

Ebenfalls synthetisiert wurde das 8-Amino-3,6-dioxaoctylamin (**119**) ausgehend von 1,8-Dichloro-3,6-dioxaoctan⁵¹ (**126**). Austausch des Chloratoms gegen eine Azidofunktion über eine Phasen-Transfer-Katalyse nach Reeves und Bahr⁵² und anschließende Hydrogenolyse (Pd/C/H₂) lieferte das gewünschte Produkt in guter Ausbeute (Abb. 42).

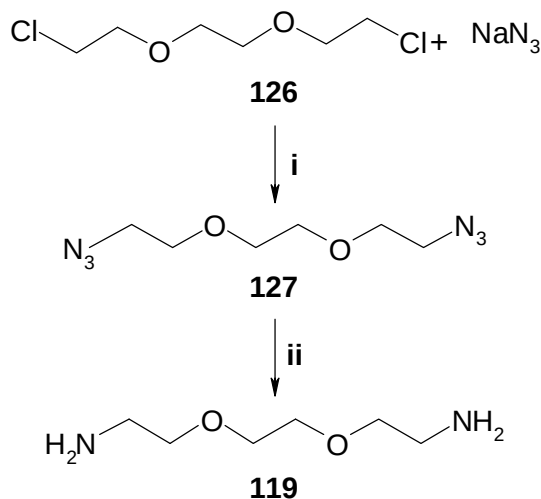


Abb. 42: Synthese von 8-Amino-3,6-dioxaoctylamin (**119**) ausgehend von 1,8-Dichloro-3,6-dioxaoctan (**126**). i) Aliquat[®], H_2O . ii) Pd/C/H_2 .

Die Darstellung von (4-Phenyl)benzylamin (**116**) wurde bereits in Kapitel 4 beschrieben.

Die Substanzen vom Typ **117** (Abb. 40) wurden dann auf ihre anti-Malaria-Aktivität getestet. Die Untersuchungen wurden in Laboratorien der Universität Gießen im Rahmen eines Forschungsprojekts der Firma Jomaa-Pharmaka GmbH durchgeführt. Getestet wurde nach einem literaturbekannten Verfahren mittels einer halbautomatischen Mikroverdünnungsmethode an einem intraerythrocytären multiresistenten *P. falciparum* Stamm (Dd2, Indochina)⁵³. Das *N*⁶-[3,6-Dioxa-8-(1-naphthoxy)octyl]adenosin (**128**) zeigte eine moderate anti-Malaria-Aktivität, mit einem IC_{50} -Wert von 16 μM (Abb. 43).

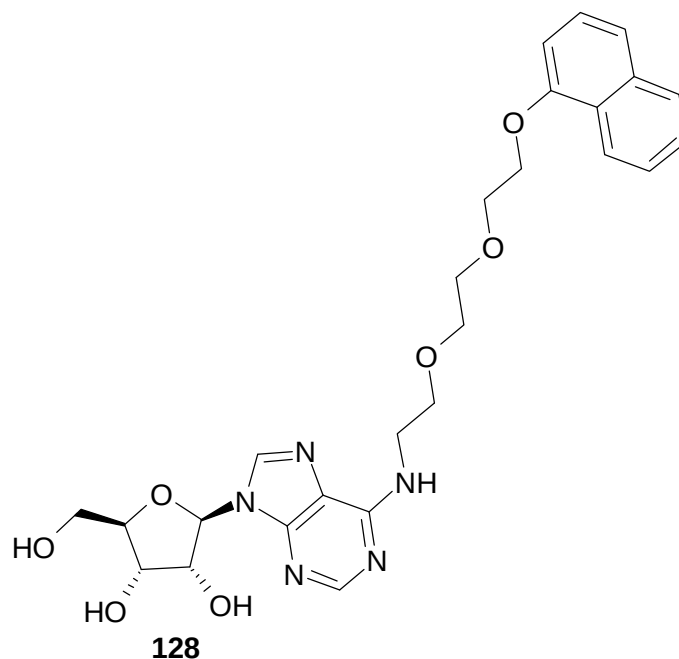
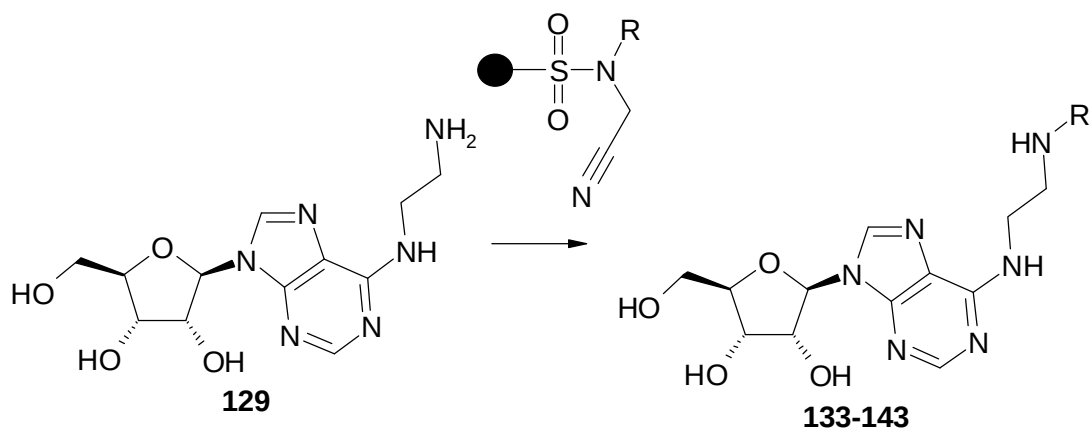


Abb. 43: N^6 -[3,6-Dioxa-8-(1-naphthoxy)octyl]adenosin (**128**)

Daraufhin sollten zur Optimierung der Substanz **128** weitere Verbindungen ähnlicher Struktur synthetisiert und getestet werden. Für die einfache Erzeugung eines hohen Grades an Diversität sollte die 1-Naphthoxy-Gruppe gegen eine Amidofunktion ausgetauscht werden. Für diesen Zweck wurde die analoge Verbindung N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminoethyl)adenosin (**130**) ausgewählt. Für die Einführung der Amidofunktion entschieden wir uns erneut für eine PASP-Synthesesequenz (s. Kapitel 3 und 4). Um die Notwendigkeit des Abstands zwischen dem Purinring und dem Amidsubstituenten zu überprüfen, sollte in parallelen Versuchen dort eine kürzere Kette eingebaut werden. Das N^6 -(2-Aminoethyl)adenosin⁵⁴ (**129**) wurde als ein geeignetes Grundgerüst für die PASP-Synthese der Zielstrukturen eingesetzt. Andere Längenvariationen der Zwischenkette werden im Rahmen weiterführender Arbeiten in unserer Arbeitsgruppe vorgenommen.

Die Synthese der gewünschten Substanzbibliothek wurde wie in den Kapiteln 3 und 4 beschrieben durchgeführt (s. Abb. 44).

68



oder

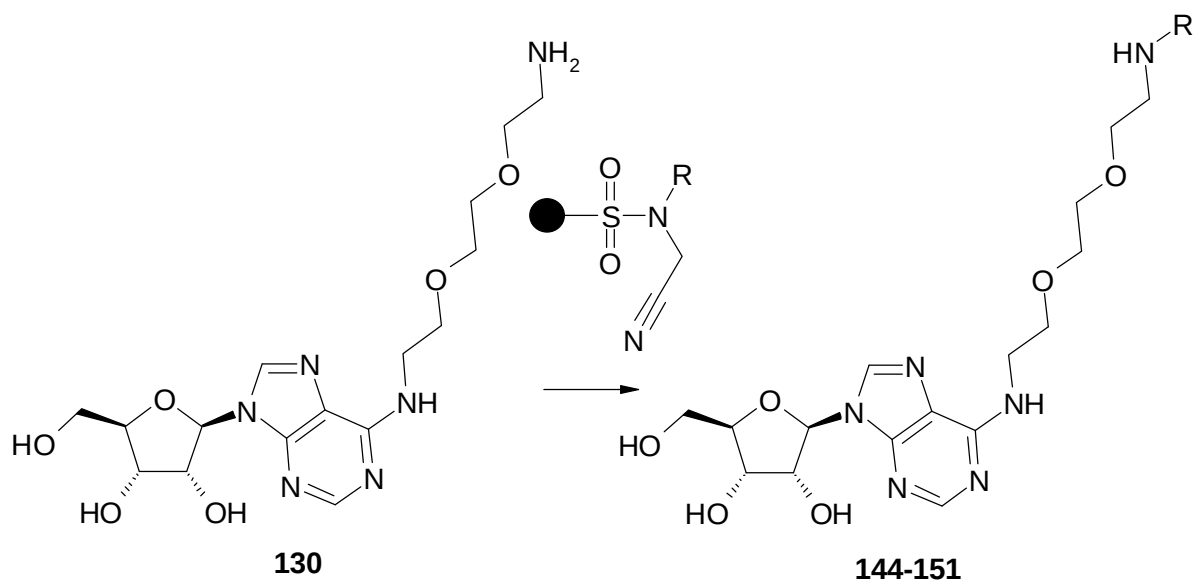


Abb. 44: Polymerunterstützte Synthese einer Bibliothek von *N*⁶-substituierten Adenosinen (für die Reste R, s. Abb. 45).

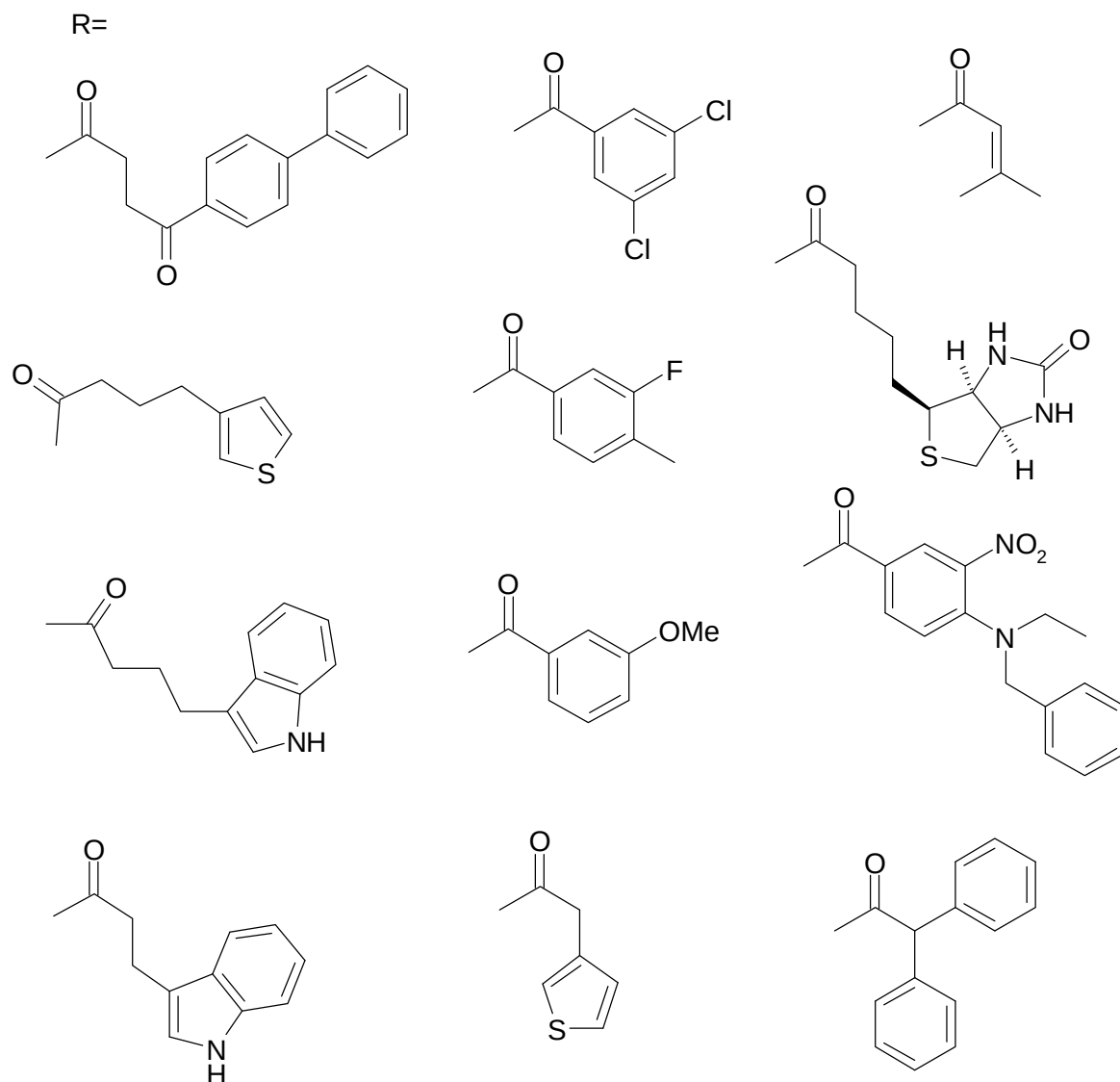


Abb. 45: Die Strukturvariationen der Amidogruppen in der o.g. Substanzbibliothek.

Die Verbindungen dieser Reihe wurden nach Reinigung und Charakterisierung nach der obengenannten Methode getestet. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind in der Tabelle 4 dargestellt.

	Substanz	IC₅₀ (μM)
129	<i>N</i> ⁶ -(2-Aminoethyl)adenosin	115
130	<i>N</i> ⁶ -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin	34
131	<i>N</i> ⁶ -(3,5-Difluorobenzyl)adenosin	38
132	<i>N</i> ⁶ -(2,4-Dimethoxybenzyl)adenosin	31
112	<i>N</i> ⁶ -[(4-Phenyl)benzyl]adenosin	19
111	<i>N</i> ⁶ -(1-Naphthylmethyl)adenosin	20
128	<i>N</i> ⁶ -[3,6-Dioxa-8-(1-naphthoxy)octyl]adenosin	16
133	<i>N</i> ⁶ -(2-{4-Oxo-4-[(4-phenyl)-phenyl]butanamido}ethyl)-adenosin	37
134	<i>N</i> ⁶ -{2-[4-(2-Thienyl)butanamido]ethyl}adenosin	55
135	<i>N</i> ⁶ -{2-[(3-Indolyl)butanamido]ethyl}adenosin	30
136	<i>N</i> ⁶ -{2-[(3-Indolyl)propanamido]ethyl}adenosin	130
137	<i>N</i> ⁶ -[2-(3,5-Dichlorobenzamido)ethyl]adenosin	11
138	<i>N</i> ⁶ -[2-(3-Fluoro-4-methylbenzamido)ethyl]adenosin	30
139	<i>N</i> ⁶ -[2-(3-Methoxybenzamido)ethyl]adenosin	75
140	<i>N</i> ⁶ -{2-[(3-Thienyl)acetamido]ethyl}adenosin	>100
141	<i>N</i> ⁶ -[2-(3,3-Dimethylacrylamido)ethyl]adenosin	>100
142	<i>N</i> ⁶ -[(2-Biotinylamido)ethyl]adenosin	>100
143	<i>N</i> ⁶ -{2-[4-(<i>N</i> -Ethyl- <i>N</i> -benzylamino)-3-nitrobenzamido]-ethyl}adenosin	16

	Substanz	IC ₅₀ (μM)
144	<i>N</i> ⁶ -(3,6-Dioxa-8-{4-oxo-4-[(4-phenyl)-phenyl]-butanamido}octyl)adenosin	8
145	<i>N</i> ⁶ -{3,6-Dioxa-8-[4-(3-thienyl)butyramido]octyl}adenosin	40
146	<i>N</i> ⁶ -{3,6-Dioxa-8-[4-(3-indolyl)butanamido]octyl}adenosin	38
147	<i>N</i> ⁶ -{3,6-Dioxa-8-[3-(3-indolyl)propanamido]octyl}adenosin	95
148	<i>N</i> ⁶ -[3,6-Dioxa-8-(3-methoxybenzamido)octyl]adenosin	70
149	<i>N</i> ⁶ -[3,6-Dioxa-8-(3-thienyl)acetamido]octyl}adenosin	>100
150	<i>N</i> ⁶ -[3,6-Dioxa-8-(3,3-dimethylacrylamido)octyl]adenosin	130
151	<i>N</i> ⁶ -[3,6-Dioxa-8-(diphenylacetamido)octyl]adenosin	22
152	<i>N</i> ⁶ -[2-(Diphenylacetamido)ethyl]adenosin	95

Tabelle 4: Die Ergebnisse der biologischen Testung der Bibliotheksubstanzen an *P. falciparum*.

7.2. Struktur-Aktivitätsbeziehungen

Trotz deutlicher struktureller Unterschiede zeigen die meisten *N*⁶-substituierten Adenosine eine signifikante anti-Malaria-Aktivität mit IC₅₀-Werten zwischen 10 bis 100 μM. Sowohl in der Ethylamido- als auch in der 3,6-Dioxa-8-amidooctan-Reihe wurden Substanzen mit einem IC₅₀-Wert kleiner als 20 μM gefunden. Dies könnte darauf hinweisen, dass unterschiedliche intrazelluläre Zielstrukturen oder Transportsysteme beeinflusst werden. Gemeinsam ist den Substanzreihen aber, dass ein lipophiler aromatischer Carbonsäureamid-Rest für die Aktivität essentiell ist, wobei eine größere Distanz zwischen dem Purinring und dem lipophilen Rest günstiger erscheint. Die aktivste Substanz aus dieser Reihe ist das *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-{4-oxo-4-[(4-phenyl)phenyl]butanamido}octyl)adenosin⁵⁵ (**144**) mit einem IC₅₀-Wert von 8 μM (Abb. 46).

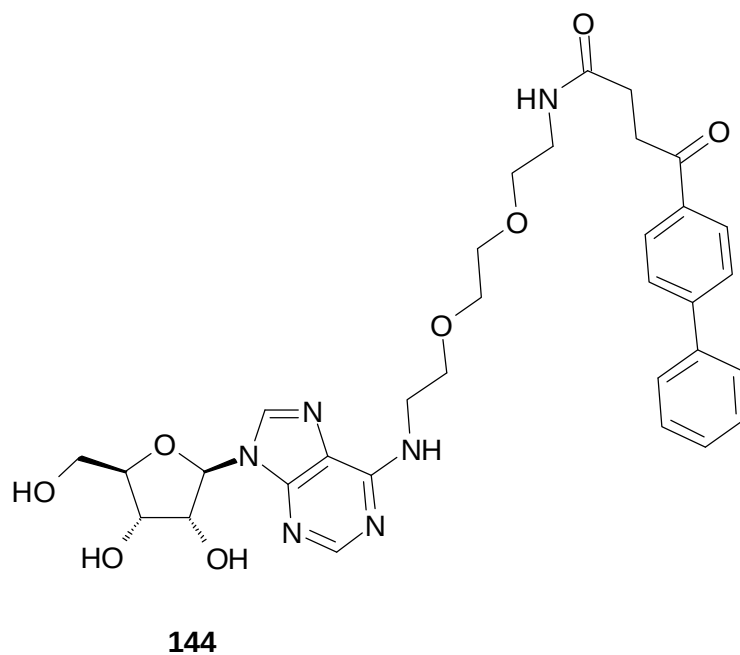


Abb. 46: N^6 -(3,6-Dioxa-8-{4-oxo-4-[(4-phenyl)phenyl]butanamido}-octyl)adenosin (**144**) mit einem IC_{50} -Wert von 8 μM gegen *P. falciparum*.

8. Polymerunterstützte Biotinmarkierung von Aminen

Biotinylierte Substanzen sind nützliche Instrumente für die Untersuchung von Interaktionen zwischen synthetischen Molekülen und zahlreichen biologischen Zielstrukturen wie Rezeptoren⁵⁶⁻⁵⁹.

Das Prinzip beruht darauf, dass Substanzen, die mit Rezeptoren, Glycoproteinen oder anderen Strukturen in Interaktion treten und zusätzlich einen Biotinrest tragen, von Streptavidin oder Avidin selektiv gebunden werden können. Sind Streptavidin bzw. Avidin immobilisiert, können so die festgehaltenen Substanzen aus einer Mischung selektiert werden. Anschließend können die Rezeptoren, Glycoproteine oder andere Substanzen, die gebunden sind, je nach Art für weitere Untersuchungen freigesetzt werden⁶⁰ (Abb. 47).

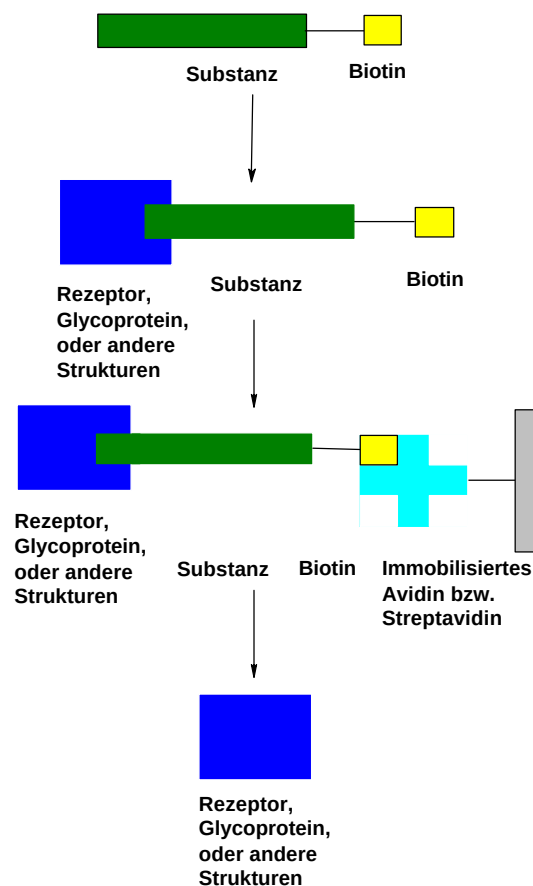


Abb. 47: Das Grundprinzip des Biotinylierungsverfahrens für die Isolierung der Zielstrukturen.

Als Beispiel wurde die Biotinmarkierung von Meier et al. zur Untersuchung verschiedener β -Adrenorezeptor-Liganden bezüglich ihrer Affinität zu unterschiedlichen Subtypen des Rezeptors herangezogen⁶¹ (Abb. 48).

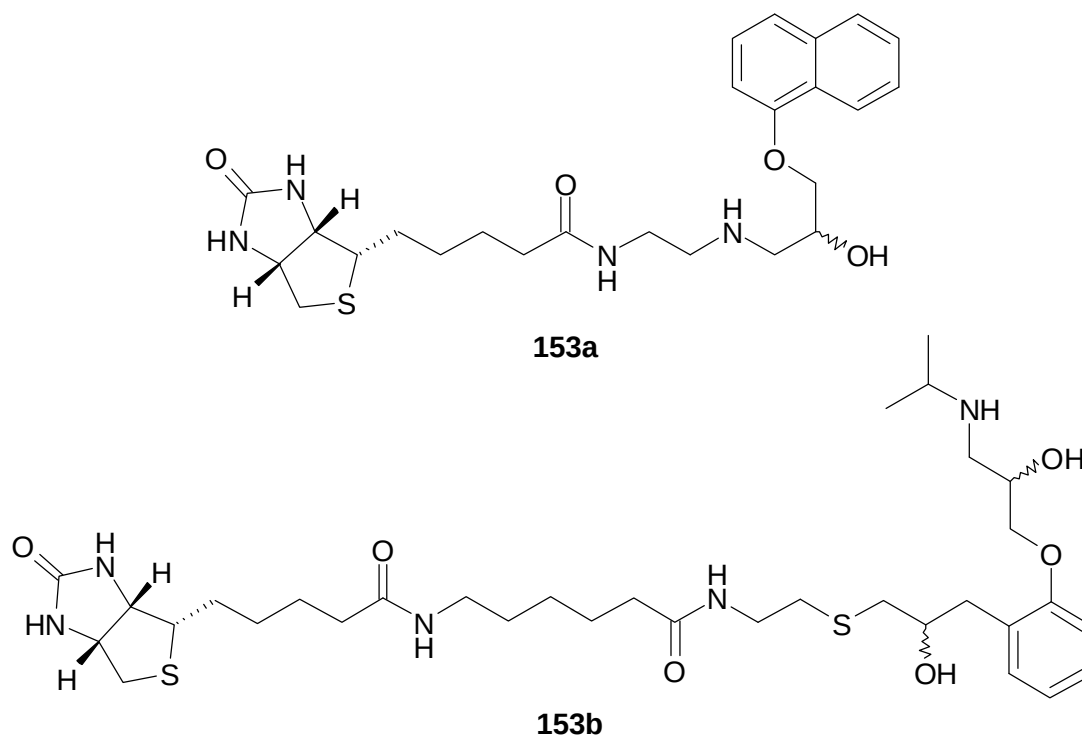


Abb. 48: Biotinmarkierte β -Adrenorezeptorliganden, die von Meier et al. für Rezeptoraffinitäts- bzw. Rezeptorspezifitätsstudien herangezogen wurden.

Die Biotinmarkierung wird ebenfalls bei verschiedenen analytischen Methoden verwendet. Affinitätschromatographie, Affinitätszytometrie, immunologische Methoden, und in den letzten Jahren auch Biosensor-basierte Interaktionsanalyse mittels Surface plasmon resonance (SPR) können als Beispiele genannt werden⁶²⁻⁶⁴.

Für die Bindung an Avidin bzw. Streptavidin ist nur der Bicyclus von Biotin essentiell. So führen die verschiedenartigen Modifikationen der Carboxylfunktion zu Derivaten, die für die Untersuchungen verwendet werden können.

Es gibt verschiedene etablierte Methoden zur Biotinylierung von Aminen, Phenolen, Imidazolen, Aldehyden und anderen funktionellen Gruppen von Biomolekülen. Einige dieser Methoden liefern nahezu quantitative

Reaktionsausbeuten, aber Schutzgruppen-Operationen und chromatographische Reinigung des Produktes sind bei diesen Techniken oft unverzichtbar^{65,66}.

In unserer Arbeitsgruppe sollten Biotinmarkierte Adenosinderivate⁶⁷ bezüglich ihrer Interaktion mit Adenosinbindungsstellen durch SPR untersucht werden. Wir haben uns für eine Amidkupplung entschieden. Die Überlegung war, Biotin über die Carboxylfunktion an die Sulfamoylgruppe des polymergebundenen Kenner Safety-catch Linkers zu übertragen. Das so erhaltene Acylsulfamoylderivat (**154**) lässt sich nach Standardmethoden mittels Bromacetonitril aktivieren. Das polymergebundene aktivierte Biotin (**155**) kann nun als Biotinylierungsreagenz für die Amidbildung aus einer Aminogruppe der Edukte eingesetzt werden, und zwar unter Verzicht auf Schutzgruppenoperationen und Reinigung des Produktes, wie es in den Kapiteln 3 und 4 beschrieben wurde (Abb. 49).

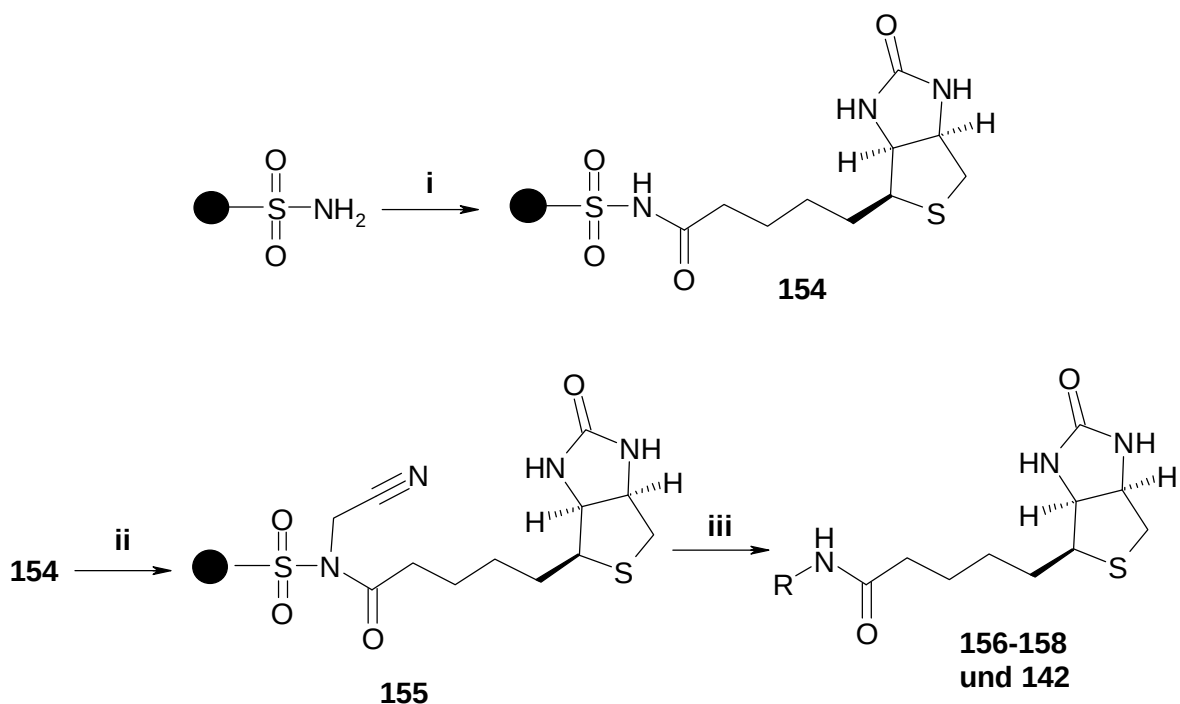


Abb. 49: Polymerunterstützte Synthese von Biotin-markierten Substanzen über eine Amidierung. i) DIC, Biotin, DMAP in NMP. ii) Bromacetonitril in NMP. iii) H_2NR in NMP oder THF, 50 °C.

So konnten die nachfolgend dargestellten Derivate mit hoher Reinheit und Ausbeute gewonnen werden. Unter den Derivaten befindet sich auch ein

Paullon⁶⁸ (**158**), das aus dem entsprechenden Amin für die Untersuchungen in der Arbeitsgruppe Kunick biotinyliert wurde. Die Substanz **157** wurde im Rahmen dieses Projektes von C. Herforth synthetisiert. Die Untersuchungsergebnisse der Adenosinderivate werden in weiterführenden Arbeiten von unserer Arbeitsgruppe vorgestellt (Abb. 50).

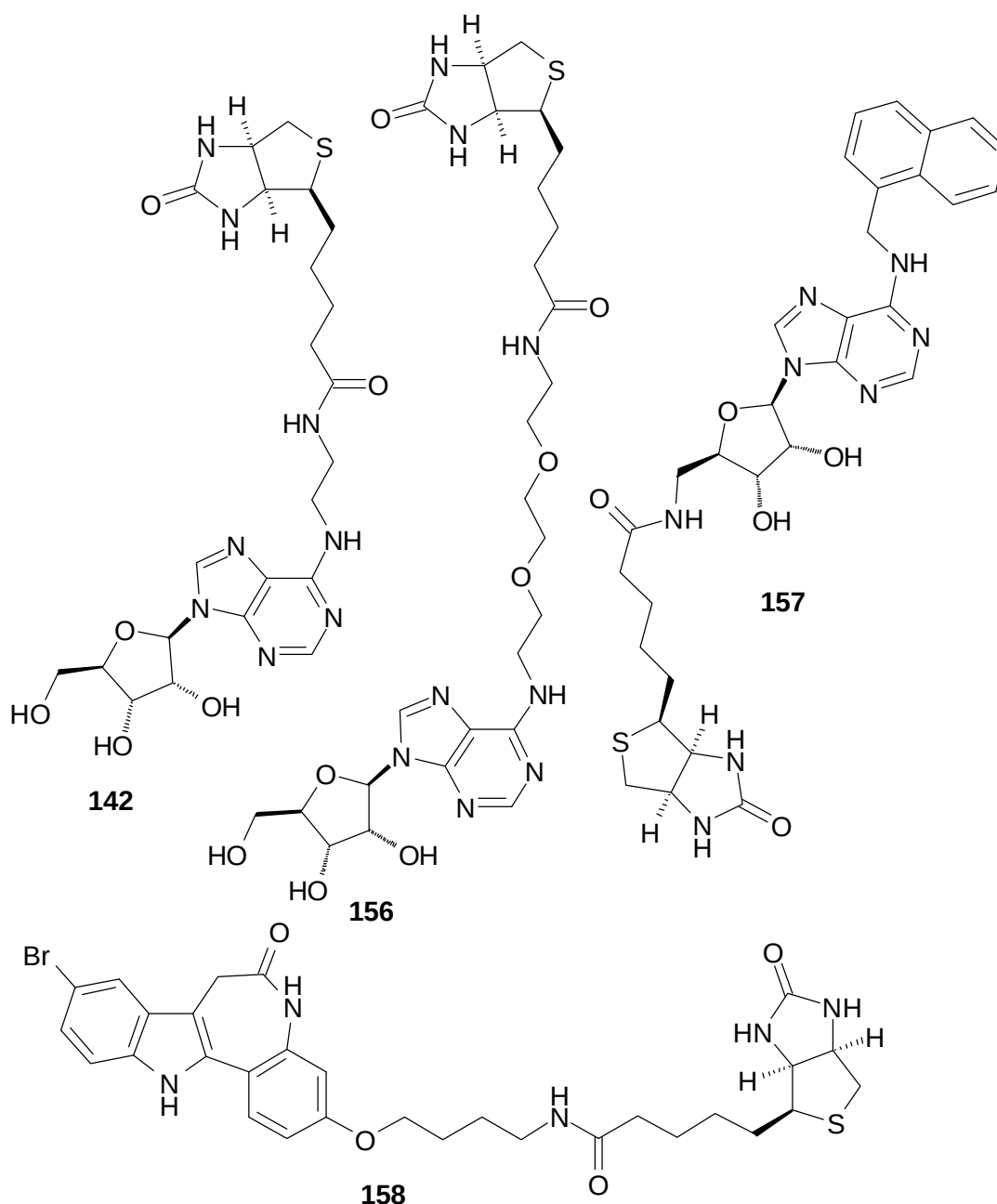


Abb. 50: Durch polymerunterstützte Synthese gewonnene Biotinderivate.

Mit diesem Verfahren haben wir eine neue leistungsfähige Methode zur Darstellung biotinylierter Amine entwickelt⁵⁹.

9. Weitere Strukturmodifikationen an polymergebundenen Molekülen

Die Modifizierung polymergebundener Substrate bietet eine interessante Möglichkeit neue Strukturen zu erzeugen, ohne die aufwendige Prozedur der Zwischenreinigung in Kauf nehmen zu müssen (siehe Kapitel 3). In den letzten Jahren hat sich die Festphasen-Synthese sprunghaft weiterentwickelt, so dass derzeit fast alle klassischen Reaktionen der organischen Chemie an polymeren Trägern durchführbar sind.

Die meisten der angewandten Methoden verwenden eine Ankergruppe die zwischen dem Polymer und dem zu modifizierenden Molekül eingebaut wird. Dieser sogenannte Linker, der je nach Art der Reaktion verschiedene Anforderungen zu erfüllen hat und entsprechend ausgewählt werden muss, soll eine einfache aber selektive Kupplung und Abspaltung der Substanzen ermöglichen und zugleich gegen ablaufende Reaktionen inert sein.

Die am häufigsten benutzten Linker lassen lediglich eine einfache Abspaltung der Zielstruktur am Ende der Synthese unter mehr oder weniger drastischen Bedingungen zu. An Sicherungsankern wie dem Kenner Linker veränderte Moleküle können hingegen nach Aktivierung für die Amidierung von diversen Aminofunktionen eingesetzt werden. Unser Ziel war es, Benzoessäurederivate zu modifizieren, die am Kenner Linker gebunden sind, um sie anschließend für die Acylierung einer Aminofunktion von Adenosinderivaten und -analoga unter gleichzeitiger Abspaltung vom Polymer einzusetzen.

Eine der Strukturen, die sich an der Festphase vielfältig modifizieren lässt, ist, wie bereits ausgeführt, die 4-Fluor-3-nitrobenzoessäure⁴⁶. Yeh et al.⁶⁹ synthetisierten, ausgehend von polymergebundener 4-Fluor-3-nitrobenzoessäure (**159**), eine Vielzahl von Benzimidazol-2-onen (**160**) bzw. Benzimidazol-2-thionen (**161**) bzw. S-Alkyl-2-thiobenzimidazolen (**162**) (Abb. 51).

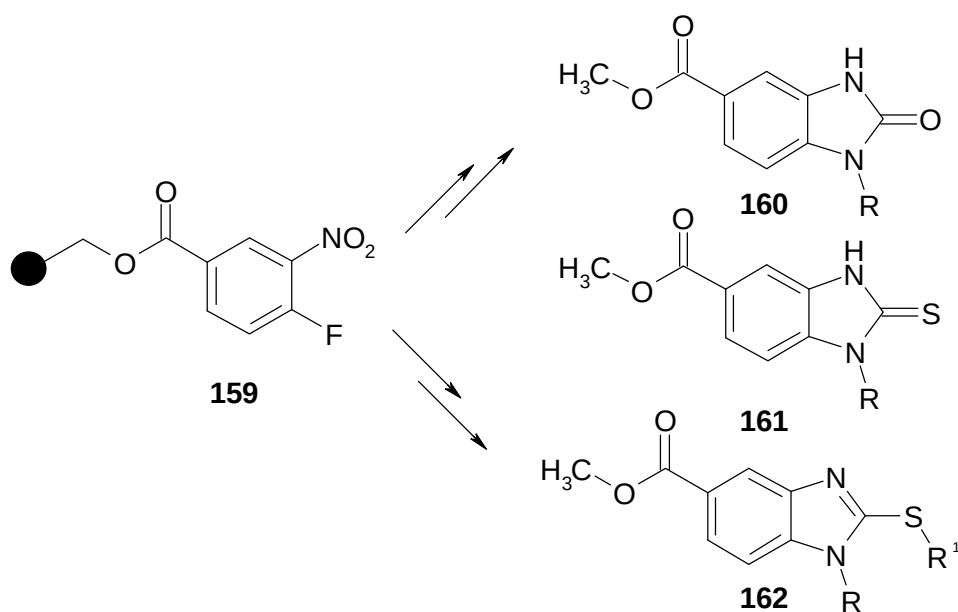


Abb. 51: Synthese von Benzimidazol-2-onen (**160**), Benzimidazol-2-thionen (**161**) bzw. S-Alkyl-2-thiobenzimidazolen (**162**) (Yeh et al.).

Eine ähnliche Methode wurde von Philips et al.⁷⁰ zur Darstellung in 2-Position substituierter Benzimidazole (**168**) angewendet. Hier wurde nach Aminolyse des Fluoratoms und Reduktion der Nitrogruppe, mittels substituierter Aldehyde ringgeschlossen. Eine Besonderheit bei dieser Synthese war die Reduktion der Nitro-Gruppe mit Natriumborhydrid und Kupferacetylacetonid-Komplex ($\text{Cu}(\text{acac})_2$). Die Autoren beschrieben, dass in diesem Fall die Standardmethode, Reduktion mit Zinnchlorid, nicht quantitativ ablief (Abb. 52).

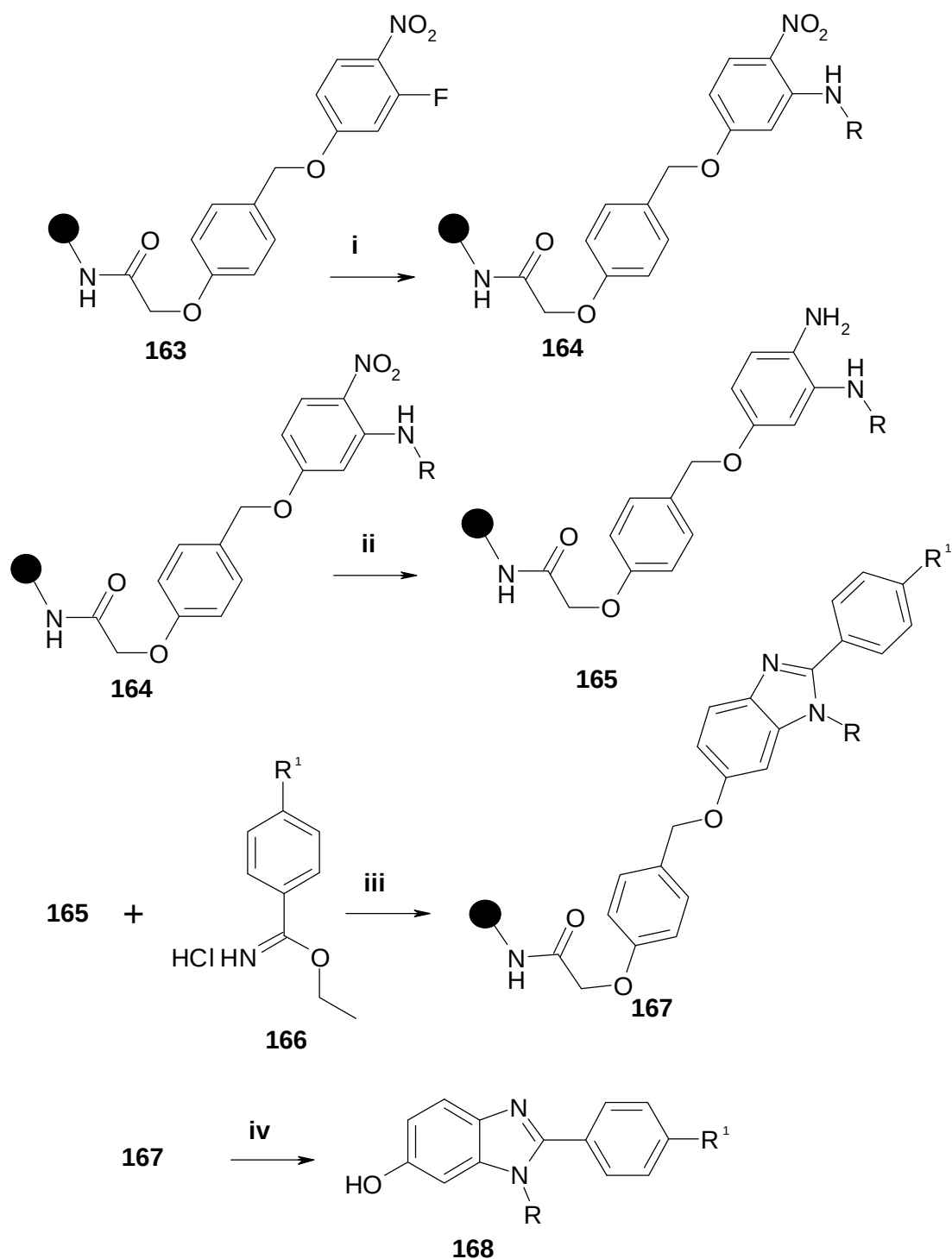


Abb. 52: Festphasen-Synthese von Benzimidazolen nach Phillips et al. i) H_2NR , DMF. ii) Natriumborhydrid, $\text{Cu}(\text{acac})_2$. iii) DMF, *n*-BuOH, 55–90 °C, 24–40 h. iv) TFA.

Weiterhin synthetisierten Burgess et al.⁷¹ cyclische Peptide unter Verwendung von 4-Fluor-3-nitrophenylessigsäure als verbindenden Baustein, der über eine Phenolether-Funktion in die Struktur eingebaut wird. Dazu wurde das polymergebundene Fmoc-geschützte L-Tyrosin (**169**) mit einer Mischung

aus Piperidin (20%) in DMF entschützt. In einem zweiten Schritt wurde mittels Triisopropylsilyl-*O*-trifluormethansulfonsäureester (TIPS-OTf) die OH-Gruppe des Tyrosins blockiert (Abb. 53).

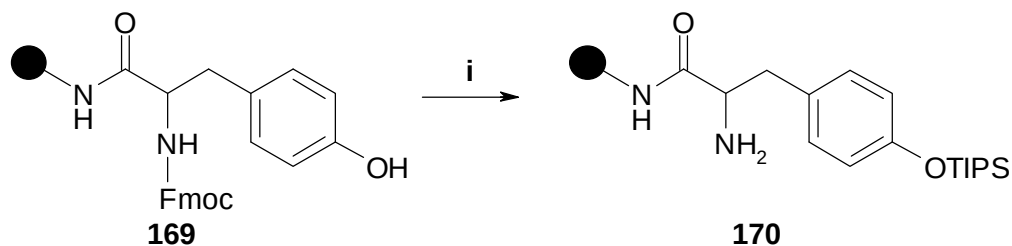


Abb. 53: Entfernung der Fmoc und Einführung der TIPS-Schutzgruppe. i) a: Piperidin/DMF (20%). b: TIPS-OTf, Imidazol in DMF.

Anschließend wurde mit in situ aktiviertem *N*-geschütztem Glycin ein Dipeptid hergestellt (Abb. 54).

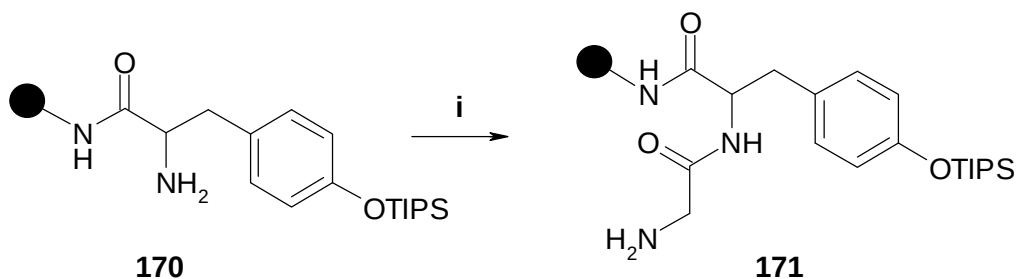


Abb. 54: Darstellung des Dipeptids **171** am Polymer. i) a: Fmoc-Gly-OH, PyBOP, HOBt, DMF. b: Piperidin/DMF (20%).

Nach Entfernung der Schutzgruppe des Glycins wurde die freie NH₂-Gruppe mit 4-Fluor-3-nitrophenyllessigsäure acyliert (Abb. 55).

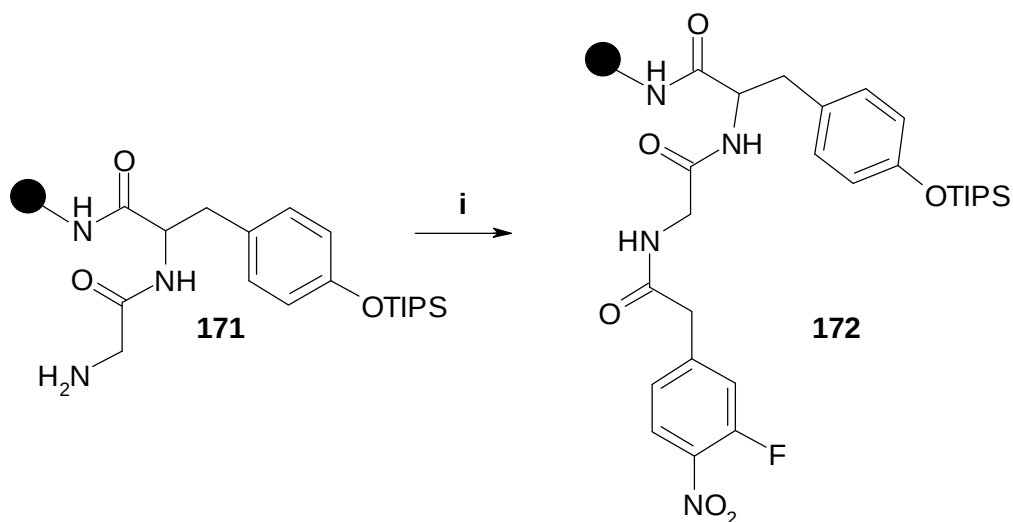


Abb. 55: i) PyBOP, HOBT, 3-Fluor-4-nitrophenylacetic acid in DMF.

In einem weiteren Schritt wurde die OH-Gruppe entschützt. Im basischen Medium erfolgte dann der Ringschluss über eine Phenoetherfunktion. Letzten Endes wurde das Zielmolekül **173** mit Trifluoressigsäure vom Harz abgespalten (Abb. 56).

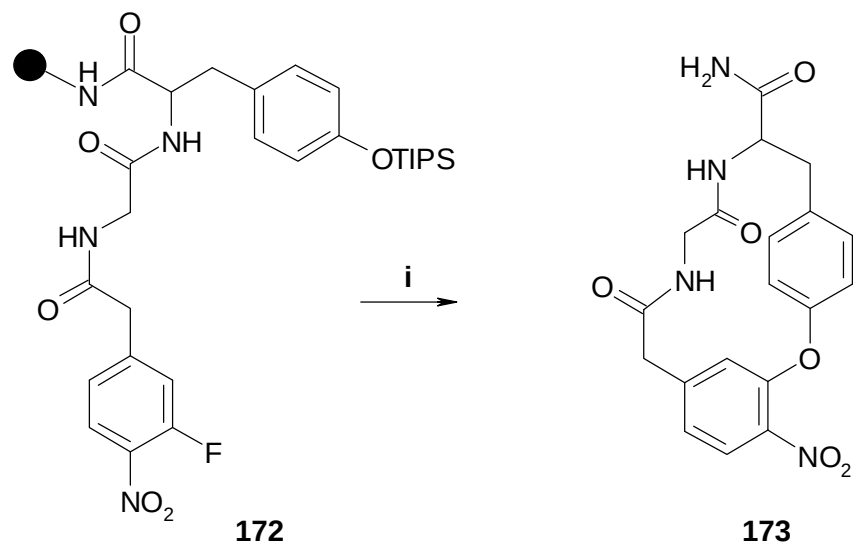


Abb. 56: Ringschluss und Abspaltung der Zielverbindung **173**. i) a: TBAF in THF. b: K_2CO_3 in DMF. c: TFA/CH₂Cl₂ (10%).

Ferner synthetisierten Lee et al.⁷² ausgehend von Polymergebundener 3-Fluor-4-nitrobenzoesäure (**174**) in ähnlicher Weise eine Reihe von substituierten Tetrahydrochinoxalin-2-onen (**177**). Hier wurden α -Aminosäuremethylester (**175**) für die nukleophile Substitution des Fluoratoms verwendet (Abb. 57).

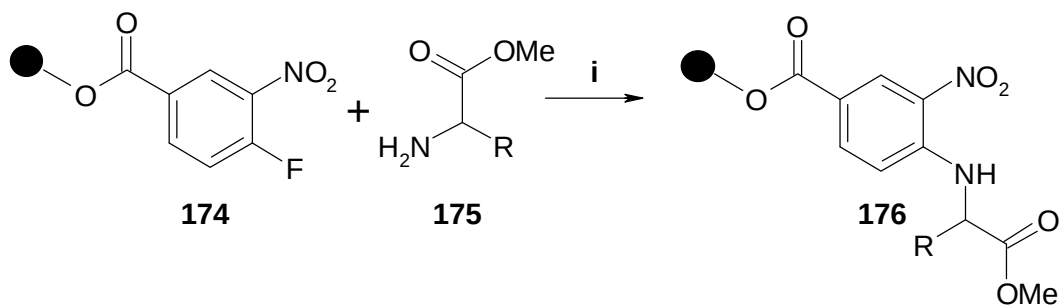


Abb. 57: Aminolyse des Fluoratoms mit Aminosäuremethylestern **175**. i) DMF, DIPEA.

Die Reduktion der Nitro-Gruppe und der intramolekulare Ringschluss über Aminolyse des Aminosäureesters erfolgten dann in einem Schritt (Abb. 58).

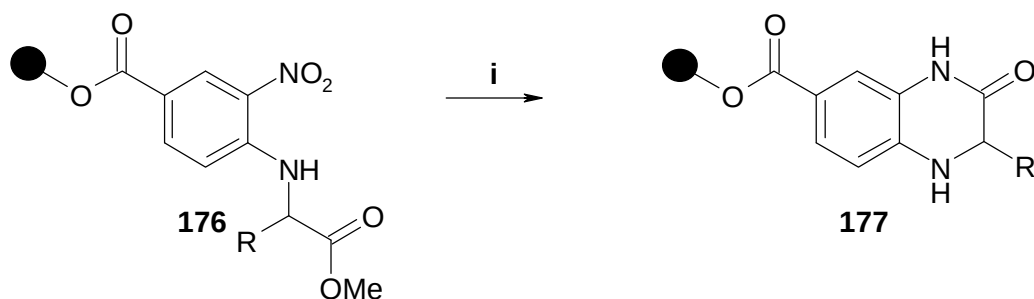


Abb. 58: Ringschluss über Aminolyse des Aminosäureesters nach Reduktion der Nitrogruppe. i) SnCl₂/DMF (2M).

9.1. Synthese von substituierten 4-Amino-3-nitrobenzoesäure-Derivaten

Die Übertragung der oben angeführten Beispiele auf die von uns etablierte chemoselektive Acylierung von Aminodesoxynukleosiden unter Verwendung des Kenner Linkers erschien aussichtsreich. Folglich wurde die polymergebundene 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure (**178**) als geeignete Ausgangstruktur gewählt. Die Säure wurde wie im Kapitel 3 beschrieben an den Kenner Linker angeknüpft und anschließend in DMF mit einem zehnfachen Überschuss geeigneter Amine umgesetzt (Abb. 59). Die Harze weisen dabei die dunkelgelbe bis orange Farbe der resultierenden Nitroaniline vom Typ **179 a-f** auf.

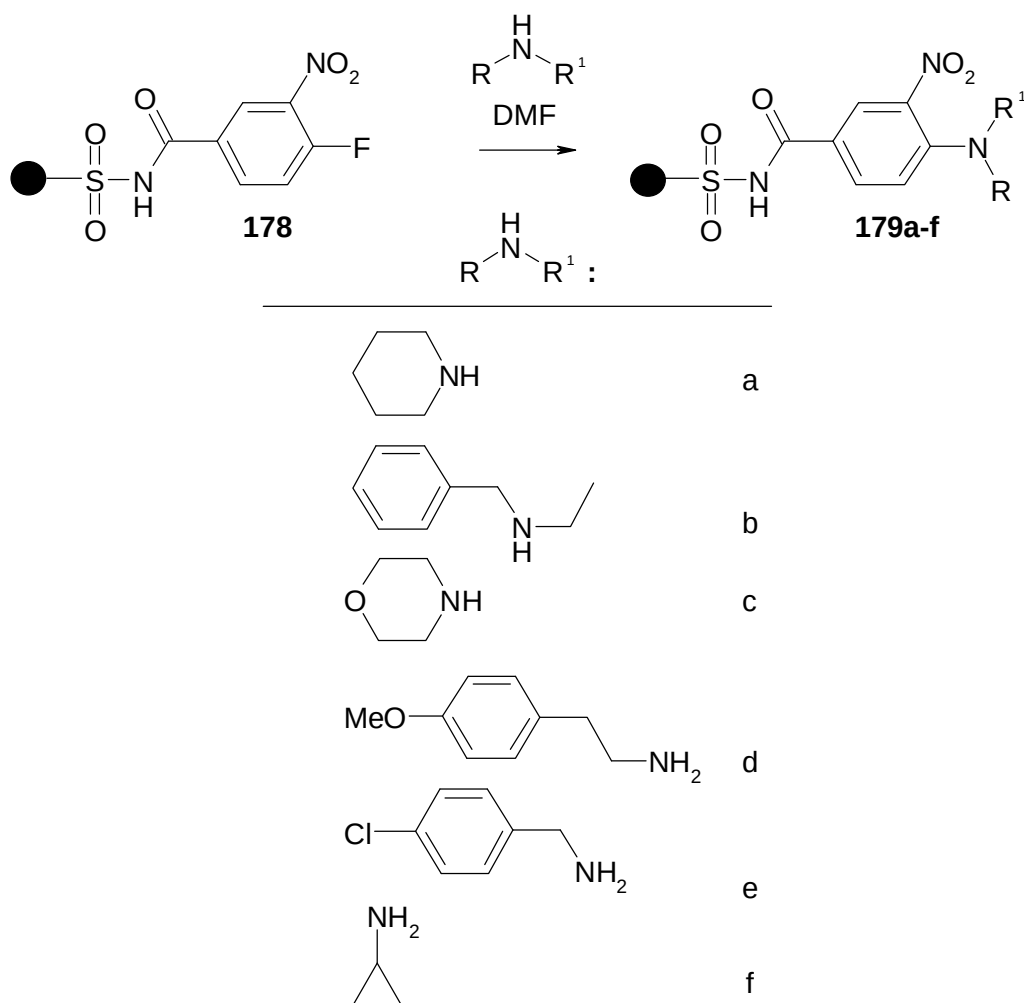


Abb. 59: Aminolyse des Fluoratoms des Fluornitrobenzoesäurederivats **178** mit diversen Aminen.

Die so gewonnenen substituierten Benzoessäurederivate wurden für die Synthese unterschiedlich substituierter Adenosine verwendet (siehe auch Kapitel 3 und 4).

9.2. Exemplarische Synthese eines substituierten Diaminobenzoessäure-Derivats

Die Nitrogruppe kann zur Gewinnung von Informationen über Bindungsverhältnisse und Affinitäten eingesetzt werden. Da allerdings zu befürchten ist, dass aromatische Nitroverbindungen neben der Verstoffwechslung zu Anilinen auch zu aromatischen Hydroxylaminen toxisiert werden, stellen aromatische Nitroverbindungen in der Regel keine idealen Arzneistoffkandidaten dar und sollten durch andere Substituenten ersetzt

werden. Daher wurden zwar die intermediär erhaltenen Nitroverbindungen auf ihre biologische Aktivität untersucht, gleichzeitig wurde aber angestrebt, nach Reduktion Aniline als weitere Testsubstanzen und Intermediate zu erhalten.

Dazu wurde die Nitrogruppe mit Zinnchlorid in DMF reduziert. Der Verlauf der Reaktion kann sehr leicht visuell verfolgt werden. Die Reduktion ist vollständig abgelaufen, wenn die Farbe des Harzes sich nach leicht gelblich bis weiß geändert hat. Die von Philips et al. beschriebene Verwendung von Natriumborhydrid und Kupferacetylacetonid-Komplex als Reduktionsmittel führte in unserem Labor nicht zum Erfolg. Dabei färbte sich das Harz dunkel und verlor die notwendige Quellfähigkeit.

Die Nitrogruppe des Harzes **179c** wurde ebenfalls wie oben beschrieben mit Zinnchlorid reduziert. Nach der Reduktion wurde die Substanz **180** mit einem zehnfachen Überschuss an Acetanhydrid weiter umgesetzt, um die entstandene Aminogruppe zu acylieren (Abb. 60).

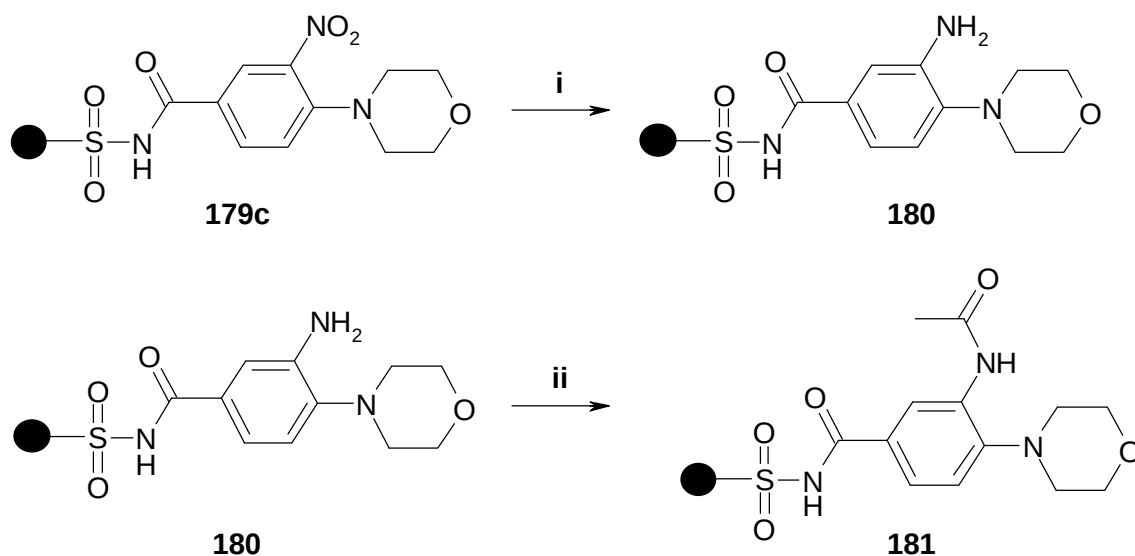


Abb. 60: Reduktion der Nitrogruppe zum Amin und Acylierung mit Acetanhydrid. i) SnCl₂/DMF (2M). ii) Acetanhydrid (10 Äq.) in DMF.

Das so gebildete Derivat **181** wurde durch Alkylierung aktiviert (s. **181a**) und mit *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) zum Derivat **182** umgesetzt (Abb. 61).

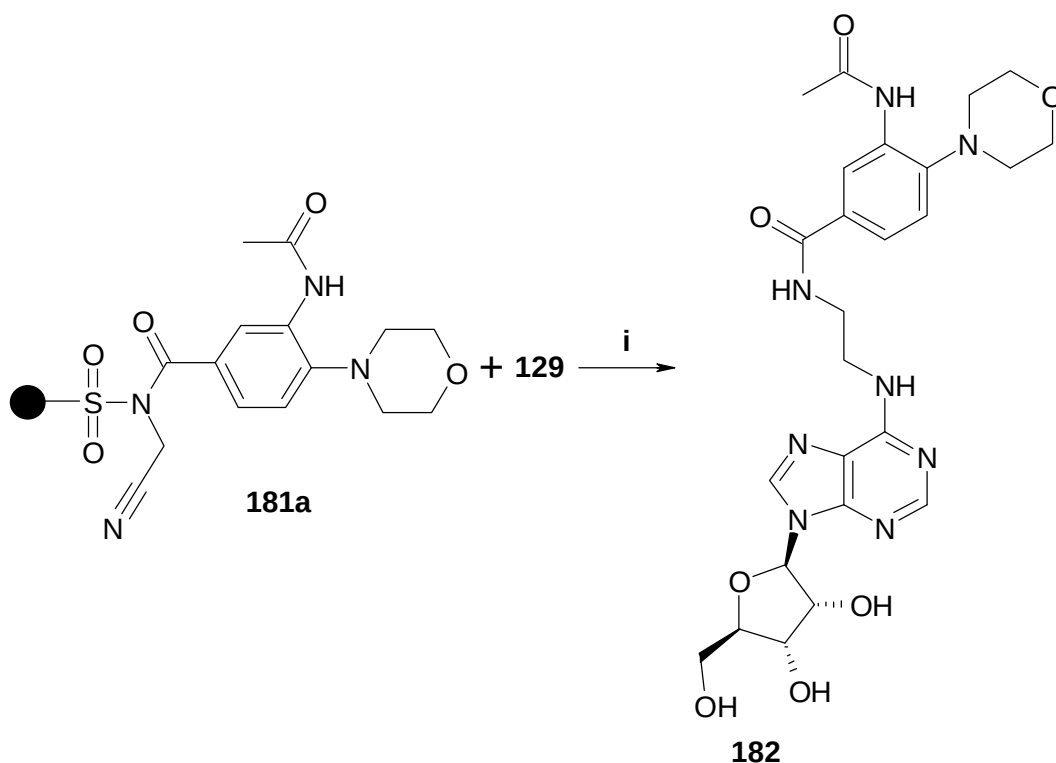


Abb. 61: Acylierung der Aminofunktion von **129** mit **181a** lieferte das Produkt **182**. i) NMP, 50 °C.

So ist es uns gelungen, eine Methode für die Synthese von neuen Acylierungsreagenzien an der Festphase exemplarisch auszuführen. Weitere Entwicklungsarbeit zur optimierten parallelen Gewinnung von Derivaten aus dieser Reihe ist erforderlich und wird in unserer Arbeitsgruppe geleistet werden müssen.

9.3. Exemplarische Synthese von substituierten

Benzimidazolincarbonsäure-Derivaten

Weiterhin wurden die polymergebundenen Säureäquivalente **179d** und **179f** für die Darstellung einiger Benzimidazolon-Derivate wie folgt behandelt (Abb. 62).

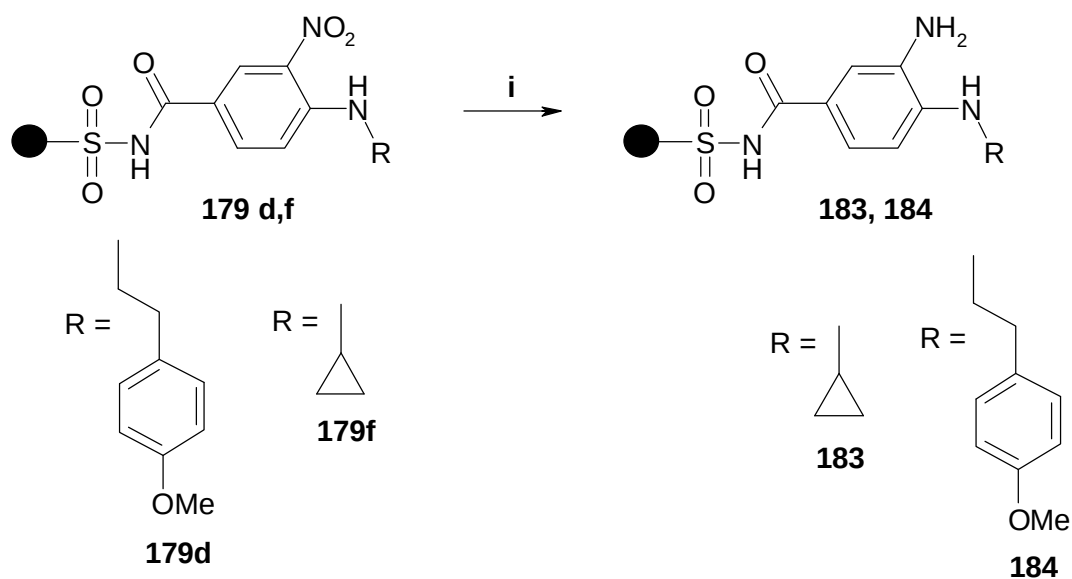


Abb. 62: Reduktion der Nitrogruppe von **179d** und **179f**. i) SnCl_2/DMF (2M).

Die Nitrogruppe wurde wie vorher beschrieben mit SnCl_2 reduziert. Die Harze **183** bzw. **184** wurden dann in THF oder CH_2Cl_2 zur Quellung gebracht und mit 10 Äquivalenten Carbonyldiimidazol (CDI) bzw. Phosgen und DIPEA oder Pyridin bei -20°C umgesetzt (Abb. 63).

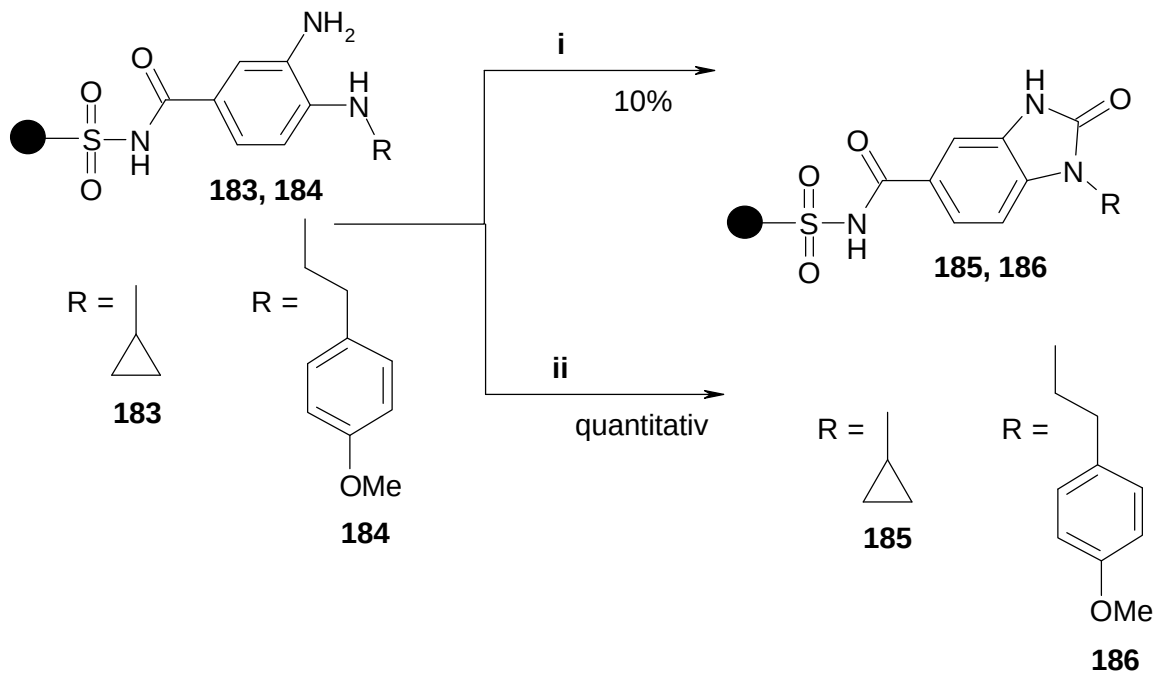


Abb. 63: Ringschluss mit Phosgen bzw. CDI. i) Phosgen in THF oder CH_2Cl_2 mit DIPEA oder Pyridin bei -20°C . ii) CDI in THF oder CH_2Cl_2 .

Anschließend wurden die Carbonsäurederivate **185** und **186** aktiviert und mit N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) bzw. N^6 -(2-Aminoethyl) adenosin (**129**) umgesetzt, um die Produkte **187** und **188** zu erhalten (Abb. 64, 65).

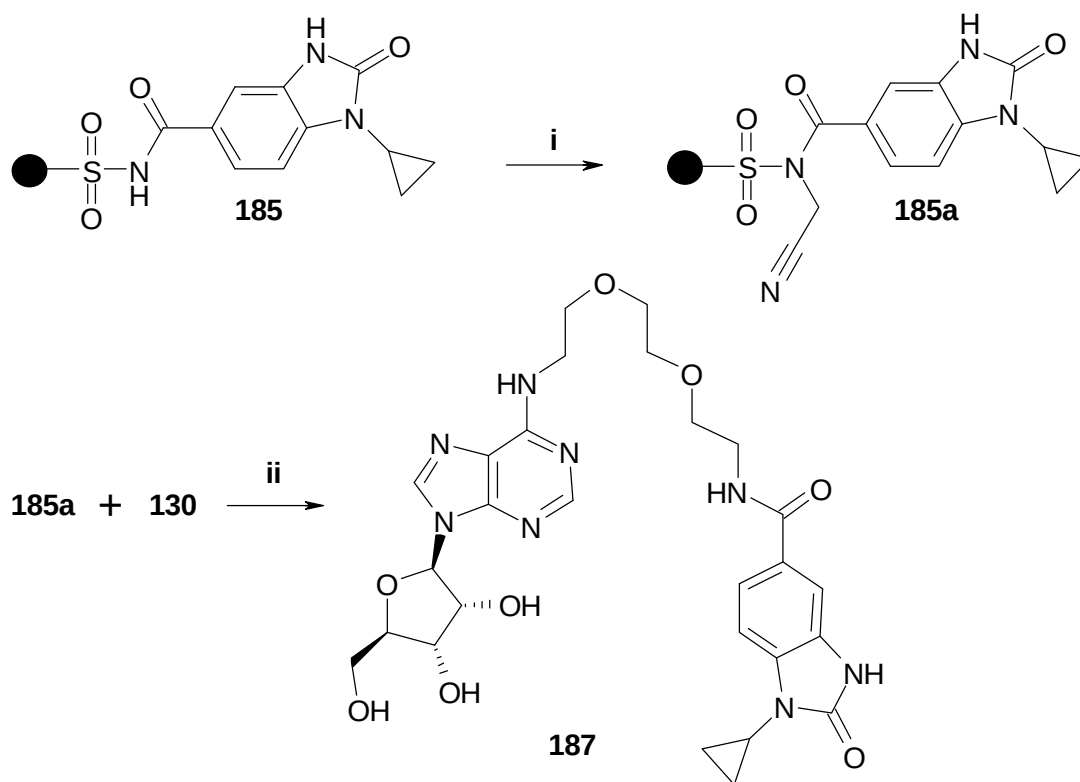


Abb. 64: Aktivierung von **185** mit Bromacetonitril zu **185a** und Acylierung von **130** zu **187**. i) Bromacetonitril, DIPEA in NMP. ii) NMP, 50 °C.

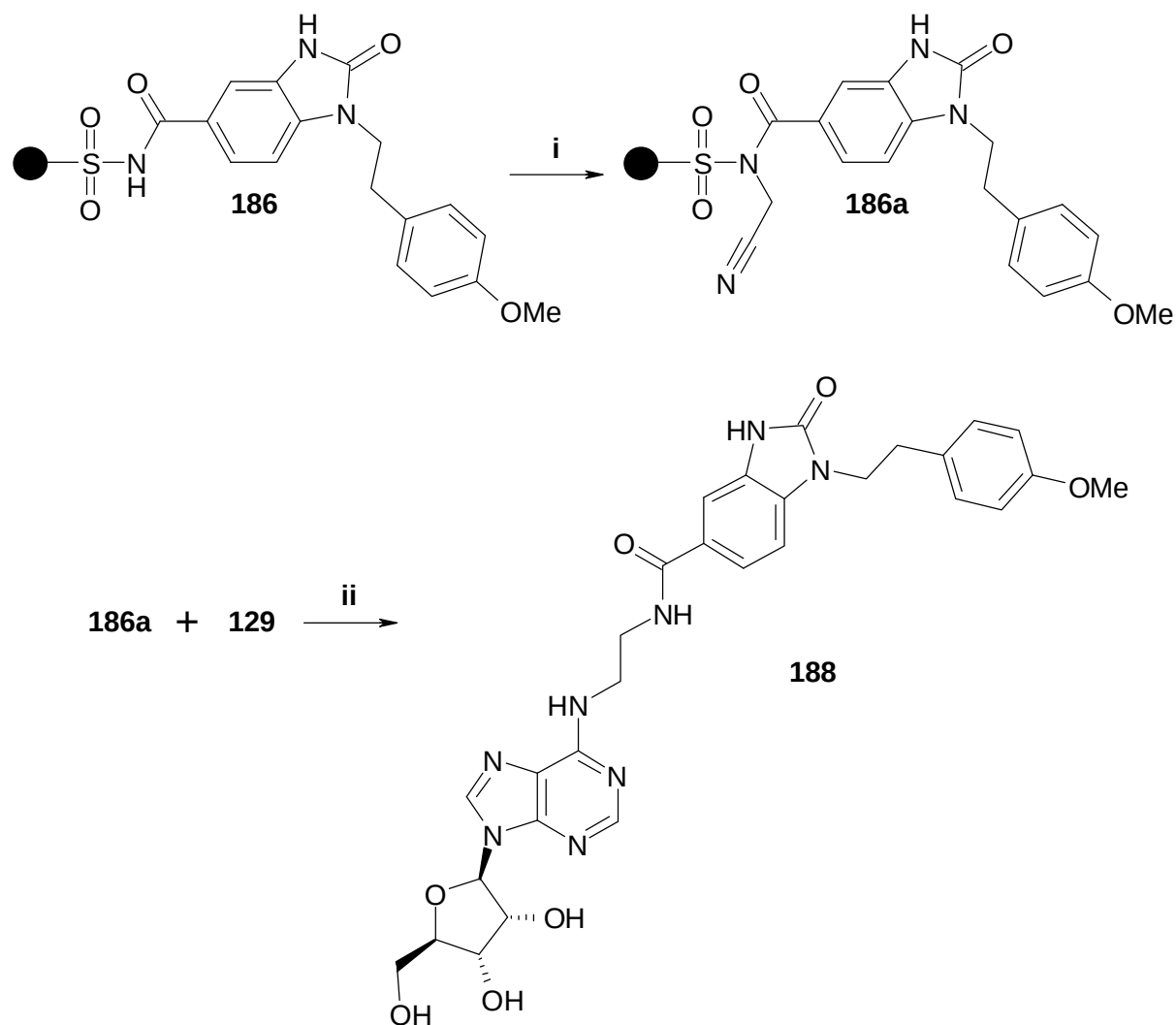


Abb. 65: Aktivierung von **186** mit Bromacetonitril zu **186a** und Acylierung von **129** zu **188**. i) Bromacetonitril, DIPEA in NMP. ii) NMP, 50 °C.

Anhand der Ausbeuten konnte die Effektivität der Reaktionen ermittelt werden. Demnach ist die Reaktion der polymergebundenen Carbonsäurederivaten **183** und **184** mit CDI quantitativ verlaufen, mit Phosgen hingegen nur zu weniger als 10%. Bei der Reaktion mit Phosgen entstanden zudem auch mehrere Nebenprodukte, die nicht identifiziert werden konnten. Überdies färbte sich das Harz grün und war nicht mehr quellfähig.

Die Harze **185a** und **186a** wurden zusätzlich mit 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) umgesetzt. Hier konnten die Substanzen **189** und **190** in guter Ausbeute isoliert werden (Abb. 66).

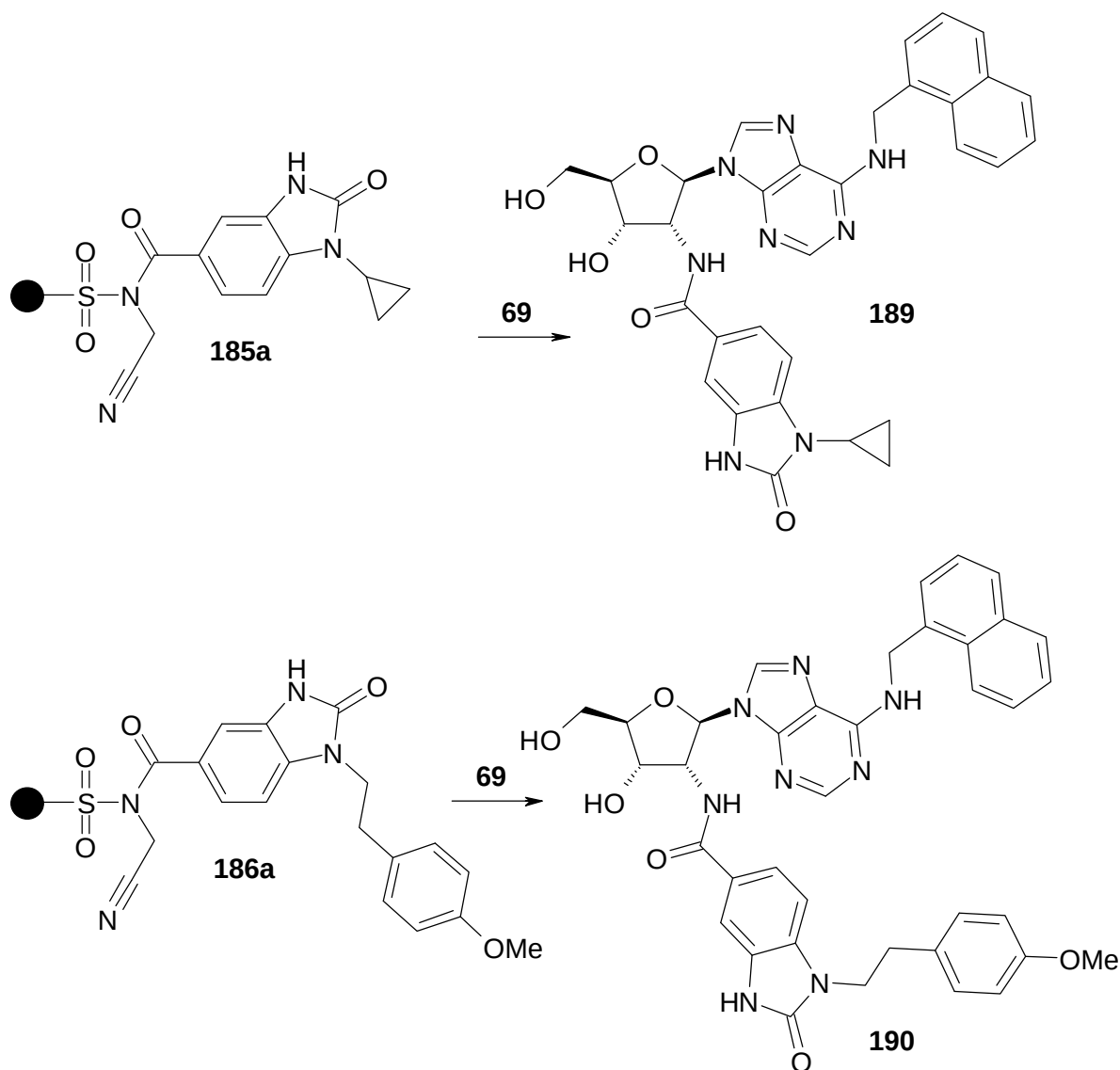


Abb. 66: Darstellung der Substanzen **189** und **190** über Acylierung der 2'-Aminogruppe der Substanz **69**.

9.4. Versuch zur Darstellung von Guanidin-Derivaten am polymeren Träger

Ferner sind in der Literatur Synthesen von Guanidinen am polymeren Träger beschrieben worden. Beispielsweise wird ein am Polymer dargestellter S-Alkylthioharnstoff oder Thioharnstoff mit einem Amin zu den gewünschten Strukturen umgesetzt. Josey et al.⁷³ synthetisierten so eine Reihe von substituierten Guanidinen (Abb. 67).

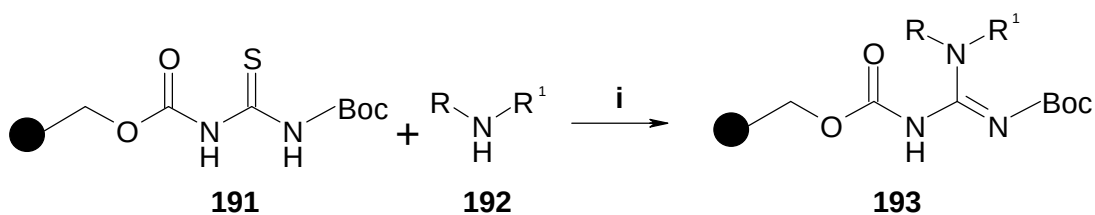


Abb. 67: Bildung eines Guanidins am polymeren Träger nach Josey et al. i) Et_3N , NMP.

Das entstandene Guanidin (193) wird anschließend mittels TFA/ CH_2Cl_2 von der Schutzgruppe befreit und zugleich abgespalten (Abb. 68).

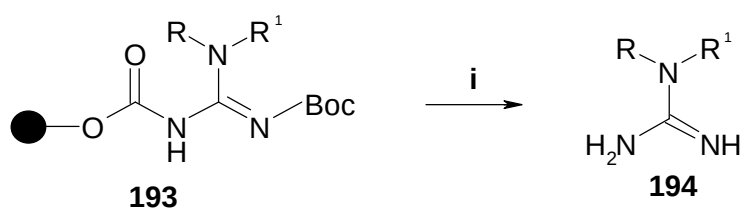


Abb. 68: Entfernung der Schutzgruppe unter gleichzeitiger Abspaltung des Zielmoleküls 194. i) TFA/ CH_2Cl_2 .

Kearney et al.⁷⁴ setzten einen *S*-Alkylthioharnstoff (195), der in drei Schritten am Polymer dargestellt wurde, mit Aminen um. So erhielten sie ebenfalls eine Vielzahl von Guanidinen (Abb. 69).

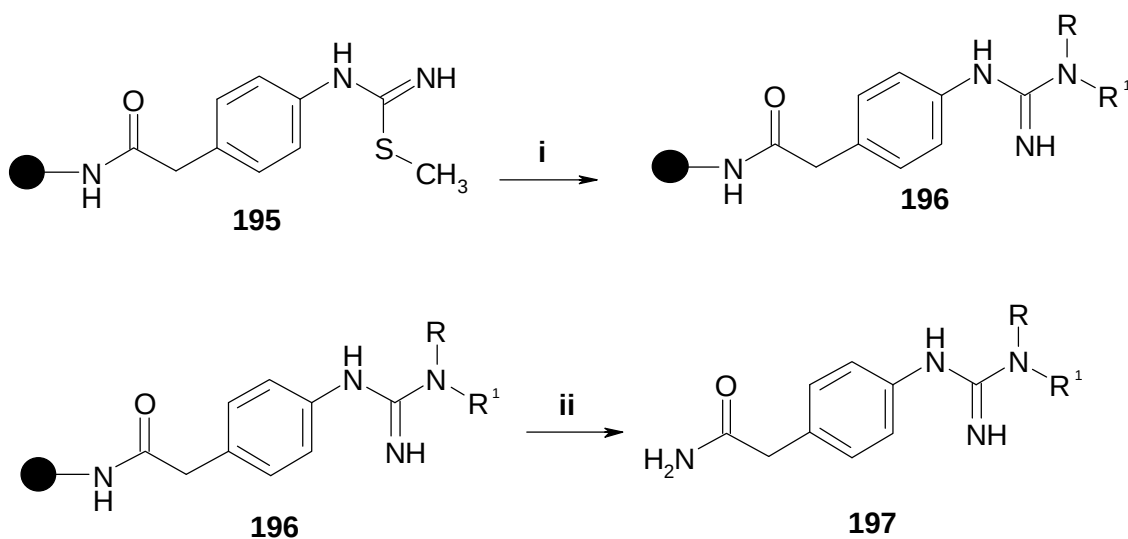


Abb. 69: Guanidin-Synthese am polymeren Träger nach Kearney et al. i) HNRR^1 , DMSO, 70 °C. ii) TFA/ H_2O (95/5).

Für die Übertragung dieser Synthese von Guanidinen auf den Kenner Linker haben wir uns für eine Modifikation in der Sequenz dieser Strategie entschieden. Die freie Aminogruppe einer am Polymer gebundenen Struktur sollte mit einem in Lösung befindlichen S-Alkylthioharnstoff umgesetzt werden.

Demzufolge wurde das polymergebundene *N*-Fmoc- β -alanin (**198**) wie in Kapitel 3 beschrieben synthetisiert. Die Schutzgruppe wurde mit Piperidin (20% in DMF) entfernt. Die so entstandene freie Aminogruppe von **199** könnte mit einem S-Alkylthioharnstoff zum Guanidin umgesetzt werden. So wurde dann **199** mit 2-Methylthio-2-imidazolin (**200**) in Gegenwart von drei Äquivalenten DIPEA als Hilfsbase umgesetzt. Als Lösungsmittel wurden in parallelen Ansätzen DMF, NMP, DMSO und THF verwendet (Abb. 70).

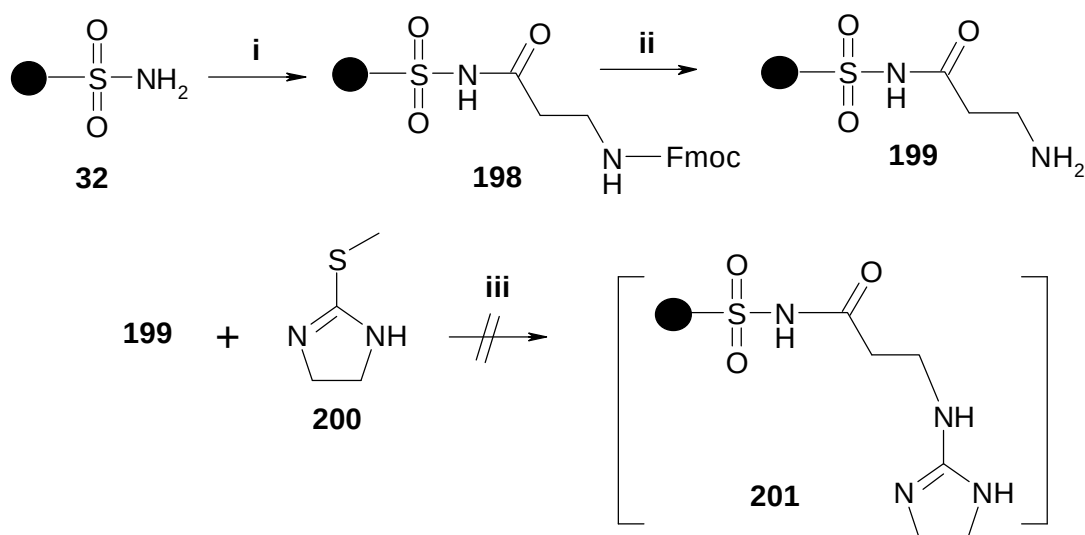


Abb. 70: i) *N*-Fmoc- β -alanin, DIC, DMAP, DIPEA. ii) Piperidin/DMF (20%). iii) DIPEA und DMF oder NMP oder THF oder DMSO.

Das Harz wurde anschließend mit Bromacetonitril aktiviert und mit *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) umgesetzt. Die Analyse des Produktes zeigte, dass die Synthese der Guanidin-Teilstruktur **201** am Polymer nicht erfolgreich abgelaufen war. Das Ergebnis der hochauflösenden Massenspektrometrie sprach für die Bildung eines Amids aus doppelt mit Bromacetonitril alkyliertem β -Alanin und dem *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**). Dieses Ergebnis wurde durch ¹H-NMR- und IR-Spektroskopie bestätigt. Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt zwei

Absorptionsbanden bei 2238 und 2246 cm^{-1} , die für Nitril-Funktionen typisch sind. Demnach ist die Umsetzung der Aminogruppe des β -Alanins mit *S*-Alkylthioharnstoff zu **201** unter den gewählten Bedingungen nicht zu erreichen. Die unverändert vorliegende primäre aliphatische Aminogruppe von **199** wird bei der Behandlung mit Bromacetonitril zur Aktivierung der Acylsulfamoylfunktion zwangsläufig alkyliert. Die anschließende Umsetzung der resultierenden aktivierten Carbonsäure **202** mit der Aminogruppe des Adenosinderivats **130** führte zu dem unten dargestellten unbeabsichtigt erhaltenen Produkt **203**. Ein Guanidin-Derivat **205** konnte nach dieser Methode nicht dargestellt werden (Abb. 71, 72).

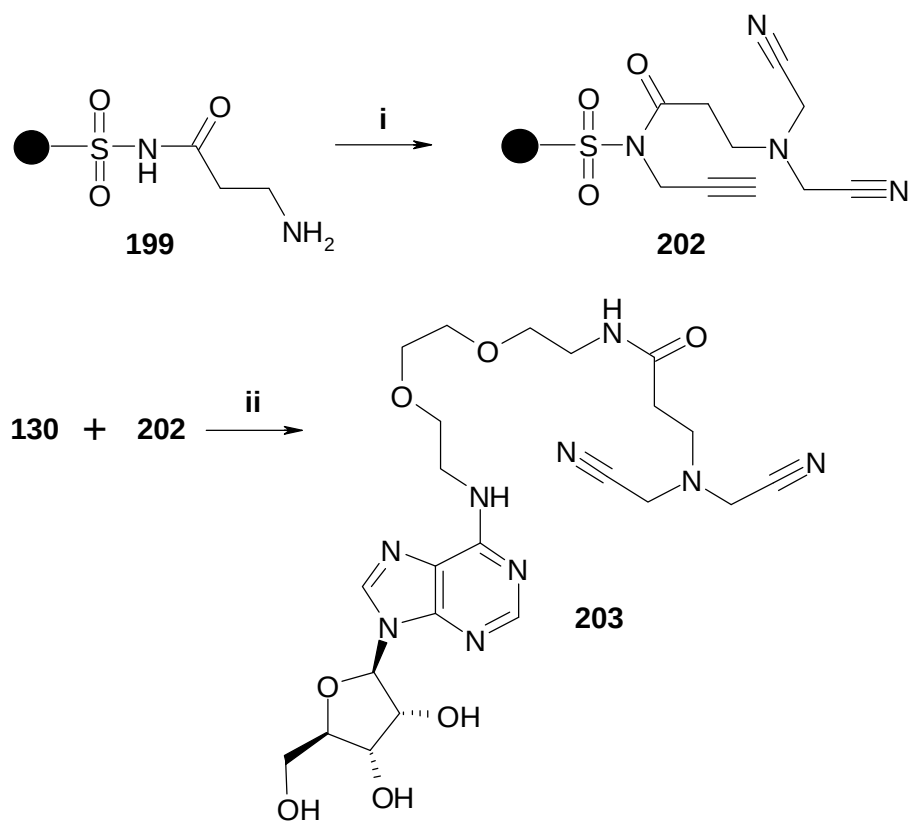


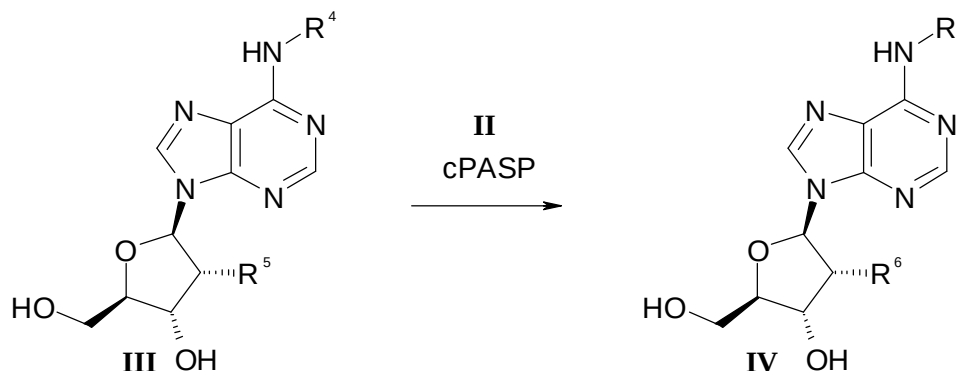
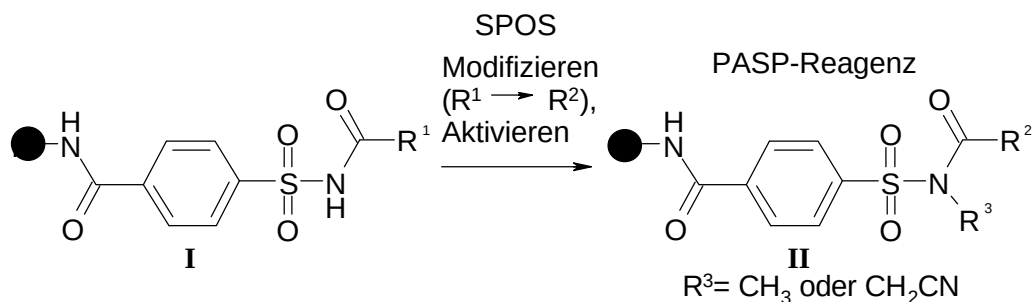
Abb. 71: Die simultane Alkylierung der Aminogruppe und der Sulfamoylfunktion von **199** mit Bromacetonitril und die daraus resultierende aktivierte Säure **202**, die das Amin **130** zur Verbindung **203** acyliert. i) Bromacetonitril, NMP, DIPEA. ii) NMP, THF, 50 °C.

Diese und andere Modifikationen von am Kenner Linker immobilisierten Carbonsäureäquivalenten bieten ein weites Feld für die Ausarbeitung präparativ nutzbarer, mit hoher Ausbeute verlaufender Synthesen. Das Spektrum der durch dieses Verfahren erreichbaren Diversität ist nur zu einem sehr kleinen Teil abgedeckt. Unsere Methode zur Polymerunterstützten Synthese von Amidbibliotheken sowie die Bereitstellung einer Bibliothek aus polymergebundenen Acylierungsreagenzien mit hoher struktureller Vielfalt stellt daher eine lohnende Aufgabe und Herausforderung für die weitere Bearbeitung durch unsere Gruppe dar.

10. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Einsatzgebiet einer neuen Polymerunterstützten Synthesemethode, der polymer-assisted solution phase (PASP) synthesis, für die schnelle und einfache Gewinnung von Amidbibliotheken durch parallele Modifikationen von Aminodesoxynukleosiden mit Hinblick auf Entdeckung neuer antitrypanosomal und anti-Malaria aktiver Verbindungen untersucht.

Ferner wurden 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und N^6 -(2-Aminoethyl)-adenosin (**129**) aber auch die bislang nicht bekannten Stoffe 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (**130**) als Grundbausteine für die PASP Synthese bereitgestellt. Dafür mussten Syntheserouten für die neuen Nukleosiderivate ausgearbeitet werden. Parallel dazu ist ein innovatives Modifikationsschema für optional mehrstufige Synthesen einiger Reihen von Acylierungsreagenzien **II** über solid phase organic synthesis (SPOS), die sogenannte Festphasensynthese, entwickelt worden. Die Verwendung des Kenner Safety-catch Linkers erlaubt den Einsatz eines breiten Spektrums von Reaktionsbedingungen und erschließt so den Zugang zu einer Vielzahl von Carbonsäurederivaten **II**, da dieser Linker stark basische oder saure Reaktionsbedingungen bis zur Aktivierung toleriert. Eine selektive Aktivierung am Ende der SPOS Sequenz, überführt die SPOS Produkte in Acylierungsreagenzien **II** mit interessanten Strukturen, die in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurden.



A $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{NH}_2$ (Verbindung **25**)

B $R^4 = \text{Naphthylmethyl}$, $R^5 = \text{NH}_2$
(**69**)

C $R^4 = 3,6\text{-Dioxa-8-aminooctyl}$, $R^5 = \text{OH}$
(**130**)

D $R^4 = 2\text{-Aminoethyl}$, $R^5 = \text{OH}$
(**129**)

A $R^4 = \text{H}$, $R^6 = \text{Carbonamidosubstituenten}$
(**35-64**)

B $R^4 = 1\text{-Naphthylmethyl}$, $R^6 =$
Carbonamido-Substituenten (**98-109a**)

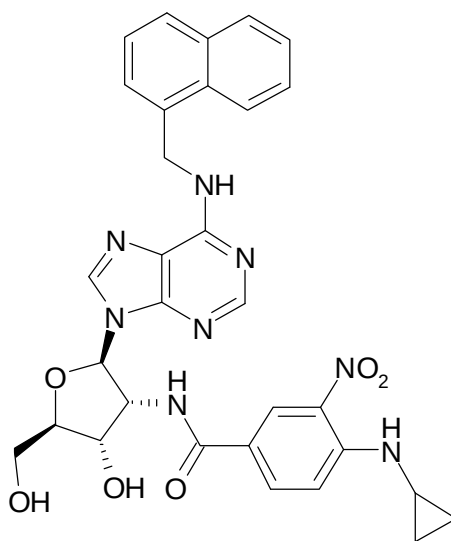
C $R^4 = 3,6\text{-Dioxa-8-amidooctyl}$, $R^6 = \text{OH}$
(**144-151**)

D $R^4 = 2\text{-Amidoethyl}$, $R^6 = \text{OH}$
(**133-143**)

Die erfolgreiche chemoselektive Übertragung der polymergebundenen Carbonsäureäquivalente **II** auf die multifunktionalen Nukleosidbausteine **III** liefert die entsprechenden Amidoderivate **IV** in Lösung. Diese Methode der Umwandlung von SPOS Produkten zu PASP Reagenzien, und deren anschließender Einsatz in der PASP Synthese, wurde von unserer Arbeitsgruppe als cPASP (convergent polymer-assisted solution phase) Synthese bezeichnet.

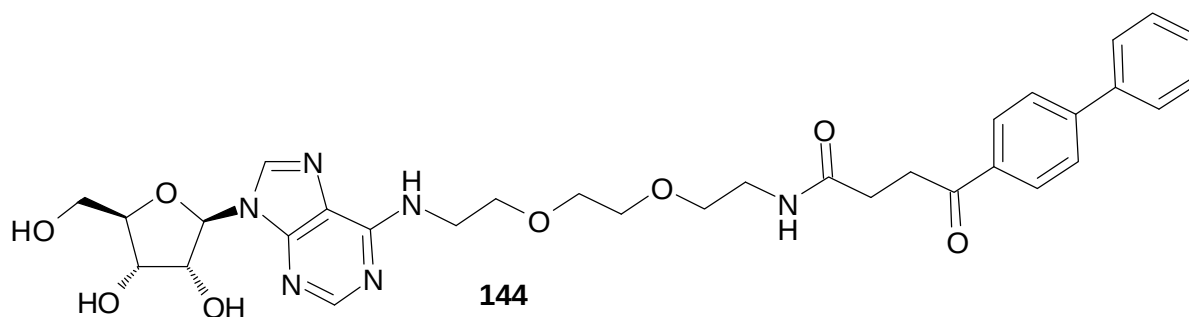
Eine Reihe der Verbindungen des Typs **IV B** zeigte deutliche inhibitorische Aktivität gegen *T. b. brucei* in vitro. Der IC_{50} -Wert der Substanz **104** aus dieser Serie beträgt $0,85 \mu\text{M}$. Damit ist Verbindung **104** der aktivste Vertreter einer rationell entwickelten und durch kombinatorische Methoden optimierten

Substanzenklasse selektiver und potenter Inhibitoren der glycosomalen Glyceral-3-phosphat-dehydrogenase (GAPDH).



104

Trotz deutlicher struktureller Diversität der meisten N^6 -substituierten Adenosinderivate einer weiteren Serie zeigten die meisten Vertreter eine moderate aber signifikante anti-Malaria-Aktivität mit IC_{50} -Werten zwischen 10 und 100 μ M. Die höchste Aktivität von 8 μ M wurde für das Biphenylderivat **144** gefunden, das ein auffällig hohen Abstand des Biphenylrings von 13 Atomen zum Adeninringsystem aufweist.



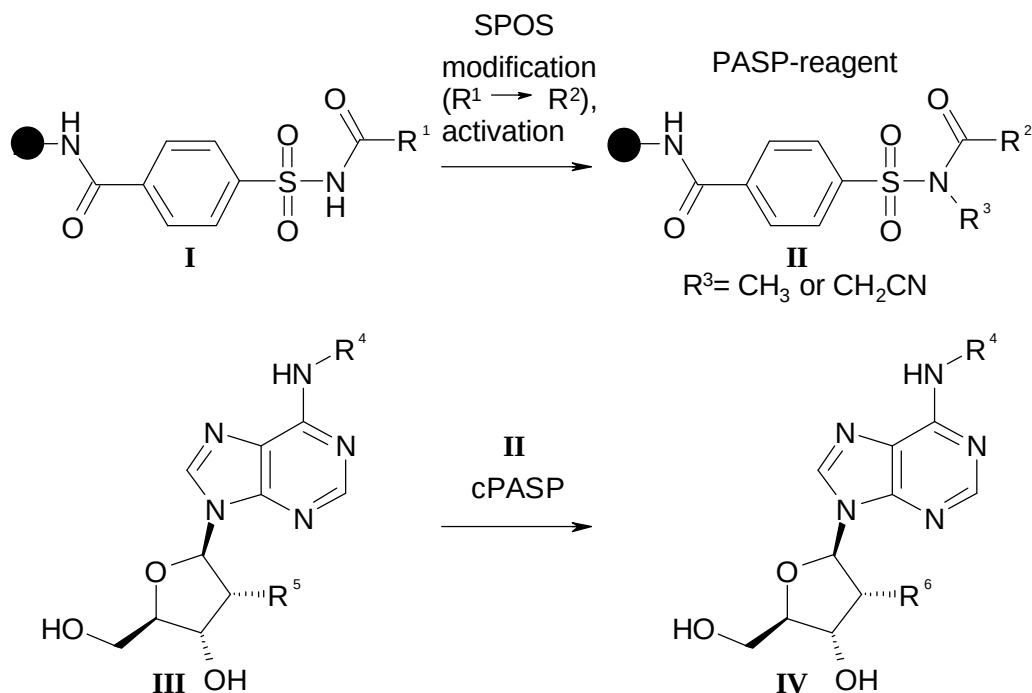
144

Mit der im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen effizienten und zuverlässigen Methode für die Darstellung von Amidodesoxynukleosiden haben wir unsere Zielsetzung erreicht: die einfache parallele Darstellung bioaktiver Verbindungen in hohen Ausbeuten ohne Schutzgruppenoperationen.

11. Summary

In the course of this project, the versatility of a new polymer-assisted solution phase (PASP) synthesis protocol for the rapid parallel modification of aminodeoxynucleosides to gain amide libraries for the identification of novel compounds with anti-trypanosomal and anti-malaria activity was studied.

In addition to 2'-amino-2'-deoxy adenosine (**25**) and N^6 -(2-aminoethyl)adenosine (**129**), hitherto not reported building blocks like 2'-amino-2'-deoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosine (**69**) and N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosine (**130**) were applied as scaffolds. Therefore, synthetic schemes for access of these nucleoside based templates had to be accomplished. At the same time, an innovative modification scheme for fast and optionally multi-step on-bead construction of arrays of polymer-supported acylation reagents **II** via solid phase organic synthesis (SPOS) was developed. Use of the Safety-catch linker invented by Kenner et al. for peptide synthesis made a broad range of carboxylic acid residues **II** accessible, because this linker tolerates strongly basic or acidic conditions prior to activation. Selective alkylation at the end of a SPOS sequence transformed the SPOS products into acylation reagents **II** with interesting properties that were exploited in the studies described.



A R⁴ = H, R⁵ = NH₂

(25)

B R⁴ = Naphthylmethyl, R⁵ = NH₂

(69)

C R⁴ = 3,6-Dioxa-8-aminooctyl, R⁵ = OH

(130)

D R⁴ = 2-Aminoethyl, R⁵ = OH

(129)

A R⁴ = H, R⁶ = Carbonamido substituents

(35-64)

B R⁴ = 1-Naphthylmethyl, R⁶ =

Carbonamido Substituents (98-109a)

C R⁴ = 3,6-Dioxa-8-amidooctyl, R⁶ = OH

(144-151)

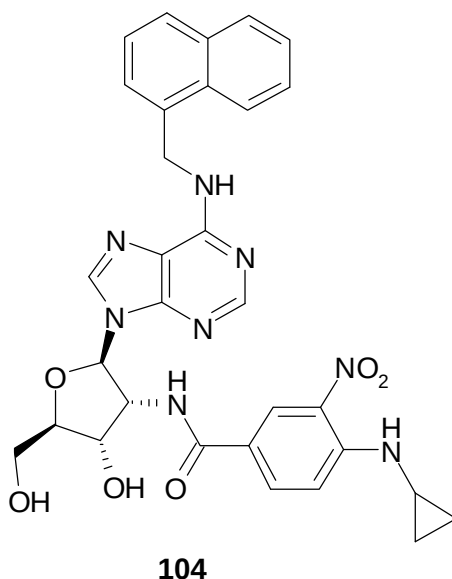
D R⁴ = 2-Amidoethyl, R⁶ = OH

(133-143)

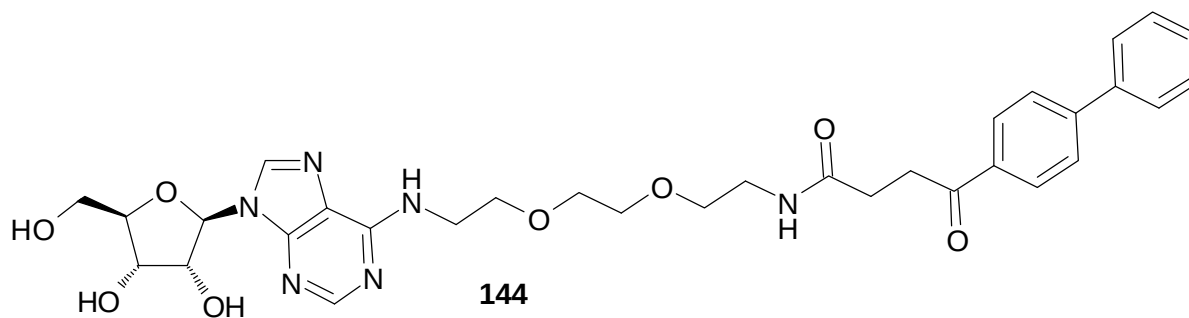
The successful chemoselective transfer of these polymer-supported carboxylic acid equivalents **II** to multi-functionalized nucleoside templates **III** furnished amido derivatives **IV** in solution. This methodology of transformation of SPOS products to PASP reagents and subsequent use as such was termed cPASP (convergent polymer-assisted solution phase) synthesis by our group.

One series of disubstituted adenosines of type **IV B** obtained by this approach showed marked inhibitory activity against *Trypanosoma brucei brucei* in vitro. The IC₅₀ of the apparently most active compound **104** of 0.85 μM was confirmed in repeated experiments. Compound **104** optimized by combinatorial methods represents the most active member of a class of rationally designed

potent and selective adenosine derived inhibitors of glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase, to date.



Despite of considerable structural diversity most of the N^6 -substituted adenosine derivatives of another series displayed moderate but significant anti-malarial activity with IC_{50} values in the range between 10 and 100 μ M. The highest activity of 8 μ M was obtained for the biphenyl derivative **144** with a 13-atom spacer distance to the adenine ring system.



We reached our synthetic goals in that the method reported lead to the simple and high yielding parallel conversion of unprotected amino sugars to bioactive target compounds. The procedure was shown to be reliable and efficient.

12. Experimenteller Teil

12.1. Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

IR-Spektren

Perkin Elmer 1600 Series FTIR

Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Bruker DRX 500 (500 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Ermittlung der Protonenverhältnisse aus den Integralhöhen der Integration

Nachweis von NH- / OH-Protonen durch Austausch mit D₂O

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sep = Septett, m = Multiplett

Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze.

^{13}C -NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz)

Bruker DRX 500 (125.8 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Es wurden breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen

Massenspektrum

Finnigan MAT 311A Instrument mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix.

Elementaranalyse

C, H, N: Heraeus CHN-O-Rapid

Cl: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Diphenylcarbazon nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“

S: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Sulfonazo III nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und anschließender Oxidation mit H_2O_2

Dünnschichtchromatographie (DC)

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV₂₅₄, Firma Macherey-Nagel, Düren

Schichtdicke 0,25 mm

Säulenchromatographie (SC)

Kieselgel ICN Silica 100 - 200, aktiv 60 Å

Ionenaustauscher Dowex[®] 1× 2-200 ion-exchange resin Dowex 1-chloride, strongly basic anion, 2% cross-linking, 100-200 mesh.

Mitteldruck flüssig Chromatographie (MPLC)

Chromatographische Reinigung mit MPLC wurde unter Verwendung einer Büchi 681 Pumpe (Flussrate 10 mL, MeOH/H₂O 30:70, 40:60, 50:50 bzw. 70:30), und eines UV-Detektors (254 nm) mit Merck 310-25 Lobar-LiChroprep[®]-RP-18 Säulen durchgeführt.

Trocknen von Lösungsmitteln

THF wurde nach einer Standardmethode mit Natrium und Benzophenon getrocknet und frisch destilliert.

12.2.Synthese/Analytische Daten

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kopplung des Kenner Safety-catch Linkers an Aminomethyl-Polystyrol Harz (s. Harz 32)

100.0 g (146 mmol) Aminomethyl-Polystyrol Harz der Firma Novabiochem (Aminomethylated Polystyrene resin VHL 200-400 mesh, 1.46 mmole/g) werden in 900 mL trockenem THF suspendiert (4 Liter Rundkolben) und bei Raumtemp. 5 Stunden geschüttelt. Anschließend wird der Suspension 287 mg Bromphenolblau als Indikator zugesetzt, worauf die Farbe der Suspension bzw. des Harzes blau wird.

In einem anderen Gefäß werden 58,750 g (292 mmol) 4-Sulfamoylbenzoesäure und 39,450 g (292 mmol) 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HOBt) in 1000 mL trockenem THF gelöst (Ultraschall/Wärme). Zu dieser Lösung wird 45,2 mL (292 mmol) Diisopropylcarbodiimid (DIC) gegeben und bei Raumtemp. 10 Stunden geschüttelt (oder gerührt). Zuletzt wird die Lösung zu der Harzsuspension gegeben und bei Raumtemp. weitere 2 Tage geschüttelt bis die Farbe des Indikators über grün nach gelb umschlägt.

Das Harz 32 wird über einer Fritte mit DMF (3 mal), DCM (3 mal) und MeOH (3 mal) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kopplung der Carbonsäuren an die Sulfamoylfunktion des Kenner Safety-catch Linkers **33**

2 g (2,5 mmol) Harz **32** wird in 25 mL THF (DMF oder DCM), das 580 μ L DIPEA und 15 mg DMAP enthält, suspendiert und 5 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

In einem anderen Gefäß werden 10 mmol der Carbonsäure in wenig THF (DMF oder DCM) gelöst. Zu dieser Lösung werden 780 μ L (5 mmol) DIC gegeben und bei Raumtemperatur 5 Stunden geschüttelt bis *N,N*-Diisopropylharnstoff ausfällt (nicht in DMF). Anschließend wird die Lösung zu der Harzsuspension gegeben und mindestens 10 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

Das Harz wird über einer Fritte mit DMF (3 mal), DCM (3 mal) und MeOH (3 mal) gewaschen und im Teivakuum getrocknet.

AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aktivierung der Acylsulfamoylfunktion der Polymer-gebundenen Carbonsäuren **34**

- (I) 200 mg (0,2 mmol) Harz **33** wird in 4 mL NMP suspendiert. Zu dieser Suspension werden 170 μ L DIPEA und 315 μ L Bromacetonitril gegeben und mindestens 10 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Zum Schluss wird das Harz über einer Fritte mit DMSO (5 mal) und THF (3 mal) gewaschen.
- (II) 200 mg (0,2 mmol) Harz **33** wird in 4 mL THF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 1 mL einer 2.0 M Lösung von Trimethylsilyldiazomethan gegeben. Der Ansatz wird dann 2 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit THF (3 mal), MeOH (1mal), und THF (3 mal) gewaschen und sofort für die nächste Reaktion verwendet.

AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Polymerunterstützten Synthese von Amiden **35-64, 98-109, 133-143, und 144-151** mit den am Kenner Safety-catch Linker gebundenen aktivierten Carbonsäuren [s. AAV 3(I) und AAV 3(II)].

200 mg (0,2 mmol) Harz **34** wird in 4 mL THF (DMF oder NMP) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 0.02 mmol des betreffenden Amins, gelöst in THF (DMF oder NMP), gegeben und bei 55 °C geschüttelt. Der Verlauf der Reaktion wird Dünnschichtchromatographisch verfolgt. Anschließend wird die Flüssigkeit mittels einer Fritte vom Harz abgetrennt. Das Harz wird mit THF (5 mal je 3 mL) gewaschen. Das gesamte Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels MPLC gereinigt.

AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Polymer gebundenen 4-Amino-3-nitro-benzoesäurederivaten vom Typ **110a-f** und **179a-f**

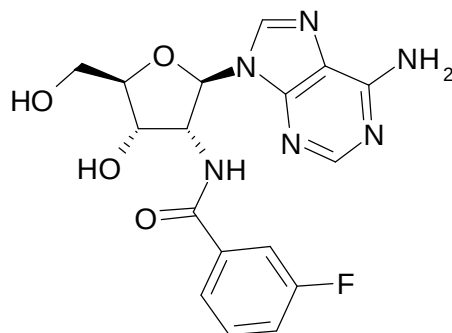
2 g (2 mmol) Harz **110** bzw. **179** werden in 30 mL DMF suspendiert. Zu dieser Suspension wird 20 mmol des betreffenden Amin gegeben und mindestens 10 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Farbe des Harzes ändert sich von farblos bzw. weiß nach intensivgelb bis orange. Anschließend wird das Harz mit DMF (5 mal) und THF (5 mal) gewaschen und im Teilvakuum getrocknet.

AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von N^6 -Substituierten Adenosinen **128-132**, **111**, und **112** ausgehend von 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**)

6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) (10 mmol) werden in 40 mL 1-Propanol mit 12 mmol des betreffenden Amins und 10 mmol DIPEA bei 60 °C mindestens 10 Stunden erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt und der Rückstand aus MeOH kristallisiert. Die Substanzen **129** und **130** wurden zusätzlich ionenaustauschchromatographisch gereinigt. Dowex[®] 2 x OH (4,5 x 15 cm, MeOH/H₂O 50:50)

AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der aromatischen Nitrogruppe am Polymer (Bsp.: **180**, **183** und **184**).

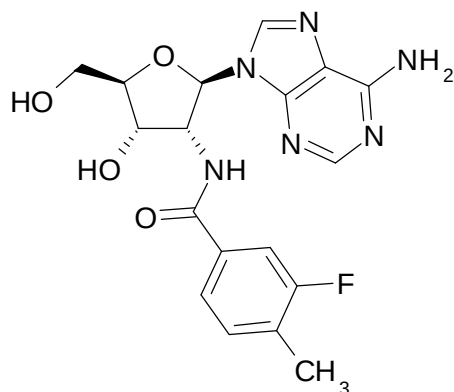
2 g (2 mmol) des betreffenden Harzes mit der aromatischen Nitrogruppe wird in 50 mL 2M SnCl₂ in DMF zwischen 10 und 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wird das Harz mit DMF (5 mal) und THF (5 mal) gewaschen und in Vakuum getrocknet (**Cave**: kühl lagern).

2'-Desoxy-2'-(3-fluorbenzamido)adenosin (35)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=98%. Ausbeute: 95%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.41 (s, 1H, 8H), 8.18 (s, 2 H, 2H), 7.81 (d, 1H, Aromat, *J*= 7.81 Hz), 7.69 (d, 1H, Aromat, *J*= 9.67 Hz), 7.64-7.56 (m, 1H, Aromat), 7.53-7.44 (m, 1H, Aromat), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 6.19 (d, 1H, 1'H, *J*= 3.06 Hz), 5.63-5.55 (m, 1H, 5'OH), 5.54-5.49 (m, 1H, 3'OH), 5.25-5.15 (m, 1H, 2'H), 4.30-4.23 (m, 1H, 3'H), 3.66-3.56 (m, 3H, 4'H, 5'H)

HRFAB-MS Ber. 389.1373
[M+H]⁺ Gef. 389.1371.

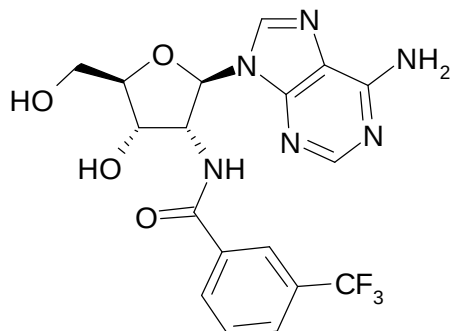
2'-Desoxy-2'-(3-fluor-4-methylbenzamido)adenosin (36)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=93%. Ausbeute: 90%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.40 (s, 1H, 8H), 8.17 (s, 1H, 2H), 7.69 (d, 1H, Aromat, *J*= 6.20 Hz), 7.62 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.65 Hz), 7.46 (t, 1H, Aromat, *J*= 8.65 Hz), 7.36 (bs, 2H, NH₂), 6.17 (d, 1H, 1'H, *J*= 3.05 Hz), 5.58-5.53 (m, 1H, 5'OH), 5.51-5.45 (m, 1H, 3'OH), 5.17 (t, 1H, 2'H, *J*= 5.59 Hz), 4.27-4.21 (m, 1H, 3'H), 3.63-3.55 (m, 3H, 4'H, 5'H), 2.32 (s, 3H, Methyl)

HRFAB-MS Ber. 403.1530

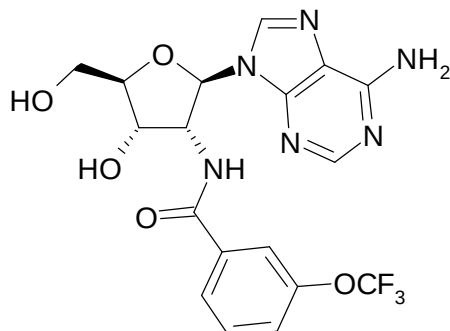
[M+H]⁺ Gef. 403.1511

2'-Desoxy-2'-(4-trifluormethylbenzamido)adenosin (37)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=98%. Ausbeute: 95%.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.41 (s, 1H, 8H), 8.25 (d, 1H, Aromat, *J*= 7.62 Hz), 8.18 (s, 2 H, 2H, Aromat überlappt), 8.03 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.14 Hz), 7.81 (dd, 1H, Aromat, *J*= 8.14, *J*= 7.63 Hz), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 6.20 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.54 Hz), 5.64-5.57 (m, 1H, 5'OH), 5.55-5.49 (m, 1H, 3'OH), 5.25-5.17 (m, 1H, 2'H), 4.33-4.25 (m, 1H, 3'H), 3.69-3.55 (m, 3H, 4'H, 5'H)

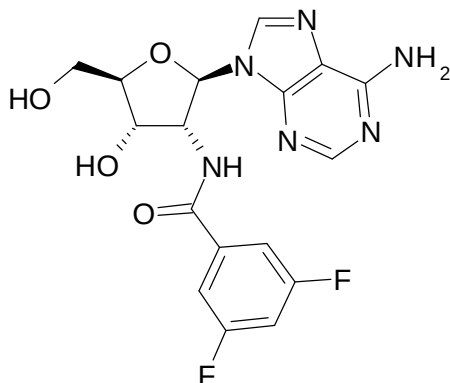
HRFAB-MS Ber. 439.1341
[M+H]⁺ Gef. 439.1363

2'-Desoxy-2'-(3-trifluormethoxybenzamido)adenosin (38)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=89%. Ausbeute: 92%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.69 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.65 Hz), 8.27 (s, 1H, 8H), 8.14 (s, 1H, 2H), 7.88 (d, 1H, Aromat, *J*= 7.63 Hz), 7.79 (s, 1H, Aromat), 7.65-7.49 (m, 2H, Aromat), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 6.25 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.65 Hz), 5.68-5.46 (bs und m, 2H, 5'OH, 3'OH, überlappt), 5.38-5.28 (m, 1H, 2'H), 4.38-4.33 (m, 1H, 3'H), 4.14-4.08 (m, 1H, 4'H), 3.77-3.58 (m, 2H, 5'H₂)

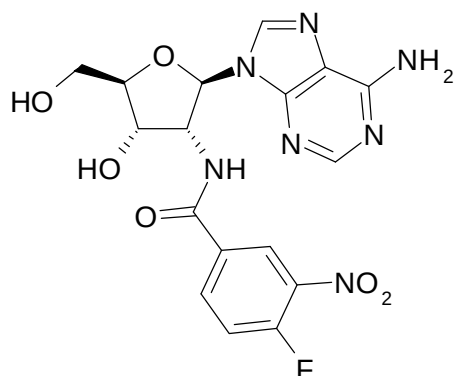
HRFAB-MS Ber. 455.1291
[M+H]⁺ Gef. 455.1286

2'-Desoxy-2'-(3,5-difluorbenzamido)adenosin (39)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=93 %. Ausbeute: 90%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.40 (s, 1H, 8H), 8.18 (s, 1H, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H, Aromat), 7.36 (bs, 2H, NH₂), 6.18 (d, 1H, 1'H, *J*= 3.1 Hz), 5.64-5.59 (m, 1H, 5'OH), 5.55-5.49 (m, 1H, 3'OH), 5.21-5.16 (m, 1H, 2'H), 4.30-4.24 (m, 1H, 3'H), 3.63-3.54 (m, 3H, 4'H, 5'H₂)

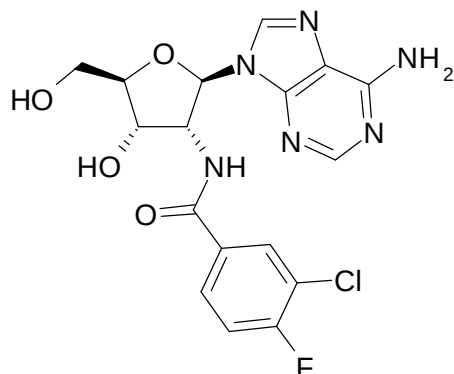
HRFAB-MS Ber. 407.1279
[M+H]⁺ Gef. 407.1286

2'-Desoxy-2'-(4-fluor-3-nitrobenzamido)adenosin (40)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=86 %. Ausbeute: 89 %.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.59-8.55 (m, 1H, Aromat), 8.40 (s, 1H, 8H), 8.18 (s, 1H, 2H), 7.95 (s, 1H, Aromat), 7.39-7.35 (m, 3H, NH₂, Aromat), 6.20 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.54 Hz), 5.64-5.60 (m, 1H, 5'OH), 5.58-5.54 (m, 1H, 3'OH), 5.22-5.17 (m, 1H, 2'H), 4.32-4.27 (m, 1H, 3'H), 3.63-3.57 (m, 3H, 4'H, 5'H)

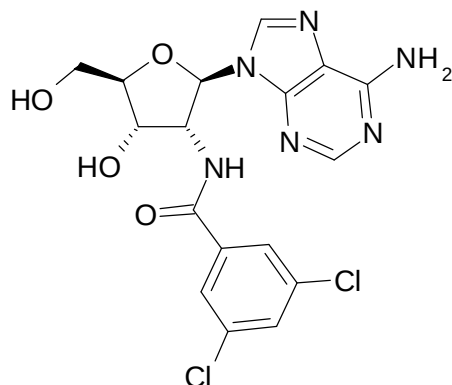
HRFAB-MS Ber. 434.1146
[M+H]⁺ Gef. 434.1150

2'-(3-Chlor-4-fluorbenzamido)-2'-desoxyadenosin (41)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=91 %. Ausbeute: 89%.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.26 (s, 1H, 8H), 8.14 (s, 1H, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H, Aromat), 7.87-7.80 (m, 1H, Aromat), 7.56-7.44 (m, 1H, Aromat), 7.36 (bs, 2H, NH₂), 6.20 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.7 Hz), 5.73 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.1 Hz), 5.68-5.61 (m, 1H, 3'OH), 5.38-5.24 (m, 1H, 2'H), 4.37-4.31 (m, 1H, 3'H), 4.12-4.04 (m, 1H, 4'H), 3.78-3.54 (m, 2H, 5'H)

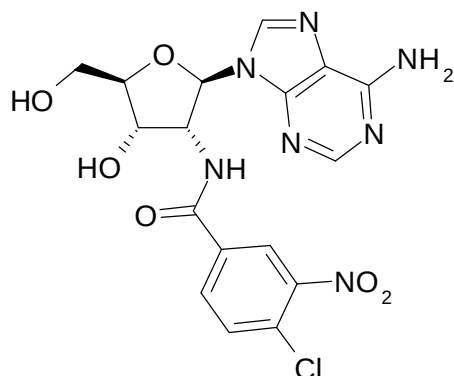
HRFAB-MS Ber. 423.0906
[M+H]⁺ Gef. 423.0901

2'-(3,5-Dichlorbenzamido)-2'-desoxyadenosin (42)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=96%. Ausbeute: 91%.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.40 (s, 1H, 8H), 8.18 (s, 1H, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H, Aromat), 7.91-7.87 (m, 2H, Aromat), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 6.18 (d, 1H, 1'H, *J*= 3.05 Hz), 5.63-5.57 (m, 1H, 5'OH), 5.55-5.49 (m, 1H, 3'OH), 5.25-5.17 (m, 1H, 2'H), 4.31-4.25 (m, 1H, 3'H), 3.64-3.56 (m, 3H, 4'H, 5'H₂)

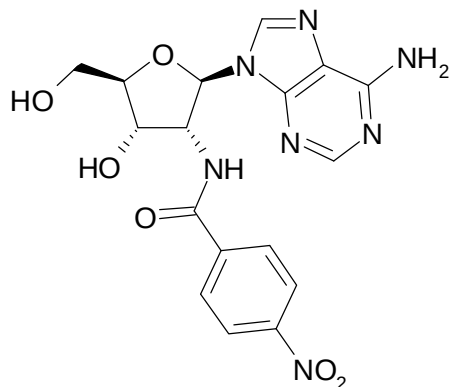
HRFAB-MS Ber. 439.0688
[M+H]⁺ Gef. 439.0695

2'-(4-Chlor-3-nitrobenzamido)-2'-desoxyadenosin (43)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=90 %. Ausbeute: 88%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.55-8.50 (m, 1H, Aromat), 8.41 (s, 1H, 8H), 8.23-8.19 (m, 1H, Aromat), 8.18 (s, 1H, 2H), 7.96 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.64 Hz), 7.38 (bs, 2H, NH₂), 6.20 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.55 Hz), 5.67-5.60 (m, 1H, 5'OH), 5.59-5.50 (m, 1H, 3'OH), 5.24-5.19 (m, 1H, 2'H), 4.33-4.26 (m, 1H, 3'H), 3.69-3.55 (m, 3H, 4'H, 5'H₂)

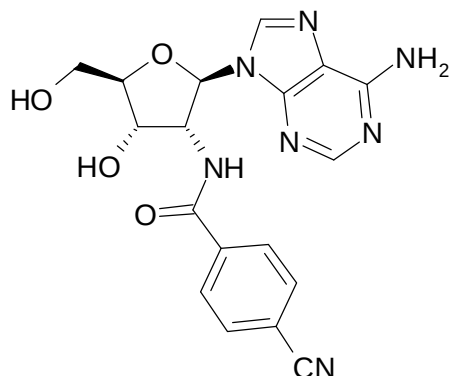
HRFAB-MS Ber. 450.0929
[M+H]⁺ Gef. 450.0933

2'-Desoxy-2'-(4-nitrobenzamido)adenosin (44)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. Reinheit=88%. Ausbeute: 95%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.41 (s, 1H, 8H), 8.38-8.35 (m, 2 H, Aromat), 8.20-8.16 (m, 3H, 2H, Aromat), 7.35 (bs, 2H, NH₂), 6.21 (d, 1H, 1'H, *J*= 3.06 Hz), 5.67-5.61 (m, 1H, 5'OH), 5.58-5.52 (m, 1H, 3'OH), 5.22-5.19 (m, 1H, 2'H), 4.31-4.28 (m, 1H, 3'H), 3.65-3.58 (m, 3H, 4'H, 5'H₂)

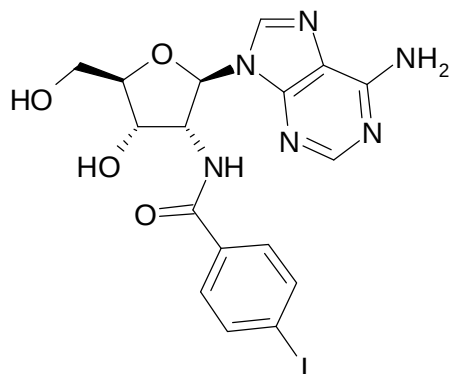
HRFAB-MS Ber. 416.1318
[M+H]⁺ Gef. 416.1360

2'-(4-Cyanobenzamido)-2'-desoxy-adenosin (45)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=85%. Ausbeute: 89%.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.40 (s, 1H, 8H), 8.18 (s, 1H, 2H), 8.14-7.99 (m, 5H, 2'NH, Aromat), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 6.19 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.54 Hz), 5.65-5.59 (m, 1H, 5'OH), 5.56-5.48 (m, 1H, 3'OH), 5.22-5.16 (m, 1H, 2'H), 4.29-4.25 (m, 1H, 3'H), 3.65-3.57 (m, 3H, 4'H, 5'H)

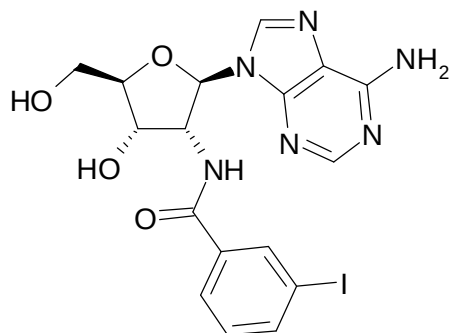
HRFAB-MS Ber. 396.1420
[M+H]⁺ Gef. 396.1418

2'-Desoxy-2'-(4-iodbenzamido)adenosin (46)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=98%. Ausbeute: 89%.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.39 (s, 1H, 8H), 8.17 (s, 1H, 2H), 7.97-7.89 (m, 2H, Aromat), 7.73-7.67 (m, 2H, Aromat), 7.36 (bs, 2H, NH₂), 6.17 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.55 Hz), 5.57-5.52 (m, 1H, 5'OH), 5.50-5.46 (m, 1H, 3'OH), 5.21-5.16 (m, 1H, 2'H), 4.26-4.20 (m, 1H, 3'H), 3.65-3.54 (m, 3H, 4'H, 5'H)

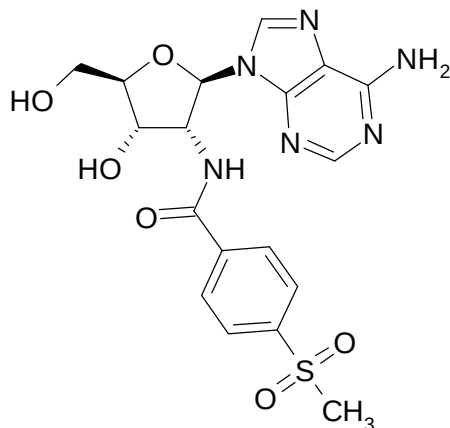
HRFAB-MS Ber. 497.0434
[M+H]⁺ Gef. 497.0416

2'-Desoxy-2'-(3-iodobenzamido)adenosin (47)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=90%. Ausbeute: 98%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.40 (s, 1H, 8H), 8.25-8.22 (m, 1H, Aromat), 8.18 (s, 1H, 2H), 8.00 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.1 Hz), 7.96 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.13 Hz), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 7.35-7.32 (m, 2H, Aromat), 6.16 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.54 Hz), 5.59-5.54 (m, 1H, 5'OH), 5.51-5.44 (m, 1H, 3'OH), 5.21-5.16 (m, 1H, 2'H), 4.29-4.22 (m, 1H, 3'H), 3.62-3.55 (m, 3H, 4'H, 5'H₂),

HRFAB-MS Ber. 497.0434
[M+H]⁺ Gef. 497.0443

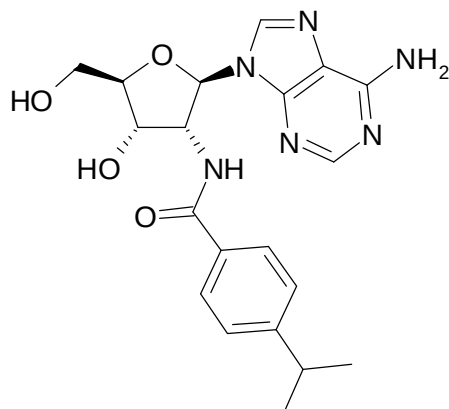
2'-Desoxy-2'-(3-methylsulfonylbenzamido)adenosin (48)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=88%. Ausbeute: 92%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.81 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.2), 8.37 (s, 1H, 8H), 8.28 (s, 1H, 2H), 8.15-8.10 (m, 2 H, Aromat), 8.06 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.1 Hz), 7.37 (bs, 2H, NH₂), 6.24 (d, 1H, 1'H, *J*= 2.54 Hz), 5.81-5.78 (m, 1H, 5'OH), 5.68-5.62 (m, 1H, 3'OH), 5.40-5.34 (m, 1H, 2'H), 4.40-4.32 (m, 1H, 3'H), 4.18-4.10 (m, 1H, 4'H), 3.78-3.55 (m, 2H, 5'H), 3.20 (s, 3H, CH₃)

HRFAB-MS Ber. 449.1165

[M+H]⁺ Gef. 449.1170

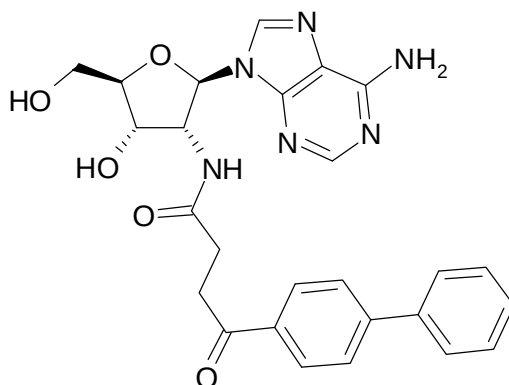
2'-Desoxy-2'-[4-(1-methylethyl)benzamido]adenosin (49)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=85%. Ausbeute: 89%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.40 (s, 1H, 8H), 8.18 (s, 1H, 2H), 7.87 (d, 2H, *J*= 8.14 Hz, Aromat), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.65 Hz, Aromat), 7.35 (bs, 2H, NH₂), 6.16 (d, 1H, 1'H, *J*= 3.05 Hz), 5.55-5.52 (m, 1H, 5'OH), 5.48-5.45 (m, 1H, 3'OH), 5.19-5.15 (m, 1H, 2'H), 4.23-4.20 (m, 1H, 3'H), 3.64-3.54 (m, 3H, 4'H, 5'H), 3.01-2.94 (m, 1H), 1.23 (d, 6H, *J*= 6.61 Hz)

HRFAB-MS Ber. 413.1938
[M+H]⁺ Gef. 413.1958

2'-{4-[4-Phenyl(phenyl)]-4-oxo-butanamido}-2'-desoxyadenosin (50)

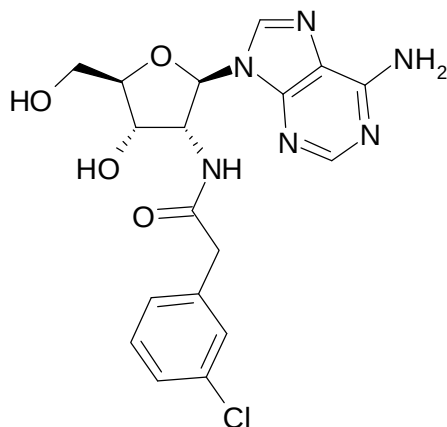


Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=90%. Ausbeute: 93%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.24 (s, 1H, 8H), 8.13 (s, 1H, 2H), 8.05 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.64 Hz), 7.98-7.40 (9H, Aromat), 7.35 (bs, 2H, NH₂), 5.97 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.6 Hz), 5.71 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.07 Hz), 5.61-5.55 (m, 1H, 3'OH), 5.12-5.04 (m, 1H, 2'H), 4.27-4.21 (m, 1H, 3'H), 4.08-4.02 (m, 1H, 4'H), 3.70-3.55 (m, 2H, 5'H), 3.16-3.09 (m, 2H, Aliphat),

HRFAB-MS Ber. 503.2043
[M+H]⁺ Gef. 503.2028

2'-[2-(3-Chlorphenyl)acetamido]-2'-desoxy-adenosin (51)

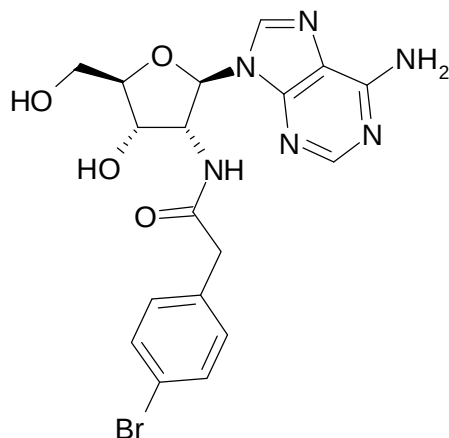


Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=93%. Ausbeute: 87%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.31 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.65), 8.25 (s, 1H, 8H), 8.13 (s, 1H, 2H), 7.32 (bs, 2H, NH₂), 7.23-7.14 (m, 3H, Aromat), 7.03-6.97 (m, 1H, Aromat), 6.00 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.65 Hz), 5.58 (bs, 1H, 5'OH), 5.60-5.51 (m, 1H, 3'OH), 5.09-5.01 (m, 1H, 2'H), 4.26-4.20 (m, 1H, 3'H), 4.09-4.03 (m, 1H, 4'H), 3.73-3.54 (m, 2H, 5'H), 3.54 (s, 2H, CH₂)

HRFAB-MS Ber. 419.1234
[M+H]⁺ Gef. 419.1191

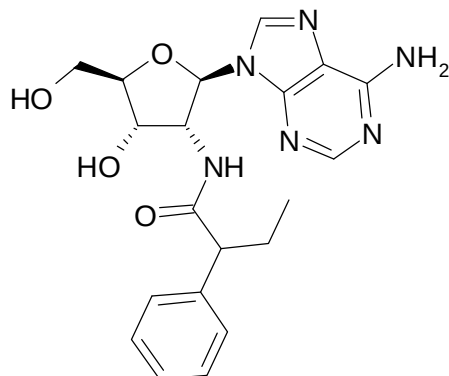
2'-[2-(4-Bromphenyl)acetamido]-2'-Desoxy-adenosin (52)



Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'- Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=96%. Ausbeute: 93%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.29-8.21 (m, 2H, 2'NH, 8H, überlappt), 8.13 (s, 1H, 2H), 7.41-7.27 (m, 4H, NH₂ , Aromat, überlappt), 7.01 (d, 2H, Aromat, *J*= 8.14 Hz), 5.98 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.64 Hz), 5.85-5.78 (m, 1H, 5'OH), 5.59-5.52 (m, 1H, 3'OH), 5.08-5.00 (m, 1H, 2'H), 4.25-4.19 (m, 1H, 3'H), 4.08-4.03 (m, 1H, 4'H), 3.72-3.53 (m, 2H, 5'H), 3.42 (d, 2H, CH₂, *J*= 8.14 Hz)

HRFAB-MS Ber. 463,0729
[M+H]⁺ Gef. 463.0763

2'-Desoxy-2'-(2-phenyl)butanamido]adenosin (53)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=88% Ausbeute: 85%.

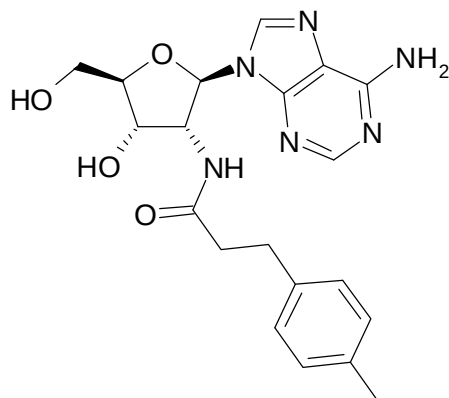
¹H-NMR
(400 MHz)

Eine Mischung aus zwei Diastereomeren [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.27 (s, 1H, 8H), 8.12 (s, 1H, 2H), 8.10 (s, 1H, 8H), 8.09 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.64 Hz), 8.04 (s, 1H, 2H), 8.03 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.64 Hz) 7.33 (bs, 2H, NH₂), 7.28 (bs, 2H, NH₂), 7.26-6.95 (m, 10H, Aromat), 5.97 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.65 Hz), 5.88-5.80 (bs, 2H, 5'OH), 5.85 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.14 Hz) 5.59 (bs, 2H, 3'OH), 5.11-5.02 (m, 2H, 2'H), 4.28-4.21 (m, 1H, 3'H), 4.13-4.08 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 2H, 4'H), 3.70-3.63 (m, 2H, Benzyl), 3.61-3.45 (m, 4H, 5'H₂), 1.86-1.30 (m, 4H, Aliphat), 0.76 (t, 3H, Aliphat. *J*= 7.12 Hz), 0.42 (t, 3H, Aliphat. *J*= 7.13 Hz),

HRFAB-MS
[M+H]⁺

Ber. 413.1937

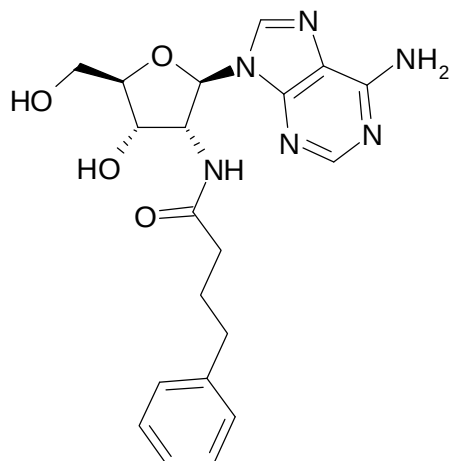
Gef. 413.1956

2'-Desoxy-2'-[3-(4-methylphenyl)propanamido]adenosin (54)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=93%. Ausbeute: 93%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.25 (s, 1H, 8H), 8.12 (s, 1H, 2H), 7.94 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.7 Hz), 7.34 (bs, 2H, NH₂), 7.26-7.00 (m, 5H, Aromat), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.7 Hz), 5.70 (bs, 1H, 5'OH), 5.62-5.52 (m, 1H, 3'OH), 5.13-5.05 (m, 1H, 2'H), 4.25-4.18 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 1H, 4'H), 3.72-3.53 (m, 2H, 5'H₂), 2.42-2.32 (m, 2H, Aliphat), 2.14-2.02 (m, 2H, Aliphat), 1.24 (s, 3H, CH₃)

HRFAB-MS Ber. 413.1937
[M+H]⁺ Gef. 413.1908

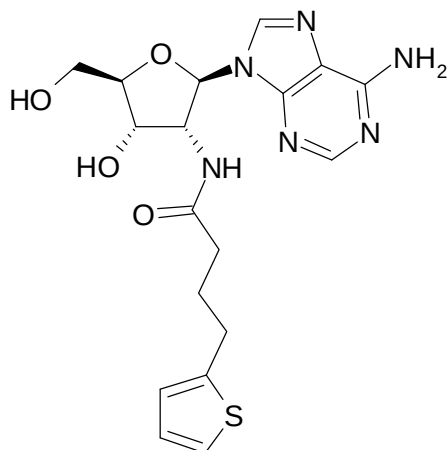
2'-Desoxy-2'-(4-phenylbutanamido)adenosin (55)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=97%. Ausbeute: 98%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.26 (s, 1H, 8H), 8.11 (s, 1H, 2H), 7.94 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.6 Hz), 7.34 (bs, 2H, NH₂), 7.26-7.00 (m, 5H, Aromat), 5.96 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.6 Hz), 5.72 (bs, 1H, 5'OH), 5.60-5.54 (m, 1H, 3'OH), 5.13-5.05 (m, 1H, 2'H), 4.25-4.18 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 1H, 4'H), 3.71-3.53 (m, 2H, 5'H₂), 2.39-2.32 (m, 2H, Aliphat), 2.11-2.04 (m, 2H, Aliphat), 1.70-1.57 (m, 2H, Aliphat)

HRFAB-MS Ber. 413.1937

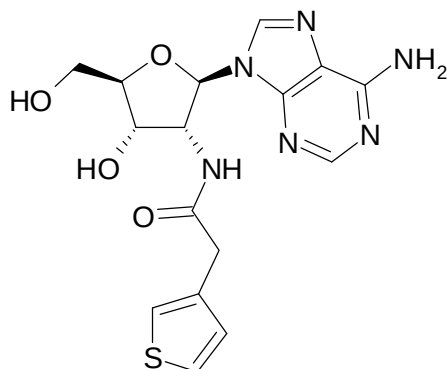
[M+H]⁺ Gef. 413.1908

2'-Desoxy-2'-[4-(2-thienyl)butanamido]adenosin (56)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=99%. Ausbeute: 96%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.25 (s, 1H, 8H), 8.12 (s, 1H, 2H), 7.95 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.65 Hz), 7.34 (bs, 2H, NH₂), 7.27 (d, 1H, Aromat, *J*= 4.57), 6.91-6.85 (m, 1H, Aromat), 6.72 (s, 1H, Aromat), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.13 Hz), 5.70 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.07 Hz), 5.61-5.54 (m, 1H, 3'OH), 5.12-5.03 (m, 1H, 2'H), 4.26-4.18 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 1H, 4'H), 3.75-3.52 (m, 2H, 5'H₂), 2.64-2.56 (m, 2H, Aliphat), 2.18-2.07 (m, 2H, Aliphat), 1.75-1.61 (m, 2H, Aliphat)

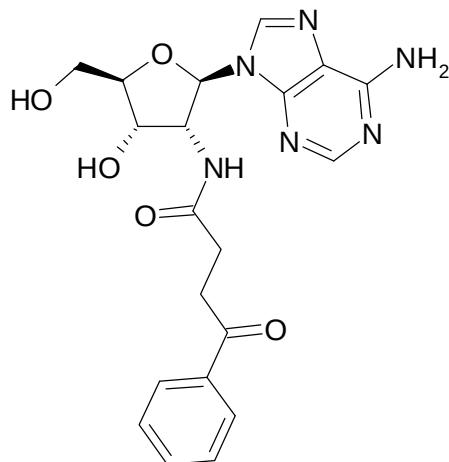
HRFAB-MS Ber. 419.1501
[M+H]⁺ Gef. 419.1512

2'-Desoxy-2'-[2-(3-thienyl)acetamido]adenosin (57)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 98%. Ausbeute: 96%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.26 (s, 1H, 8H), 8.15 (bs, 1H, 2'NH), 8.13 (s, 1H, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H, NH₂, Aromat), 7.06 (d, 1H, Aromat, *J*= 2.03 Hz), 6.10 (d, 1H, Aromat, *J*= 6.83 Hz), 5.98 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.64 Hz), 5.80 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.58 Hz), 5.59-5.52 (m, 1H, 3'OH), 5.10-5.02 (m, 1H, 2'H), 4.27-4.20 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.03 (m, 1H, 4'H), 3.71-3.55 (m, 2H, 5'H₂), 3.42 (s, 2H, CH₂)

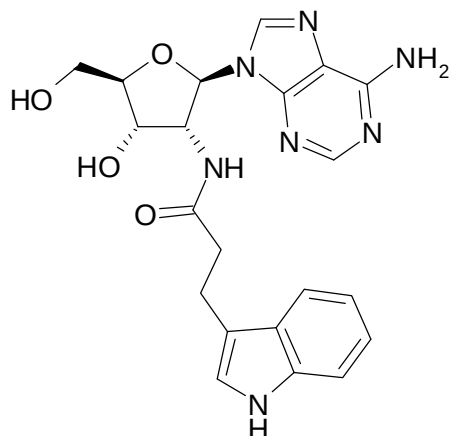
HRFAB-MS Ber. 391.1189
[M+H]⁺ Gef. 391.1196

2'-Desoxy-2'-(4-oxo-4-phenylbutanamido)adenosin (58)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=96%. Ausbeute: 94%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.24 (s, 1H, 8H), 8.12 (s, 1H, 2H), 8.04 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.6 Hz), 7.98 (d, 1H, Aromat, *J*= 7.1 Hz), 7.88 (d, 1H, Aromat, *J*= 7.6 Hz), 7.68-7.58 (m, 1H, Aromat), 7.58-7.47 (m, 2H, Aromat), 7.35 (bs, 2H, NH₂), 5.96 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.6 Hz), 5.70 (d, 1H, 5'OH, *J*= 2.8 Hz), 5.64-5.56 (m, 1H, 3'OH), 5.12-5.03 (m, 1H, 2'H), 4.28-4.22 (m, 1H, 3'H), 4.08-4.02 (m, 1H, 4'H), 3.70-3.55 (m, 2H, 5'H₂), 3.21 (t, 2H, Aliphat. *J*= 6.1 Hz), 2.68 (t, 2H, Aliphat. *J*= 6.1 Hz)

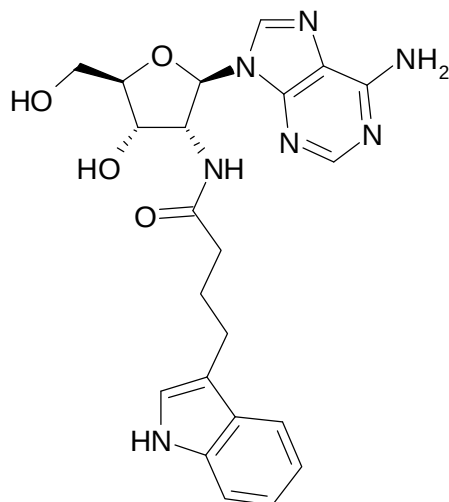
HRFAB-MS Ber. 426.1652
[M+H]⁺ Gef. 426.1658

2'-Desoxy-2'-[3-(3-indolyl)propanamido]adenosin (59)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=95%. Ausbeute: 98%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=10.68 (s, 1H, NH-Indol), 8.25 (s, 1H, 8H), 8.14 (s, 1H, 2H), 8.02 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.14 Hz), 7.45 (d, 1H, Aromat, *J*= 7.63 Hz), 7.35 (bs, 2H, NH₂), 7.31 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.14 Hz), 7.08-6.89 (m, 3H, Aromat), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.65 Hz), 5.72 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.07 Hz), 5.65-5.57 (m, 1H, 3'OH), 5.16-5.07 (m, 1H, 2'H), 4.27-4.22 (m, 1H, 3'H), 4.07-4.02 (m, 1H, 4'H), 3.37-3.54 (m, 2H, 5'H₂), 2.82-2.72 (m, 2H, Aliphat), 2.47-2.39 (m, 2H, Aliphat)

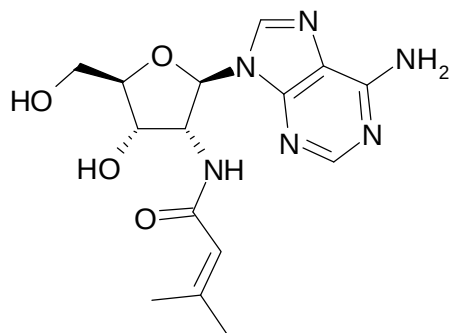
HRFAB-MS Ber. 438.1890
[M+H]⁺ Gef. 438.1877

2'-Desoxy-2'-[4-(3-indolyl)butanamido]adenosin (60)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. Reinheit=94%. Ausbeute: 96%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=10.71 (s, 1H, NH-Indol), 8.25 (s, 1H, 8H), 8.11(s, 1H, 2H), 7.91 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.64 Hz), 7.40 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.14 Hz), 7.33 (bs, 2H, NH₂), 7.13 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.13 Hz), 7.07-6.90 (m, 3H, Aromat), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.65 Hz), 5.69 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.07 Hz), 5.60-5.53 (m, 1H, 3'OH), 5.14-5.05 (m, 1H, 2'H), 4.25-4.19 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 1H, 4'H), 3.72-3.53 (m, 2H, 5'H₂), 2.17-2.08 (m, 2 H, Aliphat), 1.76-1.68 (m, 2H, Aliphat)

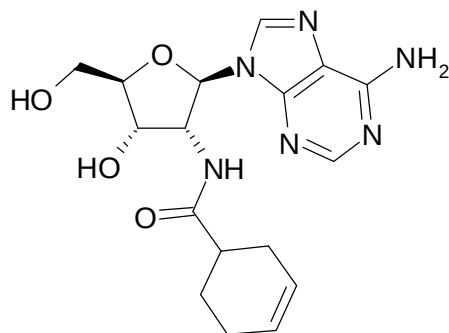
HRFAB-MS Ber. 452.2046
[M+H]⁺ Gef. 452.2052

2'-Desoxy-2'-(3-methylbut-2-enamido)adenosin (61)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=96%. Ausbeute: 95%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.25 (s, 1H, 8H), 8.13 (s, 1H, 2H), 7.82 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.65 Hz), 7.34 (bs, 2H, NH₂), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.65 Hz), 5.72 (s, 1H, Aliphat), 5.69 (d, 1H, 5'OH *J*= 4.07 Hz), 5.58-5.52 (m, 1H, 3'OH), 5.17-5.08 (m, 1H, 2'H), 4.24-4.19 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 1H, 4'H), 3.72-3.52 (m, 2H, 5'H₂), 1.96 (s, 3H, Aliphat), 1.72 (s, 3H, Aliphat)

HRFAB-MS Ber. 349.1624
[M+H]⁺ Gef. 349.1648

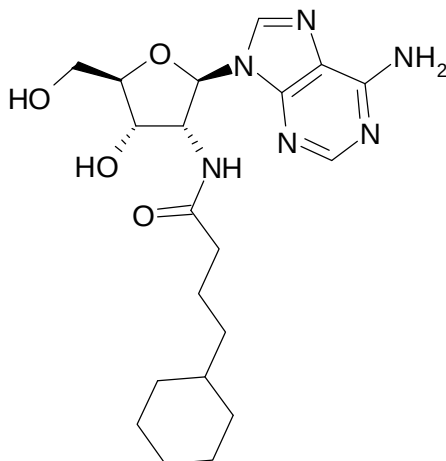
2'-(Cyclohex-3-en-1-ylcarbonamido)-2'-desoxyadenosin (62)

Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=91%. Ausbeute: 97%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.23 (s, 1H, 8H), 8.12 (s, 1H, 2H), 7.58 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.64 Hz), 7.33 (bs, 2H, NH₂), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.64 Hz), 5.73-5.67 (m, 1H, 5'OH), 5.64-5.52 (m, 3H, 3'OH, 2H, Olephin), 5.08-4.99 (m, 1H, 2'H), 4.25-4.18 (m, 1H, 3'H), 4.07-4.02 (m, 1H, 4'H), 3.73-3.53 (m, 2H, 5'H₂), 2.45-2.35 (m, 3H, Aliphat), 2.02-1.78 (m, 3H, Aliphat)

HRFAB-MS Ber. 375.1781
[M+H]⁺ Gef. 375.1768

2'-(4-Cyclohexylbutanamido)-2'-desoxyadenosin (**63**)



Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit=96%. Ausbeute: 92%.

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)=8.23 (s, 1H, 8H), 8.11 (s, 1H, 2H), 7.86 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.65 Hz), 7.31 (bs, 2H, NH₂), 5.94 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.64 Hz), 5.68 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.07 Hz),

5.55-5.50 (m, 1H, 3'OH), 5.12-5.04 (m, 1H, 2'H), 4.21-4.17 (m, 1H, 3'H), 4.04-4.00 (m, 1H, 4'H), 3.70-3.56 (m, 2H, 5'H₂), 2.05-1.98 (m, 2H, Aliphat), 1.61-1.45 (m, 5H, Aliphat), 1.37-1.27 (m, 2 H, Aliphat), 1.17-0.80 (m, 6H, Aliphat), 0.70-0.60 (m, 2H, Aliphat)

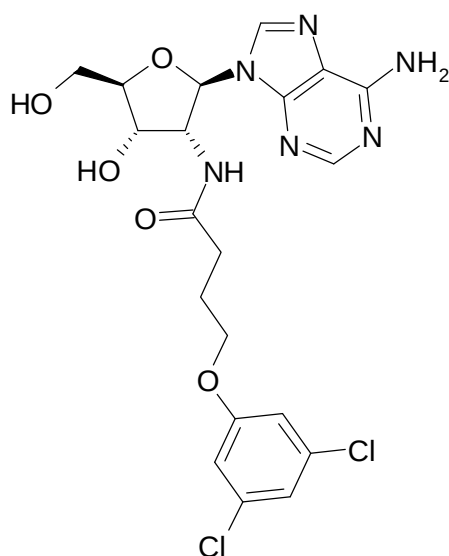
HRFAB-MS

Ber. 419.2407

[M+H]⁺

Gef. 419.2347

2'-[4-(3,5-Dichlorphenoxy)butanamido]-2'-desoxyadenosin (64)



Nach AAV 4 aus 5,3 mg (0,02 mmol) 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96%. Ausbeute: 98%.

¹H-NMR

(400 MHz)

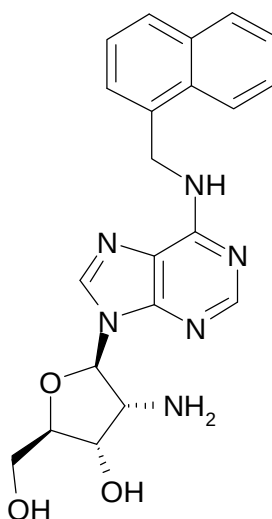
[D₆]-DMSO δ (ppm)=8.25 (s, 1H, 8H), 8.11 (s, 1H, 2H), 8.00 (d, 1H, 2'NH, *J*= 8.65 Hz), 7.54 (d, 1H, Aromat, *J*= 2.54 Hz), 7.34 (bs, 2H, NH₂), 7.32 (d, 1H, Aromat, *J*= 2.54 Hz), 7.01 (d, 1H, Aromat, *J*= 8.64 Hz), 5.95 (d, 1H, 1'H, *J*= 8.64 Hz), 5.70 (d, 1H, 5'OH, *J*= 4.07 Hz), 5.57-5.54 (m, 1H, 3'OH), 5.10-5.04 (m, 1H, 2'H), 4.24-4.21 (m, 1H, 3'H), 4.06-4.01 (m, 1H, 4'H), 3.95-3.92 (m, 2H, Aliphat), 3.72-

3.55 (m, 2H, 5'H₂), 2.29-2.20 (m, 2H, Aliphat), 1.85-1.79 (m, 2H, Aliphat)

HRFAB-MS Ber. 497.1108

[M+H]⁺ Gef. 497.1120

2'-Amino-2'-desoxy-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (69)



350 mg (0,81 mmol) **89** werden in 6 mL Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 93 mg (0,81 mmol) Indium und 45 mg (0,81 mmol) Ammoniumchlorid gegeben und unter Rückfluss 3 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung werden 10 mL Ethylacetat dazu gegeben und über einer Fritte (P3) von den ungelösten Bestandteilen befreit. Das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel (1,5 x 15 cm, Ethylacetat) bzw. Dowex[®] 2 x OH⁻ (4,5 x 15 cm, MeOH/H₂O 70:30) chromatographisch gereinigt. Ausbeute 320 mg (97 %).

IR: IR(KBr): 3289 cm⁻¹ (NH₂)

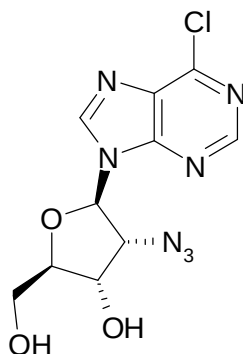
¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.52 (bs, 1H, N⁶ H) 8.25 (s, 1H, H Adenosin), 8.23 (s, 1H, H Aromat), 8.21 (s, 1H, 2H), 7.96-7.42 (m, 6H, H Aromat), 5.77 (d, 1H, 1'H, J= 5.09 Hz), 5.66 (bs, 1H, 5'OH), 3.64-3.55 (m, 2H, 5'H₂), 4.10-4.00

(m, 3H, 4'H überlappt mit 3'H und 2'H), 5.19 (bs, 2H, H₂ Naphthylmethyl), 5.47 (bs, 1H, 3'OH), 1.70 (bs, 2'NH₂)

¹³C-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 151.80, 145.39, 128.40, 127.04, 126.03, 125.61, 85.86, 70.45, 61.92, 45.44, 39.88, 39.67
(100.6 MHz)

HRFAB-MS Ber. 407.1832
[M+H]⁺ Gef. 407.1853

2'-Azido-6-chloro-2'-desoxyadenosin (88)



2,0 g Substanz **29** (3,7 mmol) werden in 50 mL CCl₄ gelöst und mit Stickstoff gespült. Zu dieser Lösung werden 1,3g (11 mmol) Isoamylnitrit gegeben und bei 60 °C erhitzt (10 h). Anschließend wird das CCl₄ in Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 mL THF gelöst. Zu dieser Lösung werden 7,5 mL einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) gegeben und bei Raumtemp. gerührt (10 h). Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (5 x 30 cm). Ausbeute 650 mg (55,6 %).

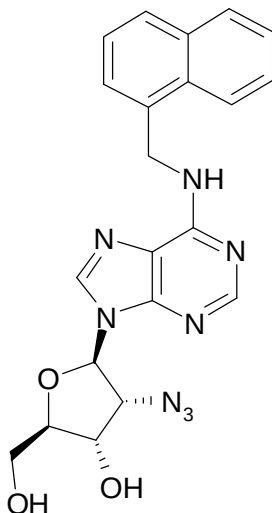
IR: IR (KBr): 2112 cm⁻¹ (N₃)

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.95 (s, 1H, 8H), 8.84 (s, 1H, 2H), 6.16 (d, 1H, 1'H, J= 5.09 Hz), 6.09 (d, 1H, 3'OH, J= 5.09 Hz), 5.16 (t, 1H, 5'OH, J= 4.58 Hz), 4.71 (m, 1H, 2'H), 4.61 (m, 1H, 3'H), 4.02 (m, 1H, 4'H), 3.71 (m, 1H, 5'H),

3.62 (m, 1H, 5'H)

^{13}C -NMR [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 151.81, 145.40, 85.88, 85.69
(100.6 MHz) 70.45, 64.79, 60.27, 57.42

2'-Azido-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (89)



330 mg (1,06 mmol) Substanz **88** werden in 20 mL *n*-Propanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 200 mg (1,27 mmol) 1-(Aminomethyl)-naphthalin und 250 μL DIPEA (1,50 mmol) gegeben. Die Lösung wird über 10 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (4,5 x 15 cm, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1). Ausbeute 440 mg (97 %).

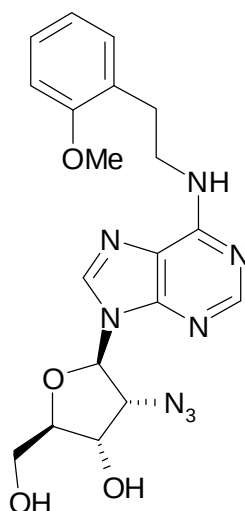
IR: IR(KBr): 2112 cm^{-1} (N_3)

^1H -NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.56 (bs, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, 8H), 8.24 (s, 2H, überlappt 2H und H Aromat), 7.99-7.41 (m, 6H, H Aromat), 6.09 (d, 1H, 1'H, J = 6.10 Hz), 6.06 (d, 1H, 3'OH, J = 5.09 Hz), 5.27 (bs, 1H, 5'OH), 5.19 (bs, 2H, CH_2 Naphthylmethyl), 4.46 (m, 1H, 2'H), 4.55 (m, 1H, 3'H), 4.00 (m, 1H, 4'H), 3.67-3.59 (m, 2H, 5'H₂)

^{13}C -NMR [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 151.80, 145.42, 128.41, 127.05, 126.01, 125.62, 85.87, 85.70, 70.43, 64.80, 60.25, 57.40 (100.6 MHz)

HRFAB-MS Ber. 433.1738
[M+H]⁺ Gef. 433.1738

2'-Azido-2'-desoxy-*N*⁶-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]adenosin (96).



330 mg (1,06 mmol) Substanz **88** werden in 20 mL *n*-Propanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 200 mg (1,35 mmol) 2-(2-Methoxyphenyl)ethylamin und 250 μL DIPEA (1,50 mmol) gegeben. Die Lösung wird über 10 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (4,5 x 15 cm, *n*-Hexan/Ethylacetat 1:1). Ausbeute 430 mg (97 %)

IR: 2110 cm^{-1} (N_3)

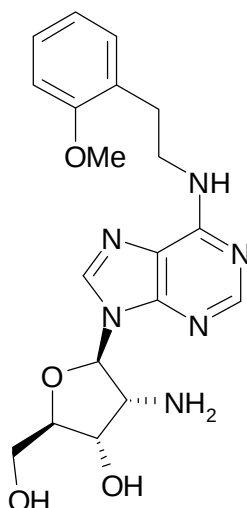
^1H -NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.38 (s, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, J = 7.63 Hz), 6.85 (t, 1H, J = 7.63, 7.12 Hz), 6.07-6.04 (m, 2H, 1'H und 3'OH überlappt), 5.30 (t, 1H, J = 5.60 Hz), 4.64 (t, 1H, J = 6.10, 5.60 Hz), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.78 (s, 3H),

3.72-3.64(m, 3H), 3.60-3.53(m, 1H), 2.91(t, 2H, $J= 7.12$ Hz)

^{13}C -NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) =156.01, 140.12, 130.07, 127.51, 121.62, 110.75, 86.86, 85.75, 71.69, 65.30, 62.04, 55.30, 41.02, 30,35

HRFAB-MS Ber. 427.1843
[M+H]⁺ Gef. 427.1823

2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]adenosin (97).

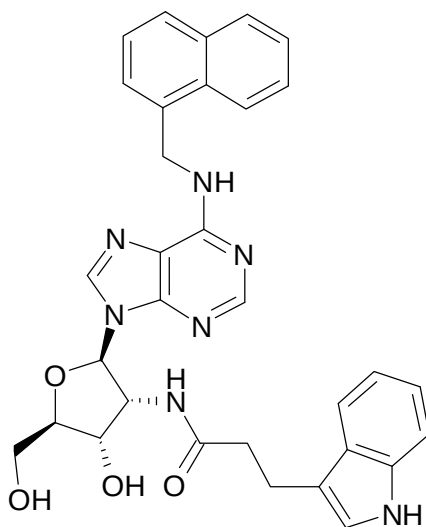


Eine Lösung von 300 mg (0,74 mmol) 2'-Azido-2'-desoxy- N^6 -[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]adenosin (**96**) in Dioxan (150 mL) wird mit Stickstoff gespült. Zu dieser Lösung werden 100 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) gegeben und unter Wasserstoff (2 bar) 6 Stunden geschüttelt. Anschließend werden der Katalysator durch Filtrieren mit Kieselgel und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dann über Kieselgel (1,5 x 15 cm, Ethylacetat) bzw. Dowex[®] 2 x OH (4,5 x 15 cm, MeOH/H₂O 70:30) chromatographisch gereinigt. Ausbeute 290 mg (97 %)

^1H -NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.29 (bs, 1H) 8.21 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, $J= 8.14$ Hz), 6.85

(400 MHz)	(t, 1H, ^1H , $J = 7.63, 7.12$ Hz), 5.68 (d, 1H, $J = 8.14$ Hz), 5.56-5.46 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.91 (t, 2H, $J = 7.63, 7.12$ Hz)
^{13}C -NMR (100.6 MHz)	[D ₆]-DMSO δ (ppm) = 155.98, 140.10, 129.87, 127.39, 120.13, 110.54, 86.90, 71.69, 62.06, 57.20, 55.18, 39.87, 39.67
HRFAB-MS	Ber. 401.1937
$[\text{M}+\text{H}]^+$	Gef. 401.1913

2'-Desoxy-2'-[3-(3-indolyl)propanamido]-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (98)

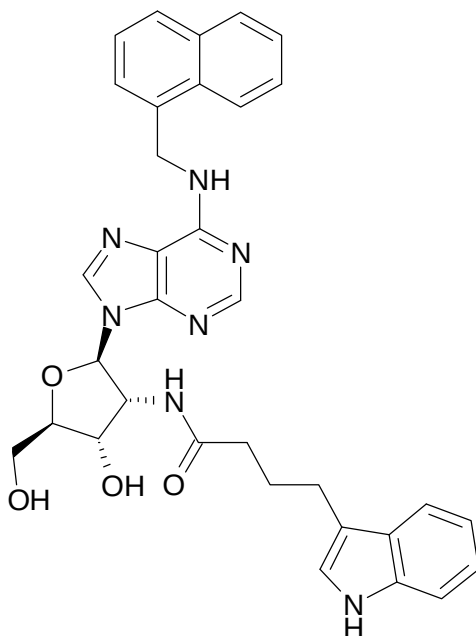


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μmol) 2'-Amino-2'-desoxy-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 98% Ausbeute: 96%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 10.69 (s, 1H, NH-Indol), 8.52 (bs, 1H, N⁶-H), 8.32 (s, 1H, 8H), 8.23 (2s, 2H, 2H Adenin überlappt mit H Aromat), 8.05 (d, 1H 2'NH, *J* = 8.65 Hz), 7.95-6.93 (m, 12H, H Aromat), 6.00 (d, 1H, 1'H, *J* = 8.14 Hz), 5.71 (bs, 1H, 5'OH), 5.54-5.51 (m, 1H, 3'OH), 5.19-5.02 (m, 3H, CH₂ Naphthylmethyl und 2'H), 4.29-4.25 (m, 1H, 3'H), 4.08-4.04 (m, 1H, 4'H), 3.68-3.59 (m, 2H, 5'H₂), 2.77 (m, 2H, H-Propyl), 2.47 (m, 2H, H-Propyl)

HRFAB-MS Ber. 578.2516
[M+H]⁺ Gef. 578.2481

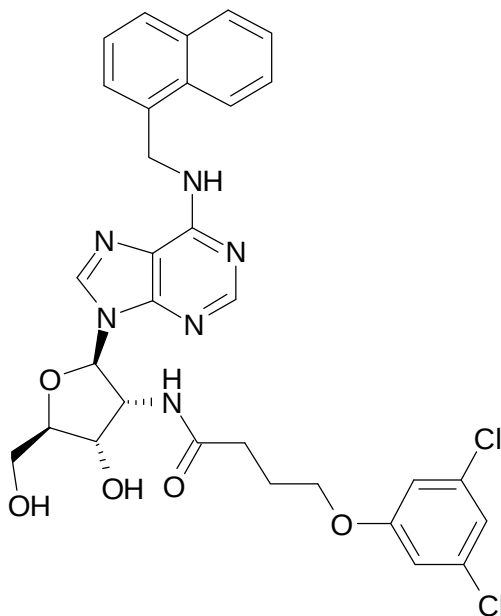
2'-Desoxy-2'-[4-(3-indolyl)butanamido]-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (99)



Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μmol) 2'-Amino-2'-desoxy-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 98 % Ausbeute:96%

¹ H-NMR (400 MHz)	[D ₆]-DMSO δ (ppm) = 10.73 (s, 1H, NH-Indol), 8.50 (bs, 1H, N ⁶ -H), 8.32 (s, 1H, 8H), 8.21 (2s, 2H, 2H-Adenin überlappt mit H Aromat), 8.00 (d, 1H, 2'NH, <i>J</i> = 8.14 Hz), 7.80-6.94 (m, 12H, H Aromat), 6.00 (d, 1H, 1'H, <i>J</i> = 8.13 Hz), 5.71 (bs, 1H, 5'OH), 5.46-5.41 (m, 1H, 3'OH), 5.18-5.01 (m, 3H, CH ₂ Naphthylmethyl überlappt mit 2'H), 4.26-4.22 (m, 1H, 3'H), 4.05 (bs, 1H, 4'H), 3.68-3.59 (m, 2H, 5'H ₂), 2.15 (m, 2H, Butyl), 1.76 (m, 2H, Butyl), 0.86 (m, 2H, Butyl)
HRFAB-MS	Ber. 592.2672
[M+H] ⁺	Gef. 592.2616

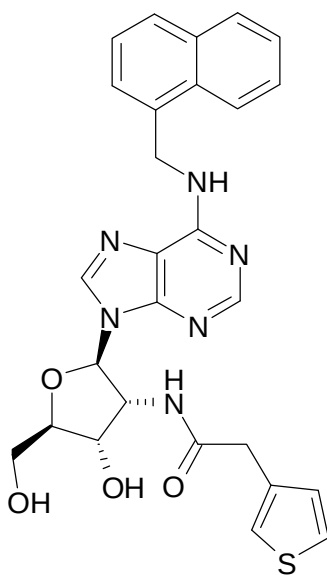
2'-[4-(3,5-Dichlorophenoxy)butanamido]-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (100)



Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μmol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 97% Ausbeute: 93%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)	$[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta \text{ (ppm)} = 8.49 \text{ (bs, 1H, N}^6 \text{ H)}, 8.30 \text{ (s, 1H, 8H)}, 8.24 \text{ (s, 1H, Naphthyl)}, 8.19 \text{ (s, 1H, 2H)}, 8.06 \text{ (d, 1H, 2'NH, } J = 8.65 \text{ Hz)}, 8.01\text{--}6.97 \text{ (m, 9H, Aromat)}, 5.99 \text{ (d, 1H, 1'H, } J = 8.14 \text{ Hz)}, 5.72 \text{ (d, 1H, 5'OH, } J = 4.07 \text{ Hz)}, 5.54\text{--}5.48 \text{ (m, 1H, 3'OH)}, 5.17 \text{ (bs, 2H, CH}_2 \text{ Naphthylmethyl)}, 5.09\text{--}5.05 \text{ (m, 1H, 2'H)}, 4.27\text{--}4.21 \text{ (m, 1H, 3'H)}, 4.07\text{--}4.0 \text{ (m, 1H, 4'H)}, 3.73\text{--}3.51 \text{ (m, 2H, 5'H}_2\text{)}, 3.12\text{--}3.00 \text{ (m, 2H, Butyl)}, 2.33\text{--}2.18 \text{ (m, 2H, Butyl)}, 1.86\text{--}1.77 \text{ (m, 2H, Butyl)}$
HRFAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	Ber. 637.1733 Gef. 637.1694

2'-Desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)-2'-(3-thienyl)acetamidoadenosin (101)



Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μmol) 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 95 % Ausbeute: 96%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)	$[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta \text{ (ppm)} = 8.48 \text{ (bs, 1H, N}^6\text{-H)}, 8.33 \text{ (s, 1H, 8H)}, 8.24 \text{ (2s, 2H, 2H-Adenin überlappt mit Aromat)}, 7.98 \text{ (d, 1H 2'NH, } J = 7.12 \text{ Hz)}, 7.82\text{--}7.32 \text{ (m, 6H, Naphthyl)}$
-------------------------------	---

7.11-6.86 (m, 3H-Thienyl) 6.05 (d, 1H, 1'H, $J = 8.14$ Hz),
 5.97 (d, 1H, 5'OH, $J = 4.58$ Hz), 5.71 (bs, 1H, 3'OH), 5.18-
 5.13 (m, 3H, CH₂ Naphthylmethyl überlappt mit 2'H),
 4.38-4.21 (m, 3H, 4'H, 5'H₂), 3.73 (s, 2H, CH₂ Acetyl)

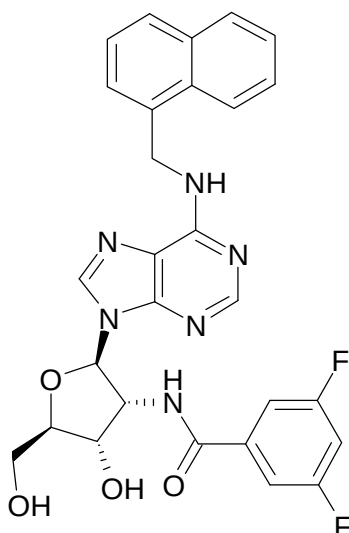
HRFAB-MS

Ber. 531.1815

[M+H]⁺

Gef. 531.1813

2'-Desoxy-2'-(3,5-difluorbenzamido)-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (102)



Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 µmol) 2'-Amino-2'-desoxy-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 88 % Ausbeute: 95%

¹H-NMR

(400 MHz)

[D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.55 (bs, 1H, N⁶-H), 8.46 (s, 1H, 8H), 8.27 (2s, 2H, 2H-Adenin, überlappt mit H Aromat), 7.95 (d, 1H, 2'NH, $J = 7.16$ Hz), 7.82-6.66 (m, 10H, H Aromat), 6.22 (s, 1H, 1'H), 5.64 (m, 1H, 5'OH), 5.55 (m, 1H, 3'OH), 5.20-5.18 (m, 3H, CH₂ Naphthylmethyl und 2'H), 4.32 (m, 2H, 3'H, 4'H), 3.61 (m, 2H, 5'H₂)

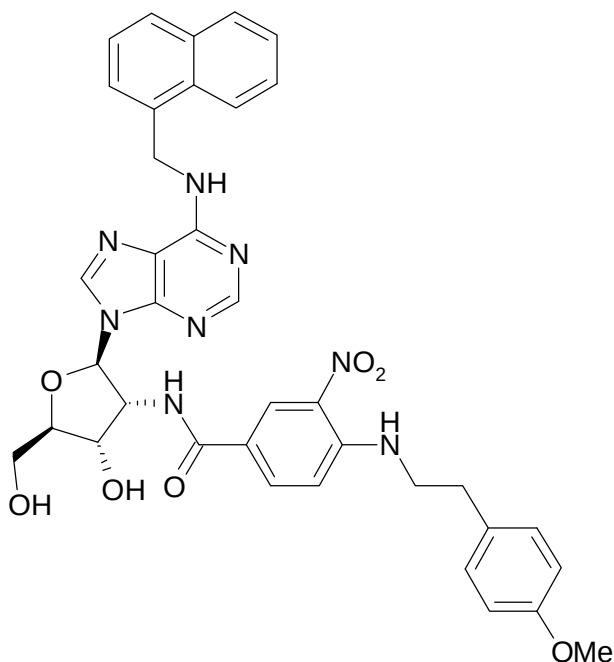
HRFAB-MS

Ber. 547.1905

 $[M+H]^+$

Gef. 547.1880

2'-Desoxy-2'-{4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amino-3-nitrobenzamido}- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (103)



Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 85% Ausbeute: 97%

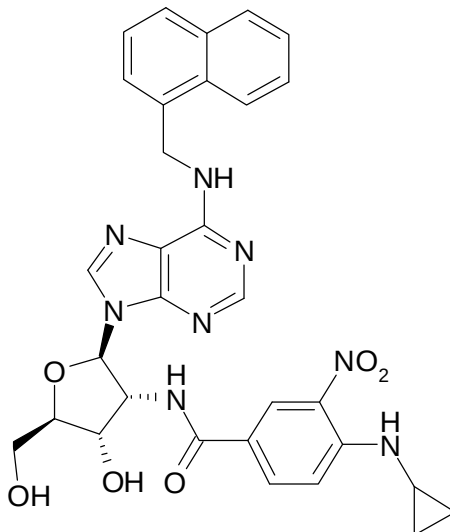
 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz)

$[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta$ (ppm) = 8.55 (s, 1H, NH), 8.50 (bs, 1H, N^6H), 8.40 (s, 1H, 8H), 8.20 (2s, überlappt mit 2H und H Naphthyl), 7.95 (d, 1H, 2'NH, $J = 7.12$ Hz), 7.95-7.34 (m, 13H, Aromat), 6.15 (d, 1H, 1'H, $J = 8.14$ Hz), 5.56-5.50 (m, 1H, 5'OH), 5.48-5.43 (m, 1H, 3'OH), 5.21-5.10 (m, 3H, 2'H und $\text{CH}_2\text{-Naphthylmethyl}$), 4.05-4.00 (m, 1H, 3'H), 3.99-3.90 (m, 3H, 4'H, 5'H₂), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.69-3.62 (m, 2H, Ethyl), 2.93-2.85 (m, 2H, Ethyl)

HRFAB-MS Ber.705.2786
 [M+H]⁺ Gef. 705.2789

2'-[(4-Cyclopropylamino-3-nitro)benzamido]-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (104).

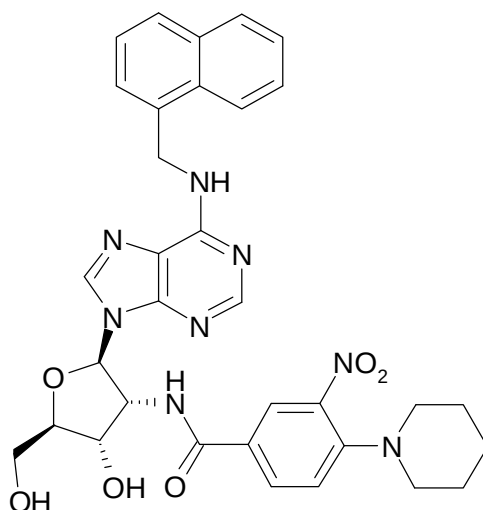


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 µmol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 94% Ausbeute: 96%

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.77 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58(d, 1H, *J*= 8.14 Hz), 8.37(s, 1H), 8.29-8.14(m, 3H), 8.05-8.02(m, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.34(m, 3H), 6.28(d, 1H, *J*= 8.14 Hz), 5.40-5.31(m, 1H), 5.18(bs, 2H), 4.35(d, 1H, *J*= 5.09 Hz), 4.14-4.08(m, 1H), 3.77-3.69(m, 1H), 3.65-3.58(m, 1H), 2.72-2.63(m, 1H), 0.91-0.87(m, 2H), 0.68-0.59(m, 2H)

HRFAB-MS Ber. 611.2367
 [M+H]⁺ Gef. 611.2351

2'-Desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)-2'-[3-nitro-4-(piperid-1-yl)benzamido]adenosin (105).

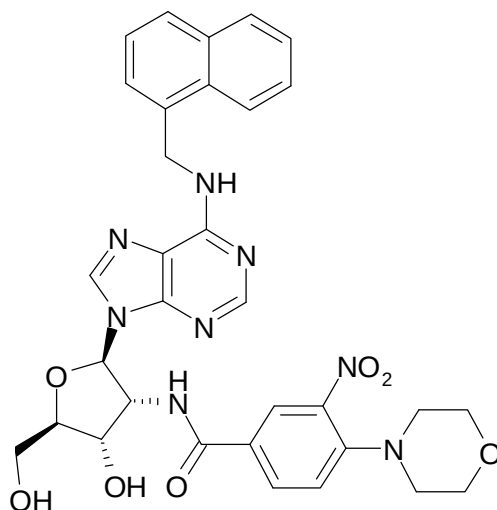


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 96% Ausbeute: 92%

¹H-NMR (400 MHz) CDCl_3 δ (ppm) = 8.46 (bs, 1H,), 8.38 (d, 1H, J = 2.03 Hz), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.99-7.97 (dd, 1H, J = 2.03, 6.61 Hz), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.85-7.83(d, 1H, J = 8.14 Hz), 7.78(bs, 1H), 7.56-7.51(m, 3H), 7.46-7.43(t, 1H, J = 8.14, 7.12 Hz), 7.10-7.08(d, 1H, J = 8.65 Hz), 6.21 (bs, 1H), 6.07(bs, 1H), 5.83(d, 1H, J = 4.07 Hz), 5.70(dd, 1H, J = 3.06, 5.59), 5.30 (bs und s überlappt, 3H), 5.21(dd, 1H, J = 4.07, 4.58), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.14-4.11(m, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 3.17-3.14(m, 4H), 1.78-1.61(m, 6H)

HRFAB-MS Ber. 638.2601
[M+H]⁺ Gef. 638.2588

2'-Desoxy-2'-[4-(morphol-1-yl)-3-nitro]benzamido-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (106).

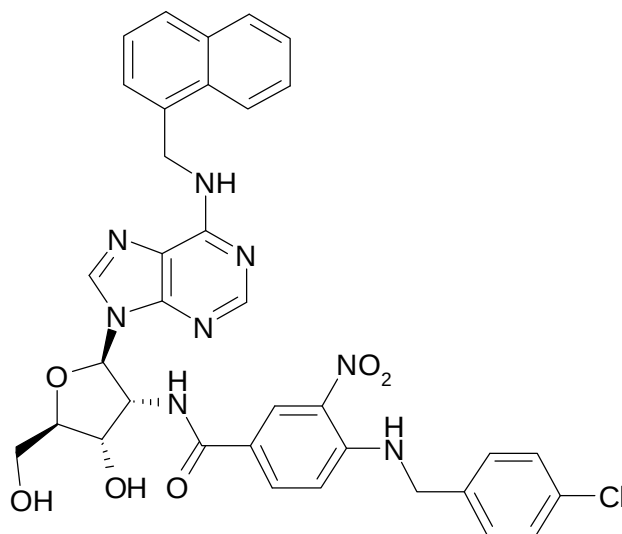


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 97% Ausbeute: 95%

¹H-NMR (400 MHz) CDCl₃ δ (ppm) = 8.46 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 2.03 Hz), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.65 Hz), 7.78 (bs, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.44 (t, 1H, *J* = 8.14, 7.12 Hz), 7.13 (d, 1H, *J* = 9.16 Hz), 6.20 (bs, 1H), 6.04 (bs, 1H), 5.84 (d, 1H, *J* = 4.07 Hz), 5.71 (dd, 1H, *J* = 2.54, 6.11 Hz), 5.30 (bs und s überlappt, 3H), 5.22 (dd, 1H, *J* = 4.07, 4.58 Hz), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H, *J* = 1.02, 11.70), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.86 (t, 4H, *J* = 4.58 Hz), 3.17 (t, 4H, *J* = 4.58)

HRFAB-MS Ber. 640.2394
[M+H]⁺ Gef. 640.2395

2'-[4-(4-Chlorbenzyl)amino-3-nitro]benzamido-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (107).

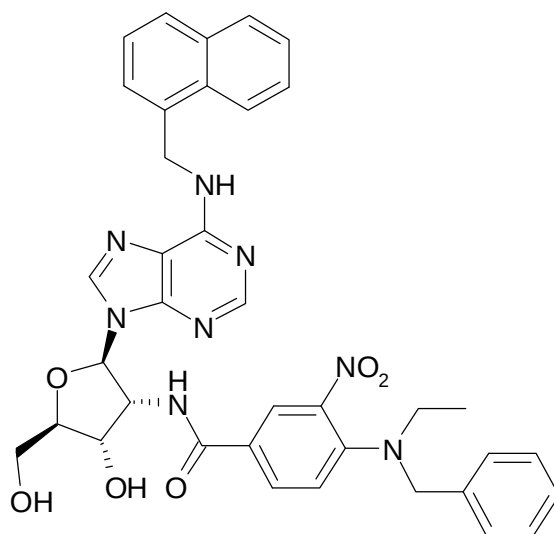


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 95% Ausbeute: 96%

¹H-NMR (400 MHz) CDCl₃ δ (ppm) = 8.83 (d, 1H, *J* = 1.52 Hz), 8.70 (t, 1H, *J* = 5.09 Hz), 8.46 (bs, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.14 Hz), 7.79 (bs, 1H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.44 (t, 1H, *J* = 4.14, 7.12 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.65 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.65 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 9.16 Hz), 6.19 (bs, 1H), 6.05 (bs, 1H), 5.83 (d, 1H, *J* = 4.58 Hz), 5.69 (dd, 1H, *J* = 3.05, 4.59 Hz), 5.30 (bs und s überlappt, 3H), 5.19 (dd, 1H, *J* = 4.07, 4.58 Hz), 4.60 (d, 2H, *J* = 5.59 Hz), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, *J* = 11.19 Hz), 3.98-3.96 (m, 1H)

HRFAB-MS Ber. 694.2055
[M+H]⁺ Gef. 694.2074

2'-[4-(*N*-ethyl-*N*-benzylamino)-3-nitrobenzamido]-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (108**).**

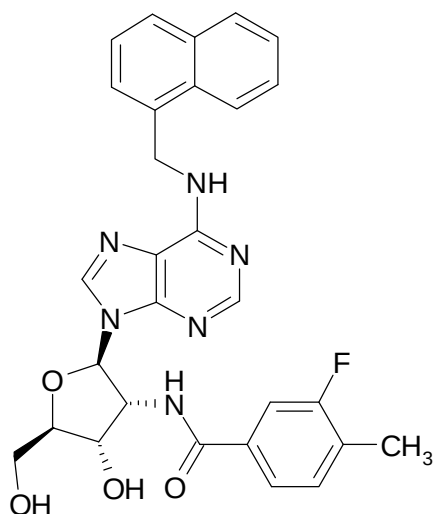


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 89% Ausbeute: 93%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.63 (bs, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.16 (m, 3H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 6H), 6.22 (d, 1H, *J* = 8.65 Hz), 5.66 (bs, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 5.17 (bs, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.17 (q, 2H, *J* = 7.12, 6.61 Hz), 1.06 (t, 3H, *J* = 7.12, 6.61 Hz)

HRFAB-MS Ber. 689.2837
[M+H]⁺ Gef. 689.2825

2'-Desoxy-2'-(3-fluor-4-methylbenzamido)-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (109)

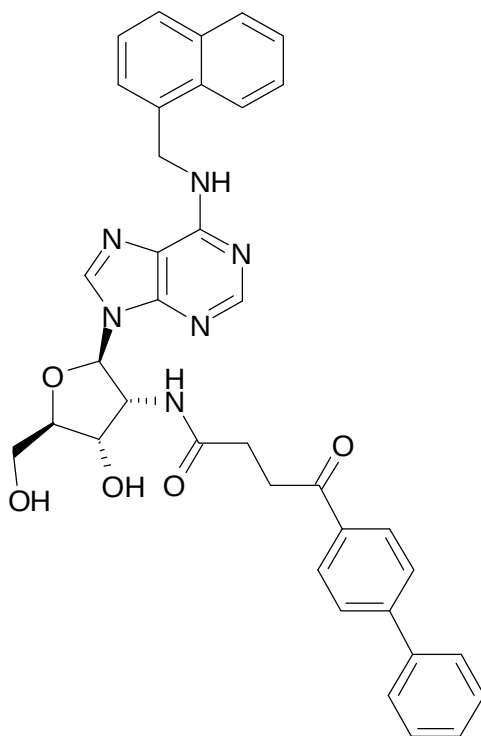


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 86% Ausbeute: 91%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.47 (bs, 1H, N⁶-H), 8.39 (s, 1H, 8H), 8.20 (2s, 2H, 2H Adenin überlappt H Naphthyl), 7.90 (d, 1H, 2'NH, J = 7.12 Hz), 7.80-7.31 (m, 9H, H Aromat), 6.16 (d, 1H, 1'H, J = 3.05 Hz), 5.58-5.53 (m, 1H, 5'OH), 5.51-5.45 (m, 1H, 3'OH), 5.20-5.13 (m, 1H, 2'H), 4.28-4.21 (m, 1H, 3'H), 3.65-3.52 (m, 3H, 4'H überlappt 5'H₂), 2.31 (s, 3H, CH₃)

HRFAB-MS Ber. 543.2157
[M+H]⁺ Gef. 543.2185

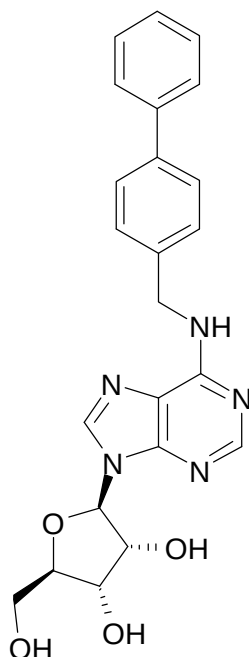
2'-Desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)-2'-{4-oxo-4-[(4-phenyl)phenyl]butanamido}adenosin (109a)



Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 92 % Ausbeute: 95%

$^1\text{H-NMR}$ [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.54 (bs, 1H, N^6 -H), 8.32 (s, 1H, 8H), 8.25 (ds, Naphthyl überlappt mit 2H), 8.04 (d, 1H, 2'NH, J = 8.65 Hz), 8.02-7.33 (m, 16H, H Aromat), 6.00 (d, 1H, 1'H, J = 4.07 Hz), 5.74 (s, 1H, 5'OH), 5.58-5.52 (m, 1H, 3'OH), 5.19 (bs, 2H, Naphthylmethyl), 5.15-5.10 (m, 1H, 2'H), 4.27 (s, 1H, 3'H), 4.07 (s, 1H, 4'H), 3.57-3.54 (m, 2H, 5'H₂), 3.20-3.10 (m, 2H, Butyl), 2.61-2.40 (m, 2H von Butyl überlappt mit DMSO Signal)

HRFAB-MS Ber. 643.2669
[M+H]⁺ Gef. 643.2654

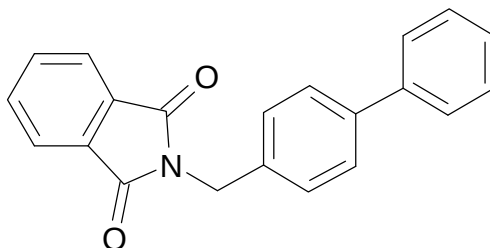
***N*⁶-[(4-Phenyl)benzyl]adenosin (**112**)**

Nach AAV 6 aus 1.40 g (4,90 mmol) 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) und 1,0 g (5,4 mmol) (4-Phenyl)benzylamin (**116**). Ausbeute 2,0 g (95 %)

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.54 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.34 (t, 1H, *J*= 7.63 Hz), 5.91 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.47 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.20 (d, 1H, 4.58 Hz), 4.75 (bs, 2H), 4.63 (dd, 1H, *J*= 6.10, 5.09 Hz), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H)

¹³C-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 154.85, 152.73, 140.38, 140.34, 138.94, 129.24, 128.06, 127.61, 126.92, 88.29, 86.25, 73.82, 71.00, 62.10, 42.95

HRFAB-MS Ber. 434.1829
[M+H]⁺ Gef. 434.1848

N-(4-Phenyl)benzylphthalimid. (115)

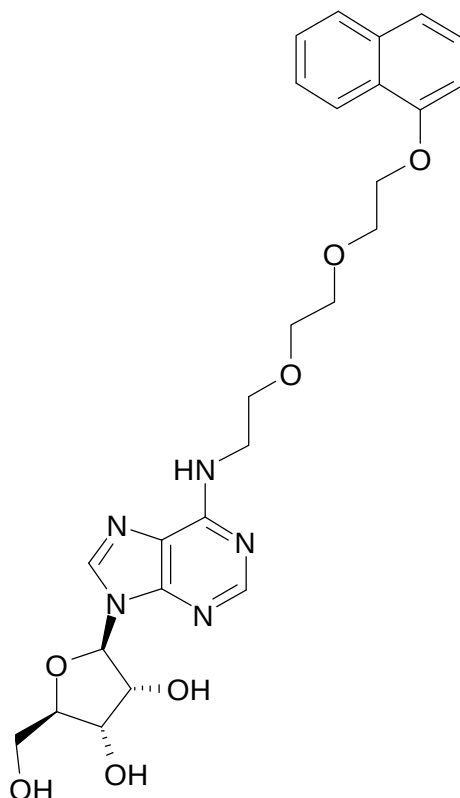
Zu einem Gemisch aus 5,0 g (27 mmol) (4-Phenyl)benzylalkohol (**113**), 14,24 g (54 mmol) Triphenylphosphin und 8,0 g (54 mmol) Phthalimid in 200 mL THF (abs.) wird unter Rühren und Kühlen (-20 °C) 9,46 g (54 mmol) Azodicarbonsäurediethylester zügig zugetropft. Der Ansatz wird unter Stickstoff 30 min. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über Kieselgel (5x 40 cm, CH₂Cl₂) chromatographisch gereinigt.

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 7.93-7.85 (m, 4H), 7.63 (d, 4H, *J*= 8.14 Hz), 7.47-7.33 (m, 5H), 4.82 (s, 2H)
(400 MHz)

¹³C-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 168.10, 140.10, 139.75, 136.23, 134.96, 131.93, 129.28, 128.40, 127.83, 127.29, 127.00, 123.61, 40.93
(100.6 MHz)

C₂₁H₁₅NO₂ Ber.: C, 80.49; H, 4.82; N, 4.47

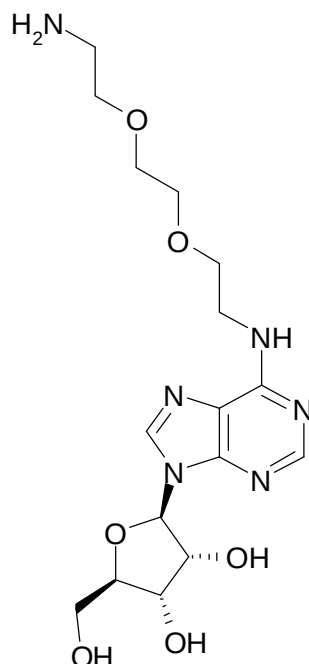
Gef.: C, 80.10; H, 4.76; N, 4.20

***N*⁶-[3,6-Dioxa-8-(1-naphthoxy)octyl]adenosin (128)**

Nach AAV 6 aus 1,80 g (6,34 mmol) 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) und 2,09 g (6,8 mmol) 2-[2-(2-Naphth-1-yloxy-ethoxy)-ethoxy]ethylamine (**122**) Ausbeute 2,80 g (85 %)

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.37 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H, *J*= 7.57 Hz), 7.77 (bs, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.40 (t, 1H, *J*= 7.89 Hz), 6.96 (d, 1H, *J*= 7.57 Hz), 5.92 (d, 1H, *J*= 5.99 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.30 Hz), 5.41 (dd, 1H, *J*= 4.73, 2.52 Hz), 5.19 (d, 1H, *J*= 4.73 Hz), 4.63 (dd, 1H, *J*= 5.99, 5.04 Hz), 4.26 (t, 2H, *J*= 4.41, 4.73 Hz), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, *J*= 3.47, 3.15 Hz), 3.89 (t, 2H, *J*= 4.41, 4.73 Hz), 3.71-3.55 (m, 10 H)

HRFAB-MS Ber. 526.2302
[M+H]⁺ Gef. 526.2346

***N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (130)**

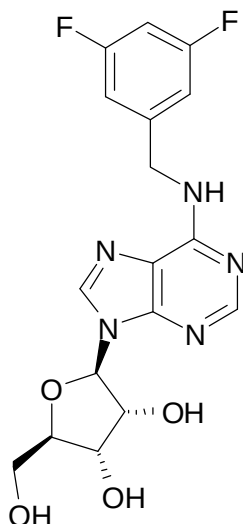
Nach AAV 6 aus 2,86 g (10,0 mmol) 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) und 1,63 g (11 mmol) 8-Amino-3,6-dioxaoctylamin (**119**). Ausbeute 3,38 g (85 %)

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (bs, 1H), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.45 (bs, 1H), 5.41 (bs, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 12H)
(400 MHz)

¹³C-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 154.52, 152.22, 148.26, 139.73, 87.82, 85.77, 73.40, 70.53, 69.44, 69.39, 69.33, 66.54, 66.46, 61.54, 48.48
(100.6 MHz)

HRFAB-MS Ber. 399.1992
[M+H]⁺ Gef. 399.2015

C₁₆H₂₇ClN₆O₆ Ber. C, 44.19; H, 6.26; N, 19.32 (als Hydrochlorid)
Gef. C, 44.55; H, 6.36; N, 19.25

***N*⁶-(3,5-Difluorbenzyl)adenosin (131)**

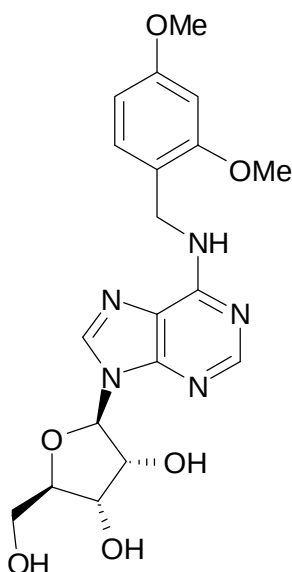
Nach AAV 6 aus 1,77 g (6,20 mmol) 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) und 1 g (6,8 mmol) 3,5-Difluorbenzylamin Ausbeute 2,44 g (95 %)

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.54 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 5.92 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.46 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.37-5.34 (m, 1H), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.72 (bs, 2H), 4.63 (dd, 1H, *J*= 6.10, 5.60 Hz), 4.16 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.05 Hz), 3.98 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.06 Hz), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H)

¹³C-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 163.51, 161.07, 154.24, 152.22, 144.92, 140.08, 110.03, 109.78, 101.97, 87.82, 85.77, 73.42, 70.50, 61.51, 42.31

C₁₇H₁₇F₂N₅O₄ Ber.: C, 51.91; H, 4.36; N, 17.80

Gef.: C, 51.55; H, 4.53; N, 17.38

***N*⁶-(2,4-Dimethoxybenzyl)adenosin (132)**

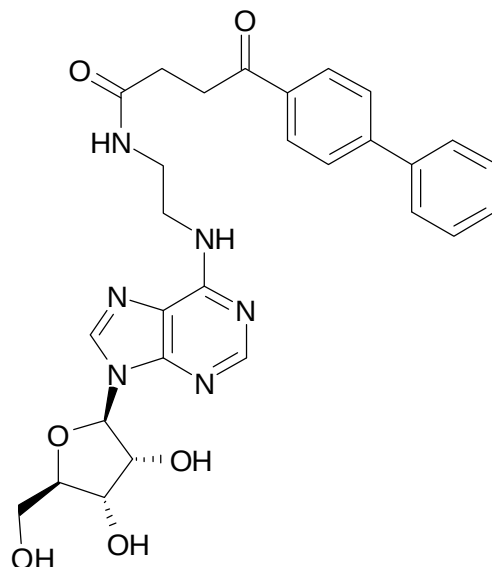
Nach AAV 6 aus 1.80 g (6,34 mmol) 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9-*H*-purin (**76**) und 1,16 g 2,4-Dimethoxybenzylamin. Ausbeute 2,17 g (82 %)

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.37 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H, *J*= 7.63 Hz), 6.55 (d, 1H, *J*= 2.55 Hz), 6.43 (dd, 1H, *J*= 6.10, 2.55 Hz), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.42-5.39 (m, 1H), 5.19 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.67-4.54 (m, 3H, Benzyl CH₂ und 2'H überlappt), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H)

¹³C-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 159.36, 157.43, 152.23, 139.75, 127.57, 104.07, 98.08, 87.85, 85.80, 73.34, 70.55, 61.57, 55.28, 55.04

C₁₉H₂₃N₅O₆ Ber.: C, 54.67; H, 5.55; N, 16.78

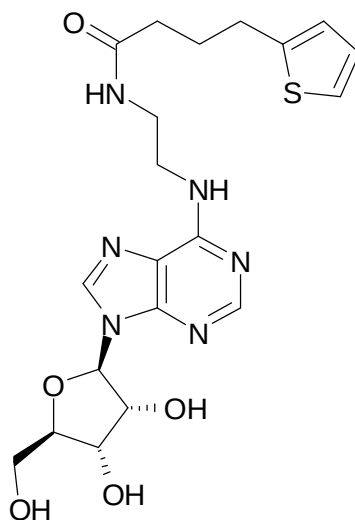
Gef.: C, 54,39; H, 5.64; N, 16.49

***N*⁶-(2-{4-Oxo-4-[(4-phenyl)-phenyl]butanamido}ethyl)adenosin (**133**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96%
Ausbeute: 93%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.37 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.06 (d, 2H, *J*= 8.14 Hz), 7.89 (bs, 1H), 7.84 (d, 2H, *J*= 8.14 Hz), 7.77 (d, 2H, *J*= 7.63 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*= 7.63 Hz), 7.54-7.43 (m, 3H), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.10Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.41 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.54 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J*= 4.60 Hz), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H, überlappt mit DMSO Signal)

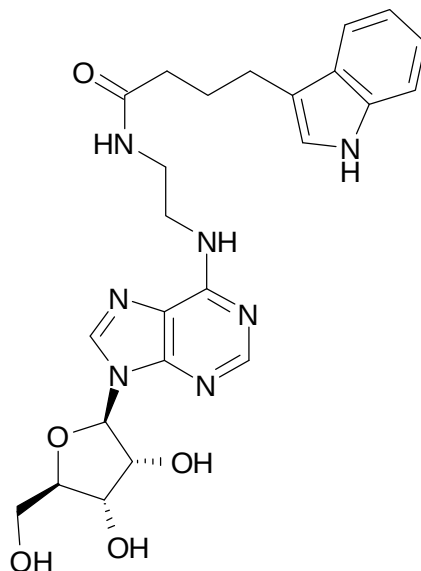
HRFAB-MS Ber. 547.2306
[M+H]⁺ Gef. 547.2326

N^6 -{2-[4-(2-Thienyl)butanamido]ethyl}adenosin (134**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) N^6 -(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96%
Ausbeute: 98%

$^1\text{H-NMR}$ [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.36 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.95 (t, 1H, J = 5.59 Hz), 7.87 (bs, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 4.07, 1.01 Hz), 6.92 (dd, J = 3.57, 1.52 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 3.57 Hz), 5.89 (d, 1H, J = 6.10 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 6.10 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 4.58, 3.05, 4.07 Hz), 5.20 (d, 1H, J = 5.20 Hz), 4.61 (dd, 1H, J = 6.11, 5.08 Hz), 4.15 (dd, 1H, J = 5.08, 4.57, 3.06 Hz), 3.97 (dd, 1H, J = 3.57, 3.05 Hz), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.75 (t, 1H, J = 7.63 Hz), 2.12 (t, 2H, J = 7.12, 7.63 Hz), 2.10 (t, 2H, J = 7.63 Hz), 1.85-1.77 (m, 2H)

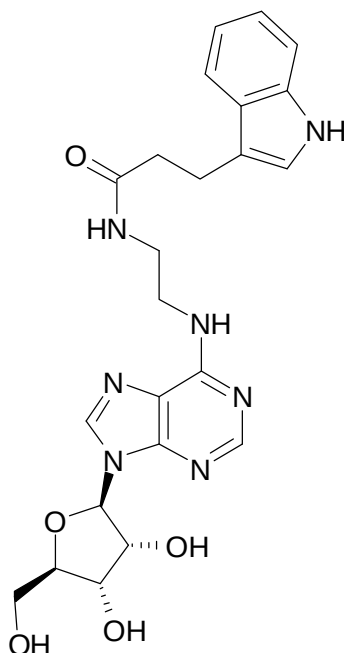
HRFAB-MS Ber. 463.1764
[M+H]⁺ Gef. 463.1736

***N*⁶-{2-[(3-indolyl)butanamido]ethyl}adenosin (**135**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96%
Ausbeute: 97%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 10.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.94 (t, 1H, *J*= 5.60 Hz), 7.88 (bs, 1H), 7.49 (d, 1H, *J*= 7.62 Hz), 7.33 (d, 1H, *J*= 7.63 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 6.95 (t, 1H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 5.89 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.62 Hz), 5.41 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.54 Hz), 5.19 (d, 1H, *J*= 4.57 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J*= 6.11, 5.08 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.56 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.05 Hz), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 2.13 (t, 2H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 1.85 (t, 2H, *J*= 7.63, 7.12 Hz)

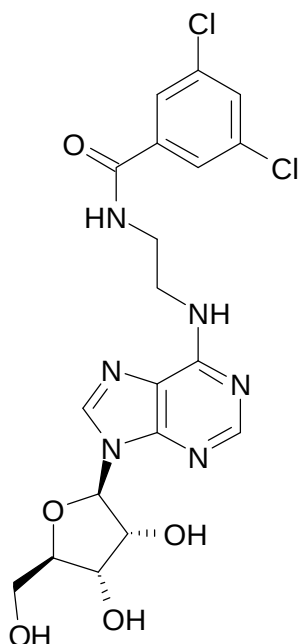
HRFAB-MS Ber. 496.2309
[M+H]⁺ Gef. 496.2270

***N*⁶-{2-[(3-Indolyl)propanamido]ethyl}adenosin (**136**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 95%
Ausbeute: 98%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 10.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.01 (t, 1H, *J*= 5.60 Hz), 7.89 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H, *J*= 7.63 Hz), 7.33 (d, 1H, *J*= 8.14 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 6.96 (t, 1H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.43-5.40 (m, 1H), 5.20 (d, 1H, *J*= 5.09 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J*= 5.60, 6.11 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.05 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.06 Hz), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, *J*= 8.14, 7.12 Hz), 2.43 (t, 2H, *J*= 8.14, 7.63 Hz)

HRFAB-MS Ber. 482.2153
[M+H]⁺ Gef. 482.2134

***N*⁶-[2-(3,5-Dichlorbenzamido)ethyl]adenosin (137)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 91%
Ausbeute: 87%

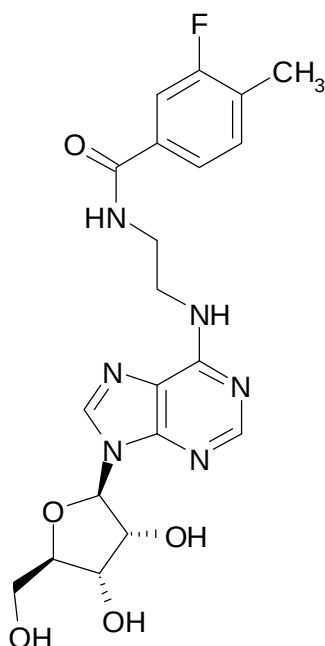
¹H-NMR
(400 MHz)

[D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.80 (t, 1H, *J*= 5.09, 5.59 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.84 (d, 2H, *J*= 7.84 Hz), 7.82-7.79 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.40 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.55 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J*= 5.59, 5.60 Hz), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.05, 3.56 Hz), 3.70-3.65 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.58-3.50 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt)

HRFAB-MS
[M+H]⁺

Ber. 483.0951

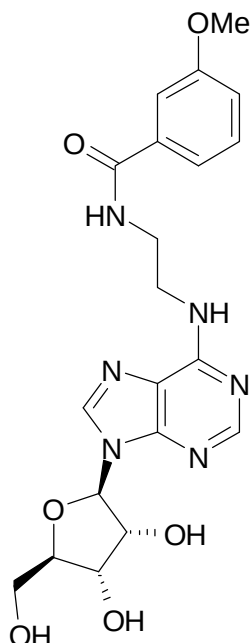
Gef. 483.0912

***N*⁶-[2-(3-Fluor-4-methylbenzamido)ethyl]adenosin (138)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 95%
Ausbeute: 92%

¹H-NMR (400 MHz) CDCl₃ δ (ppm)= 8.61 (t, 1H, *J*= 4.58 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, *J*= 8.13, 7.63 Hz), 5.90 (d, 1H, *J*= 5.60 Hz), 5.46 (d, 1H, *J*= 6.61 Hz), 5.41 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.55 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.62 (dd, 1H, *J*= 5.60, 6.11 Hz), 4.15 (t, 1H, *J*= 4.58, 3.56 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.06 Hz), 3.70-3.66 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.58-3.49 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 2.28 (s, 3H)

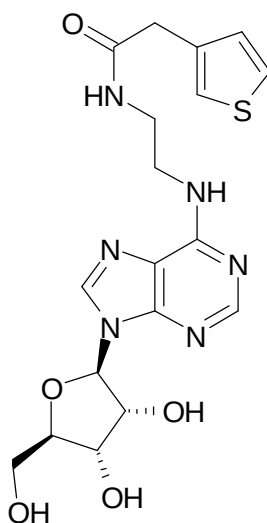
HRFAB-MS Ber. 447.1793
[M+H]⁺ Gef. 447.1802

***N*⁶-[2-(3-Methoxybenzamido)ethyl]adenosin (139)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 97%
Ausbeute: 98%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.58 (t, 1H, *J*= 5.09, 4.57 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H, *J*= 5.09, 2.03, 1.52, Hz), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.40 (dd, 1H, *J*= 4.57, 2.55 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J*= 6.10, 5.60 Hz), 4.14 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.05 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.05 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.58-3.51 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt)

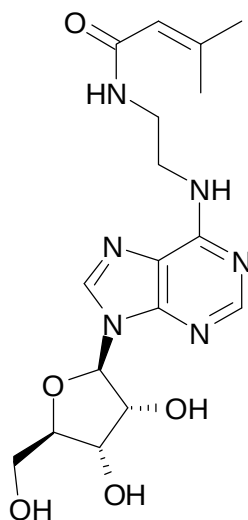
HRFAB-MS Ber. 445.1836
[M+H]⁺ Gef. 445.1812

***N*⁶-{2-[(3-Thienyl)acetamido]ethyl}adenosin (**140**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96%
Ausbeute: 93%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.36 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.10 (t, 1H, *J*= 5.60, Hz), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, *J*= 3.56, 1.27 Hz), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.46 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.41 (s, 2H), 3.41 (d, 2H, *J*= 5.60 Hz), 3.33-3.28 (m, 2H, mit H₂O Signal überlappt)

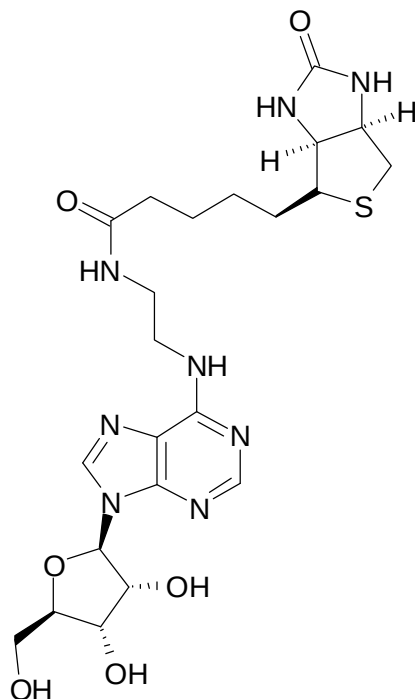
HRFAB-MS Ber. 435.1451
[M+H]⁺ Gef. 435.1400

***N*⁶-[2-(3,3-Dimethylacrylamido)ethyl]adenosin (**141**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 87%
Ausbeute: 85%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.36 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H *N*⁶-H und t, 1H NH amid *J*= 5.60 Hz überlappt), 5.89 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.61 (s, 1H), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.62 Hz), 5.41 (dd, 1H, *J*= 4.57, 2.55 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.57 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J*= 6.10, 5.09 Hz), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.05 Hz), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 2.06 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

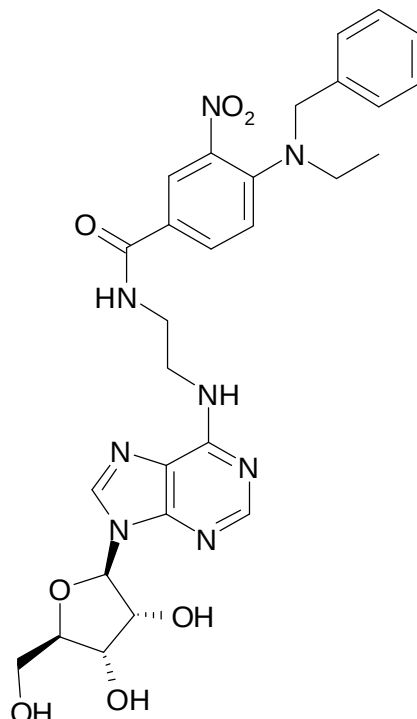
HRFAB-MS Ber. 393.1887
[M+H]⁺ Gef. 393.1857

***N*⁶-(2-Biotinylamidoethyl)adenosin (**142**)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **154**. MPLC Reinheit: 98%
Ausbeute: 98%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (t, 1H, *J*= 5.60 Hz), 7.85 (bs, 1H), 6.41(s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.42 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.55 Hz), 5.20 (d, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H, *J*= 5.09, 7.63 Hz), 2.58 (d, 1H, *J*= 12.21 Hz), 2.05 (t, 2H, *J*= 7.12, 7.63 Hz), 1.64-1.20 (m, 6H)

HRFAB-MS Ber. 537.2245
[M+H]⁺ Gef. 537.2249

***N*⁶-{2-[4-(*N*-ethyl-*N*-benzylamino)-3-nitrobenzamido]ethyl}adenosin (**143**)**

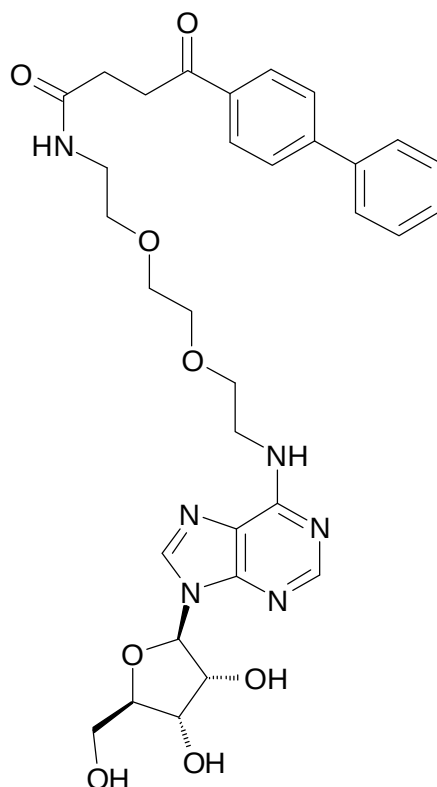
Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **110a**. MPLC Reinheit: 85%
Ausbeute: 82%

¹H-NMR [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.61 (t, 1H, *J*= 5.60, 5.08 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.22 und 8.21 (2s, 2H überlappt), 8.01 (bs, 1H), 7.90 (dd, 1H, *J*= 6.61, 2.04 Hz), 7.33-7.21 (m, 6H), 5.89 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.46 (d, 1H, *J*= 5.60 Hz), 5.39 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.54 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.57 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J*= 5.60, 5.08 Hz), 4.44 (s, 2H), 4.14 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.05 Hz), 3.96 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.05 Hz), 3.70-3.63 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.58-3.48 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.18 (q, 2H, *J*= 7.12, 7.13 Hz), 1.07 (t, 3H, *J*= 7.13, 7.12 Hz)

HRFAB-MS Ber. 593.2473

[M+H]⁺ Gef. 593.2448

***N*⁶-(3,6-Dioxa-8-{4-oxo-4-[(4-phenyl)-phenyl]butanamido}octyl)adenosin
(144)**



Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 95% Ausbeute: 93%

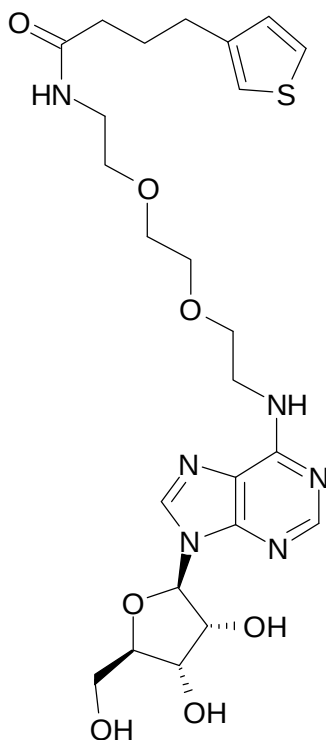
¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.36 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.06 (d, 2H, *J*= 8.14 Hz), 7.98 (t, 1H, *J*= 5.60 Hz), 7.83 (d, 2H, *J*= 8.14 Hz), 7.76 (d, 2H, *J*= 7.63 Hz), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 5.89 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.40 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.54 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J*= 6.11, 5.08 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.05 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.05 Hz), 3.70-3.51 (m, 10H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, *J*= 6.61 Hz), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H, überlappt mit DMSO Signal)

HRFAB-MS

Ber. 635.2830

 $[M+H]^+$

Gef. 635.2838

 N^6 -{3,6-Dioxa-8-[4-(3-thienyl)butyramido]octyl}adenosin (145)

Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96% Ausbeute: 98%

$^1\text{H-NMR}$
(400 MHz)

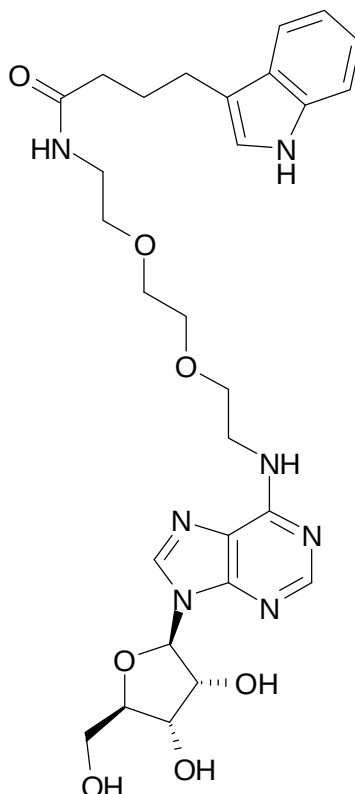
$[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta \text{ (ppm)} = 8.39 \text{ (s, 1H)}, 8.24 \text{ (s, 1H)}, 7.92 \text{ (bs, 1H)}, 7.86 \text{ (t, 1H, } J = 5.60 \text{ Hz)}, 7.29 \text{ (dd, 1H, } J = 4.07, 1.02 \text{ Hz)}, 6.92 \text{ (dd, 1H, } J = 3.56, 1.52 \text{ Hz)}, 6.83 \text{ (d, 1H, } J = 3.58 \text{ Hz)}, 5.90 \text{ (d, 1H, } J = 6.10 \text{ Hz)}, 4.59 \text{ (t, 1H, } J = 5.60, 5.08 \text{ Hz)}, 4.16\text{--}4.14 \text{ (m, 1H)}, 3.97 \text{ (t, 1H, } J = 3.56, 3.06 \text{ Hz)}, 3.69\text{--}3.49 \text{ (m, 14 H)}, 2.75 \text{ (t, 2H, } J = 7.63 \text{ Hz)}, 2.12 \text{ (t, 2H, } J = 7.63, 7.12 \text{ Hz)}, 1.84\text{--}1.77 \text{ (m, 2H)}$

HRFAB-MS

Ber. 551.2289

 $[M+H]^+$

Gef. 551.2247

 N^6 -{3,6-Dioxa-8-[4-(3-indolyl)butanamido]octyl}adenosin (146)

Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96% Ausbeute: 97%

 ^1H -NMR

(400 MHz)

$[\text{D}_6]$ -DMSO δ (ppm)= 10.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H); 7.86 (t, 1H, J = 5.60, 5.09 Hz), 7.78 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 7.63 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.14 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.63, 7.13 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.63, 7.13 Hz), 5.91 (d, 1H, J = 6.10 Hz), 5.52 (bs, 1H), 5.43 (bs, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.62 (t, 1H, J = 5.60 Hz), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 10 H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J = 7.63, 7.12 Hz), 2.14 (t, 2H, J = 7.63 Hz),

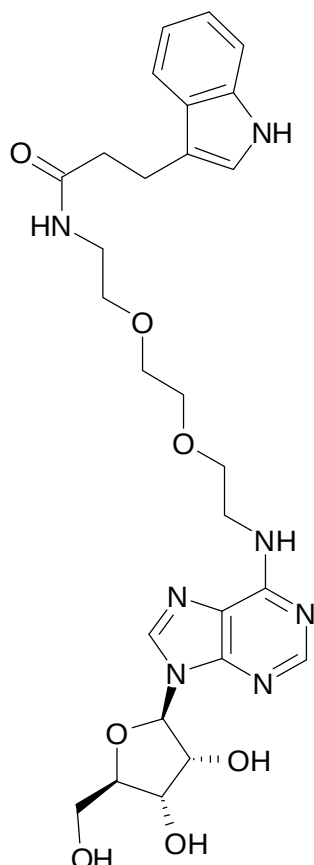
1.93-1.82 (m, 2H)

HRFAB-MS

Ber. 584.2833

 $[M+H]^+$

Gef. 584.2849

***N*⁶-{3,6-Dioxa-8-[3-(3-indolyl)propanamido]octyl}adenosin (147)**

Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96% Ausbeute: 95%

¹H-NMR

(400 MHz)

[D₆]-DMSO δ (ppm)= 10.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.92 (t, 1H, *J*= 5.60 Hz), 7.78 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H, *J*= 7.63 Hz), 7.33 (d, 1H, *J*= 8.14 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 6.96 (t, 1H, *J*= 7.63, 7.12 Hz), 5.91 (d, 1H, *J*= 6.61 Hz), 5.46 (bs, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.21 (bs, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.00-3.96 (m,

1H), 3.70-3.47 (m, 10 H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, $J = 8.14, 7.12$ Hz), 2.44 (t, 2H, $J = 8.14, 7.12$ Hz)

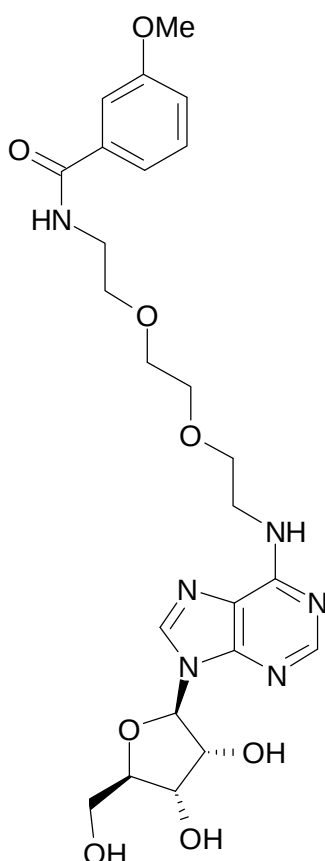
HRFAB-MS

Ber. 570.2677

$[M+H]^+$

Gef. 570.2692

N^6 -[3,6-Dioxa-8-(3-methoxybenzamido)octyl]adenosin (148)



Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 97% Ausbeute: 95%

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz)

$[\text{D}_6]$ -DMSO δ (ppm)= 8.51 (t, 1H, $J = 5.59, 5.09$ Hz), 8.36 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.89 (d, 1H, $J = 6.10$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 6.10$ Hz), 5.40 (dd, 1H, $J = 4.58, 2.54$ Hz), 5.20 (d, 1H, $J = 4.58$ Hz), 4.60 (dd, 1H, $J = 6.10, 5.09$ Hz), 4.16-4.13

(m, 1H), 3.96 (dd, 1H, $J = 3.56, 3.05$ Hz), 3.79 (s, 3H),
3.70-3.51 (m, 12H), 3.40-3.38 (m, 2H)

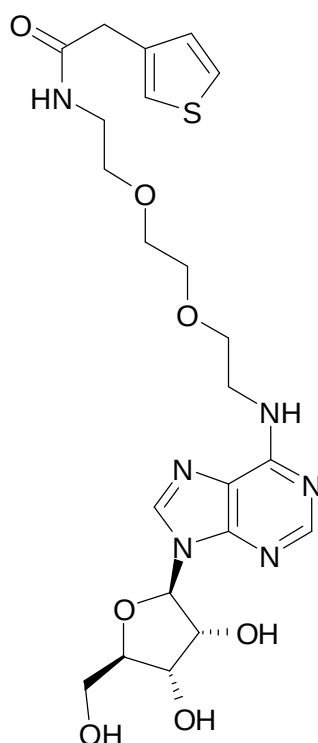
HRFAB-MS

Ber. 533.2361

$[M+H]^+$

Gef. 533.2331

N^6 -{[3,6-Dioxa-8-(3-thienyl)acetamido]octyl}adenosin (149**)**



Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminooctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96% Ausbeute: 95%

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz)

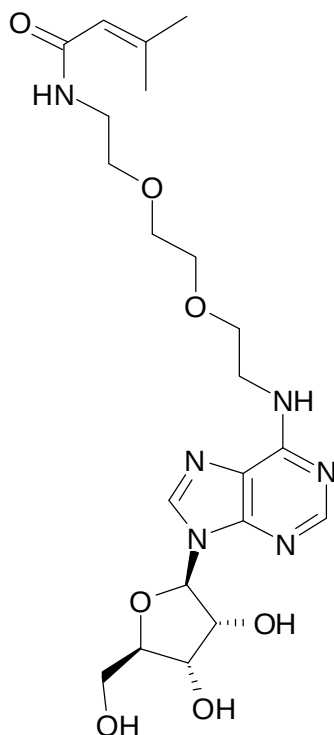
$[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta$ (ppm)= 8.37 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.06 (t, 1H, $J = 5.60, 5.06$ Hz), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, $J = 6.11$ Hz), 5.46 (bs, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.21 (bs, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.70-3.46 (m, 10H), 3.42 (s, 2H), 3.41 (d, 2H, $J = 5.60$ Hz), 3.22-3.18 (m, 2H)

HRFAB-MS

Ber. 523.1976

 $[M+H]^+$

Gef. 523.2018

 N^6 -[3,6-Dioxa-8-(3,3-dimethylacrylamido)octyl]adenosin (150)

Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 92% Ausbeute: 88%

$^1\text{H-NMR}$
(400 MHz)

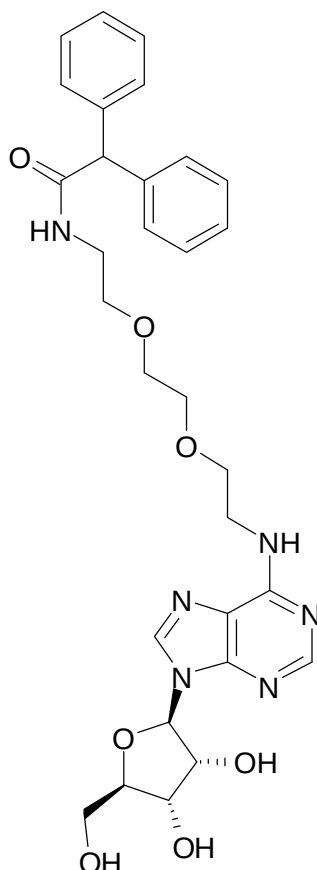
$[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta \text{ (ppm)} = 8.36 \text{ (s, 1H)}, 8.22 \text{ (bs, 1H)}, 7.78 \text{ (t, 1H, } J = 5.09 \text{ Hz, und bs 1H überlappt)}, 5.89 \text{ (d, 1H, } J = 6.10 \text{ Hz)}, 5.64 \text{ (s, 1H)}, 5.45 \text{ (d, 1H, } J = 6.10 \text{ Hz)}, 5.41 \text{ (dd, 1H, } J = 4.58, 2.54 \text{ Hz)}, 5.20 \text{ (d, 1H, } J = 4.57 \text{ Hz)}, 4.61 \text{ (dd, 1H, } J = 6.11, 5.08 \text{ Hz)}, 4.15 \text{ (dd, 1H, } J = 4.58, 3.56 \text{ Hz)}, 3.96 \text{ (dd, 1H, } J = 3.56, 3.05 \text{ Hz)}, 3.70\text{-}3.49 \text{ (m, 10 H)}, 3.41\text{-}3.38 \text{ (m, 2H)}, 3.22\text{-}3.18 \text{ (m, 2H)}, 2.06 \text{ (s, 3H)}, 1.75 \text{ (s, 3H)}$

HRFAB-MS

Ber. 481.2411

 $[M+H]^+$

Gef. 481.2462

***N*⁶-[3,6-Dioxa-8-(diphenylacetamido)octyl]adenosin (151)**

Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 96% Ausbeute: 98%

¹H-NMR

(400 MHz)

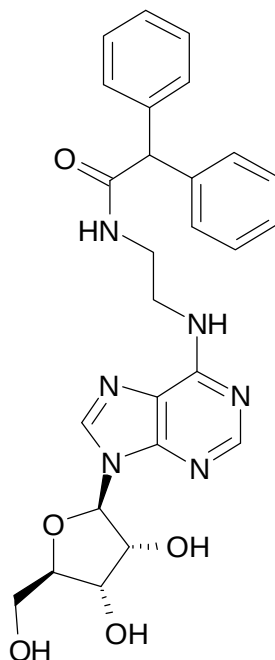
[D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.36 (s, 1H), 8.31 (t, 1H, *J*= 5.60, 5.34 Hz), 8.22 (bs, 1H), 7.73 (bs 1H), 7.29 (s, 4H), 7.28 (s, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.44 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.70-3.47 (m, 10H), 3.42 (t, 2H, *J*= 5.85, 5.60 Hz), 3.26-3.21 (m, 2H)

HRFAB-MS

Ber. 593.2724

 $[M+H]^+$

Gef. 593.2698

***N*⁶-[2-(Diphenylacetamido)ethyl]adenosin (152)**

Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure vom Typ **34**. MPLC Reinheit: 94%
Ausbeute: 96%

¹H-NMR
(400 MHz)

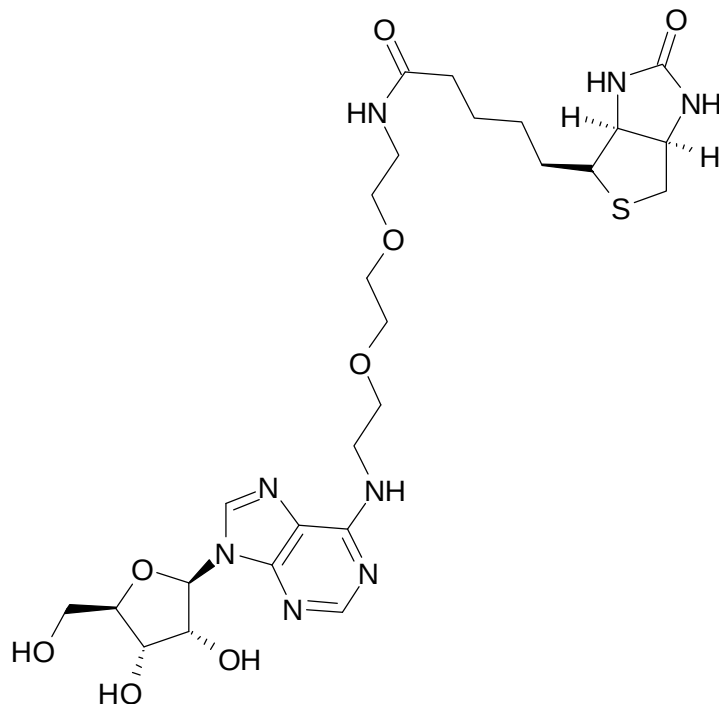
[D₆]-DMSO δ (ppm)= 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.86 (bs 1H), 7.28-7.16 (m, 10H), 5.90 (d, 1H, *J*= 6.10 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.41 (dd, 1H, *J*= 4.58, 2.54 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*= 4.58 Hz), 4.89 (s, 1H), 4.62 (dd, 1H, *J*= 6.10, 5.09 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J*= 4.58, 3.05 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*= 3.56, 3.05 Hz), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 3H, 5'H und CH₂ überlappt), 3.39-3.34 (m, 2H)

HRFAB-MS

Ber. 505.2200

 $[M+H]^+$

Gef. 505.2196.

***N*⁶-[8-Biotinylamido-(3,6-dioxaoctanyl)]adenosin (156)**

Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **154**. MPLC Reinheit: 99%
Ausbeute: 98%

¹H-NMR

(400 MHz)

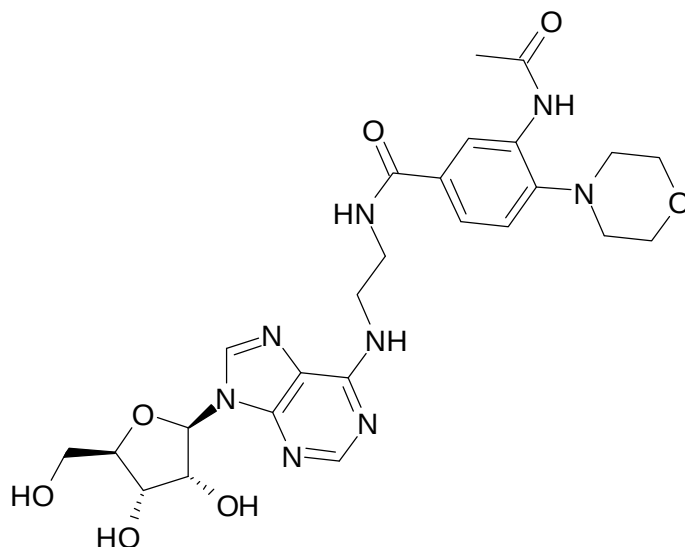
[D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.36 (s, 1H, 8H), 8.22 (s, 1H, 2H), 7.84 (t, 1H, NH, Amid, *J*= 5.60, 5.09Hz), 7.78 (bs, 1H, N⁶H), 6.41(s, 1H, NH, Biotin), 6.35 (s, 1H, NH, Biotin), 5.89 (d, 1H, 1'H, *J*= 6.11 Hz), 5.46 (d, 1H, 3'OH, *J*= 6.10 Hz), 5.41 (dd, 1H, 5'OH, *J*= 4.57, 2.55 Hz), 5.20 (d, 1H, 2'OH, *J*= 5.08 Hz), 4.61 (q, 1H, 2'H, *J*= 6.10, 5.09 Hz), 4.32-4.26 (m, 1H, 3'H), 4.16-4.09 (m, 2H, Biotin), 3.99-3.94 (m, 1H, 4'H), 3.70-3.49 (m, 11H, 5'H₂, Dioxaoctan), 3.19-3.15(q, 2H, Dioxaoctan), 3.10-3.06 (m, 1H, Biotin), 2.82 (dd, 1H, Biotin, *J*= 5.09, 7.12 Hz), 2.58(d, 1H, Biotin,

$J = 12.21$ Hz), 2.05(t, 2H, $J = 7.12, 7.63$ Hz), 1.64-1.21(m, 6H, Biotin)

HRFAB-MS Ber. 625.2768

$[M+H]^+$ Gef. 625.2784

N^6 -(2-{[4-(Morphol-1-yl)-3-acetamido]benzamido}ethyl)adenosin (182**)**



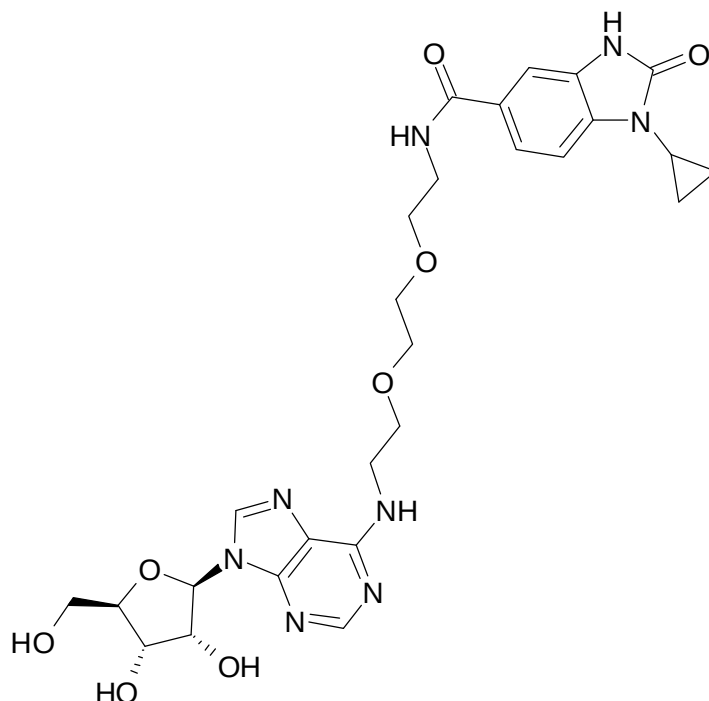
Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) N^6 -(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **181**. MPLC Reinheit: 89% Ausbeute: 82%

$^1\text{H-NMR}$ $[\text{D}_6]\text{-DMSO } \delta$ (ppm) = 9.01 (s, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.14$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.14$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 6.61$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J = 6.61$ Hz), 5.42-5.40 (m, 1H), 5.19 (d, 1H, $J = 4.58$ Hz), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.70-3.46 (m, 6H), 2.89-2.82 (m, 4H), 2.12 (s, 3H)

HRFAB-MS Ber. 557.2473

$[M+H]^+$ Gef. 557.2449

***N*⁶-(8-[5-(1-Cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazolyl)carbonamido]-3,6-dioxa}octyl)adenosin (**187**)**

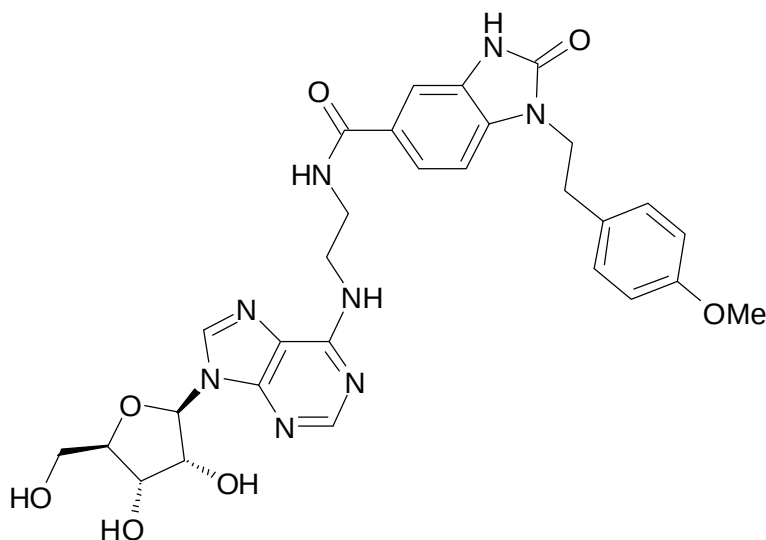


Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **185a**. MPLC Reinheit: 86%
Ausbeute: 81%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 10.96 (s, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.14 Hz), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.14 Hz), 5.89 (d, 1H, *J* = 6.11 Hz), 5.45-5.43 (m, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 5.20 (d, 1H, *J* = 4.07 Hz), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 12H teilweise mit H₂O überlappt), 1.02-0.99 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H)

HRFAB-MS Ber. 599.2579
[M+H]⁺ Gef. 599.2552

***N*⁶-[2-(5-{1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazolyl}carbonamido)ethyl]adenosin (**188**)**



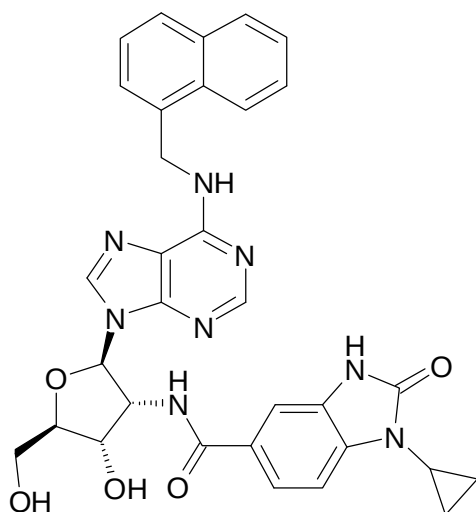
Nach AAV 4 aus 6,2 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(2-Aminoethyl)adenosin (**129**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **186a**. MPLC Reinheit: 81% Ausbeute: 75%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.51-8.45 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, *J* = 7.12 Hz), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 3H), 6.82-6.80 (m, 2H), 5.90 (d, 1H, *J* = 5.85 Hz), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 3H, 3'H mit Ethyl-CH₂ überlappt), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 5H), 2.93-2.85 (m, 2H)

HRFAB-MS Ber. 605.2473

[M+H]⁺ Gef. 605.2478

2'-Desoxy-2'-[5-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl)carbonamido]-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (189)

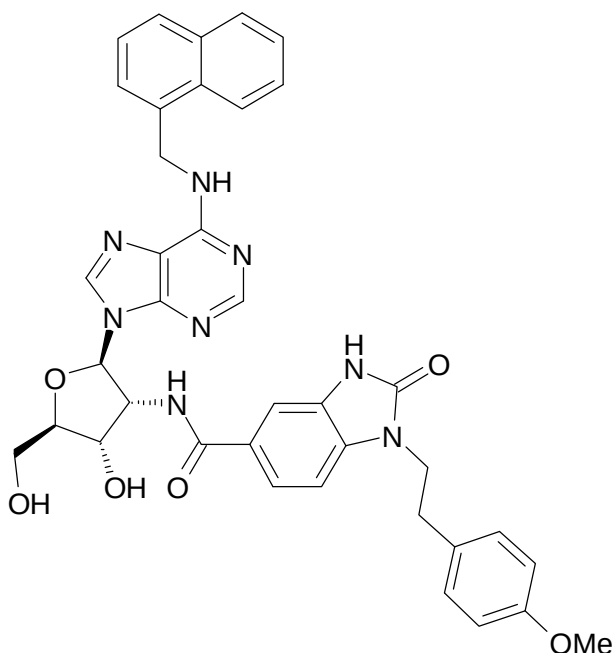


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 μ mol) 2'-Amino-2'-desoxy-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **185a**.
MPLC Reinheit: 79% Ausbeute: 77%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 10.94 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.16 (d, 1H, J= 8.14 Hz), 6.24 (d, 1H, J= 8.64 Hz), 5.73 (d, 1H, J= 4.32 Hz), 5.57-5.54 (m, 1H), 5.33-5.32 (m, 1H), 5.17 (bs, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H)

HRFAB-MS Ber. 607.2418
[M+H]⁺ Gef. 607.2425

2'-Desoxy-2'-(5-{1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl}carbonamido)-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (190)

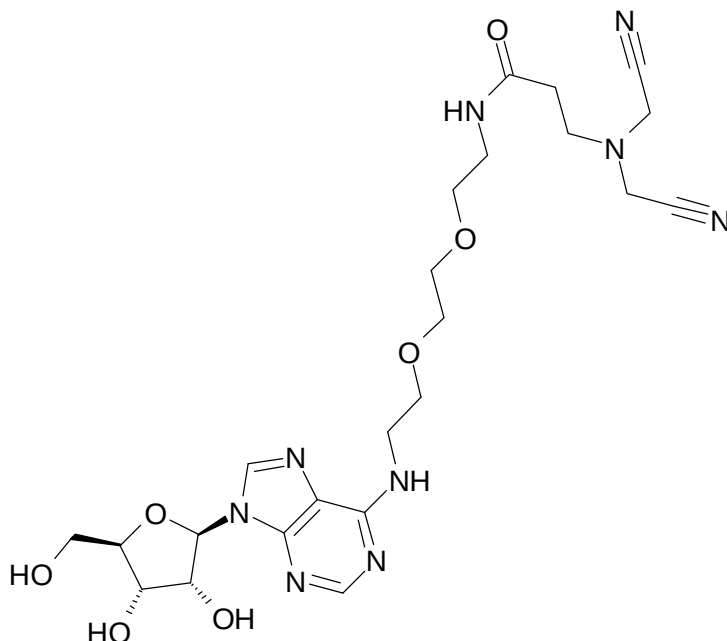


Nach AAV 4 aus 4,06 mg (10 µmol) 2'-Amino-2'-desoxy-N⁶-(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **186a**.
MPLC Reinheit: 70% Ausbeute: 75%

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 11.01 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 3H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.26 (d, 1H, *J*= 8.40 Hz), 5.72 (d, 1H, *J*= 4.32 Hz), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 5.17 (bs, 2H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.98 (t, 2H, *J*= 7.38 Hz), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.87 (t, 2H, *J*= 7.37 Hz),

HRFAB-MS Ber. 701.2837
[M+H]⁺ Gef. 701.2823

***N*⁶-{[8-(3-*N,N*-Bis-cyanomethylamino)propanamido-3,6-dioxa]octyl}adenosin (**203**)**



Nach AAV 4 aus 8,0 mg (0,02 mmol) *N*⁶-(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) und entsprechender aktivierter Carbonsäure **202** als unbeabsichtigtes Produkt. MPLC Reinheit: 85% Ausbeute: 73%

IR: IR (KBr): 2238 cm⁻¹, 2246 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz) [D₆]-DMSO δ (ppm) = 8.36 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.89 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.45 (d, 1H, *J*= 6.11 Hz), 5.41-5.39 (m, 1H), 5.29 (d, 1H, *J*= 4.57 Hz), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.84-4.83 (2s, 4H, überlappt), 3.70-3.49 (m, 10H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H)

HRFAB-MS Ber. 548.2582
[M+H]⁺ Gef. 548.2597

13. Literaturverzeichnis

- (1) Atouguia, J.; Costa, J.: Therapy of Human African Trypanosomiasis: Current Situation. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1999**, 94, 221-224.
- (2) Verlinde, C. L. M. J.; Hannaert, V.; Blonski, C.; Willson, M.; Jacques, J. P.; Fothergill-Gilmore, L. A.; Opperdoes, F. R.; Gelb, M. H.; Hol, W. G. J.; Michels, P. A. M.: Glycosis as a target for the design of new anti-trypanosome drugs. *Drug Resistance Updates* **2000**, 4, 1-14.
- (3) Barrett, M.; Mottram, J.; Coombs, G.: Recent advances in identifying and validating drug targets in trypanosomes and leishmanias. *Trends Microbiol.* **1999**, 7, 82-88.
- (4) Michels, P. A. M.; Hannaert, V.; Bringaud, F.: Metabolic Aspects of Glycosomes in Trypanosomatidae – New Data and Views. *Parasitol.Today* **2000**, 482-489.
- (5) Mannion-Henderson, J.; Flaspohler, J. A.; Lemley, K. R.; Rickoll, W. L.; Parsons, M.: Isolation and characterization of *Leishmania* mutants defective in glycosomal protein import. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, 225-237.
- (6) Tielens, A. G. M.; Van Hellemond, J. J.: Differences in energy metabolism between trypanosomatidae. *Parasitology Today* **1998**, 14, 265-271.
- (7) Cazzulo, J.: Aerobic fermentation of glucose by trypanosomatids. *FASEB J.* **1992**, 6, 3153-3161.
- (8) Clayton, C.; Michels, P.: Metabolic compartmentation in trypanosomes. *Parasitology Today* **1996**, 12, 465-471.
- (9) Opperdoes, F. R.; Borst, P.: Localization of nine glycolytic enzymes in a microbody-like organelle in *Trypanosoma brucei*: the glycosome. *FEBS Lett.* **1977**, 80, 360–364.
- (10) Bakker, B.; Westerhoff, H.; Opperdoes, F.; Michels, P.: Metabolic control analysis of glycolysis in trypanosomes as an approach to improve selectivity and effectiveness of drugs. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, 106, 1–10.

- (11) Seyfang, A.; Duszenko, M. B.: Specificity of glucose transport in *Trypanosoma brucei*. Effective inhibition by phloretin and cytochalasin. *Eur. J. Biochem.* **1991**, 202, 191-196.
- (12) Duszenko, M.; Mecke, D.: Inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by pentalenolactone in *Trypanosoma brucei*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1986**, 19, 223-229.
- (13) Barnard, J.; Reynafarje, B.; Pedersen, P.: Glucose catabolism in African trypanosomes. Evidence that the terminal step is catalyzed by a pyruvate transporter capable of facilitating uptake of toxic analogs. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 3654-3661.
- (14) Wiemer, E.; Michels, P.; Opperdoes, F.: The inhibition of pyruvate transport across the plasma membrane of the *Trypanosoma brucei* bloodstream form and its metabolic implications. *Biochem. J.* **1995**, 312, 479-484.
- (15) Fairlamb, A.; Opperdoes, F.; Borst, P.: New approach to screening drugs for activity against African trypanosomes. *Nature* **1977**, 265, 270-271.
- (16) Van Der Meer, C.; Versluijs-Broers, J. A.: *Trypanosoma brucei*: trypanocidal effect of salicylhydroxamic acid plus glycerol in infected rats. *Exp Parasitol.* **1979**, 48, 126-134.
- (17) Verlinde, C. M. L. J.; Callens, M.; Van Calenbergh, S.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P.; Hannaert, V.; Michels, P. A. M.; Opperdoes, F. R.; Hol, W. G. J.: Selective Inhibition of trypanosomal Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase by Protein Structure-Based Design: Towards New Drugs for the Treatment of Sleeping Sickness. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3605-3613.
- (18) Suresh, S.; Bressi, J. C.; Kennedy, K. J.; Verlinde, C. L. M. J.; Gelb, M. H.; Hol, W. G. J.: Conformational Changes in *Leishmania mexicana* Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase Induced by Designed Inhibitors. *J. Mol. Biol.* **2001**, 423-435.
- (19) Van Calenbergh, S.; Van Den Eeckhout, E.; Herdewijn, P.; De Bruyn, A.; Verlinde, C. L. M. J.; Hol, W. G.; Callens, M.; Van Aerschot, A.; Rozenski, J.: Synthesis and Conformational Analysis of 2'-Deoxy-2'-(3-methoxybenzamido) adenosine, a Rational Designed Inhibitor of Trypanosomal Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogenase (GAPDH). *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 631-644.

- (20) Aronov, A.; Suresh, S.; Bukner, F.; Van Voorhis, W.; Verlinde, C.; Oppendoes, F.; Hol, W.; Gelb, M.: Structur-based design of submicromolar, biologically active inhibitors of trypanosomatid glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA* **1999**, 96, 4273-4278.
- (21) Aronov, A. M.; Gelb, M. H.: Synthesis and structure-activity relationships of adenosine analogs as inhibitors of trypanosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. Modifications at positions 5' and 8. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3505-3510.
- (22) Van Calenbergh, S.; Verlinde, C. M. L. V.; Soenens, J.; De Bruyn, A.; Callens, M.; Blaton, N. M.; Peeters, O. M.; Rozenski, J.; Hol, W. G.; Herdewijn, P.: Synthesis and structure-activity relationships of analogs of 2'-deoxy-2'-(3-methoxybenzamido)adenosine, a selective inhibitor of trypanosomal glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3838-3849.
- (23) Czarnik, A. W.: Why combinatorial chemistry, why now (and why you should care). *Chemtracts:Org. Chem.* **1995**, 8, 13-18.
- (24) Smith, P. W.; Lai, J. Y. Q.; Whittington, A. R.; Cox, B.; Houston, J. G.: Synthesis and biological evaluation of a library containing potentially 1600 amides/esters.A strategy for rapid compound generation and screening. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2821-2824.
- (25) Carell, T.; Wintner, E.; Bashir-Hashemi, A.; Rebek, J.: A Novel Procedure for the Synthesis of Libraries Containing Small Organic Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2059-2061.
- (26) Bailey, N.; Dean, A.; Judd, D.; Middlemiss, D.; Storer, R.; Watson, S.: A convenient procedure for the solution phase preparation os 2-aminothiazole combinatorial libraries. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1409-1414.
- (27) Merrifield, R. B.: Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.

- (28) Link, A.; Van Calenbergh, S.; Herdewijn, P.: Practical method for the parallel synthesis of 2'-amido-2'-deoxyadenosines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 5175-5176.
- (29) Kilburn, J. P.; Lau, J.; Jones, R. C. F.: Solid-phase synthesis of substituted 2-aminomethylbenzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5419-5421.
- (30) Robins, M.; Wnuk, S.; Hernández-Thirring, A.; Samano, M.: Nucleic Acid Related Compounds. 91. Biomimetic Reactions Are in Harmony with Loss of 2'-Substituents as Free Radicals (Not Anions) during Mechanism-Based Inactivation of Ribonucleotide Reductases. Differential Interactions of Azide, Halogen, and Alkylthio Groups with Tributylstannane and Triphenylsilane. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11341-11348.
- (31) Walcher, G.; Pfeleiderer, W.: Synthesis of 2'-Amino-2'-deoxyarabinonucleoside Phosphoramidite Building Blocks. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 1067-1074.
- (32) Backes, B.; Virgilio, A.; Ellman, J.: Activation Method to Prepare a Highly Reactive Acylsulfonamid "Safety-catch" Linker for Solid-Phase Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3055-3056.
- (33) Kenner, G. W.; McDermott, J. R.; Sheppard, R. C.: The Safety catch Principle in Solid Phase Peptide Synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636-637.
- (34) Golisade, A.; Bressi, J.; Van Calenbergh, S.; Gelb, M.; Link, A.: Polymer-Assisted Solution-Phase Synthesis of 2'-Amido-2'-deoxyadenosine Derivatives Targeted at the NAD⁺-Binding Sites of Parasite Enzymes. *J. Comb. Chem.* **2000**, 537-544.
- (35) Aronov, A. M.; Suresh, S.; Buckner, F. S.; Van Voorhis, W. C.; Verlinde, C. L. M. J.; Oppenheimer, F. R.; Hol, W. G. J.; Gelb, M. H.: Structure-based design of submicromolar, biologically active inhibitors of trypanosomatid glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 4273-4278.
- (36) Buck, I.; Reese, C.: An Unambiguous Synthesis of Adenylosuccinic Acid and its Constituent Nucleoside. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 2937-2942.

- (37) Zhao, H.; Pagano, A. R.; Wang, W.; Shalloo, A.; Gaffney, B. L.; Jones, R. A.: Use of a ^{13}C Atom To Differentiate Two ^{15}N -Labeled Nucleosides. Syntheses of $[\text{}^{15}\text{NH}_2]$ -Adenosine, $[\text{}^1\text{NH}_2\text{-}^{15}\text{N}_2]$ - and $[\text{}^2\text{-}^{13}\text{C-1,NH}_2\text{-}^{15}\text{N}_2]$ -Guanosine, and $[\text{}^1\text{,7,NH}_2\text{-}^{15}\text{N}_3]$ - and $[\text{}^2\text{-}^{13}\text{C-1,7,NH}_2\text{-}^{15}\text{N}_3]$ -2'-Deoxyguanosine. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7832-7835.
- (38) Ha, S.; Nair, V.: An Improved Approach to the Synthesis of Adenosine-5'-N-Ethyluronamides of Interest as Adenosine Receptor Agonist. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1567-1570.
- (39) Maruyama, T.; Utzumi, K.; Sato, Y.; Richman, D.: Synthesis and Anti-HIV Activity of 6-substituted Purine 2'-Deoxy-2'-Fluororibosides. *Nucleosides&Nucleotides* **1994**, 13, 527-537.
- (40) Markiewicz, W. T.: Tetraisopropyldisiloxan-1,3-diyl, a Group for simultaneous Protection of 3'- and 5'-Hydroxy Functions of Nucleosides. *J. Chem. Res., Miniprint* **1979**, 178-194.
- (41) Fukukawa, K.; Ueda, T.; Hirano, T.: Synthesis of 2'-substituted Derivatives of Neplanocin A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 1582-1592.
- (42) Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Hernandez, A. E.; Wunk, S. F.: NUCLEIC ACID RELATED COMPOUNDS. 71. EFFICIENT GENERAL SYNTHESIS OF PURINE (AMINO; AZIDO; AND TRIFLATE)-SUGAR NUCLEOSIDES. *Nucleosides&Nucleotides* **1992**, 821-834.
- (43) Reddy, G. V.; Rao, G. V.; Iyengar, D. S.: A Novel, Simple, Chemoselective and Practical Protocol for the Reduction of Azides Using $\text{In} / \text{NH}_4\text{Cl}$. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3937-3938.
- (44) Golisade, A.; Van Calenbergh, S.; Link, A.: 2'-Amino-2'-deoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosine as novel scaffold for a polymer-assisted amidation protocol. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3167-3172.
- (45) Golisade, A.; Herforth, C.; Quirijnen, L.; Maes, L.; Link, A.: Improving an Antitrypanosomal Lead applying Nucleophilic Substitution on a Safety catch Linker. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 159-165.

- (46) Zaragoza, F.; Stephensen, H.: Sequentielle nucleophile Substitution: eine effiziente Strategie zur Synthese von Substanzbibliotheken hoher Diversität an festen Trägern. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 565-567.
- (47) Hajduk, P. J.; Bures, M.; Praestgaard, J.; Fesik, S. W.: Privileged Molecules for Protein Binding Identified from NMR-Based Screening. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443 -3447.
- (48) Mitsunobu, O.: The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. *Synthesis Rev.* **1981**, 1-28.
- (49) Carter, N.; Mamoun, C.; Liu, W.; Silva, E.; Landfear, S.; Goldberg, D.; Ullman, B.: Isolation and Functional Characterization of the PfNT1 Nucleoside Transporter Gene from Plasmodium falciparum. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 10683-10691.
- (50) Teague, S. J.; Davis, A. M.; Leeson, P. D.; Oprea, T.: Design kombinatorischer Leitstruktur-Bibliotheken. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 3743-3748.
- (51) Gatto, V.; Arnold, K.; Viscariello, A.; Miller, S.; Morgan, C.; Gokel, G.: Syntheses and Binding Properties of Bibracchial Lariat Ethers (BiBLEs): Survey of Synthetic Methods and Cation Selectivities. *J. Org. Chem.* **1986**, 5373-5384.
- (52) Reeves, W.; Bahr, M.: Phase-Transfer Catalysis; Preparation of Alkyl Azides. *Synth. Commun.* **1976**, 823.
- (53) Ancelin, M.; Calas, M.; Bompart, J.; Cordina, G.; Martin, D.; Ben Bari, M.; Jei, T.; Druilhe, P.; Vial, H. J.: Antimalarial Activity of 77 Phospholipid Polar Head Analogs: Close Correlation Between Inhibition of Phospholipid Metabolism and In Vitro Plasmodium Falciparum Growth. *Blood* **1998**, *91*, 1426-1437.
- (54) Bückmann, A.; Wray, V.: Simultaneous Conversion of *N*-(1)-(2-Aminoethyl)-adenosine to *N*⁶-(2-Aminoethyl)-adenosine and Tricyclic1,*N*⁶-Ethanoadenosine under mild Aqueous Conditions. *Heterocycles* **1995**, 1399-1419.

- (55) Golisade, A.; Wiesner, J.; Herforth, C.; Jomaa, H.; Link, A.: Anti-Malarial Activity of N^6 -substituted Adenosine Derivatives. Part I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 769-777.
- (56) Angus, D.; Kiefel, M.; von Itzstein, M.: The Synthesis of Biotinylated Carbohydrates as Probes for Carbohydrate-Recognizing Proteins. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 2709-2718.
- (57) Hashimoto, M.; Liu, Y.; Fang, K.; Li, H.; Campiani, G.; Nakanishi, K.: Preparation and Biological Properties of Biotinylated PhTX Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 1181-1194.
- (58) Shao, M.: The Use of Streptavidin-Biotinyglycans as a Tool for Characterization of Oligosaccharide-Binding specificity of lectin. *Anal. Biochem.* **1992**, 77-82.
- (59) Golisade, A.; Herforth, C.; Wieking, K.; Kunick, K.; Link, A.: Biotin Labelling of Amines by Polymer- assisted Solution-Phase Synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1783–1786.
- (60) Shao, M.; Chen, L.; Wold, F.: Complex Neoglycoproteins. *Methods Enzymol.* **1990**, 653-659.
- (61) Meier, K. E.; Ruoho, A. E.: Probing β -Adrenergic Receptors. *Methods Enzymol.* **1990**, 184, 660-668.
- (62) Wilchek, M., Bayer, E. A.: The Avidin-Biotin Complex in Bioanalytical Applications. *Anal. Biochem.* **1988**, 171, 1-32.
- (63) Sakai, T.; Naidenko, O. V.; Iijima, H.; Kronenberg, M.; Koezuka, Y.: Syntheses of Biotinylated α -Galactosylceramides and Their Effects on the Immune System and CD1 Molecules. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1836-1841.
- (64) Adamczyk, M.; Moore, J. A.; Shreder, K.: Quenching of Biotinylated Aequorin Bioluminescence Resonance Energy Transfer Assays. *Org. Lett.* **2001**, 1797-1800.
- (65) Hatanaka, Y.; Kempin, U.; Jong-Jip, P.: One-Step Synthesis of Biotinyl Photoprobes from Unprotected Carbohydrates. *J. Org. Chem.* **2000**, 5639-5643.

- (66) Shinohara, Y.; Sota, H.; Gotoh, M.; Hasebe, M.; Tosu, M.; Nakao, J.; Hasegawa, Y.: Bifunctional Labeling Reagent for Oligosaccharides to Incorporate Both Chromophore and Biotin Groups. *Anal. Chem.* **1996**, 2573-2579.
- (67) Jacobson, K.: Probing Adenosine Receptors Using Biotiylated Purine Derivatives. *Methods Enzymol.* **1990**, 668-671.
- (68) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C.: The paullones, a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis, evaluation of CDK1/ cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J. Med. Chem.* **1999**, 2909-2919.
- (69) Yeh, C.-M.; Tung, C.-L.; Sun, C.-M.: Combinatorial Liquid-Phase Synthesis of Structurally Diverse Benzimidazol Libraries. *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 341-348.
- (70) Phillips, G.; Wei, G.: Solid Phase Synthesis of Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4887-4890.
- (71) Burgess, K.; Lim, D.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J.: Rapid and Efficient Solid Phase Syntheses of Cyclic Peptides with Endocyclic Biaryl Ether Bonds. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3345-3348.
- (72) Lee, J.; Murray, W. V.; Rivero, R. A.: Solid Phase Synthesis of 3,4-Disubstituted-7-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ones. *J. Org. Chem* **1997**, 62, 3874-3879.
- (73) Josey, J. A.; Tarlton, C. A.; Courtney, E. P.: Novel Linker for the solid-phase synthesis of guanidines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5899-5902.
- (74) Kearney, P. C. F., Monica ; Flygare, J. A.: Solid-Phase Synthesis of Disubstituted Guanidines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2663-2666.

14. Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien und dargestellten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Stoffe sollen aus Vorsorgegründen immer so behandelt werden, dass eine Gefährdung beim Umgang aufgrund der unbekannten Eigenschaften ausgeschlossen ist. Für die nachfolgend aufgeführten, im Rahmen dieser Arbeit verwendete, Stoffe sind die physikalischen, chemischen, toxikologischen und ökologischen Eigenschaften bekannt.

Acetanhydrid: C Ätzend

R 10-20/22-34 Entzündlich. - Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken. - Verursacht Verätzungen.

S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und den Arzt konsultieren. - Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich das Etikett vorzeigen).

Aceton: F Leichtentzündlich

R 11 Leichtentzündlich

S 2-9-16-23-33 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen - Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren - Von Zündquellen fernhalten-Nicht Rauchen Dampf nicht einatmen - Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen

Azodicarbonsäure X_i Reizend

diethylester :

R20/21/22-36/37/38-40-44 Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut. Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut. Irreversibler Schaden möglich. Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluss.

S 15-23-26-36 Vor Hitze schützen. - Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen. - Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und den Arzt konsultieren. - Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen.

Bromacetonitril: T giftig

C Ätzend

R 23-24-25/36-37-38 Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut. Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut.

S 24-25/45 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden. Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich das Etikett vorzeigen)

1-Butanol: X_n Gesundheitsschädlich

R 10-22-37/38-41-67 Entzündlich
Gesundheitsschädlich beim Verschlucken - Reizt die Atmungsorgane und die Haut - Gefahr ernster Augenschäden - Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen

S 7/9-13-26-37/39-46 Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren - Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln

fernhalten, Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich abspülen und Arzt konsultieren - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen - Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen

Chlorwasserstoff: C Ätzend

R 35-37 Verursacht schwere Verätzungen - Reizt die Atmungsorgane

S 1/2-7/9-26-45 Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren - Behälter dicht geschlossen und an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren - Bei Berührung mit den Augen sofort mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen)

Dichlormethan: Xn Gesundheitsschädlich

R 40 Irreversibler Schaden möglich

S 2-23-24/25-36/37 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen - Dampf nicht Einatmen - Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen

1,3-Dichlor-

C Ätzend

1,1,3,3-

tetraisopropyl-

R 34 Verursacht Verätzungen.

disiloxan:

S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und den Arzt konsultieren. - Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. - Bei Unfall oder

Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich das Etikett vorzeigen).

N,N-Diisopropyl-
carbodiimid:

T⁺ Sehrgiftig

R 10-26-41 Entzündlich. - Sehr giftig beim Einatmen. - Gefahr ernster Augenschäden.

S 24-26-28-34-39-45 Berührung mit der Haut vermeiden. - Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und den Arzt konsultieren. - Bei Berührung mit der Haut sofort mit viel Wasser abwaschen. - Schlag und Reibung vermeiden. - Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich das Etikett vorzeigen).

N,N-Dimethyl-
formamid:

T Giftig

R 61-20/21-36 Kann das Kind im Mutterleib schädigen
- Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut - Reizt die Augen

S 53-45 Exposition vermeiden-Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen)

Essigsäure
> 90 %:

C Ätzend

R 10-35 Entzündlich - Verursacht schwere Verätzungen

S 1/2-23-26-45 Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren - Dampf/Aerosol nicht einatmen - Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich,

Etikett vorzeigen)

Ethanol:

F Leichtentzündlich

R 11 Leichtentzündlich

S 2-7-16 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen
- Behälter dicht geschlossen halten - Von Zündquellen fernhalten- Nicht rauchen

Ethylacetat:

F Leichtentzündlich

R 11 Leichtentzündlich

S 2-16-23-29-33 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen - Von Zündquellen fernhalten-Nicht rauchen - Dampf nicht einatmen - Nicht in die Kanalisation gelangen lassen - Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen

Ethylendiamin:

C Ätzend

R 10-21/22-34-43 Entzündlich - Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken - Verursacht Verätzungen - Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich

S 1/2-9-26-36/37/39-45 Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren - Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren - Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen)

Hexan:

F Leichtentzündlich

Xn Gesundheitsschädlich

R11-48/20 Leichtentzündlich - Gesundheitsschädlich:
Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer
Exposition durch Einatmen

S 2-9-16-24/25-29-51 Darf nicht in die Hände von
Kindern gelangen - Behälter an einem gut gelüfteten
Ort aufbewahren - Von Zündquellen fernhalten-Nicht
rauchen - Berührung mit den Augen und der Haut
vermeiden - Nicht in die Kanalisation gelangen lassen -
Nur in gut gelüfteten Bereichen verwenden

Hydrazinium-
hydroxid:

T Giftig

N Umweltgefährlich

R 45-23/24/25-34-43-50/53 Kann Krebs erzeugen -
Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung
mit der Haut - Verursacht Verätzungen -
Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich - Sehr
giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern
längerfristig schädliche Wirkungen haben

S53-26-36/37/39-45-60-61 Exposition vermeiden-Vor
Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei
Berührung mit den Augen sofort mit Wasser abspülen
und Arzt konsultieren - Bei der Arbeit geeignete
Schutzbekleidung, Schutzhandschuhe und
Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen - Bei Unfall oder
Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich,
Etikett vorzeigen) - Dieser Stoff und sein Behälter sind
als gefährlicher Abfall zu entsorgen - Freisetzung in die
Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen ein-

holen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Isoamylnitrit:

F Leichtentzündlich

Xn Gesundheitsschädlich

R 11-20/22 Leichtentzündlich. - Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.

S 16-24-46 Explosionsgefährlich in Mischung mit brandfördernden Stoffen. - Giftig bei Berührung mit der Haut. - Kann vererbare Schäden verursachen.

Kaliumcarbonat:

Xn Gesundheitsschädlich

R 22-36/37/38 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken - Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut

S 22-26 Staub nicht einatmen - Bei Berührung mit den Augen sofort mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren

Methanol:

F Leichtentzündlich

T Giftig

R 11-23/24/25-39/23/24/25 Leicht entzündlich - Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut - Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und Verschlucken

S 7-16-36/37-45 Behälter dicht geschlossen halten - Von Zündquellen fernhalten-Nicht Rauchen - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und

Schutzkleidung tragen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen)

1-Naphthyl-
methylamin:

Xi Reizend

R 36/37/38 Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut.

S 26-37/39 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und den Arzt konsultieren. - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

Natriumazid:

T⁺ Sehr giftig

N Umweltgefährlich

R 28-32-50/53 Sehr giftig beim Verschlucken - Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

S 28-45-60-61 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen) - Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

N-Methylpy-
rolidin-2-on
(NMP)

Xi Reizend

R 36/38 Reizt die Augen und die Haut

S 41 Explosions- und Brandgase nicht einatmen

Pyridin:

F Leichtentzündlich

Xn Gesundheitsschädlich

R 11-20/21/22 Leichtentzündlich -
Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken
und Berührung mit der Haut

S 2-26-28 Darf nicht in die Hände von Kindern
gelangen - Bei Berührung mit den Augen gründlich mit
Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei Berührung
mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser

Salzsäure

Xi Reizend

10-25 %:

R 36/37/38 Reizt die Augen, Atmungsorgane und die
Haut

S1/2-26-45 Unter Verschluss und für Kinder
unzugänglich aufbewahren - Bei Berührung mit den
Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt
konsultieren - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt
zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen)

Salzsäure > 25 %:

C Ätzend

R 34-37 Verursacht Verätzungen - Reizt die
Atmungsorgane

S 1/2-26-45 Unter Verschluss und für Kinder
unzugänglich aufbewahren - Bei Berührung mit den
Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt
konsultieren - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt
zuziehen (wenn möglich, Etikett vorzeigen)

Tetrachlorkohlen-
stoff

T Giftig und/oder krebserzeugend

stoff

N Umweltgefährlich

R 23/24/25-40-48/23-52/53-59 Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut. - Irreversibler Schaden möglich. - Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen. - Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben. - Gefährlich für die Ozonschicht.

S 23-36/37-45-59-61 Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen. - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen. - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen). - Informationen zur Wiederverwendung/Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen. - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.

Tetrahydrofuran:

F Leichtentzündlich

Xi Reizend

R 11-19-36/37 Leichtentzündlich. - Kann explosionsfähige Peroxide bilden. - Reizt die Augen und die Atmungsorgane.

S 16-29-33 Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen. - Nicht in die Kanalisation gelangen lassen. - Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen.

Toluol:

F Leichtentzündlich

Xi Reizend

R 11-20 Leichtentzündlich - Gesundheitsschädlich beim Einatmen

S 2-16-25-29-33 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen - Von Zündquellen fernhalten-Nicht rauchen - Nicht in die Kanalisation gelangen lassen - Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen

Trifluormethansulfonsäurechlorid: C Ätzend

R 34 Verursacht Verätzungen.

S 25-36/37/39-45 Berührung mit den Augen vermeiden.
- Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich das Etikett vorzeigen).

Triphenylphosphin: Xn Gesundheitsschädlich

R 50-53-40/20/22-43 Sehr giftig für Wasserorganismen.
- Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben. - Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken. - Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich.

S 60-45-57-36/37 Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen. - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich das Etikett vorzeigen). - Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden. - Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Golisade
Vorname	Abolfasl
Geburtstag	04. Oktober 1964
Geburtsort	Teheran/Iran
Familienstand	verheiratet

Schul Ausbildung

1970-1982	12 jährige iranische Schul Ausbildung (Abitur), mit Schwerpunkt in Mathematik und Physik
-----------	--

Aug. 1992- Juli 1993	Studienkolleg für ausländische Studienbewerber in Hamburg, Abschluss Deutsche Hochschulzugangs-Berechtigung
----------------------	---

Berufsausbildung und Studium

Dez. 1982- Jun. 1983	Ausbildung als Zerspannungstechniker an der Fateh Berufsschule in Karaj/Iran
----------------------	--

Okt. 1993- Juli 1997	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
----------------------	--

Nov.1997-April 1998	Praktikum bei der Firma Desitin GmbH in Hamburg, Abteilung „Qualitätskontrolle“ im Rahmen des dritten Prüfungsabschnittes der Approbationsordnung für Pharmazeuten.
---------------------	---

Mai 1998-Okt. 1998	Praktikum in der Sonnenhut-Apotheke in Hamburg im Rahmen des dritten Prüfungsabschnittes der Approbationsordnung für Pharmazeuten.
--------------------	--

Approbation	erteilt am 16.11.1998 von der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales in Hamburg
-------------	--

Seit Nov. 1998	Promotion an der Universität Hamburg innerhalb der Abteilung für Pharmazeutische Chemie Beschäftigt als wissenschaftlicher Mitarbeiter.
----------------	--

15. Publikationen

Wissenschaftliche Originalarbeiten:

Golisade, A.; Bressi, J.; Van Calenbergh, S.; Gelb, M.; Link, A. Polymer-Assisted Solution Phase Synthesis of 2'-Amino-2'-deoxyadenosines Targeted at the NAD⁺-Binding Sites of Parasite Enzymes. *J. Comb. Chem.*, **2000**, 2, 537-544.

Golisade, A.; Van Calenbergh, S.; Link, A. 2'-Amino-2'-deoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosine as Novel Scaffold for a Polymer-Assisted Amidation Protocol. *Tetrahedron*, 56, **2000**, 3167-3172

Golisade, A.; Herforth, C.; Wieking K.; Kunick C.; and Link, A. Biotin Labelling of Amines by Polymer Assisted Solution Phase Synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1783-1786.

Golisade, A.; Herforth, C.; Quirijnen, L.; Maes, L.; Link, A. Improving an Antitrypanosomal Lead Applying Nucleophilic Substitution on a Safety-catch Linker. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 159-165.

Golisade, A.; Wiesner, J.; Herforth, C.; Jomaa, H.; Link, A.: Anti-Malarial Activity of *N*⁶-substituted Adenosine Derivatives. Part I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 11, .769-777.

Postervorträge:

Golisade, A., Link, A. Convergent Polymer-assisted Solution Phase (cPASP) Synthesis of 2'-Amido-2'-deoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosines. "Second European Graduate Student Meeting **2000**" der DphG in Frankfurt am Main.

Golisade, A., Herforth, C., Link, A. Combinatorial Synthesis of Novel 2'-Amido-2'-deoxy-adenosines with Submicromolar Inhibitory Activity on Trypanosomes in Vitro. "Third European Graduate Student Meeting **2001**" der DphG in Frankfurt am Main

Golisade, A, Herforth, C., Wiesner , J., and Andreas Link, Novel N^6 -substituted adenosines: synthesis and biological evaluation as anti-malarial agents. 222nd ACS National Meeting August 26-30, **2001** Chicago, Illinois