Stereoselektive Synthese carbocyclischer D- und L-Nucleosidanaloga mittels chemoenzymatischer Methoden

DISSERTATION

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Bastian Reichardt

aus Hamburg

vorgelegt dem Department Chemie der Universität Hamburg

Hamburg, im Februar 2010

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

1. Gutachter: Prof. Dr. Chris Meier

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

Datum der Disputation: 9. April 2010



Für die Überlassung der sehr interessanten Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, den wissenschaftlichen Freiraum, sowie die außerordentliche Diskussion- und Hilfsbereitschaft danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Chris Meier. Sein Interesse und sein Engagement haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens, Herrn Prof. Dr. Jürgen Heck und Frau Dr. Britta Werner danke ich für die Teilnahme am Dissertationskolloquium.

Für das hervorragende Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und die stete Hilfsbereitschaft danke ich allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises recht herzlich. Ein besonderer Dank gilt meinen ehemaligen OC-525-Laborkollegen Dr. Silke Wendicke, Dr. Dalibor Vukadinovíc-Tenter, Tanja Zismann, Zita Szombati und Nathalie Lunau für die gute Arbeitsatmosphäre und deren Hilfsbereitschaft. Für die konstruktive, thematische Zusammenarbeit danke ich Sönke Jessel.

Für die tatkräftige Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten danke ich besonders meinen Schwerpunktpraktikanten Miriam Mahler, Katharina Götz und Cristina Arbelo Román sowie meinen OC-F Praktikanten Doreen Alisch, Sören Becker, Alexander Buschke, Anke Dünwald-Güttgemanns, Daniela Frahm, Lyubov Grösch, Frauke Harpen, Michael Ijeh, Dennis Köhn, Kathrina Peikert (geb. Volz), Christian Rasenack, Frank Schäske, Saskia Scheel, Marcus Scheele, Jan Schönfelder und Dirk Schnabel.

Florian Pertenbreiter, Miriam Mahler sowie Nils Pagels danke ich für die intensive und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Herrn Dr. V. Sinnwell und seinen Mitarbeitern vom Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg danke ich für die Messung unzähliger NMR-Spektren. Frau A. Meiners, Frau G. Graack und Herrn M. Preuße vom Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg spreche ich meinen Dank für die zahlreichen Messungen der FAB-und El-Massenspektren aus. Isabelle Nevoigt und Dr. Frank Hoffmann danke ich für die

Durchführung der Einkristallstrukturuntersuchung sowie Nils Pagels für die Hilfe bei der Auswertung der Röntgenstrukturanalysen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die ständige Unterstützung und Aufmunterungen während dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer gilt Dank meinen Eltern Ursula und Jürgen Reichardt sowie meinen Großeltern Heike und Prof. Wolfgang Jäger für die finanzielle Unterstützung in der Zeit meiner gesamten universitären Ausbildung.

Ein riesiger Dank geht an meine Freundin Sabine Penzel für ihre liebvolle und unermessliche Unterstützung sowie für ihre Geduld während der Anfertigung dieser Arbeit. Ihr und meiner Familie sei diese Arbeit gewidmet.

| Der Mensch mag sich wenden wohin er will, er mag unternehmen was es auch sei, |
|---|
| stets wird er auf jenen Weg wieder zurückkehren, den ihm die Natur einmal |
| vorgezeichnet hat. Johann Wolfgang von Goethe, Dichtung und Wahrheit |
| |
| |
| |
| |

Abkürzungsverzeichnis

%ee Enantiomerenüberschuss in Prozent

(ipc)₂BH Di*iso*pinocampheylboran

3TC 2',3'-Didesoxy-3'-thiacytidin, Lamivudin, Epivir®

9-BBN 9-Borabicylo[3.3.1]nonan
AAV Allgemeine Arbeitsvorschrift

Abacavir carba-2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydro-6-cyclopropylaminoguanosin

abs. absolut

Ac₂O Essigsäureanhydrid

AcOH Essigsäure

ACV 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin, Aciclovir, Zovirax®

AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome

Äquiv. Äquivalent Ar aromatisch

AU Absorptionseinheit (engl. absorption unit)

AZT 3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin,

ber. berechnet

BH₃·THF Boran-Tetrahydrofuran-Addukt

Bn Benzyl

BOMCI Benzylchlormethylether bs breites Singulett (NMR)

BVdU (*E*)-5-(2-Bromvinyl)-2´-desoxyuridin, BVdU, Brivudin, Zostex[®]

CAL Candida Antarctica Lipase

carba-dT carbocyclisches 2'-Desoxythymidin

Carbovir carba-2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydroguanosins

CDCl₃ Deuterochloroform

CEM humane Wildtyp T-Lymphozyten-Zell-Linie

CPE-C 4',6'-Cyclopentenylcytosin

d Dublett (NMR)

d4T 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidin, Stavudin, Zerit®

DC Dünnschichtchromatographie

ddC 2′,3′-Didesoxycytidin, Zalcitabin, Hivid[®]

DIAD Di*iso*propylazodicarboxylat

DKR dynamisch kinetischen Racematspaltung

DMAP 4-Dimethylaminopyridin DMF *N*,*N*-Dimethylformamid

DMSO Dimethylsulfoxid

DNA Deoxyribonucleic acid

DSB Disiamylboran

E Stereoselektivitätsfaktor

EBV Epstein-Barr-Virus

Ee Enantiomerenüberschuss

EE Ethylacetat

FAB fast atom bombardement

FCoV Felines Coronavirus

FDA Food and Drug Administration

FHV Felines Herpes Virus

FIPV Felines Infektiöses Peritonitis-Virus

FTC 2´,3´-Didesoxy-5-fluor-3´-thiacytidin, Emtricitabin, Emtriva®

GCV 9-(1,3-Dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine, Ganciclovir, Cymevene®

gef. gefunden h Stunde

HAART Highly Active Anti Retroviral Treatment

HBV Hepatitis B Virus

HCMV humanes Cytomegalievirus

HCV Hepatitis C Virus

HHA Hippeastrum Hybrid Agglutinin
HIV Humanes Immundefizienz-Virus

HMBC hetero nuclear multiple bond correlation

HPLC Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. high performance

liquid chromatography)

HPMPC (S)-9-(3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosin, Cidofovir

HSV Herpes Simplex Virus

IR Infrarot

J skalare Kern-Kern Kopplungskonstante (NMR)

konz. konzentriert

M mol/L

m Multiplett (NMR)

Me Methyl

mCPBA meta-Chlorperbenzoesäure

min Minute

MS Massenspektrometrie NDP Nucleosiddiphosphat

NMO *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid NMP Nucleosidmonophosphat

NMR Nuclear Magnetic Resonance

NRTI nucleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

NTP Nucleosidtriphosphat

PCC Pyridiniumchlorochromat

PCL Pseudomonas Cepacia Lipase

PCV 9-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanin, Penciclovir, Vectavir[®]

PE Petrolether

PFL Pseudomonas Fluorescens Lipase

pH negativ dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration

PPL Porcine Pancreatic Lipase

ppm parts per million PTV Punta Toro Virus

rac racemisch

RCM Ringschlussmetathese (*engl.* ring-closing metathesis)

Retentionsfaktor

RSV Respiratorisches Synzytial-Virus

Rt Raumtemperatur

RT Reverse Transkriptase

s Singulett (NMR)

SAHH (S)-Adenosyl-L-homocysteinhydrolyase

Sdp. Siedepunkt
Smp. Schmelzpunkt
t Triplett (NMR)

T Thymin

TBAF Tertabutylammoniumflourid
TBAI Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS tort Butyldimothylailyl

TBDMS *tert*-Butyldimethylsilyl

THF Tetrahydrofuran TK Thymidin-Kinase

TK⁻ Thymidin-Kinase Defizienz UDA *Urtica Dioica Agglutinin*

UV Ultraviolett

v/v Volumenverhältnis

VSV Vesicular Stomatitis Virus

VV Vaccinia Virus

VZV Varizella-Zoster-Virus

δ chemische Verschiebung (NMR)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

| 1 | Einleitung | 1 |
|-------|--|----|
| 2 | Kenntnisstand | 5 |
| 2.1 | Bioaktivierung der Nucleosidanaloga | 5 |
| 2.2 | Carbocyclische Nucleoside | 7 |
| 2.3 | Bioaktive carbocyclische Nucleoside | 10 |
| 2.4 | Synthetische Strategien für carbocyclische Nucleoside | 12 |
| 2.4.1 | Nutzung des chiral pools für die Synthese carbocyclischer Nucleoside | 14 |
| 2.4.2 | Asymmetrische Synthese carbocyclischer Nucleoside | 15 |
| 2.4.3 | Chemoenzymatische Synthese carbocyclischer Nucleoside | 18 |
| 3 | Aufgabenstellung | 22 |
| 4 | Resultate und Diskussion | 24 |
| 4.1 | Darstellung des carbocyclischen Grundgerüstes | 24 |
| 4.1.1 | Gezielte Synthese des racemischen Cyclopentenols (±)-69 | 25 |
| 4.1.2 | Relevanz der Cyclopentenylnucleoside | 27 |
| 4.1.3 | Konvergente Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 28 |
| 4.1.4 | Ambidentes Verhalten der Nucleobasen | 30 |
| 4.1.5 | Synthese der benzoylblockierten Pyrimidine | 31 |
| 4.1.6 | Racemische Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine | 32 |
| 4.1.7 | Racemische Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylpurine | 36 |
| 4.1.8 | Spaltung der Benzylether der Cyclopentenylnucleoside | 41 |
| 4.2 | Funktionalisierung der Doppelbindung des Cyclopentenylgerüstes | 46 |
| 4.2.1 | Funktionalisierung der Doppelbindung der Cyclopentenylnucleoside | 47 |
| 4.2.2 | Fixierte carbocyclische Nucleoside | 49 |
| 4.3 | Lineare Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 54 |
| 4.4 | Zugang zu den 4´,6´-Cyclopentenylnucleosiden | 59 |
| 4.4.1 | Synthese des Vorläufermoleküls für die 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside | 59 |
| 4.4.2 | Synthese der 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside | 63 |
| 4.5 | Stereoselektive Synthese des carbocyclischen Grundgerüstes | 69 |
| 4.5.1 | Bestimmung des Enantiomerenüberschusses | 70 |
| 4.5.2 | Stereoselektive Hydroborierung des Diengemisches | 73 |
| 4.5.3 | Chemoenzymatische Racematspaltung der Vorläufermoleküle | 78 |
| 4.5.4 | Theorie zur kinetischen Racematspaltung | 78 |

| 4.5.5 | Chemoenzymatische Hydrolyse | 80 |
|-------|--|-----|
| 4.5.6 | Chemoenzymatische Acetylierung | 82 |
| 4.5.7 | Optimierung des chemoenzymatischen Verfahrens | 85 |
| 4.5.8 | Aufklärung der absoluten Konfiguration der Cyclopentenole (-)-/(+)-69 | 96 |
| 4.5.9 | Übertragung des chemoenzymatischen Verfahrens | 99 |
| 4.6 | Synthese der D- und L-konfigurierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 105 |
| 4.7 | Funktionalisierung der Doppelbindung des Cyclopentenylgerüstes der | |
| | D-Nucleosidanaloga | 111 |
| 4.8 | Stereoselektiver Zugang zu den carbocyclischen 2´-Desoxynucleosiden | 113 |
| 4.9 | Antivirale Eigenschaften der dargestellten Nucleosidanaloga | 123 |
| 5 | Zusammenfassung | 130 |
| 6 | Summary | 136 |
| 7 | Ausblick | 138 |
| 8 | Experimenteller Teil | 141 |
| 8.1 | Allgemeines | 141 |
| 8.1.1 | Edukte und Reagenzien | 141 |
| 8.1.2 | Lösungsmittel | 141 |
| 8.1.3 | Chromatographie | 142 |
| 8.1.4 | Spektroskopie | 143 |
| 8.1.5 | Weitere verwendete Geräte | 144 |
| 8.1.6 | Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) | 146 |
| 8.2 | Synthesen | 155 |
| 8.2.1 | Synthese der Hydroborierungsreagenzien | 155 |
| 8.2.2 | Synthese der racemischen Vorläufermoleküle für die carbocyclischen | |
| | Nucleoside | 156 |
| 8.2.1 | Blockierung der Nucleobasen | 169 |
| 8.2.2 | Synthese der racemischen 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 171 |
| 8.2.3 | Funktionalisierung der racemischen 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 182 |
| 8.2.4 | Synthese der racemischen 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside | 188 |
| 8.3 | Stereoselektive Synthese | 193 |
| 8.3.1 | Synthese der stereoeinheitlichen Vorläufermoleküle für die Darstellung | |
| | der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 193 |
| 8.3.3 | Stereoselektive Synthese der carbocyclischen Vorläufermoleküle | 200 |

| Inhaltsverzeichnis | Ш | |
|--------------------|---|--|
|--------------------|---|--|

| 8.3.4 | Stereoselektive Synthese der D-3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 202 |
|----------|--|-----|
| 8.3.5 | Stereoselektive Synthese der L-3´,4´-Cyclopentenylnucleoside | 211 |
| 8.3.6 | Synthese der carbocyclischen 2´-Desoxynucleoside | 216 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 223 |
| 10 | Gefahrstoffverzeichnis | 236 |
| Anha | ng | |
| Kristall | daten und Strukturverfeinerung von D-98 | I |
| Kristall | daten und Strukturverfeinerung von L-98 | II |
| Verbin | dungsliste I | III |
| Verbin | dungsliste II | IV |
| Lebens | slauf | V |
| Publika | ationen | VI |
| Eidess | tattliche Erklärung | VII |
| | | |

1 Einleitung

Ein großes medizinisches und gesellschaftliches Problem der heutigen Zeit ist die Ausbreitung von Viruserkrankungen. Zu den am meisten verbreiteten Viren gehören das HIV (Human Immunodeficiency Virus) und die Hepatitis Viren. Mitte der achtziger **Jahre** des vergangenen Jahrhunderts wurde das HI-Virus isoliert und charakterisiert.¹⁻³ Dieser Retrovirus löst die Immunschwächekrankheit AIDS (Acquired Immunodeficiency **S**yndrome) aus. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO, sowie UNAIDS sind derzeit (Stand 2008) zwischen 30 und 36 Millionen Menschen weltweit mit dem HI-Virus infiziert und über 25 Millionen Menschen sind bereits daran verstorben. Neben dem HI-Virus zählt das Hepatitis B Virus (HBV) zu den häufigsten Erregern von Infektionskrankheiten. Trotz der möglichen Impfung gegen diese DNA-Viren erkranken jedes Jahr ca. 4 Millionen Menschen am HBV. 4 Das Hepatitis C Virus (HCV) wurde im Jahre 1988 erstmals identifiziert. Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen mit dem HC-Virus infiziert, was im Verlauf der Krankheit zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberkarzinom führen kann. Andere verbreitete Erkrankungen werden durch Herpesviren hervorgerufen. Das Genom der Herpesviren besteht aus einer doppelsträngigen DNA. Zu den alpha-Herpesviren gehören unter anderem das Herpes-Simplex-Virus (HSV) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV). Das HS-Virus des Typs 1 löst Herpes labialis und das des Typs 2 Herpes genitalis aus. 5 Das VZV ist der Erreger von Windpocken und Gürtelrose. Ein Vertreter der gamma-Herpesviren ist das Epstein-Barr-Virus (EBV), das bei Jugendlichen und Erwachsenen Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber) auslöst.⁶

Für die Behandlung dieser oben genannten Virusinfektionen werden größtenteils Nucleosidanaloga eingesetzt. Durch die massive Bekämpfung des HI-Virus stieg das Interesse und damit die Anzahl der zugelassen Nucleosidanaloga als Virusstatika immens. Im Jahr 1987 wurde der erste Wirkstoff, das Thymidin-Derivat (AZT, Zidovudin, Retrovir®), 3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin 1 gegen zugelassen.⁷ Durch die auftretende Resistenz gegen das in der Monotherapie verwendete AZT 1, starben zahlreiche Infizierte an den Folgen der AIDS-Erkrankung. Auf der Suche nach neuen nucleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren 2´,3´-Didesoxyinosin (NRTI) wurden in den neunziger Jahren (ddl, Didanosin, Videx[®]) 2, 2´,3´-Didesoxycytidin (ddC, Zalcitabin, Hivid[®]) 3. 2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydrothymidin (d4T, Stavudin, Zerit®)⁸ **4**, 2´,3´-Didesoxy-3´-

thiacytidin (3TC, Lamivudin, Epivir[®]) **5**, *carba*-2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydro-6-cyclopropylaminoguanosin (ABC, Abacavir, Ziagen[®]) **6** und 2´,3´-Didesoxy-5-fluor-3´-thiacytidin (FTC, Emtricitabin, Emtriva[®]) **7** als Wirkstoffe zugelassen.⁷

Abbildung 1: Nucleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Alle derzeit bekannten antiretroviral wirksamen Arzneimittel führen jedoch bei einer Monotherapie rasch zur Resistenzentwicklung des HI-Virus. Erst die Behandlung mit der HAART-Therapie (Highly Active Anti Retroviral Treatment) führte zu einer stark verminderten Resistenzbildung. Diese Kombinationstherapie besteht aus der gleichzeitigen Einnahme von drei oder vier Virusstatika aus mindestens zwei der vier verschiedenen Wirkstoffklassen. Diese weisen einen unterschiedlichen Wirkmechanismus auf und werden in die Reverse Transkriptase Inhibitoren, Protease Inhibitoren, Entry Inhibitoren und Integrase Inhibitoren eingeteilt.

Zur Behandlung chronischer Hepatitis B Infektionen werden die nucleosidischen HBV-Polymerase Inhibitoren 3TC **5**, Adefovir (HEPSERA®) **8**, Entecavir (Baraclude®) **9** und L-2´-Desoxythymidin (Telbivudin, Sebivo®) **10** eingesetzt. Das L-Cytidinderivat, 3´-Thiacytidin **5**, wird sowohl als anti-HIV Wirkstoff, als auch zur Behandlung chronischer HBV-Infektionen eingesetzt. Das acyclische Nucleotidphosphonat Adefovir **8** zeigt eine anti-HBV Aktivität gegenüber Lamivudin-resistenter HB-Viren. Das carbocyclische Nucleosid Entecavir **9** besitzt eine exocyclische Methylengruppe

und führt ebenso zur Unterdrückung der viralen Replikation von HBV. Das L-Nucleosid Telbivudin **10** ist das Enantiomer des natürlichen 2´-Desoxythymidins und wurde 2007 in Deutschland als Wirkstoff zugelassen.

Abbildung 2: Nucleosidische HBV-Polymerase Inhibitoren

Hingegen werden die Nucleosidanaloga 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin (ACV, Aciclovir, Zovirax®) **11**, (*E*)-5-(2-Bromvinyl)-2´-desoxyuridin (BVdU, Brivudin, Zostex®) **12**, 9-(1,3-Dihydroxy-2-propoxymethyl)guanin (GCV, Ganciclovir, Cymevene®) **13**, 9-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanin (PCV, Penciclovir, Vectavir®)⁹ **14** und (*S*)-9-(3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosin (HPMPC, Cidofovir, Vistide®)¹⁰ **15** zur Behandlung von Herpes Erkrankungen eingesetzt.

Abbildung 3: Nucleosidanaloga zur Behandlung der Herpes Simplex Viren

Aciclovir **11** zeigt hohe Aktivität gegen HSV und VZV und ist seit 1983 in Deutschland zugelassen. Das acyclische Analoga des 2´-Desoxyguanosins, GCV **13**, zeigt antivirale Aktivität gegen **h**umanes **C**yto**m**egalie**v**irus (HCMV), HSV-1, HSV-2, VZV und EBV. Das Analoga, PCV **14**, wird aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit nur Lokal zur Therapie des *Herpes labialis* eingesetzt. Das

acyclische Nucleosidphosphonat, HPMPC **15**, zeigt eine breit gefächerte Aktivität gegen DNA-Viren, darunter die gesamte Herpesviren Familie und ist seit 1996 zur Behandlung des HCM-Virus in Deutschland zugelassen.¹²

Die hier beschriebenen Nucleosidanaloga besitzen gegenüber ihren natürlichen Vertretern eine Modifikation an der Nucleobase oder im Ribosegerüst. Die Chemotherapie viraler Erkrankungen stellt trotz der Entwicklung selektiv wirksamer Virusstatika heute nach wie vor ein großes Problem dar. Einerseits steigt die Anzahl von neuen, viralen Infektionen und andererseits wächst die Resistenz gegen bewährte Virusstatika. Deshalb ist die Entwicklung neuer, antiviraler Wirkstoffe eine wichtige Aufgabe dieses Jahrhunderts, denn durch starke Verbreitung dieser Krankheiten könnte das gesellschaftliche, sowie ökonomische Gleichgewicht dieser Welt ins Wanken geraten.

2 Kenntnisstand

2.1 Bioaktivierung der Nucleosidanaloga

Die Nucleosidanaloga sind als solche nicht bioaktiv. Erst durch intrazelluläre Metabolisierung entsteht das bioaktive **N**ucleosid**t**ri**p**hosphat (NTP). Diese Phosphorylierung wird entweder durch humane oder virale Kinasen katalysiert. Bei der Phosphorylierung der Nucleosidanaloga sind mindestens drei Enzyme beteiligt. Diese Metabolisierung wird beispielhaft in Abbildung 4 anhand von d4T **4** gezeigt.

Abbildung 4: Metabolisierung von d4T 4 zum d4TTP 18

Dabei wird das Nucleosidanalogon d4T 4 zunächst durch die Thymidin-Kinase (TK) zum 2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydrothymidylat (d4TMP) **16** phosphoryliert. Im zweiten Metabolisierungsschritt wird 16 durch die Thymidylat-Kinase zum 2´,3´-Didesoxy-2',3'-didehydrothymidindiphosphat (d4TDP) 17 phosphoryliert. Durch die Nucleosiddiphosphat-Kinase wird 17 bioaktiven 2',3'-Didesoxy-2',3'd4TDP zum didehydrothymidintriphosphat (d4TTP) 18 umgesetzt. Einer oder Phosphorylierungsschritte können aufgrund der Substratspezifität der beteiligten Kinasen gehemmt sein. 13 Bei d4T 4 ist der erste Phosphorylierungsschritt stark verlangsamt. Die nachfolgenden Metabolisierungsschritte sind praktisch nicht beeinträchtigt. 14 Die Phosphorylierung des d4Ts 4 wird durch zelluläre Kinasen bewerkstelligt, jedoch weisen einige nucleosidische Wirkstoffe eine höhere

Substratspezifität zu viralen Kinasen als zu humanen Kinasen auf. Beispielsweise werden Aciclovir 11, BVdU 12 und Ganciclovir 13 bevorzugt von viralen Kinasen monophosphoryliert. Nach erfolgreicher intrazellulärer Metabolisierung in das entsprechende NTP entsteht der bioaktive Metabolit. Die Virusreplikation erfordert die Vervielfältigung des Genoms. Bei Einbau eines antiviral aktiven NTP kommt es nucleophilen Angriff Sauerstoffatoms der zu einem des endständigen 3'-Hydroxygruppe des RNA- bzw. DNA-Stranges auf das α-Phosphat des NTPs. Dieser Schritt wird unter Abspaltung von Pyrophosphat bei HIV von der Reversen Transkriptase und bei HBV von der viralen Polymerase katalysiert. Der Einbau eines aktiven Nucleosidanalogons führt zur Hemmung der viralen Polymerase und zum Kettenabbruch der viralen RNA-/DNA-Synthese.

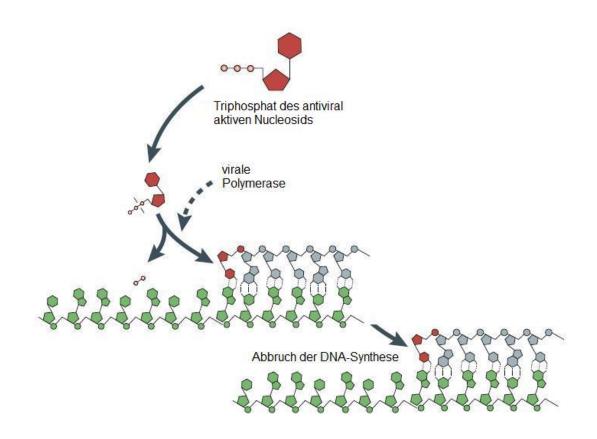


Abbildung 5: Inhibierung der Virusreplikation durch Nucleosidanaloga¹⁵

Da mindestens drei unterschiedliche Enzyme für die Aktivierung der Wirkstoffe und eines für den Einbau in das virale Genom zuständig sind, ist ein rationales Wirkstoff-Design für Nucleosidanaloga bislang erfolglos gewesen. Daher wird bei der Suche nach neuen Inhibitoren der viralen Polymerasen ein kombinatorischer Ansatz

gewählt. Dieser Ansatz beruht auf dem Screening einer großen Zahl von Substanzen, die nach dem Zufallsprinzip synthetisiert werden.

2.2 Carbocyclische Nucleoside

Die oben aufgeführten Nucleosidanaloga unterscheiden sich durch Modifikation an der Nucleobase oder am Ribosegerüst von ihren natürlichen Vertretern. Jedoch unterliegen die furanosehaltigen Wirkstoffe einem katabolen Abbau durch humane Nucleosid-Phosphorylasen. Die Aufgabe dieser Enzyme ist der Abbau von überschüssigen Nucleosiden im Zytosol. Unter phosphorolytischer Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung wird das Nucleosid **19** in die freie Nucleobase **20** und 2'-Desoxyribose-1-phosphat **21** gespalten. Der enzymatische Abbau vom 2'-Desoxyguanosins **19** ist in Abbildung 6 dargestellt. ¹⁶

Abbildung 6: Phosphorolytische Spaltung von 2'-Desoxyguanosin 19

Durch wird diesen katabolen Abbau die Wirksamkeit der antiviralen Nucleosidanaloga herabgesetzt. Jedoch gelang es durch zahlreiche Modifikationen am Glycon und der Nucleobase diesen Abbau zu verhindern. Als besonders wirksam hat sich der Ersatz des glycosidischen Ringsauerstoffs durch eine Methylengruppe erwiesen.¹⁷ Die dadurch kreierten carbocyclischen Nucleoside unterscheiden sich in ihren Eigenschaften stark von den natürlichen Nucleosiden. Durch die fehlende Aminalstruktur weisen die Cyclopentannucleoside auch eine höhere chemische Stabilität auf. Die carbocyclischen Nucleoside besitzen außerdem eine höhere Lipophilie und somit eine höhere Bioverfügbarkeit als die furanosehaltigen Vertreter. Die Einführung der Methylengruppe hat auch Auswirkungen auf die strukturellen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse. Die natürlichen Vertreter der 2´-Desoxynucleoside bevorzugen zwei Twist-Konformationen. Auf Grund des anomeren

Effektes und der *gauche*-Wechselwirkungen zwischen dem Ringsauerstoff und der 3'-Hydroxygruppe werden diese Konformationen begünstigt (Abbildung 7). Bei der *northern*-Konformation liegt das C-3' oberhalb einer Ebene, die über die Atome C-4'—O—C-1' aufgespannt ist, und das C-2'-Atom liegt darunter. Dagegen sind die Verhältnisse in der *southern*-Konformation gerade umgekehrt.

Abbildung 7: Mögliche Konformationen in Pentafuranosyl-Nucleosiden

Bei Raumtemperatur stellt sich ein Gleichgewicht zwischen den beiden Ribose-Konformationen ein, da die Energiedifferenz nur bei ungefähr 15 kJ/mol liegt. 18 Carbocyclische Nucleoside hingegen stellen substituierte Derivate des Cyclopentans dar. Die bevorzugte Konformation des unsubstituierten Cyclopentans ist die envelope-Konformation (Briefumschlag), dabei ragt nur ein C-Atom aus der Ebene. 19 Diese durch Minimierung der Ringspannung hervorgerufene Konformation ist nicht fixiert, sondern fluktuiert. In einem sich schnell einstellenden Gleichgewicht kann die "Briefumschlagspitze" an jeder der fünf Kohlenstoffpositionen liegen (Abbildung 8, S. 9). **Dieses** Verhalten wird als Pseudorotation bezeichnet. da die Schwingungsbewegung eine Rotation des Ringes um seine eigene Achse vortäuscht.²⁰ Des Weiteren kann der Cyclopentanring zehn Twist-Konformationen mit C₂-Symmetrie einnehmen, wobei die Energiebarriere zwischen den einzelnen Konformationen sehr klein ist. Die reine Pseudorotation ist in substituierten Cyclopentanen aufgehoben, da die jeweiligen Vorzugskonformationen durch sterische Wechselwirkungen der gebundenen Substituenten beeinflusst werden.²¹ Die Energiebarriere zwischen den einzelnen Konformationen wird so groß, dass es zu einem sogenannten konformativen "Lock" kommen kann. Dabei wird nur eine Konformation des substituierten Cyclopentanringes stark favorisiert. Die dadurch auftretenden konformativen Unterschiede der carbocyclischen Nucleoside können zu einer stark veränderten biologischen Wirkung im Vergleich zu den natürlichen Nucleosiden führen. Dies zeigt sich an der antiviralen Aktivität von carba-2'-Desoxyguanosin (carba-dG) 22 und Aristeromycin 23, die Analoga des

2'-Desoxyguanosins **19** und des Adenosins. So können durch Substitution am Cyclopentanring gezielt bestimmte Konformationen der carbocyclischen Nucleoside erreicht werden.

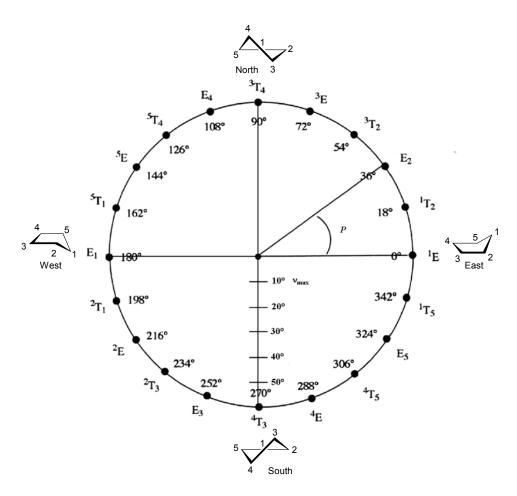


Abbildung 8: Pseudorotationscyclus fünfgliedriger Ringsysteme

Diese Nucleosidanaloga werden nach einem Nomenklatursystem von H. Griengl benannt.²² Hierbei werden die Namen der natürlichen Nucleoside beibehalten und der Austausch des Ringsauerstoffs durch das Präfix *carba* ausgedrückt. In Abbildung 9 ist dies am Beispiel des 2'-Desoxyguanosins **19** gezeigt. Das Nummerierungssystem der natürlichen Nucleoside bleibt ebenfalls erhalten, wobei das zusätzliche Kohlenstoffatom als C-6' bezeichnet wird.

Carbocyclische Nucleoside werden meistens schlechter zum Monophosphat umgesetzt als die natürlichen Nucleoside. Trotzdem zeigt die medizinische Verwendung von Vertretern dieser Substanzklasse, wie dem anti-HIV Wirkstoff Abacavir 6 und dem anti-HBV Wirkstoff Entecavir 9 die hohe Bedeutung der carbocyclischen Nucleoside als Virusstatika.

2´-Desoxyguanosin 19

carba-2'-Desoxyguanosin 22

Abbildung 9: Struktur von 2´-Desoxyguanosin 19 und seinem carbocyclischen Analogon 22

2.3 Bioaktive carbocyclische Nucleoside

Neben den anfangs erwähnten carbocyclischen Wirkstoffen wurde eine Vielzahl von Nucleosidanaloga entwickelt, die eine antivirale, antibiotische oder antitumorale Wirkung zeigen. Nach intrazellulärer Metabolisierung in das entsprechende Nucleosidtriphosphat entsteht der bioaktive Metabolit, der die virale DNA-Polymerase inhibiert. Mit der Isolierung und Charakterisierung des Aristeromycins 23 im Jahre 1968 wurde erstmalig ein natürliches carbocyclisches Nucleosid entdeckt.²³ Das Analogon des Adenosins wurde aus Streptomyces citricolor isoliert und zeigt Aktivität gegen verschiedene Viren.²⁴ Ein weiterer natürlicher Vertreter, das Neplanocin A 24, wurde 1979 von Yaginuma et al. aus dem Bakterium Ampullariella regularis isoliert und charakterisiert. Auch dieses Cyclopentenylnucleosid zeigt antivirale Aktivität gegenüber einer großen Bandbreite von Viren. Außerdem zeigt 24 eine antitumorale Wirkung in Leukämie befallenen Mäusezellen. 25,26 Die antivirale Wirkung ist auf die Inhibition der (S)-Adenosyl-L-homocysteinhydrolyase (SAHH) zurückzuführen.²⁷⁻²⁹ Eine therapeutische Anwendung des Neplanocins A 24 als antiviraler Wirkstoff ist jedoch durch seine hohe Toxizität nicht möglich. Das Neplanocin C 25 besitzt eine Epoxidgruppe zwischen der 4'- und 6'-Position und ist somit ein funktionalisiertes Neplanocin A-Derivat. Neplanocin D 26 ist das Hypoxanthinderivat des Neplanocins A 24.30 Das anti-HIV-aktive Neplanocin F 27, das eine geringe Cytotoxizität aufweist, besitzt wiederum eine allylische Doppelbindung. Das Adeninderivat, Neplanocin B 28, ist wiederum das Epoxid des Neplanocins F.31

Abbildung 10: Bioaktive carbocyclische Nucleoside aus der Natur

Die Entdeckung dieser bioaktiven in der Natur vorkommenden Nucleoside beflügelte die chemische Synthese neuer carbocyclischer Derivate. Das 4',6'-Cyclopentenylcytosin (CPE-C) 30 ist ein synthetisches Derivat des Neplanocins A 24. Es zeigt hervorragende Aktivitäten gegen HSV-1, HSV-2, humanes Cytomegalievirus, Säugerpocken und VZV.³² Die Zulassung von Abacavir 6 durch die Food and Drug (FDA) im 1998 verstärkte Administration Jahre die Erforschung carbocyclischer Wirkstoffe massiv. Zunächst wurde die anti-HIV-Aktivität von carba-2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydroguanosin (Carbovir) 31 entdeckt. Jedoch wurde 1991 die Entwicklung von Carbovir eingestellt, da dieses eine zu geringe Bioverfügbarkeit und zudem toxische Eigenschaften in Tierversuchen aufwies. Die gewonnenen Erkenntnisse konnten jedoch für die spätere Entwicklung von Abacavir 6, dem Prodrug des Carbovirs 31, genutzt werden.³³ Dieses hoch bioverfügbare Prodrug wird zunächst intrazellulär monophosphoryliert, und anschließend enzymatisch desaminiert. Nach Metabolisierung des Carbovirmonophosphats zum Triphosphat inhibiert der Metabolit die Reverse Transkriptase des HI-Virus. Neben den D-konfigurierten, carbocyclischen Nucleosiden zeigen auch Cyclopentenylderivate mit L-Konfiguration bioaktive Eigenschaften. Das L-konfigurierte, carbocyclische 2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydroadenosin (carba-L-d4A) 32 besitzt eine hohe Aktivität

gegen HBV und HIV.³⁴ Carbocyclisches (*E*)-5-(2-Bromvinyl)-2´-desoxyuridin (*carba*-BVdU) **33** zeigt hingegen *in vitro* Aktivität gegen HSV-1 und VZV.^{35,36}

Abbildung 11: Bioaktive, carbocyclische Nucleosidanaloga

2.4 Synthetische Strategien für carbocyclische Nucleoside

Trotz der genannten Beispiele ist die Chemie und die Strukturvielfalt der carbocyclischen Nucleoside im Gegensatz zu den Nucleosidanaloga mit Furanose-Glycon noch vergleichsweise wenig erforscht. Dies liegt hauptsächlich am meist aufwendigen Synthesezugang. Grundsätzlich gibt es zwei unterschiedliche Synthesestrategien.³⁷ Bei der linearen Synthese der carbocyclischen Nucleoside erfolgt ein schrittweiser Aufbau der Nucleobase, wobei der Heterocyclus an einer Aminofunktion eines Cyclopentanderivates aufgebaut wird.³⁸⁻⁴⁰ Dagegen werden bei einem konvergenten Syntheseansatz das Glycon und das Aglycon separat synthetisiert und erst dann zusammengeführt. Der konvergente Weg führt meist schneller zu vielen verschiedenen carbocyclischen Nucleosiden. Deshalb wird diese Strategie durch ein stark wachsendes, pharmakologisches Interesse meist favorisiert. Denn so kann durch kleine Variationen in der Nucleobase und/oder im carbocyclischen Glycon kombinatorisch eine Vielzahl neuer und potentiell biologisch aktiver Wirkstoffe dargestellt werden. Für die konvergente Einführung der

Nucleobase werden Palladium katalysierte Kreuzkupplung,^{41,42} Epoxidöffnung,⁴³ nucleophile Substitution,⁴⁴ Michael-Addition⁴⁵ und die wohl effektivste Methode, die Mitsunobu-Kupplung⁴⁶⁻⁴⁹ genutzt. Unter Mitsunobu-Bedingungen entstehen neben den gewünschten Kupplungsprodukten auch Regioisomere. Bei der Kupplung von Pyrimidinen entstehen nicht nur die *N*1-Nucleoside, sondern auch die *O*²-Nucleoside. Bei den Purinen hingegen treten die *N*7-Nucleoside als unerwünschte Alkylierungsprodukte auf. Das Lösungsmittel, die Schutzgruppe der Nucleobase, die Reaktionstemperatur, die Reaktionsreihenfolge, sowie die Struktur des Alkohols haben Auswirkungen auf das Verhältnis der Regioisomere.⁵⁰⁻⁵²

Im Jahre 1966 wurde von Shealy *et al.* erstmalig das carbocyclische Nucleosid Aristeromycin **23** synthetisiert.⁵³ Seitdem sind eine Vielzahl interessanter Nucleosidanaloga in enantioselektiven oder racemischen Synthesen dargestellt worden. Jedoch ist die enantioselektive Synthese von Wirkstoffen unabdingbar, denn von vielen Pharmaka ist bekannt, dass die Enantiomere einer Verbindung unterschiedliche physiologische Wirkungen entfalten können. Ein erschreckendes Beispiel hierfür ist der Wirkstoff Thalidomid **34**, besser bekannt als Contergan[®]. Die Einnahme des Sedativums führte bei schwangeren Frauen zu zahlreichen Schädigungen der Ungeborenen. Weltweit wurden mehr als 12.000 Missbildungen gezählt, die das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**34** durch seine teratogene Wirkung auslöste. Das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**34** des Thalidomids hingegen zeigt die gewünschte beruhigende Wirkung. Die Gabe des reinen (*R*)-Thalidomid-Enantiomers (*R*)-**34** hätte jedoch die schlimmen Folgen nicht verhindern können, da die Enantiomere im Organismus sehr rasch racemisieren.⁵⁴

Abbildung 12: Enantiomere des Thalidomids

Der synthetische Zugang zu enantiomerenreinen, carbocyclischen Nucleosiden ist in den meisten Fällen aufwendig und kostspielig. Die Darstellung enantiomerenreiner Vorläufermoleküle kann entweder aus bekannten Naturstoffen (*chiral pool*), durch

Aufbau aus asymmetrischer Synthese unter Verwendung von chiralen Auxiliaren bzw. chiralen Katalysatoren oder durch chemoenzymatische Methoden erfolgen.

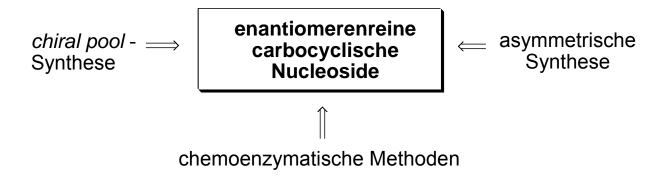


Abbildung 13: Synthesewege zu enatiomerenreinen, carbocyclischen Nucleosiden

2.4.1 Nutzung des chiral pools für die Synthese carbocyclischer Nucleoside

Beim Aufbau des Fünfringes für die Darstellung carbocyclischer Nucleoside unter Verwendung des chiral pool, werden häufig Kohlenhydrate verwendet. 55-60 In Abbildung 14 (S. 15) ist die Darstellung des carbocyclischen Ribobausteines 35 ausgehend von D-Ribose 36 gezeigt. Nach Isopropyliden-Blockierung 2,2-Dimethoxypropan und anschließender tert-Butyldimethylsilyl-Schützung (TBDMS) der primären Hydroxyfunktion, wird das Ribosederivat 37 erhalten. In einer Grignard-Reaktion mit Vinylmagensiumbromid kann das Olefin 38 gewonnen werden. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tertabutylammoniumflourid (TBAF) liefert das Triol 39. Die Synthese des Lactols 40 gelingt durch Oxidation mit Natriummetaperiodat. Eine Wittig-Reaktion liefert das Dien 41. Unter Verwendung Grubbskatalysators kann in einer Ringschlussmetathese (RCM) anschließender Oxidation mit **P**yridinium**c**hloro**c**hromat (PCC) das α,β-ungesättigte gewonnen werden. Die Einführung der primären, Keton 42 blockierten Hydroxyfunktion und die stereoselektive Reduktion der Ketogruppe liefert den Alkohol 35. Anhand dieser zehnstufigen Synthese konnten Chu et al. den Zugang zu dem carbocyclischen Vorläufermolekül 35 in einer Gesamtausbeute von 40% ausgehend von D-Ribose 36 zeigen. 55

a) 2,2-Dimethoxypropan, p-TsOH, Aceton b) TBDMSCI, Imidazol c) CH $_2$ =CHMgBr, THF d) TBAF, THF e) NalO $_4$, H $_2$ O f) Ph $_3$ PCH $_3$ Br, NaH, DMSO, THF g) Grubbs Katalysator h) PCC, AcOH, CH $_2$ Cl $_2$ i) (t-BuOCH $_2$) $_2$ CuLi, t-BuOMe/THF j) DIBAL, CH $_2$ Cl $_2$

Abbildung 14: Nutzung des chiral pool für die Darstellung carbocyclischer Nucleoside

Ein Vorteil der Nutzung des *chiral pool* ist, dass die Verbindungen auf natürlichem Wege in großen Mengen preiswert und enantiomerenrein gewonnen werden können. Dennoch sind viele Syntheseschritte nötig um das carbocyclische Vorläufermolekül **35** zu erhalten, wie das Beispiel von C. K. Chu zeigt.⁵⁵

2.4.2 Asymmetrische Synthese carbocyclischer Nucleoside

Eine andere Möglichkeit für den einheitlichen Aufbau der Stereozentren im Cyclopentangerüst besteht in der asymmetrischen Synthese. Dies soll beispielhaft an der konvergenten Synthese des *carba*-dGs **22** von A. D. Borthwick und K. Biggadike gezeigt werden. Hierbei wird die enantioselektive Hydroborierung zur Darstellung des enantiomerenreinen Alkohols (+)-**43**, bekannt aus dem Verfahren zur Herstellung des Naturstoffes Loganin,⁶¹ genutzt. Dieser lässt sich nach Überführung in das Epoxid **44** zur Alkylierung von Nucleobasen verwenden (Abbildung 15, S. 16).⁶²⁻⁶⁴

Abbildung 15: Konvergente Synthese von carba-dG 22 nach A. D. Borthwick und K. Biggadike⁶³

Die Deprotonierung und Alkylierung von Cyclopentadien 45 und anschließende enantioselektive Hydroborierung mit (-)-Diisopinocampheylboran ((-)-(ipc)2BH) liefert den Alkohol (+)-43 in einem Enantiomerenüberschuss von über 98%. Nach selektiver cis-Epoxidierung und Schützung der freien Hydroxyfunktion mit Benzylbromid wurde das Epoxid 44 erhalten. Anschließend wurde 44 in einer konvergenten Synthese mit O⁶-geschützten dem Lithiumsalz des Guanins versetzt. Nach Barton-Desoxygenierung wurde das geschützte carba-dG 46 generiert. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen und hydrolytische Abspaltung der Basenschutzgruppe lieferte carba-dG 22 in einer Gesamtausbeute von 6%. Eine effizientere Synthese für carbocyclische 2'-Desoxynucleoside beschrieb O. R. Ludek. Hierbei wurde nach dem obigen Verfahren das 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (+)-43 unter Verwendung von (-)-Diisopinocampheylboran mit einem Enantiomeren-

überschuss von über 97% erhalten. Nach Blockierung der freien Hydroxyfunktion kann durch Hydroborierung mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) 3-Benzyloxy-4benzyloxymethylcyclopentanol 47 in 79% Ausbeute isoliert werden. Hydroxygruppe kann unter Verwendung von Triphenylphosphin, Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und Benzoesäure mit einer Ausbeute von 91% invertiert werden. Dieses Vorläufermolekül 48 kann unter Mitsunobu-Bedingungen mit N3-Benzoylthymin zum geschützten, carbocyclischen 2'-Desoxythymidin D-49 in 79% gekuppelt werden. Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppen wird das anti-HIV-aktive D-carba-dT D-50 in einer Geamtausbeute von 19% gewonnen. 65-67 S. Jessel konnte unter Verwendung von (+)-Di*iso*pinocampheylboran auf demselben Syntheseweg carbocyclische 2'-Desoxynucleoside mit L-Konfiguration darstellen.68,69

Abbildung 16: Enantioselektive Synthese von D-carba-dT 50

Der Vorteil der asymmetrischen Synthese gegenüber der chiral pool-Synthese ist, dass in den meisten Fällen weniger Syntheseschritte für die Darstellung enantiomerenreiner Cyclopentanderivate nötig sind. Jedoch sind die verwendeten chiralen Reagenzien meist sehr teuer.

2.4.3 Chemoenzymatische Synthese carbocyclischer Nucleoside

Eine weitere Möglichkeit für die Darstellung von Vorläufermolekülen für die Synthese von carbocyclischen Nucleosiden sind chemoenzymatische Verfahren. Sutherland *et al.* beschrieben eine enzymatische Hydrolyse anhand des racemischen Lactams (±)-**51** (Abbildung 17).⁷⁰ Durch eine Diels-Alder-Cycloaddition von Cyclopentadien mit einem Sulfonylcyanid-Derivat und anschließender Hydrolyse entsteht das racemische Lactam (±)-**51** in einer zweistufigen Synthese in 61% Ausbeute.⁷⁰ Durch enzymatische Hydrolyse wird nur eines der Enantiomere von (±)-**51** gespalten. Nach chromatographischer Reinigung wird das zurückbleibende Lactam (-)-**51** in einer vierstufigen Synthese mit einer Ausbeute von 70% zum Alkohol **53** gespalten. Nach Umsetzung dieses Vorläufermoleküls in einer linearen Synthese wird der antivirale Wirkstoff Carbovir **31** in 5 Stufen in 38% Ausbeute erhalten.^{71,72}

* isoliert aus *Pseudomonas Solanacearum* a) HCl, H₂O, 100 °C b) (MeO)₂CHCH₃, CH₃OH, HCl c) Ac₂O, Pyridin, CH₂Cl₂ d) Ca(BH₄)₂, THF

Abbildung 17: Chemoenzymatische Racematspaltung des Lactams (±)-53⁷⁰⁻⁷²

Ein anderes Beispiel zeigt eine kinetische Racematspaltung mit *Pseudomonas Fluorescens Lipase* (PFL) in Vinylacetat. In einer Prins-Reaktion mit Cyclopentadien **45** und Formaldehyd entsteht ein Gemisch aus den racemischen Diolen **54** und **55** in 30% Ausbeute.⁷³ Nach Tritylierung des Gemisches und chromatographischer Reinigung wird der racemische Alkohol (±)-**56** erhalten. Nach erfolgter enzymatischer Veresterung mit PFL wird das D-Acetat **57** in einem Enantiomerenüberschuss von 95% gewonnen. Daraufhin wird nach Trennung des Acetats **57** und dem

zurückbleibenden Alkohol (-)-**58**, das Acetat in drei weiteren Stufen in einer konvergenten Synthese zum Carbovir **31** umgesetzt (Abbildung 18).⁷⁴

a) CH₂O, HCOOH, NaOH b) Ph₃CCl c) Vinylacetat, PFL

Abbildung 18: Chemoenzymatische Racematspaltung nach C. T. Evans⁷⁴

In der Literatur findet man zahlreiche Arbeiten über die enzymatische Desymmetrisierung der *meso*-Verbindung (Abbildung 19, S. 20). ⁷⁵⁻⁷⁷ Nach Photooxidation von Cyclopentadien **45** mit Luftsauerstoff wird das Diol **58**⁷⁸ in das Diacetat **59** überführt. Diese *meso*-Verbindung wird durch die Schweinepankreas Lipase (*Porcine Pancreatic Lipase*, PPL) in Aceton und neutralem Phosphatpuffer zum Alkohol **60** hydrolysiert.

Nach Blockierung der Hydroxyfunktion gefolgt von einer Deacetylierung und Silylierung wird der Allylalkohol **61** erhalten. Des Weiteren wird in einer vierstufigen Reaktionssequenz das carbocyclische Vorläufermolekül **62** gewonnen. Abschließend kann aus **62** in einer konvergenten Synthese Carbovir **31** dargestellt werden. Durch Silylierung des Allylalkohols **60** kann entsprechend L-Carbovir synthetisiert werden.^{79,80}

a) O_{2} , hv b) Ac_2O c) PPL, Aceton, Phosphatpuffer (pH 7) d) DHP, TsOH, CH_2Cl_2 e) KOH, H_2O , MeOH f) TBDMS-CI, Imidazol, DMF

Abbildung 19: Chemoenzymatisches Verfahren zur Darstellung von Carbovir **31** unter Verwendung der *meso*-Verbindung **61**

Ein anderes Beispiel beschreibt die kinetische Veresterung des racemischen Diols (±)-63.⁸¹ Durch Blockierung, Hydroformylierung, Reduktion und erneute Blockierung ausgehend vom *cis*-4-Cyclopenten-1,3-diol (±)64 wird die Trityl-geschützte Verbindung (±)-63 in 5 Schritten in einer chemischen Ausbeute von 66% erhalten. Das racemische Gemisch 63 wird in einer kinetischen Racematspaltung mit PFL und Vinylacetat mit einem Enantiomerenüberschuss von über 98% in die Regioisomere 65 und 66 acetyliert. Nach chromatographischer Trennung werden die Regioisomere in einer konvergenten Synthese nach Blockierung bzw. Deblockierung in verschiedene carbocyclische 2'-Desoxy-nucleoside überführt.⁸²

Abbildung 20: Chemoenzymatische Acetylierung des Diols (±)-63

Kenntnisstand 21

Ein großer Vorteil der chemoenzymatischen Methoden ist, dass bei diesen Verfahren ohne weiteres große Mengen der Enantiomere getrennt werden können. Jedoch muss in vielen Fällen das unerwünschte Enantiomer verworfen werden, wodurch die Ausbeute einer kinetischen Racematspaltung (nicht bei *meso*-Verbindungen) auf maximal 50% beschränkt ist. In einigen Fällen kann hingegen das unerwünschte Enantiomer einer Racemisierung unterworfen werden und somit dem chemoenzymatischen Verfahren erneut zugeführt werden.

3 Aufgabenstellung

Aufgrund der Verbreitung neuer, viralen Infektionen und die wachsende Resistenz gegenüber bewährten Medikamenten, ist die Entwicklung neuer Virusstika notwendig. Eine besonders interessante Verbindungsklasse sind die carbocyclischen Nucleosidanaloga, die eine breite antivirale, antibakterielle und antitumorale Wirkung zeigen. Jedoch ist die Darstellung dieser Nucleosidanaloga eine große synthetische Herausforderung.

Das Ziel dieser Arbeit war, einen neuen und effizienten Zugang zu dieser Verbindungsklasse zu etablieren. In eigenen Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass sich das racemische 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 für die Synthese der 3′,4′-Cyclopentenylpyrimidine eignete. Raken Zuvor wurde der racemische Alkohol (±)-69 nur als unerwünschtes Nebenprodukt beschrieben (S. 24). Das racemische Cyclopentenol (±)-69 sollte einerseits für die Synthese der 3′,4′-Cyclopentenylnucleoside mit Cytosin, Adenin, Hypoxanthin und Guanin als Nucleobase fungieren. Andererseits sollten die 3′,4′-Cyclopentenylnucleoside durch Funktionalisierung ihrer Doppelbindung den Zugang zu einer Vielzahl neuer, potentiell bioaktiver Verbindungen ermöglichen.

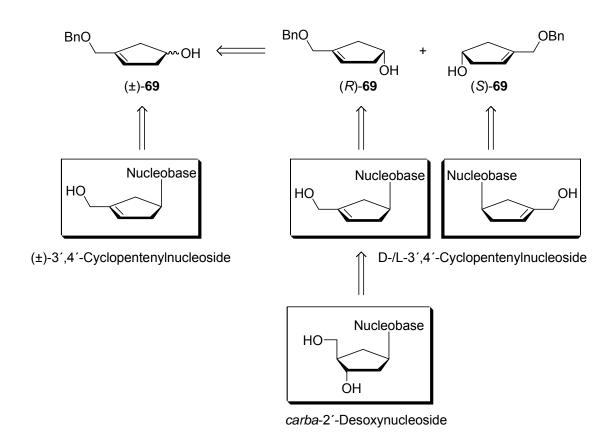


Abbildung 21: Retrosyntheseschema der Zielverbindungen

Zudem sollten die Möglichkeiten einer Tranformation der Doppelbindung auf der Ebene des Cyclopentenols (\pm) -69 untersucht werden und damit neue Vorläufermoleküle für bislang unbekannte oder nur schwer zugängliche Nucleosidanaloga liefern.

Neben der Nutzung des racemischen Cyclopentenols 69 sollte die stereoselektive der Cyclopentenole (R)-/(S)-**69** erprobt Mit Darstellung werden. einem enantioselektiven Zugang zu den spiegelbildlichen Alkoholen 69 sollte die Synthese der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside, sowohl in D- als auch in L-Konfiguration, ermöglicht werden. Unter Verwendung dieses Syntheseweges sollte zudem untersucht werden, ob der Zugang zu der wichtigen Klasse der carbocyclischen 2'-Desoxynucleoside möglich ist. Die auf diesem Wege dargestellten Verbindungen sollten hinsichtlich ihrer antiviralen Aktivität in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Jan Balzarini und Prof. Dr. Johan Neyts von der Universität Leuven in Belgien untersucht werden.

4 Resultate und Diskussion

4.1 Darstellung des carbocyclischen Grundgerüstes

Erstmalig beschrieben A. D. Borthwick und K. Biggadike im Jahre 1987 die Nutzung des Cyclopentenderivates (+)-43 für die Synthese carbocyclischer Nucleoside. Sie zeigten, dass das 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (+)-43 sich als Vorläufermolekül für die konvergente Synthese von D-carba-dG 22 eignet.⁶⁷ Ausgehend von diesem Vorläufermolekül (+)-43 beschrieb O. R. Ludek hinsichtlich eine effizientere Methode der Ausbeute zur Synthese carbocyclischer 2'-Desoxynucleoside. Hierbei wurde nach dem obigen Verfahren 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (+)-43 unter Verwendung von (-)-Diisopinocampheylboran mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% erhalten. Nach Blockierung der freien Hydroxyfunktion wurde durch Hydroborierung mit 9-Borabicylco[3.3.1]nonan 3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentanol **47** isoliert. Nach Inversion der Hydroxygruppe wurde das erhaltene Cyclopentanol (+)-48 mit N3-Benzoylthymin zum geschützten, carbocyclischen 2'-Desoxythymidin 50 unter Mitsunobu-Bedingungen gekuppelt. Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppen wurde das anti-HIV-aktive D-carba-dT D-50 über sieben Syntheseschritte ausgehend von Cyclopentadien 45 in einer Gesamtausbeute von 18% gewonnen. 65-67

Abbildung 22: Synthese von carba-dT D-50 nach O. R. Ludek^{65,67}

Bei der stereoselektiven Synthese des 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (+)-43 konnte jedoch die Bildung eines unerwünschten Nebenproduktes in einer Ausbeute von 29% beobachtet werden. Bei diesen Nebenprodukten handelt es sich um das Diengemisch 68a,b, das sich bei Temperaturen oberhalb von 0 °C bildet.

Abbildung 23: Entstehung des Diengemisches 68a,b bei der Synthese des Cyclopentenols 69⁶⁷

4.1.1 Gezielte Synthese des racemischen Cyclopentenols (±)-69

Die Idee, das anfallende Diengemisch **68a,b** in ein einheitliches Produkt zu überführen und dieses für die Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden zu nutzen, konnte bereits in eigenen Vorarbeiten verwirklicht werden.^{83,84}

Als Ausgangssubstanz hierfür wurde Cyclopentadien 45 verwendet, das in einer Retro-Diels-Alder Reaktion aus kommerziell erhältlichem Dicyclopentadien 45 gewonnen wurde. Unter Verwendung von gewaschenem Natriumhydrid konnte das Cyclopentenylnatrium erhalten werden. Dieses wurde in situ mit Benzylchlormethylether zum C₂-symmetrischen Dien **70** alkyliert. Bei Temperaturen über 0 °C lagert sich das symmetrische Dien 70 in einer sigmatropen [1.5]-Verschiebung in die beiden thermodynamisch stabileren Diene 68a und 68b um. Die Isomerisierung des symmetrischen Diens 70 zum Diengemisch 68a,b, konnte durch Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur über zwölf Stunden erreicht werden. Die beiden Isomerisierungsprodukte weisen eine identische Doppelbindungsposition auf. Somit lassen sich diese Verbindungen durch Hydroborierung gezielt in ein und dasselbe Produkt (±)-69 überführen, da das Boran stets an den terminalen Positionen des Butadien-Systems angreift.85 So konnte durch Hydroborierung der beiden isomeren Diene 68a und 68b mit 9-BBN 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 in 42% Ausbeute als Racemat erhalten werden. In zuvor durchgeführten Optimierungen konnte die Gesamtausbeute unter Verwendung des Boran-THF-Adduktes auf 59% gesteigert werden. Das Boran-THF-Addukt enthält drei B-H-Bindungen und kann an bis zu drei Doppelbindungen addieren. Die höher substituierte Doppelbindung im Cyclopentenol (±)-**69** wird bei einem Überschuss an Hydroborierungsreagenz angegriffen und somit sinkt die Ausbeute des gewünschten Produktes (±)-**69**. Aus diesem Grund ergaben sich die besten Ausbeuten mit 0.33 Äquivalenten des Boran-THF-Aduktes.^{83,84}

Abbildung 24: Gezielte Darstellung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69

Die vorherigen Ergebnisse zeigten, dass sich das gewonnene, racemische Cyclopentenol (±)-69 ideal für die konvergente Einführung des Thymins und des Uracils für die Synthese von racemischen 3′,4′-Cyclopentenylpyrimidinen eignet. Hierbei konnten diese potentiell bioaktiven Cyclopentenylpyrimidine erstmalig direkt aus dem racemischen Vorläufermolekül dargestellt werden (Abbildung 25). Die Wiederverwertung des Diengemisches 68a,b eröffnet somit den Zugang von bislang unbekannten carbocyclischen Nucleosiden in nur fünf Syntheseschritten und ist damit einer der kürzesten beschriebenen Darstellungswege dieser Substanzklasse.^{83,84}

BnO (±)-69
$$R = H (\pm)-72$$
 $R = CH_3 (\pm)-73$

Abbildung 25: Synthese der racemischen 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine (±)-72 und (±)-73

4.1.2 Relevanz der Cyclopentenylnucleoside

Mit der Entdeckung der Neplanocine ist das Interesse an den Cyclopentenylnucleoside stark gewachsen. Wie einleitend beschrieben (Kapitel 2.3, S. 10), sind die Neplanocine natürlich vorkommende Nucleoside, die im Jahre 1979 erstmals isoliert werden konnten.²⁵⁻³¹ Diese bakteriologischen Stoffwechselprodukte zeigen eine breite biologische Aktivität. Wie die meisten Neplanocine besitzen auch eine Vielzahl der bisher bekannten bioaktiven carbocyclischen Nucleoside eine Doppelbindung im Fünfring. 86-94 Neben dem anfangs erwähnten HIV-Virusstatikum Abacavir **6** wurden in der Vergangenheit viele Cyclopentenylnucleoside dargestellt. Besonders die 2´,3´-Cyclopentenylnucleoside sind seit der Entdeckung der antiviralen Aktivität des Carbovirs 31 und dessen Prodrug Abacavir 6 in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die Darstellung dieser Substanzklasse und deren Derivate konnte auf verschiedenen Synthesewegen erreicht werden. 95,96 Auch die 4',6'-Cyclopentenylnucleoside sind eine sehr prominente Substanzklasse. Denn mit der Entdeckung des Neplanocins A 24 begann die Entwicklung vieler neuer Derivate, die eine Doppelbindung im Carbocyclus tragen. 90,93,94,97-99 Die 3',4'-Cyclopentenylnucleoside sind 2´,6´-Didesoxyanaloga des Neplanocins F 27. Die Synthese dieses Naturstoffes konnte in racemischen und stereoselektiven Synthesen verwirklicht werden.

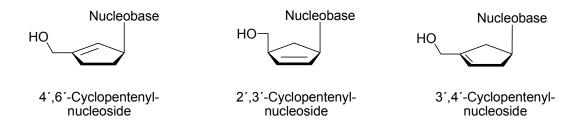


Abbildung 26: Übersicht der Cyclopentenylnucleoside

Der Zugang zu den unsubstituierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleosiden konnte bisher nur in unbefriedigenden Ausbeuten und ausgehend von 2´-Desoxynucleosiden erreicht werden. Der erste synthetische Zugang zu unsubstituierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleosiden wurden von Béres *et al.* im Jahre 1989 beschrieben. Bei der Synthese des carbocyclischen 3´-Desoxy-3´-fluorthymidins konnte ausgehend von D-*carba*-dT D-50 als unerwünschtes Nebenprodukt D-3´,4´-Cyclopentenylthymin D-73 in geringer Ausbeute isoliert werden. Eine gezielte racemische Darstellung der 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine konnte von Shealy *et al.* erreicht werden. Ausgehend von carbocyclischen 2´-Desoxypyrimidinen konnte ein Gemisch aus den

3′,4′-Cylopentenyl- und den 2′,3′-Cyclopentenylderivaten erhalten werden. Die dargestellten Pyrimidinderivate zeigten keine antivirale Aktivität gegen HIV, jedoch konnte eine schwache Aktivität gegen HSV-1 beobachtet werden. Doch diese Synthesewege zeigen, dass der Zugang zu den Vertretern der 3′,4′-Cyclopentenyl-nucleoside nur unter sehr großem Aufwand möglich war.

Im Folgenden wird die Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside unter Verwendung des racemischen Cyclopentenols (±)-69 beschrieben. In eigenen Vorarbeiten konnte die sehr kurze und konvergente Synthese der racemischen 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine gezeigt werden.⁸³ In dieser Arbeit sollen die Verbesserung hinsichtlich der chemischen Ausbeute der Thymin- und Uracilderivate, sowie die erstmalige Darstellung des Cytosinderivates und der Purinderivate gezeigt werden. Nach der erfolgreichen racemischen Synthese sollen verschiedene Methoden für die Darstellung der enantiomerenreinen Vertreter dieser Verbindungsklasse erprobt werden.

4.1.3 Konvergente Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Eine der effektivsten Methoden zur Kondensation von Nucleobasen mit dem carbocyclische Grundgerüst, neben den bereits erwähnten Methoden (Kapitel 2.4, S. 12), ist die konvergente Synthese unter Mitsunobu-Bedingungen. Diese Reaktion erlaubt die Einführung einer geschützten Nucleobase an einen Alkohol unter Verwendung von Triphenylphosphin und einem Azodicarboxylat. Hierbei wird ein Nucleophil, das ein acides Proton abspalten kann, mit dem eingesetzten Alkohol kondensiert. Das Reaktionsschema ist in Abbildung 27 dargestellt.

Abbildung 27: Reaktionschema der Mitsunobu-Reaktion

Mechanistisch bildet sich im ersten Schritt das Zwitterion **74**, das durch den nucleophilen Angriff des Triphenylphosphins auf eines der *N*-Atome des Di*iso*propylazodicarboxylats **75** entsteht. Nach Deprotonierung des Nucleophils durch das zwitterionische Addukt **74** greift im zweiten Schritt der Alkohol das positiv

geladene Phosphoratom in **74** an. Nach Bildung des Hydrazinderivats **76** und des Oxophosphoniumsalzes **77** greift der deprotonierte Alkohol das positiv geladene Phosphoratom an. Unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid **78** wird das gewünschte Kupplungsprodukt **79** gebildet. Diese nucleophile Substitution verläuft unter Inversion der Konfiguration des Alkohols.

Abbildung 28: Mechanismus der Mitsunobu-Kupplung

Bei der Kupplung unter Mitsunobu-Bedingungen entsteht neben dem gewünschten Produkt, auch das Hydrazinderivat **80** und Triphenylphosphinoxid **78**. Diese Nebenprodukte bilden sich im bis zu dreifachen Überschuss gegenüber dem Alkylierungsprodukt, da die Reagenzien unter Standardbedingungen im Überschuss eingesetzt werden. Eine chromatographische Abtrennung der unerwünschten Produkte ist in vielen Fällen schwierig und zeitintensiv. Aus diesem Grund wurden neue Reagenzien entwickelt, die nach beendeter Reaktion z. B. unter Zugabe von Säure in gasförmige Bestandteile zerfallen. Eine weitere Methode wurde von Chu *et al.* entwickelt. Dabei wird der zu kondensierende Alkohol an eine Festphase gebunden und nach erfolgreicher Mitsunobu-Kupplung können die Nucleoside in reiner Form erhalten werden. Doch die alternativen Methoden sind meistens sehr kostspielig und aufwendig. Der Vorteil der Mitsunobu-Kupplung unter

Standardbedingungen ist, dass die Edukte käuflich zu erwerben sind und die Reaktionsbedingungen in zuvor durchgeführten Arbeiten hinsichtlich der Ausbeute und des Alkylierungsverhältnisses optimiert wurden. ⁵⁰⁻⁵²

4.1.4 Ambidentes Verhalten der Nucleobasen

Nach Deprotonierung der Nucleobasen in der Mitsunobu-Reaktion verhalten sich diese Nucleophile. Die als ambidente negative Ladung mesomeriestabilisiert. Die Grenzformeln der deprotonierten N3-Benzoylpyrimidine und der 6-Chlorderivate der Purine sind in Abbildung 29 dargestellt. Die zusätzliche Elektronendichte ist bei den Purinen zwischen der N9- und der N7-Position verteilt. Zur Darstellung der carbocyclischen Purinnucleoside werden meistens die 6-Chlorpurinvorläufer verwendet, da einerseits deren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln viel höher ist als die der Purine selber. Andererseits ist durch das sterisch anspruchsvolle Chloratom an der 6-Position der nucleophile Angriff auf den Alkohol von der N9-Positon bevorzugt. Die nachträgliche Substitution des Chloratoms durch ein Heteroatom wird in zahlreichen Publikationen beschrieben. 105-108 Bei den Pyrimidinen hingegen ist die Blockierung der N3-Position notwenig, da sonst ein Produktgemisch aus N1-, N3-, O^2 - und O^4 -Regioisomeren entstehen würde. Als besonders nützlich hat sich hierbei die Verwendung der N3-Benzoylpyrimidine gezeigt. Denn die Benzoylpyrimidine sind chemisch leicht zugänglich und die Abspaltung nach erfolgreicher Kupplung verläuft quantitativ. Die negative Ladung des zusätzlichen Elektrons ist zwischen der *N*1- und *O*²-Position verteilt. Nach einem nucleophilen Angriff der deprotonierten Pyrimidine auf den Alkohol kommt es somit zur Bildung der *N*1- und O²-Regioisomere.

Abbildung 29: Ambidenter Charakter der deprotonierten Nucleobasen

Die Produktverteilung der N1- und O^2 -Isomere bei der Mitsunobu-Kupplung von N3-geschütztem Thymin wurde ausführlich von O. R. Ludek untersucht. Hierbei

stellte sich heraus, dass das verwendete Lösungsmittel, der Alkohol, die Nucleobase, die Schutzgruppe des Pyrimidins, sowie die Reaktionstemperatur einen Einfluss auf die Produktverteilung haben. Das verwendete Lösungsmittel beeinflusst das Verhältnis der Regiosiomere am stärksten. Mit steigender Polarität des Lösungsmittels wächst der Anteil der *N*1-Alkylierung. Als besonders geeignete Blockierung des Thymins zeigte sich die *N*3-Benzoylschutzgruppe. Diese ist hinsichtlich der chemischen Ausbeute, Zugänglichkeit und *N*1-Alkylierung zu favorisieren. Diese in dieser Arbeit durchgeführten Mitsunobu-Kupplungen wurden aus diesen Gründen unter Verwendung der benzoylblockierten Pyrimidine in Acetonitril durchgeführt.

4.1.5 Synthese der benzoylblockierten Pyrimidine

Nach Cruickshank *et al.* können die Pyrimidinderivate Thymin **82** und Uracil **83** selektiv an der *N*3-Position blockiert werden. Die Einführung der Benzoylgruppe steigert die Löslichkeit in Acetonitril gegenüber den ungeschützten Nucleobasen. Es wurden die natürlichen Pyrimidine Thymin **82** und Uracil **83** mit Benzoylchlorid an der *N*3-Position geschützt. Die Pyrimidinbasen wurden dafür mit 2.2 Äquivalenten Benzoylchlorid in einer Lösung von Acetonitril und Pyridin umgesetzt, dabei entsteht zunächst das dibenzoylierte Produkt **84/85**. Unter basischen Bedingungen kommt es zur selektiven Abspaltung der Benzoylschutzgruppe an der *N*1-Position. Somit konnten die *N*3-Benzoylpyrimidine **86** und **87** in guten Ausbeuten gewonnen und für die konvergente Synthese der carbocyclischen Nucleoside verwendet werden.

Abbildung 30: Benzoylblockierung der Pyrimidine nach Cruickshank 109

4.1.6 Racemische Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine

In diesem Kapitel wird die racemische Synthese der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside ausgehend vom 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 beschrieben. Die biologische *in vitro* Untersuchung einer racemischen Substanz kann in einigen Fällen von Vorteil sein, da beide Enantiomere eine biologische Aktivität besitzen können. Bei einer antagonistischen Wirkung der Enantiomere würde das racemische Gemisch keine biologische Aktivität zeigen. Bei einer biologischen Aktivität des Racemats müssen diese jedoch dem Test in enantiomerenreiner Form zugeführt werden. Die stereoselektive Synthese der Cyclopentenyl-Einheit, sowie der carbocyclischen Nucleoside wurden in dieser Arbeit angestrebt und sind in den Kapiteln 4.5-4.6 beschrieben. Doch zuerst wurden anhand der racemischen Verbindungen die Synthesen der Zielmoleküle erprobt und optimiert.

Das stereogene Zentrum des Alkohols (±)-**69** befindet sich am Kohlenstoffatom der die Hydroxyfunktion trägt. Da die Einführung der Nucleobase unter Inversion der Konfiguration stattfindet, entsteht bei Verwendung des racemischen Cyclopentenols (±)-**69** auch ein Racemat der 3′,4′-Cyclopentenylnucleoside. In den darauf folgenden Abbildungen ist jeweils nur ein Enantiomer des racemischen Gemisches gezeigt.

Abbildung 31: Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Vorarbeiten racemische eigenen konnte bereits die Synthese des 3',4'-Cyclopentenylthymins (±)-73 und des 3',4'-Cyclopentenyluracils (±)-72 in Gesamtausbeuten zwischen 20 und 26% gezeigt werden.83 Die chemischen Ausbeuten der Mitsunobu-Kupplungen konnten, verglichen zu den vorherigen Arbeiten, verbessert werden. Die Mitsunobu-Reaktion der Pyrimidine wurde unter Verwendung von drei Äquivalenten Triphenylphosphin und 2.8 Äquivalenten DIAD 75 in Acetonitril unter Luftausschluss durchgeführt. Das Verhältnis der Regioisomere wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt. Die Protonensignale stereogenen Zentrums der *N*1- und O²-Regioisomere besitzen eine unterschiedliche chemische Verschiebung, der Quotient der integrierten Signale lieferte dabei die Produktverteilung. Das N1-/O²-Verhältnis wurde für die Kupplung mit N3-Benzoylthymin **86** auf 3:1 und mit N3-Benzoyluracil **87** auf 9:1 bestimmt. Jedoch ist diese Methode sehr ungenau, da Nebenprodukte im Überschuss entstehen, die eine viel höhere Signalintensität aufweisen. Die Isolierung der O²-Produkte wurde in dieser Arbeit nicht angestrebt. Nach säulenchromatographischer Abtrennung des entstandenen Triphenvlphosphinoxids 78 aus dem Rohprodukt wurde die Deblockierung der N3-Benzoylschutzgruppe in basischem Methanol durchgeführt. Eine spätere Isolierung des Nucleosids vom Triphenylphosphinoxids 78 war nicht erfolgreich, da das Produkt und das Triphenylphosphinoxid 78 eine sehr ähnliche Polarität zeigten. Nach erfolgreicher Abspaltung der Benzoylschutzgruppen konnten die N1-Cyclopentenylnucleoside 88 und 89 nach chromatographischer Reinigung in Ausbeuten von 66% und 72% Ausbeute isoliert werden.

Abbildung 32: Synthese der benzylgeschützten Cyclopentenylnucleoside (±)-88 und (±)-89

Neben der erfolgreichen Darstellung der Thymin- und Uracilderivate wurde die Einführung der Cytosinbase erprobt. Zuvor sollte jedoch die exocyclische Aminogruppe des Cytosins **90** blockiert werden, da es sonst zur Bildung von Nebenprodukten kommen könnte. Die Benzoylblockierung der exocyclischen Aminogruppe wurde unter den gleichen Bedingungen wie bei den anderen Pyrimidinbasen durchgeführt.

Abbildung 33: Benzoylblockierung des Cytosins 90

Hierbei wurde nur ein Äquivalent des Benzoylchlorids verwendet. Jedoch entstand bei dieser Reaktion ein Produkt, das sich in organischen Lösungsmitteln nicht löste. Somit war eine Reinigung und Charakterisierung des Rohproduktes nicht möglich. Die Unlöslichkeit des blockierten Cytosins **91** machte den Einsatz für die Darstellung des Nucleosidanaloga unmöglich.

Die Verwendung der Formamidin-Schutzgruppe wurde von Bronson *et al.* für die Blockierung von Cytosinphosphonaten verwendet. Einerseits sollte diese selektiv die Aminogruppe blockieren und andererseits die Löslichkeit des Heterocyclus in organischen Lösungsmitteln stark erhöhen. Zunächst wurde dazu Cytosin **90** mit einem Äquivalent DMF-Dimethylacetal **92** in trockenem DMF auf 55 °C erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung zeigte nach 16 Stunden eine vollständige Umsetzung. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnte das geschützte Cytosin **93** in einer Ausbeute von 99% isoliert werden.

Abbildung 34: Formamidinschützung des Cytosins 90

Die konvergente Einführung des Cytosinderivates **93** wurde unter den oben beschriebenen Standardbedingungen durchgeführt. Nach Aufarbeitung der Mitsunobu-Reaktion und säulenchromatographischer Reinigung konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt isoliert werden (Abbildung 34, S. 35).

Abbildung 35: Versuch der Darstellung von 3´,4´-Cyclopentenylcytosin (±)-94

Eine alternative Darstellung für die Cytosinderivate ist die Substitution des exocyclischen Sauerstoffatoms des Uracils. Dazu werden in der Literatur mehrere Methoden beschrieben. 111,112 C. B. Reese zeigte eine sehr effektive Methode, die den Zugang zu Cytosinanaloga ausgehend vom Uracilderivat ermöglicht. Bei dieser nucleophilen Substitution greift zuerst Phosphorylchlorid unter Abspaltung eines Chlorids den sterisch ungehinderten Carbonylsauerstoff des Uracils an. Durch nucleophilen Angriff des 1,2,4-Triazols bildet sich intermediär das Triazolid (±)-95. In einem Gemisch aus Ammoniak und Acetonitril konnte nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen das Cytosin-Derivat (±)-96 in 37% Ausbeute erhalten werden. Zudem wurde das nicht umgesetzte Triazolid (±)-95 nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert.

BnO Triazol POCl₃, Et₃N CH₃CN
$$(\pm)$$
-95 NH_3 , CH₃CN NH_2 NH_2 NH_2 NH_3 , CH₃CN NH_3 NH_3 , CH₃CN NH_3 NH_3

Abbildung 36: Synthese des 3',4'-Cyclopentenylcytosins 96

Längere Reaktionszeiten für den nucleophilen Angriff des Ammoniaks führten zu einer immensen Steigerung der Ausbeute. Nach sieben Tagen konnte das

3′,4′-Cyclopentenylcytosin (±)-**96** in 94% Ausbeute erhalten werden. Die erstmalige Synthese des benzylgeschützten Cytosinanalogon (±)-**96** konnte in 37%iger Gesamtausbeute ausgehend vom Cyclopentadien **45** erfolgreich durchgeführt werden. Somit konnte gezeigt werden, dass sich das racemische 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** als ideales Vorläufermolekül für die racemische Darstellung der benzylgeschützten 3′,4′-Cyclopentenylpyrimidine eignet.

4.1.7 Racemische Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylpurine

Neben der erfolgreichen Synthese der carbocyclischen Cyclopentenylnucleoside, der drei natürlichen vorkommenden Pyrimidine Thymin, Uracil und Cytosin, wurde die Einführung der Purine unter Mitsunobu-Bedingungen erprobt. Als besonders geeignet zeigte sich in der Vergangenheit der Einsatz der chlorhaltigen Purine für die konvergente Synthese von carbocyclischen Purinnucleosiden. Das sterisch anspruchsvolle Chloratom an der 6-Position begünstigt den nucleophilen Angriff des N9-Stickstoffatoms der ambidenten Purine. Dadurch wird das Produktverhältnis zugunsten der N9-Nucleoside verschoben. Die Kondensation des 6-Chlorpurins mit dem racemischen Cyclopentenol (±)-69 wurde unter gleichen Bedingungen, wie für die Einführung der Pyrimidine, durchgeführt. In Acetonitril konnte unter Verwendung von Triphenylphosphin, DIAD 75 und dem käuflich erworbenen Vorläufermolekül des Adenins 97 das 3',4'-Cyclopentenyl-6-chlorpurin (±)-98 in einer Ausbeute von 27% erhalten werden. Durch Variation des Lösungsmittels konnte die Ausbeute deutlich gesteigert werden. In trockenem Tetrahydrofuran konnte das 3',4'-Cyclopentenylpurin 98 sogar in 78% isoliert werden (Abbildung 37, S. 37). Die Verhältnisse der N9- und N7-Regioisomere wurden aus den ¹H-NMR Spektren der Rohprodukte bestimmt. Die Bestimmung dieses Verhältnisses wird durch die große Anzahl der Nebenprodukte erschwert. Für die Kupplung des 6-Chlorpurins 97 konnte das N9-/N7-Produktverhältnis auf ungefähr 9:1 bestimmt werden. Die Isolierung des gewünschten N9-Nucleosids war in den meisten Fällen erst nach mehrmaliger möglich. 114 chromatographischer Reinigung Die erfolgreich dargestellten. racemischen Nucleosidanaloga wurden, durch eine Substitutionsreaktion, in die entsprechenden Adenin-, Guanin- und Hypoxanthinderivate überführt.

BnO
$$(\pm)$$
-69 BnO (\pm) -98 (\pm) -98

Abbildung 37: Konvergente Einführung des 6-Chlorpurins 97 unter Mitsunobu-Bedingungen

Die Darstellung von Adeninderivaten ausgehend von 6-Chlorpurinderivaten wird in der Literatur durch die Subsitution des Chlors durch eine Aminogruppe beschrieben. Marquez et al. zeigten dies durch Refluxieren des Chlorpurinderivates in ammoniakalischem Methanol. 115 Dies wurde erprobt, indem das racemische 6-Chlorpurinderivat (±)-98 in einer offenen Apparatur mit ammoniakalischem Methanol zum Sieden erhitzt wurde. Die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung zeigte nach 24 Stunden neben Zersetzungsprodukten kein gewünschtes Produkt. Andere literaturbekannte Aminierungen beschreiben die gleiche Reaktionsdurchführung, doch hierbei wurde die Substitution unter Druck durchgeführt. 116-118 Deshalb wurde diese Reaktion in einem geschlossen Teflongefäß bei 80 °C wiederholt. Nach zwei Tagen konnte neben dem benzylgeschützten Adeninderivat (±)-**99**. das Edukt 98, sowie Zersetzungsprodukte mittels Dünnschichtchromatographie detektiert werden. Aufgrund der Zersetzung des Startmaterials, wurde die Reaktion beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das racemische Adeninderivat (±)-99 in einer Ausbeute von 12% isoliert.

BnO
$$(\pm)$$
-98 NH_3 in CH_3OH NH_2 NH_2 NH_3 in CH_3OH NH_3 NH_2 NH_3 NH_4 NH_5 NH_5 NH_5 NH_5 NH_5 NH_6 NH_7 NH_8 NH_8 NH_8 NH_9 NH_9

Abbildung 38: Synthese des geschützten 3',4'-Cyclopentenyladenins (±)-99

Die geringe Ausbeute von (\pm)-**99** war unbefriedigend, deshalb wurde versucht, N^6 -blockiertes Adenin **100** unter Mitsunobu-Bedingungen an das racemische Cyclopentenol (\pm)-**69** zu kuppeln. Zuerst wurde Adenin **99** in Pyridin suspendiert und nach Zugabe von Benzoylchlorid zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation konnte N^6 -Benzoyladenin **100** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden.

Abbildung 39: Synthese des N^6 -Benzoyladenins **100**

Unter den gleichen Bedingungen, wie bei der Einführung des 6-Chlorpurins 97, wurde eine Mitsunobu-Kupplung durchgeführt. Nach 24 Stunden konnte kein Produkt beobachtet werden. Deshalb wurde die Reaktionslösung für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Jedoch konnte auch nach Behandlung mit basischem Methanol und nach Säulenchromatographie an Kieselgel kein Produkt isoliert werden.

Abbildung 40: Versuch der Synthese des Adeninderivats (±)-99

Nachdem die Einführung des N^6 -Benzoyladenins **100** gescheitert war, wurde eine Substitution des Chlors gegen eine Aminogruppe unter milderen Bedingungen angestrebt als zuvor beschrieben. Diese Aminierung des racemischen Cyclopentenylnucleosids (\pm)-**98** wurde unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung erprobt. Ein wesentlicher Vorteil der Mikrowellenchemie ist eine meist erheblich

kürzere Reaktionszeit. Dazu wurde das Nucleosid in ammoniakalischem Methanol gelöst und solange auf 100 °C in einem geschlossen Gefäß erhitzt bis kein Edukt mehr detektiert werden konnte. Nach 55 Minuten konnte nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels und nach Reinigung an Kieselgel das 3′,4′-Cyclopentenyladenin (±)-99 in 78% Ausbeute erhalten werden. Diese mikrowellengestützte Synthese ermöglichte es erstmalig, das benzylgeschützte Adeninderivat (±)-99 in 36% Gesamtausbeute ausgehend vom Cyclopentadien 45 in einer vierstufigen Synthese zu erhalten.

Abbildung 41: Mikrowellengestützte Aminierung von (±)-98

Nach der erfolgreichen Synthese des Adenosinanalogons (±)-99 sollte das entsprechende Hypoxanthinderivat dargestellt werden. Die DNA-Bausteine unterliegen einem ständigen Auf- und Abbau im menschlichen Organismus. Die Adenosin-Desaminase baut Adenosin zum Inosin ab. Des Weiteren kommt es zur Spaltung der glycosidischen Bindung der natürlichen Nucleoside. Dagegen unterliegen die carbocyclischen Nucleoside zwar dem Purinabbau, aber die Bindung zum Heterocyclus wird nicht gespalten. Dieses wird bei dem Wirkmechanismus von wird Abacavir ausgenutzt. Das Adeninderivat nach erfolareicher Monophosphorylierung zum Carbovirmonophosphat desaminiert. 119 Aus diesem Grund sind desaminierte Abbauprodukte der carbocyclischen Nucleoside von großem Interesse.

Bei der Umwandlung zum Hypoxanthinderivat (±)-102 wurde benzylgeschütztes 3',4'-Cyclopentenyl-6-chlorpurin (±)-98 mit Natriummethanolat und 2-Mercaptoethanol in Methanol unter Rückfluss erhitzt. Nach chromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 91% erhalten werden (Abbildung 42, S. 40).¹¹⁴

Abbildung 42: Synthese des racemischen Hypoxanthinderivates (±)-102

Um 3′,4′-Cyclopentenylguanin (±)-103 darzustellen, wurde 2-Amino-6-chlorpurin 104 an racemisches Cyclopentenol (±)-69 unter Mitsunobu-Bedingungen gekuppelt. Hierbei wurde trockenes Tetrahydrofuran verwendet, weil sich dieses schon für die Kupplung des 6-Chlorpurins 98 etabliert hatte. Die Bestimmung des N9-/N7-Produktverhältnises wurde durch die entstandenen Nebenprodukte erschwert, trotzdem konnte das Verhältnis auf ungefähr 5:1 bestimmt werden. Das N9-Nucleosid (±)-105 konnte mit einer Ausbeute von 64% nach chromatographischer Reinigung isoliert werden.

BnO
$$(\pm)$$
-69 (\pm) -69 (\pm) -105 (\pm) -105

Abbildung 43: Synthese des 3',4'-Cyclopentenylpurins (±)-105

Die Transformation des chlorhaltigen, carbocyclischen Nucleosids (±)-105 zum Guaninderivat (±)-106 konnte nach Behandlung in kochender Ameisensäure gefolgt von der Umsetzung mit Ammoniak durchgeführt werden. Neben dem benzylgeschützten Guaninderivat wurde auch das freie Nucleosid (±)-106 isoliert. Bei wiederholter Versuchsdurchführung konnte durch längeres Erhitzen in Ameisensäure und anschließende Behandlung mit einer wässrigen Ammoniaklösung das vollständig entschützte 3′,4′-Cyclopentenylguanin (±)-106 in 36% Ausbeute erhalten werden.

BnO
$$(\pm)$$
-105 (\pm) -106 (\pm) -106

Abbildung 44: Synthese des 3',4'-Cyclopentenylguanins (±)-106

Damit konnte gezeigt werden, dass sich das racemische 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** auch als ideales Vorläufermolekül für die benzylblockierten, carbocyclischen Purinvertreter eignet.

4.1.8 Spaltung der Benzylether der Cyclopentenylnucleoside

Die erfolgreich dargestellten carbocyclischen Nucleoside sollten für die biologischen Untersuchungen (Kapitel 4.9, S. 123) in die freien Nucleoside überführt werden. Die wohl effektivste Spaltung von Benzylethern stellt die Palladium-katalysierte Hydrierung dar. Durch die in benzylgeschützten 3',4'-Cyclopentenylnucleosiden vorliegende Doppelbindung kann diese hydrogenolytische Methode jedoch keine Anwendung finden, da sonst auch die Doppelbindung hydriert werden würde. In der Literatur werden einige Beispiele zur Spaltung von Benzylethern unter Erhalt einer vorliegenden Doppelbindung beschrieben. Diese Methoden sollten auf die Benzyletherspaltung der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside Anwendung finden und hinsichtlich einer möglichst hohen Ausbeute und Reproduzierbarkeit untersucht werden. In Vorarbeiten wurde gezeigt, dass der Benzylether der 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine mit der starken Lewissäure Bor(III)-chlorid gespalten werden kann. Hierbei koordiniert die Lewissäure an das Ether-Sauerstoffatom und polarisiert die CH2O-Bindung. Nach nucleophilem Angriff des Methanol-Sauerstoffatoms entsteht das Alkoholat-Ion, welches wiederum durch Methanol protoniert wird. Bei dieser Reaktion wurden die zu entschützenden Nucleosidanaloga bei -78 °C mit fünf Äquivalenten Bor(III)-chlorid versetzt und der Reaktionsfortschritt via Dünnschichtchromatographie verfolgt. Durch Zugabe von Methanol wurde die Reaktion beendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Nucleosidanaloga isoliert werden. Jedoch schwankten die Ausbeuten der freien Nucleoside bei der wiederholten Synthese unter diesen Bedingungen meist sehr stark. Ein Grund hierfür ist die hohe Reaktivität der starken Lewissäure und die bei der Reaktion entstehende Salzsäure. Je geringer die Ausbeute war, desto mehr Zersetzungsprodukte konnten mittels Dünnschichtchromatographie detektiert werden. In Tabelle 1 sind die chemischen Ausbeuten der debenzylierten, racemischen, carbocyclischen Nucleoside gezeigt.

Abbildung 45: Benzylentschützung der Nucleosidanaloga mittels Bor(III)-chlorid

| Tabelle 1: Ausbeuten der | Debenzylierung der | Nucleosidanaloga |
|--------------------------|--------------------|------------------|
|--------------------------|--------------------|------------------|

| Nucleobase | Nucleosidanaloga | Ausbeute |
|-------------|------------------|----------|
| Uracil | (±)- 72 | 21-79% |
| Thymin | (±)- 73 | 13-83% |
| Cytosin | (±)-107 | 0-75% |
| Hypoxanthin | (±)-108 | 17-65% |

Es konnten zwar die racemischen 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside der natürlichen Nucleobasen Thymin, Uracil, Cytosin und Hypoxanthin auf diesem Weg dargestellt werden, jedoch sollte eine alternative Methode für die Debenzylierung dieser Nucleosidanaloga gefunden werden, da die Ausbeuten bei wiederholter Synthese zu den entschützten Nucleosidanaloga stark schwankten und damit eine Reproduzierbarkeit nicht erreicht werden konnte.

Eine bekannte Methode für die Debenzylierung ist die Verwendung von Palladiumhydroxid auf Aktivkohle mit Cyclohexen. Die Entschützung des 3′,4′-Cyclopentenylguanins (±)-109 war unter diesen Bedingungen jedoch nicht erfolgreich. Dünnschichtchromatographisch konnte auch nach drei Tagen bei Raumtemperatur sowie in kochendem Ethanol keine Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet werden. Stattdessen wurde das Edukt, welches geringe Zersetzungsspuren aufwies, reisoliert (Abbildung 46, S. 43).

Abbildung 46: Versuch der Benzyletherspaltung von (±)-109

Eine alternative Benzyletherspaltung kann unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle und Ameisensäure durchgeführt werden. Dazu wurden verschiedene 3',4'-Cyclopentenylnucleoside (Tabelle 2) in Ameisensäure gelöst und unter Zugabe katalytischer Mengen des Palladiumkatalysators auf 50 °C erwärmt. Hierbei zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung, dass sich das Cytosinderivat (±)-96 und das Hypoxanthinderivat (±)-102 zersetzen und auf diese Weise nicht entschützen lassen. Hingegen konnte eine Deblockierung des Uracilderivates (±)-89 beobachtet werden. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion beendet und 3',4'-Cyclopentenyluracil (±)-72 jedoch nur in 18% Ausbeute isoliert.

Abbildung 47: Abspaltung der Benzylgruppe mit Ameisensäure und Palladium

Tabelle 2: Entschützung der Nucleoside (±)-72, (±)-107 und (±)-108

| Nucleobase | Nucleosidanaloga | Reaktionszeit | Ausbeute |
|-------------|------------------|---------------|----------|
| Uracil | (±)- 72 | 24 h | 18% |
| Cytosin | (±)-107 | 40 h | - |
| Hypoxanthin | (±)- 108 | 15 h | - |

Da die palladiumkatalysierten Debenzylierungen unter Verwendung von Ameisensäure nicht erfolgreich verliefen, wurden weitere Lewissäuren für die Spaltung der Benzyletherbindung erprobt. Neben dem bereits verwendeten Bor(III)-chlorid wurden auch Titan(IV)-chlorid, Eisen(III)-chlorid und Zink(II)-chlorid für die gewünschte Debenzylierung verwendet.

Zur Verwendung von Titan(IV)-chlorid für die Entschützung wurde racemisches 3′,4′-Cyclopentenyluracil (±)-89 in Dichlormethan gelöst und mit fünf Äquivalenten der Lewissäure versetzt. Nach vollständiger Reaktion des Eduktes wurde die Reaktion beendet und das Nucleosid (±)-72 in 23% Ausbeute isoliert. Ein verstärkt gebildetes Nebenprodukt konnte mittels NMR-Spektroskopie, insbesondere durch HMBC-Spektroskopie (hetero nuclear multiple bond correlation), eindeutig dem N1-benzylierten Uracil 110 zugeordnet werden. Diese unerwünschte Benzylierung wird wahrscheinlich durch intermediär entstehendes Benzylchlorid verursacht, das damit zur Zersetzung des Nucleosids führte.

BnO
$$(\pm)$$
-89 $TiCl_4$ HO (\pm) -72 HO 23% 16%

Abbildung 48: Benzyletherspaltung mit Titan(IV)-chlorid

Bei der Debenzylierung der carbocyclischen Nucleoside mittels Eisen(III)-chlorid in Dichlormethan konnte nach vier Stunden ein vollständiger Umsatz detektiert werden. Jedoch gelang es auch nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nicht, das Nucleosid vollständig von Eisenhydroxidresten zu isolieren. Hingegen zeigt die Verwendung von Zink(II)-chlorid, dass die Methode eine Alternative zu der Verwendung von Bor(III)-chlorid ist. In dieser zweistufigen Reaktion kommt es im ersten Schritt zur Acetylierung der zuvor benzylgeschützten allylischen Hydroxygruppe unter Verwendung von Essigsäureanhydrid und der Lewissäure Zink(II)-chlorid. Nach Aufarbeitung und darauf folgende Behandlung mit basischem Methanol wurde im zweiten Schritt das freie Nucleosid nach Neutralisation erhalten. Diese Methode beinhaltet zwar eine weitere Synthesestufe gegenüber den anderen, doch diese ist hinsichtlich der Reproduzierbarkeit,

Reinigung und Ausbeute den vorherigen Methoden vorzuziehen. In Tabelle 3 sind die Ausbeuten der debenzylierten, racemischen Nucleoside dargestellt. Damit konnte erstmalig die Debenzylierung der 3′,4′-Cyclopentenylnucleoside mit Zink(II)-chlorid beschrieben werden.

Abbildung 49: Deblockierung der benzylgeschützten 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside mit ZnCl₂

Tabelle 3: Ausbeuten der Debenzylierung der Nucleosidanaloga unter Verwendung von ZnCl₂

| Nucleobase | Nucleosidanaloga | Ausbeute |
|------------|------------------|----------|
| Thymin | (±)- 73 | 64% |
| Uracil | (±)- 72 | 53% |
| Cytosin | (±)-107 | 52% |
| Adenin | (±)-112 | 66% |
| | | |

Dieses Kapitel demonstriert die universelle Anwendungsmöglichkeit des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69 für die Synthese der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside. Die Debenzylierung der Nucleosidanaloga wurde mit verschiedenen Reagenzien durchgeführt, dabei zeigte sich die Deblockierung mit Hilfe von Zink(II)chlorid als die beste Methode hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Ausbeute. Nach erfolgreicher Debenzylierung der Nucleosidanaloga konnten Cyclopentenyluracil (±)-72 und -thymin (±)-73 in einer fünfstufigen Synthese ausgehend vom Cyclopentadien als Racemat dargestellt werden. Die erstmalige Darstellung der racemischen 3',4'-Cyclopentenylpurine mit Adenin (±)-112, Hypoxanthin (±)-108 und Guanin (±)-106 als Nucleobase wurde in einer sechsstufigen Reaktionssequenz verwirklicht. Auch die Darstellung des racemischen 3',4'-Cyclopentenylcytosins (±)-107 konnte damit zum ersten Mal erreicht werden. Die Verwendung dieses Vorläufermoleküls (±)-69 beschreibt somit einen der kürzesten Darstellungswege für carbocyclische Nucleoside. Die biologischen Untersuchungen der erfolgreich synthetisierten Nucleosidanaloga hinsichtlich ihrer antiviralen Aktivität werden zu einem späteren Zeitpunkt (Kapitel 4.9, S. 123) beschrieben. Der stereoselektive Zugang dieser wichtigen Substanzklasse wird in Kapitel 4.5, S. 69 behandelt.

4.2 Funktionalisierung der Doppelbindung des Cyclopentenylgerüstes

Im vorherigen Kapitel wurde der kurze Darstellungsweg der racemischen 3',4'-Cyclopentenylnucleoside beschrieben. Einerseits ist das große Interesse an diesen Nucleosidanaloga in ihren bioaktiven Eigenschaften begründet, andererseits lassen sich diese Cyclopentenylnucleoside durch einfache Funktionalisierung der Doppelbindung in eine Vielzahl bislang unbekannter Substanzen überführen. In Abbildung 50 sind einige mögliche Substitutionen des olefinischen Systems gezeigt.

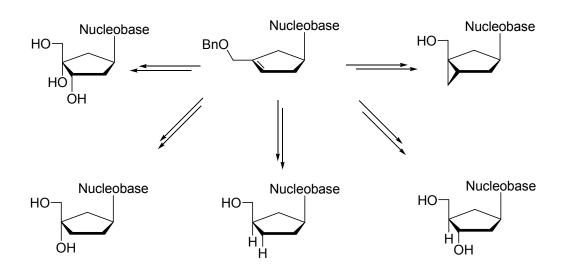


Abbildung 50: Denkbare Funktionalisierung der Doppelbindung

Die Funktionalisierung der Doppelbindung kann entweder vor der Einführung der Nucleobase, also auf der Stufe des Cyclopentenols, oder auf der Stufe des Nucleosids geschehen. Außerdem konnte in eigenen Vorarbeiten gezeigt werden, dass das olefinische System auf der Stufe des benzylgeschützten Nucleosids oder auf der Stufe des freien Nucleosids modifiziert werden kann.^{83,84}

Abbildung 51: Funktionalisierung der Doppelbindung auf verschiedenen Synthesestufen

4.2.1 Funktionalisierung der Doppelbindung der Cyclopentenylnucleoside

Der Angriff auf die Doppelbindung der racemischen Nucleosidanaloga kann entweder von der Oberseite oder Unterseite des Moleküls erfolgen. Jedoch sollte die Addition von der Oberseite durch den sterischen Einfluss der Nucleobase erschwert sein.

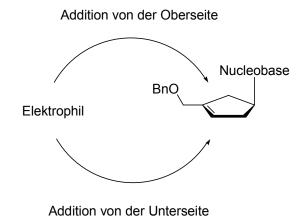


Abbildung 52: Elektrophile Addition an der Doppelbindung

Die *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung der benzylblockierten 3′,4′-Cyclopentenylpyrimidine (±)-88 und (±)-89 wurde mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und Kaliumosmat durchgeführt. Das *in situ* entstehende Osmiumtetroxid reagiert in einer [3+2]-Cycloaddition mit dem Olefin. Nach Hydrolyse der cyclischen Verbindung entsteht das entsprechende *cis*-Diol und das Osmium(VI)-oxidhydroxid. Nach Eliminierung von Wasser wird das Osmium(IV)-oxid wieder durch NMO zum Osmiumtetroxid reoxidiert und kann den Katalysecyclus erneut durchlaufen.

Die cis-Dihydroxylierungen der Cyclopentenylpyrimidine verliefen in Ausbeuten von 54% ((±)-113) und 60% ((±)-114). Mit Hilfe der NOE-Spektroskopie konnte eine Kopplung zwischen dem H-3´-Proton des carbocyclischen Fünfringes und dem H-6-Proton des Pyrimidins beobachtet werden. Auf diese Weise konnte die trans-Stellung der Hydroxygruppen zur Nucleobase nachgewiesen werden. Der Angriff verlief ausschließlich von der Si-Seite an der C3'-Position und von der Re-Seite an der C4'-Position. Die Deblockierung der Benzylschutzgruppe wurde unter hydrogenolytischen Bedingungen erreicht. Damit konnten erstmalig die dihydroxylierten Nucleosidanaloga (±)-115 und (±)-116 als Racemate erhalten werden. Die Untersuchungen dieser Verbindungen hinsichtlich ihrer Bioaktivität werden in Kapitel 4.9 (S. 123) beschrieben.⁷³

BnO NMO,
$$K_2OsO_4$$
 DMF $R = H$ $E CH_3$ $E CH_$

Abbildung 53: Dihydroxylierung der 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidine (±)-88 und (±)-89

Aus vorherigen Arbeiten ist bekannt, dass die Epoxidierung des ungeschützten 3',4'-Cyclopentenylthymins (±)-88 unter Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) zu den diastereomeren Epoxiden in einem Verhältnis von 1:1 führt. In diesem Fall kam es zu keiner Bevorzugung hinsichtlich der Addition von einer bestimmten Seite des Moleküls. Die geringe Stabilität dieser Verbindung erschwerte zudem die Aufarbeitung und Reinigung, da die Epoxide (±)-117 und (±)-118 langsam bei Raumtemperatur zerfallen.

HO
$$(\pm)$$
-73 HO (\pm) -117 (\pm) -118 (\pm) -118 (\pm) -117 (\pm) -118

Abbildung 54: Epoxidierung des racemischen 3',4'-Cyclopentenylthymins (±)-73

In zukünftigen Arbeiten sollte die stereoselektive Epoxidierung der benzylgeschützten Nucleosidanaloga von der Unterseite erprobt werden. Denn nach nucleophiler Öffnung des Epoxides wäre der Zugang zu der Verbindungsklasse der 2′,3′-Didesoxy-4′-hydroxynucleosidanaloga möglich. Hong *et. al.* zeigten zwar die Darstellung der Cytosin- und Adeninvertreter in einer dreizehnstufigen Synthese,¹²¹ doch der hier postulierte Syntheseweg wäre viel effektiver.

Abbildung 55: Möglicher Zugang zu den carbocyclischen 2´,3´-Didesoxy-4´-hydroxynucleosiden

Hiermit konnte gezeigt werden, dass die Cyclopentenylnucleoside durch meist simple Modifizierungen in eine Reihe neuer carbocyclischer Nucleosidanaloga überführt werden können. Die Untersuchungen der dargestellten Nucleoside hinsichtlich ihrer bioaktiven Eigenschaften werden zu einem späteren Zeitpunkt behandelt.

4.2.2 Fixierte carbocyclische Nucleoside

Die räumliche Struktur von Nucleosiden haben oft erhebliche Auswirkung auf die Interaktion mit Enzymen. Das Interesse am Einfluss der Konformation des Glycons auf die biologische Aktivität sorgte für die Synthese von carbobicyclischen Nucleosiden. Die natürlichen Nucleoside befinden sich im Gleichgewicht zwischen der *northern*- und der *southern*-Konformation (Kapitel 2.2, S. 7). Marquez *et al.* zeigten, dass carbocyclische Nucleoside durch Einführung einer Cyclopropangruppe

an das carbocyclische Grundgerüst in der *northern*-Konformation oder *southern*-Konformation fixiert werden können.¹²⁴ Einige der *northern*-Nucleoside, die auf einer Bicyclo[3.1.0]hexan-Einheit basieren, zeigten eine hohe antivirale Aktivität gegen HIV-1. Dagegen waren die *southern*-Konformere inaktiv.¹²⁵⁻¹²⁸

HO

A'

Base

1'

North

$$P = -18^{\circ}$$
 2°

Bouth

 $P = 198^{\circ}$
 3°

South

 $P = 198^{\circ}$
 3°
 3°

Abbildung 56: Bicyclo[3.1.0]hexan-Einheit zur Stabilisierung einzelner Ringkonformationen

Altmann et al. untersuchten die Auswirkungen auf die Stabilität und konformative **Effekte** carba-1',6'-Methanothymidin anhand des Einbaus von Doppelstränge. 129,130 Die Darstellung solcher konformativ fixierten Nucleoside sollten durch vorherige Cyclopropanierung des 3-Benzyloxymethylcyclopenten-3-ols (±)-69 erreicht werden. Die Additionsreaktion von Zinkcarbenoiden an Olefine wird als Simmons-Smith-Cyclopropanierung bezeichnet. Simmons-Smith-Reagenzien werden aus Diiodmethan und einem Zn/Cu-Paar dargestellt, das man aus Zinkstaub und katalytischen Mengen an CuSO₄, CuCl oder Cu(OAc)₂ gewinnt. Die Synthese des Simmons-Smith-Carbenoids verläuft in heterogener Phase. Eine Cyclopropanierung in homogener Phase wurde von Furukawa et al. entwickelt. Dabei wird das Carbenoid in einer Iod/Zink-Austauschreaktion aus Dialkylzink und Methyleniodid gebildet. 131 Die Bindungsverhältnisse des Carbenoids ähneln eher denen eines Carbenkomplexes, daher weisen diese Verbindungen auch eine hohe Reaktivität auf. Diese Carbenoide haben die Fähigkeit, eine Methylengruppe auf Olefine zu übertragen. Allgemein verlaufen diese Cyclopropanierungen nach Furukawa von ungesättigten Alkoholen mit hoher cis-Selektivtät. 131,132 Mechanistisch wird davon ausgegangen, dass das Zink-Carbenoid an das Sauerstoffatom der Hydroxygruppe koordiniert und die Methylengruppe cis-selektiv zur Alkoholfunktion übertragen wird. Jedoch zeigten eigene Vorarbeiten, dass die Cyclopropangruppe überraschenderweise von der entgegengesetzten Seite auf die Doppelbindung des Cyclopentenols übertragen wurde. 83,84 Racemisches 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 konnte unter Verwendung von Methyleniodid und Diethylzink in einer Ausbeute von 81% zum *trans*-1-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (±)-**119** umgesetzt werden.

Abbildung 57: Furukawa-Cyclopropanierung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69

Die Stereospezifität dieser Reaktion wurde mittels NOE-Spektroskopie nachgewiesen. In Abbildung 58 ist das NOE-Spektrum von trans-1-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (±)-119 gezeigt (Abbildung 58). Ein Proton der Cyclopropangruppe koppelt mit dem H-1-Proton. Im NOESY-Experiment betrachtet man die Kopplung zweier Protonen durch den Raum. Der Maximalabstand der koppelnden Protonen beträgt hierbei etwa 4.5 Å. Stünden die Methylengruppe und die Hydroxygruppe cis zueinander, wäre der Abstand größer als 4.5 Å und die Kopplung zwischen dem Proton der Cyclopropangruppe und dem H-1-Proton wäre nicht sichtbar.

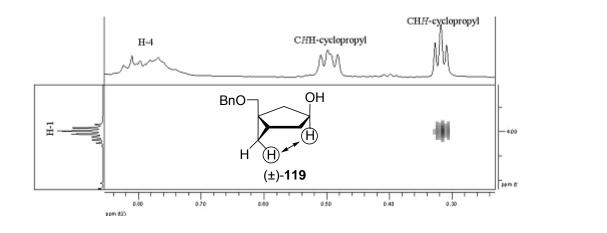


Abbildung 58: Ausschnitt des NOE-Spektrums von *trans*-1-Benzyloxymethyl-bicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (±)-**119**

Die regioselektive *trans*-Cyclopropanierung ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine sterische Abschirmung der Unterseite des Cyclopentenringes zurückzuführen. Eine Wechselwirkung zwischen der Hydroxygruppe und der Benzyloxymethylgruppe wäre denkbar. Dadurch könnte das Carbenoid nicht von unten an das Sauerstoffatom der

Hydroxygruppe koordinieren und so die elektrophile Methylengruppe nur von der entgegengesetzten Seite übertragen (Abbildung 59).

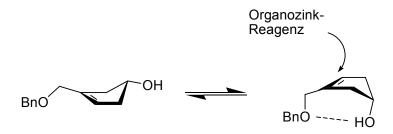


Abbildung 59: Mögliche envelope-Konformere des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-119

Das *trans*-1-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (±)-**119** wurde bereits in eigenen Vorarbeiten für die Synthese der *cis* carbobicyclischen Nucleosidanaloga erfolgreich eingesetzt. Für die Darstellung der *carba*-3′,4′-Methanonucleoside, in der die Cyclopropangruppe *trans* zur Nucleobase steht, wurde die Hydroxyfunktion von (±)-**119** unter Mitsunobu-Bedingungen invertiert. Dazu wurden das *trans*-Produkt (±)-**119** und Benzoesäure in Diethylether gelöst und mit einem vorgebildeten Triphenylphosphin-DIAD-Komplex versetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das racemische *cis*-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (±)-**120** in einer Ausbeute von 89% erhalten.

Abbildung 60: Inversion der Hydroxygruppe zum cis-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (±)-120

Die Untersuchung mittels NOE-Spektroskopie konnte die cis-Anordnung der Hydroxyfunktion zur Methylengruppe bestätigen, da im Gegensatz zum trans-Produkt (±)-120 keine Kopplung zwischen den Protonen der Cyclopropylgruppe und dem H-1-Proton beobachtet werden konnte. Nach erfolgreicher Inversion der cis-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol Hydroxygruppe wurde als Vorläufermolekül für die Darstellung der carbobicyclischen Nucleoside verwendet. Die konvergente Einführung der geschützten N3-Benzoylpyrimidine erfolgte unter Mitsunobu-Bedingungen in trockenem Acetonitril. Dabei konnte das Thyminderivat (±)-121 in 74% Ausbeute und das Uracilderivat (±)-122 in 54% Ausbeute erhalten werden. Die Bestimmung des N1-/O²-Alkylierungsverhältnisses erfolgte NMRspektroskopisch aus den benzylierten Rohprodukten. Das N1-/O²-Alkylierungsverhältnis des Thyminderivats (±)-121 betrug etwa 3:1 und das N1-/O²-Alkylierungsverhältnis des Uracilderivats (±)-122 lag bei ungefähr 9:1, O²-Alkylierungsprodukt nur sehr schwer vom *N*1-Produkt abgetrennt werden konnte. Die Debenzylierung der Pyrimidinderivate (±)-121 und (±)-122 wurde nicht wie zuvor beschrieben durchgeführt, da unter diesen Bedingungen das gespannte bicyclische System gespalten werden könnte. Daher wurde eine mildere Variante gewählt, in der benzylierten, carbocyclischen Nucleoside in Methanol gelöst und mit Ameisensäure und einer katalytischen Menge an Palladium auf Aktivkohle versetzt wurden. Nach Entfernung des Katalysators und Reinigung wurden das M1-alkylierte Thyminderivat (±)-123 in einer Ausbeute von 57% und das Uracilderivat (±)-124 in einer Ausbeute von 43% erhalten.

Abbildung 61: Synthese der trans-ständigen carba-3',4'-Methanonucleoside

Die Einführung des 6-Chlorpurins **97** an das cyclopropanierte Grundgerüst (±)-**120** wurde unter Mitsunobu-Bedingungen in THF durchgeführt. Dabei wurde nach mehrmaliger chromatographischer Reinigung das racemische Adeninderivat (±)-**125** in 50% Ausbeute erhalten. Die Substitution des Chlors mit ammoniakalischem

Methanol führte jedoch unter den optimierten Bedingungen nicht zum Erfolg. Die mikrowellengestütze Aminierung führte zur vollständigen Zersetzung des Cyclopropanderivates (±)-125 (Abbildung 62).

Abbildung 62: Versuch der Synthese des trans-ständigen carba-3',4'-Methanoadenosins (±)-126

Die dargestellten *carba*-3´,4´-Methanonucleoside wurden nach ihrer erfolgreichen Darstellung auf ihre biologische Aktivität untersucht (Kapitel 4.9, S. 123).

In diesem Abschnitt konnte die Funktionalisierung des racemischen Cyclopentenols vor der Einführung der Nucleobase gezeigt werden. Die auf diese Weise dargestellten Bicyclohexanolderivate konnten erfolgreich unter Mitsunobu-Bedingungen zu den bicyclischen Nucleosidanaloga umgesetzt werden. Diese racemischen 3´,4´-Methanocyclopentenylnucleoside wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht.

4.3 Lineare Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

In den vorherigen Kapiteln konnte gezeigt werden, dass sich das racemische Cyclopentenol (±)-**69** als ideales Vorläufermolekül für die konvergente Synthese der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside eignet. Durch Modifikation der Doppelbindung im carbocyclischen Grundgerüst wird der Zugang zu einer Vielzahl von bislang unbekannten carbocyclischen Nucleosiden ermöglicht.

Die Mitsunobu-Kupplung ermöglicht einen schnellen und effektiven Zugang zu dieser Substanzklasse, jedoch treten unter konvergenter Reaktionsführung die Nebenprodukte der O^2 -Pyrimidinderivate und der N7-Purinderivate auf. Außerdem ist in einigen Fällen eine mehrmalige chromatographische Reinigung, die zur Abtrennung der entstandenen Nebenprodukte dient, nötig. Eine Alternative ist ein linearer Syntheseweg, dabei wird der Heterocyclus schrittweise aufgebaut, zudem eignet sich diese Reaktionsführung ideal für den Einbau von modifizierten Nucleobasen. 133 Aus diesem Grund wurde untersucht, ob sich das 3 -Benzyloxy-

methylcyclopent-3-enol (±)-69 in das korrespondierende Cyclopentenylamin (±)-128 überführen lässt und dieses für eine lineare Reaktionsführung Verwendung finden kann. Retrosynthetisch wurden drei zugängliche Vorläufermoleküle zur Darstellung des racemischen Cyclopentenylamins (±)-128 in Betracht bezogen. Hierbei wurde die Synthese des Amins ausgehend vom racemischen Cyclopentenol (±)-69, dem Cyclopentenon 129 und den Cyclopentadienen 68a,b erprobt.

BnO
$$(\pm)$$
-69 (\pm) -128 (\pm) -129 (\pm) -69 (\pm) -128 (\pm) -69 (\pm) -128 (\pm) -69 (\pm) -128 (\pm) -69 (\pm) -129 (\pm) -69 (\pm) -128 (\pm) -129 (\pm) -1

Abbildung 63: Retrosynthese des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylamins (±)-128

Zuerst wurde die Bildung des Oxims **130**, das eine Zwischenstufe auf dem Weg zum Cyclopentenylamin (\pm)-**128** darstellt, erprobt. Dies setzt die Oxidation des Cyclopentenols (\pm)-**69** zum Cyclopentenon **129** voraus. Ausgehend vom racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (\pm)-**69** konnte mit Dimethylsulfoxid, Oxalylchlorid und Triethylamin quantitativ das entsprechende β , γ -ungesättigte Keton **129** gewonnen werden. Die optimierten Bedingungen der Swern-Oxidation¹³⁴ wurden bereits in früheren Arbeiten verwirklicht.

BnO
$$CH_2Cl_2$$
, 100% BnO CH_2Cl_2 , 100%

Abbildung 64: Swern-Oxidation des Cyclopentenols (±)-69

Das gebildete Keton **129** sollte nach einer Vorschrift von E. Lee-Ruff zunächst mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in das entsprechende Oxim **130** überführt werden, welches nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das gewünschte Amin (±)-**128** liefern sollte. ¹³⁵ Nach Behandlung mit Hydroxylamin-Hydrochlorid wurde die Oxim-

Zwischenstufe **130** als Rohprodukt mit Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Jedoch konnte das gewünschte Produkt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nur in Spuren isoliert werden.

BnO
$$\frac{\text{NH}_2\text{OH*HCI}}{\text{Pyridin}}$$
 BnO $\frac{\text{LiAlH}_4}{\text{NOH}}$ BnO $\frac{\text{NH}_2\text{OH*HCI}}{\text{NOH}}$ $\frac{\text{NH}_2\text{OH*HCI}}{\text{NOH}}$ $\frac{\text{NH}_2\text{OH*HCI}}{\text{NOH}}$ $\frac{\text{NH}_2\text{OH*HCI}}{\text{OH*HCI}}$ $\frac{\text$

Abbildung 65: Versuch zur Synthese des 3',4'-Cyclopentenylamins (±)-128

Eine Alternative zur Darstellung des Cyclopentenylamins (±)-**128** erfolgte in Anlehnung an die Hydroborierung. Hierbei können die intermediär auftretenden Trialkylborane leicht unter Retention der Konfiguration in andere funktionelle Gruppen überführt werden. Die Oxidation mit Wasserstoffperoxid dieser Trialkylborane liefert die korrespondierenden Alkohole. In Abbildung 66 sind weitere Beispiele für die Transformation von Trialkylboranen in wichtige Verbindungsklassen gezeigt. ¹³⁶

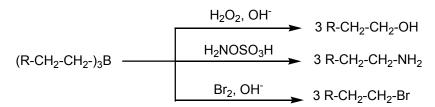


Abbildung 66: Transformationen der Trialkylborane in unterschiedliche Verbindungsklassen

Daher wurde versucht, die bei der Darstellung von 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** anfallenden Benzyloxymethylcyclopentadiene **68a,b** mit 9-BBN in die entsprechenden Trialkylborane zu überführen, welche schließlich mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure das 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylamin (±)-**128** liefern sollte.

Abbildung 67: Versuch der Darstellung des Amins (±)-128 über das Trialkylboran

Die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung bestätigte das Vorliegen eines Produktgemisches, welches aus drei Komponenten bestand. Ein Vergleich der R_f-Werte mit dem später isolierten Cyclopentenylamin (±)-128 zeigte, dass sich das Cyclopentenylamin im Produktgemisch als polarste Verbindung gebildet hatte. Allerdings war eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel und damit die Isolierung des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylamins (±)-128 nicht erfolgreich. Die Methode, die das Zielmolekül letztendlich in guten Ausbeuten lieferte, verlief über eine Substitutionsreaktion an der Alkoholfunktion. Chu et al. zeigten eine lineare Synthese zur Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden, nach erfolgloser Einführung einer Nucleobase unter Mitsunobu-Bedingungen. ¹³⁷ In Anlehnung an die Synthesevorschrift wurde zunächst die Alkoholfunktion durch Methansulfonsäurechlorid in das entsprechende Mesylat (±)-131 überführt. Das Mesylat stellt eine bessere Abgangsgruppe dar und ermöglicht in einer nucleophilen Substitution mit Natriumazid die Bildung des Azids (±)-132 unter Inversion der Konfiguration. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in dieser Reaktion der Alkohol als Racemat verwendet wurde und es sich damit um eine racemische Reaktionführung handelt. Dieses racemische Azid wurde schließlich hydrogenolytisch in Anwesenheit des Lindlar-Katalysators in das entsprechende Amin (±)-128 überführt. Die Reduktion wurde nicht unter Staudinger-Bedingungen durchgeführt, da die chromatographische Reinigung des dabei entstehenden Triphenylphosphinoxids als problematisch anzusehen ist. Das gewünschte 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylamin (±)-128 somit erstmals mit einer Gesamtausbeute von 75% über drei Syntheseschritte dargestellt werden (Abbildung 68).

Abbildung 68: Darstellung von 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylamin (±)-128

Das Amin (±)-128 wurde nach Reinigung durch Kieselgelfiltration isoliert und anschließend zum Aufbau der carbocyclischen Nucleoside in einer linearen Synthese verwendet. Nachdem das Vorläufermolekül (±)-128 erfolgreich synthetisiert werden konnte, wurde unter Verwendung des 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidpyrimidins 133 der schrittweise Aufbau der Nucleobase an der Aminofunktion erprobt. Dazu wurde über eine Substitutionsreaktion der Guaninvorläufer 133 an das racemische Cyclopentenylamin (±)-128 gebunden. Die Abbildung 69 zeigt die vollständige Reaktionssequenz zur Darstellung des racemischen 3′,4′-Cyclopentenylguanins (±)-106, welches in einer Gesamtausbeute von 5% isoliert werden konnte.¹³⁸

Abbildung 69: Syntheseweg zur Darstellung des 3',4'-Cyclopentenylguanins (±)-106

Zunächst wurde das Cyclopentenylamin (±)-128 in einer Substitutionsreaktion mit dem Pyrimidin-Derivat 133 gekuppelt. Der Ringschluss erfolgte in Gegenwart von Trimethylformiat und Salzsäure, wobei das entsprechende Hydrochlorid (±)-136 anfällt. Das Chlor-Atom wurde in einer Substitutionsreaktion gegen eine Hydroxyfunktion am Heterocyclus ausgetauscht. Daraufhin bildet sich durch Lactam-Lactim-Tautomerie das thermodynamisch stabilere Lactam (±)-106.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte als Hauptprodukt das bereits debenzylierte Guanosinanalogon (±)-106 in einer Ausbeute von 34% isoliert werden. Als Nebenprodukt wurde das benzylgeschützte Nucleosid in einer Ausbeute von 10% isoliert, welches abschließend noch debenzyliert wurde. Die Benzyletherspaltung

wird durch die Behandlung mit Ameisensäure unter Rückfluss eingeleitet. Eine zukünftige Reaktionsoptimierung sollte zur Steigerung der Ausbeute führen.

In einer dreistufigen Synthese konnte somit das racemische Cyclopentenylamin (±)-128, das sich ideal für eine lineare Synthese eignet, in einer 75%igen Gesamtausbeute ausgehend vom racemischen Alkohol (±)-69 erhalten werden. Diese lineare Syntheseroute zeigt, wie universell einsetzbar das racemische 3-Benzyloxymethyl-cyclopentenol (±)-69 als Vorläufermolekül ist. Jedoch zeigt der Vergleich der beiden unterschiedlichen Synthesestrategien, dass der konvergente Darstellungsweg weniger Synthesestufen beinhaltet und außerdem zu einer höheren Gesamtausbeute führt. Diese Erkenntnisse stützen die bevorzugte Nutzung einer konvergenten Synthesestrategie. Die lineare Reaktionsführung hingegen ermöglicht viel leichter die Einführung von unnatürlichen Nucleobasen und kann somit für die Synthese weiterer bislang unbekannter Nucleosidanaloga genutzt werden.

4.4 Zugang zu den 4',6'-Cyclopentenylnucleosiden

In vorherigen Arbeiten wurde beobachtet, dass 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon 129 dazu neigt, zum α,β -ungesättigten Keton 137 zu isomerisieren. Nach Reduktion des Ketons zum Allylalkohol (\pm)-138 sollte untersucht werden, ob sich dieser Alkohol als Vorläufermolekül für die 4′,6′-Cyclopentenylnucleoside eignet. Damit sollte ein neuer Zugang zu Analoga des Neplanocins D 26 geschaffen werden. Die biologische Relevanz dieser Substanzklasse wurde bereits (Kapitel 4.1.2, S. 27) beschrieben.

4.4.1 Synthese des Vorläufermoleküls für die 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside

In vorherigen Arbeiten wurde versucht, das β,γ-ungesättigte Keton 129 mit Hilfe verschiedener enantioselektiver Reduktionsmethoden in den enantiomerenangereicherten Alkohol (R)-69 zu überführen.83 Hierbei konnte jedoch nur der racemische Alkohol (±)-69 und in einigen Fällen das α,γ-ungesättigte Keton 137 erhalten werden. Die Bildung dieses Nebenproduktes konnte teilweise unter thermischen und sauren Bedingungen beobachtet werden. Eine Isomerisierung zum thermodynamisch günstigeren Keton 137 wurde angestrebt, dieses sollte nach Reduktion zum Allylalkohol (±)-138 ein Vorläufermolekül für die 4',6'-Cyclopentenylnucleoside liefern. Diese 2',3'-Didesoxyderivate des Neplanocins D (±)-26 sind aufgrund ihrer potenziellen antiviralen Eigenschaften sehr interessante Substanzen. Doch der synthetische Zugang zu dieser Verbindungsklasse ist meist schwierig und erst über viele Syntheseschritte erreichbar.

Abbildung 70: Retrosyntheseschema der 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside

Ausgehend vom β,γ-ungesättigten Keton **129** wird die Optimierung der Isomerisierung zum α,y-ungesättigten Cyclopentenon 137 beschrieben. Untersuchung der gezielten Umlagerung der Doppelbindung zum thermodynamisch günstigeren Produkt 137 wurden verschiedene Reaktionsansätze durchgeführt. Die Ergebnisse der Umlagerung sind in Tabelle 4 (S. 61) zusammengefasst. Zwei Ansätze wurden in refluxierendem Toluol durchgeführt. Durch Erhöhung der Reaktionszeit von drei auf viereinhalb Stunden konnte zwar die Ausbeute von 21% auf 34% gesteigert werden, doch unter diesen Bedingungen entstand auch das racemische Keton (±)-140 als Nebenprodukt. Des Weiteren wurden zwei Ansätze unter basischen Bedingungen durchgeführt. Dabei lieferte die Zugabe von Natriumhydroxid eine quantitative Umlagerung der Doppelbindung zum α,β-ungesättigten Cyclopentenon **137**. Die Ausbeutebestimmung erfolgte aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes, denn die olefinischen Protonen der Ketone weisen eine unterschiedlich starke chemische Verschiebung auf. Das olefinische Proton des β,y-ungesättigten Ketons 129 hat eine chemische Verschiebung von ungefähr 5.5 ppm und das des Produktes 137 von 6.2 ppm in deuteriertem Benzol. Die optimierten Bedingungen der Isomerisierung wurden für die präparative Darstellung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enons 137 verwendet. Neutralisation und chromatographischer Reinigung wurde 137 in 86% Ausbeute erhalten.

Abbildung 71: Isomerisierung zum α,β-ungesättigten Cyclopentenon 137

| Reaktions- zeit [h] | Tomporatur | Lösungs- | Doggonzion | Ausbeute [*] | | |
|------------------------|------------|----------|------------------------|-----------------------|-----|--|
| | Temperatur | mittel | Reagenzien | 137 | 140 | |
| 3 | Rückfluss | Toluol | - | 21% | - | |
| 4.5 | Rückfluss | Toluol | - | 34% | 6% | |
| 3 | Rt | Toluol | Et ₃ N (2%) | 46% | - | |
| 3 | Rt | CH₃OH | NaOH (1%) | 100% | - | |

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen zur Isomerisierung der Doppelbindung

Die Reduktion des α,β-ungesättigten Ketons **137** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte in siedendem THF nur unbefriedigende Ausbeuten. Durch Erhöhung der Reaktionszeit und der Äquivalente an Reduktionsmittel konnte zwar die Ausbeute des Allylalkohols (±)-138 gesteigert werden, doch als Nebenprodukt entstand zusätzlich das gesättigte racemische Cyclopentanol (±)-141. Die Carbonylgruppe des konjugierten Systems lässt sich nur unter harschen Reaktionsbedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren. In Anlehnung an die Literatur von Dauben et al. kann dagegen die Carbonylgruppe mit der Lewisäure Certrichlorid aktiviert werden.¹³⁹ Einerseits erleichtert das Cer-Ion die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Methanol dem Carbonyl-Sauerstoff, wodurch letztlich und die Carbonylgruppe aktiviert wird. Andererseits wird die Bildung von Methoxyborhydriden, die härtere Reduktionsmittel sind als das Natriumborhydrid selbst, durch Certrichlorid beschleunigt. 140 Die Luche-Reduktion lieferte den Allylalkohol (±)-138 in 89%-iger Ausbeute.

Abbildung 72: Reduktion zum Allylalkohol (±)-138

^{*}Bestimmung aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes

| Reaktions- zeit [h] | Tomporatur | Lösungs- | Decemaion | Ausbeute | | |
|------------------------|------------|----------|---------------------------------------|----------|-----|--|
| | Temperatur | mittel | Reagenzien | 138 | 141 | |
| 2 | Rückfluss | THF | LiAlH ₄ | 39% | - | |
| 4 | Rückfluss | THF | LiAlH ₄ | 42% | 29% | |
| 3.5 | 0 °C | CH₃OH | CeCl ₃ , NaBH ₄ | 89% | - | |

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen für die Reduktion des α,β-ungesättigten Ketons (±)-137

Des Weiteren wurde die enantioselektive Reduktion des α,γ -ungesättigten Ketons **138** mit (-)-Di*iso*pinocampheylchlorboran und (*R*)-BINAL-H erprobt. Hierbei fand keine Reaktion statt. Die Zugabe von Cer(III)-chlorid erbrachte auch nicht den gewünschten Erfolg.

Nach Optimierung konnte der racemische Allylalkohol (±)-138 in einer dreistufigen Synthese ausgehend vom racemischen 3-Benzoxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 in 77% Gesamtausbeute dargestellt werden.

Das zuvor erhaltene, racemische α,β -ungesättigte Cyclopentenon (±)-140 wurde unter den optimierten Bedingungen mit Natriumborhydrid umgesetzt. Dabei lieferte die Reduktion die diasteromeren Allylalkohole 142 und 143 als Racemat. Die Hydridübertragung verlief bevorzugt von der entgegengesetzten Seite der Benzyloxymethylgruppe und lieferte nach chromatographischer Reinigung als Hauptprodukt den racemischen Allylalkohol (±)-142 in 43% Ausbeute. Als Nebenprodukt entstand der diastereomere Allylalkohol (±)-143 als Racemat in 8% Ausbeute.

BnO
$$CeCl_3$$
 $NaBH_4$ $CH_3OH, 51\%$ CH_3OH

Abbildung 73: Reduktion zu den Allylalkoholen (±)-142 und (±)-143

In zukünftigen Arbeiten sollte die Optimierung der Darstellung des Allylalkohols (±)-142 fokussiert werden. Nach Inversion der Hydroxylgruppe könnte der

Allylalkohol (±)-**142** einen neuen Zugang zu den racemischen 2´,3´-Cyclopentenylnucleosiden liefern.

Abbildung 74: Retrosyntheseschema der 2´,3´-Cyclopentenylnucleoside

Die Funktionalisierung der Doppelbindung des racemischen Allylalkohols (±)-138 wurde durch eine Cyclopropanierung erprobt. Die Cyclopropanierung unter Furukawa-Bedingungen führte in einer Ausbeute von 78% zu einem cis-/trans-Produktgemisch. Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen trans-selektiven Einführung des Cyclopropanringes auf das 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol $(\pm)-69$ bildete sich hierbei bevorzugt das cis-Produkt (±)-145. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten das cis-Isomer (±)-145 in 56% Ausbeute und das trans-Isomer (±)-146 in 19% Ausbeute erhalten werden. Die Stereospezifität dieser Reaktion wurde mittels NOE-Spektroskopie wie bereits beschrieben nachgewiesen (Kapitel 4.2.2, S. 51). Für die zukünftige Darstellung der 4',6'-Methano-cyclopentenylnucleoside sollte Cyclopropanierung die V. E. Marquez unter Verwendung von Samarium und Quecksilberchlorid, wobei sich nur das *cis*-Isomer bildet, durchgeführt werden. 124

BnO
$$CH_2I_2$$
, Et_2Zn OH CH_2CI_2 , 75% (\pm) -138 (\pm) -146 (\pm) -146 (\pm) -146

Abbildung 75: Furukawa-Cyclopropanierung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enols (±)-138

4.4.2 Synthese der 4',6'-Cyclopentenylnucleoside

Der synthetische Zugang zu 4′,6′-Cyclopentenylnucleosiden soll durch Verwendung des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enols (±)-**138** erreicht werden. Durch Einführung der Nucleobase unter Mitsunobu-Bedingungen sollten die Analoga

von Neplanocin D **26** zugänglich sein. Wie bereits einleitend erwähnt, zeigen viele der 4′,6′-Cyclopentenylnucleoside sehr interessante biologische Eigenschaften.

Erstmalig wurde die Synthese von racemischem 4',6'-Cyclopentenylthymin (±)-147 von Rydzewski et al. in einer linearen Reaktionsführung beschrieben. 141 Dabei ist jedoch der Zugang zu dem carbocyclischen Grundgerüst sehr aufwendig und ineffektiv. Im Gegensatz dazu wurde bereits gezeigt, dass der racemische Allylalkohol (±)-138 in einer fünfstufigen Synthese in 45% Ausbeute ausgehend vom käuflich zu erwerbenden Cyclopentadien erhalten wurde. Durch Einführung der N3-Benzoyl-geschützten Pyrimidine unter Mitsunobu-Bedigungen konnten die Nucleoside (±)-148 und (±)-149 dargestellt werden. Das Alkylierungsverhältnis der *N*1- und O²-Regioisomere konnte nicht bestimmt werden. Entgegen der in Kapitel 4.1.6 (S. 32) dargestellten 3',4'-Cyclopentenylpyrimidine konnten die 4',6'-Cyclopentenylpyrimidine nur in geringeren Ausbeuten unter den gleichen Reaktionsbedingungen erhalten werden. Trotz mehrmaliger Synthese konnte die Ausbeute für das Thyminderivat 148 nicht über 40% und für das Uracilderivat 149 nicht über 26% gesteigert werden. Außerdem konnten nur die N1-Produkte nach basischer Deblockierung der Benzoylgruppe isoliert werden.

BnO (±)-138
$$\begin{array}{c} & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & &$$

Abbildung 76: Synthese der 4',6'-Cyclopentenylpyrimidine (±)-148 und (±)-149

Die Deblockierung der Benzylschutzgruppe der 4′,6′-Cyclopentenylnucleoside wurde unter Verwendung der Lewissäure Bor(III)-chlorid durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt die Deblockierung mit Zink(II)-chlorid noch nicht bekannt war. Unter diesen Bedingungen verlief die Debenzylierung nur mit Ausbeuten von 44% für das Uracilderivat (±)-149 und 24% für das Thyminderivat (±)-148 (Abbildung 77, S. 65). Ein Grund für die unbefriedigenden Ausbeuten ist die geringe Stabilität dieser Verbindungen, denn bei Lagerung dieser Verbindungen bei Raumtemperatur zersetzen sich diese langsam.

BnO
$$R = H \ (\pm)-149$$
 $R = CH_3 \ (\pm)-148$ $R = CH_3 \ (\pm)-148$ $R = CH_3 \ (\pm)-148$ $R = CH_3 \ (\pm)-147$ $R = CH_3 \ (\pm)-147$

Abbildung 77: Benzylentschützung zu den 4´,6´-Cyclopentenylpyrimidinen (±)-147 und (±)-150

Die Synthese der 4′,6′-Cyclopentenylpurine unter Verwendung der Mitsunobu-Kupplung misslang. Auch bei wiederholten Versuchen den racemischen Allylalkohol (±)-138 mit den Vorläufermolekülen der Purinbase 97/104 unter Verwendung von verschiedenen Lösungsmitteln, unterschiedlichen Temperaturen sowie längeren Reaktionszeiten zu kuppeln, konnte kein Produkt isoliert werden.

Abbildung 78: Versuch der Synthese der 4',6'-Cyclopentenylpurine (±)-151 und (±)-152

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich das Cyclopentenol (±)-138 nicht für die konvergente Einführung der Purinbasen unter Mitsunobu-Bedingungen eignet. Denn die Hydroxygruppe ist in diesem Fall durch die Allylstellung der Doppelbindung mesomeriestabilisiert und weist damit eine viel geringere Reaktivität auf als das racemische 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69. Aus diesem Grund sollte ein effizienterer Zugang zu den 4´,6´-Cyclopentenylnucleosiden eingeschlagen werden. Der lineare Syntheseweg ermöglicht die Darstellung unter anderen Reaktionsbedingungen. Dies sollte analog zur Überführung des Cyclopentenols (±)-69 in das Cyclopentenylamin (±)-128 geschehen (Kapitel 4.3, S. 57). Ausgehend vom Allylalkohol (±)-138 sollten nach Mesylierung, Einführung des Azids und Reduktion zum Amin (±)-**154** gefolgt von einem schrittweisen Aufbau der Nucleobase auf diese Weise die racemischen 4′,6′-Cyclopentenylnucleoside erhalten werden.

BnO OH
$$\Leftrightarrow$$
 BnO \Leftrightarrow OMs \Leftrightarrow BnO \Leftrightarrow N₃ \Leftrightarrow OMs \Leftrightarrow BnO \Leftrightarrow NH₂ \Leftrightarrow NH₂ \Leftrightarrow OH \Leftrightarrow OMs \Leftrightarrow

Abbildung 79: Retrosyntheseschema des 3-Benzyloxymethylcyclopentenylamins (±)-154

Bei dem Versuch der Mesylierung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enols (±)-138 mittels Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin entstand nicht das erwartende Mesylat (±)-155, sondern das Eliminierungsprodukt 68b. Auch weitere Versuche das Mesylat (±)-155 darzustellen, in denen während der gesamten Aufarbeitung gekühlt wurde, und die direkte Umsetzung des entstandenen Rohproduktes zum Azid (±)-156, lieferte nicht das gewünschte Produkt. In diesen Synthesen konnte jedoch mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, dass das gewünschte Mesylat (±)-155 zwar entsteht, jedoch schon bei Raumtemperatur so instabil ist, dass es durch Eliminierung zur Bildung des Diens 68b kommt.

Abbildung 80: Versuch der Darstellung des Mesylats (±)-155

Hingegen zeigt die Mesylierung eines analogen Cyclopentenols (±)-157, das von Medich et al. für die Darstellung von Neplanocin A 24 genutzt wurde, eine

quantitative Umsetzung des Isopropyliden-geschützten Triols **158** zum Mesylat unter den gleichen Bedingungen. Aufgrund der Schutzgruppe kann es in diesem Fall jedoch zu keiner Eliminierung kommen. Somit ist der Grund für die Instabilität des Mesylats (±)-**155** eine Kombination aus der nicht vorhandenen Schutzgruppe, sowie der ungünstigen Allylposition der Doppelbindung.

Abbildung 81: Mesylierung von 157 nach J. R. Medich¹⁴²

Ein weiterer Synthesezugang zum Mesylat (\pm) -155 sollte durch Einführung eines elektronenziehenden Substituenten an die Doppelbindung des Cyclopentenols (\pm) -138 erprobt werden. Damit sollte das Mesylat stabilisiert und eine Eliminierung zum Dien verhindert werden.

Die Einführung des Bromatoms an der Doppelbindung erfolgte nach der Synthese von W. G. Dauben. Das bromierte, α,β -ungesättigte Keton **137** konnte unter Verwendung von Pyridiniumtribromid in einer Ausbeute von 98% erhalten werden. Die Reduktion des Bromderivats **159** erfolgte mit Certrichlorid und Natriumborhydrid in Methanol. Der racemische, bromierte Alkohol (±)-**160** konnte in einer Ausbeute von 82% isoliert werden.

$$\begin{array}{c} \text{BnO} \\ & \begin{array}{c} \text{Pyridinium-tribromid,} \\ \text{Pyridin} \\ \hline \text{CH}_2\text{Cl}_2, 98\% \end{array} \\ \\ \textbf{137} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{CH}_3\text{OH, 82\%} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{CH}_3\text{OH, 82\%} \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \text{OH} \\$$

Abbildung 82: Synthese des bromierten Allylalkohols (±)-160

Aber auch nach Bromeinführung bildete sich nicht das gewünschte Mesylat (±)-161. Eine Stabilisierung des Mesylats war also über die Einführung eines Bromatoms an der Doppelbindung nicht möglich. Der lineare Syntheseweg der 4′,6′-Cyclopentenylnucleoside ausgehend vom racemischen 3-Benzoxymethylcyclopent-2-enol (±)-138 war somit erfolglos.

BnO
$$\frac{\text{Br}}{\text{OH}}$$
 $\frac{\text{MsCl, NEt}_3, \text{THF}}{2 \text{ h, 0 °C}}$ $\frac{\text{Br}}{\text{BnO}}$ $\frac{\text{Br}}{\text{OMs}}$ $\frac{\text{Choose of the support of the sup$

Abbildung 83: Versuch zur Synthese des Mesylats (±)-161

Die Darstellung der 4',6'-Cyclopentenylnucleoside war somit auf einem linearen Syntheseweg nicht möglich, nun wurde das Potenzial des bromierten Cyclopentenols (±)-160 unter konvergenter Reaktionsführung untersucht. Das Bromatom an der Doppelbindung eröffnet weitere Synthesemöglichkeiten nach Einführung der Nucleobase. So wäre die Abspaltung des Bromatoms oder die Einführung einer exocyclischen Methylengruppe denkbar. Damit wäre ein neuer Syntheseweg zu einem Entecavir-Analogon geschaffen.

Die Kupplung der *N*3-Benzoylpyrimidine erfolgte unter Mitsunobu-Bedingungen. säulenchromatographischer Nach Reinigung erfolgte die Abspaltung der Benzoylschutzgruppe der Nucleobase. Die racemischen Kupplungsprodukte (±)-162 und (±)-163 konnten mit einer Ausbeute von 22% und 19% isoliert werden, wobei die N1-/O²-Isomere Verhältnisse der wegen der geringen Ausbeute NMRspektroskopisch nicht bestimmt werden konnten.

Abbildung 84: Konvergente Synthese der 6'-Bromo-4',6'-cyclopentenylpyrimidine (±)-162 und (±)-163

Die Ausbeuten der bromierten Kupplungsprodukte waren niedriger als die der nicht halogenierten 4′,6′-Cyclopentenylpyrimidine. Ein Grund hierfür ist sicherlich der sterische Einfluss des Bromsubstituenten, welcher einen nucleophilen Angriff auf das sekundäre Kohlenstoffatom erschwert. Die Benzylschutzgruppe wurde unter Verwendung von Bor(III)-chlorid abgespalten. Damit konnte erstmalig die Darstellung dieser 6′-Bromo-4′,6′-cyclopentenylpyrimidine beschrieben werden.

BnO
$$R = H (\pm)-162$$
 $R = CH_3 (\pm)-163$ $R = H (\pm)-164$ $R = CH_3 (\pm)-165$ $R = CH_3 (\pm)-165$

Abbildung 85: Debenzylierung der bromierten 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside (±)-164 und (±)-165

In zukünftigen Arbeiten sollte eine Optimierung für die Darstellung dieser bromhaltigen Nucleosidanaloga angestrebt werden.

4.5 Stereoselektive Synthese des carbocyclischen Grundgerüstes

In den vorherigen Kapiteln konnte durch den Einsatz des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69 ein neuer und effektiver Synthesezugang zu den Cyclopentenylnucleosiden und deren Derivaten gezeigt werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die enantiomerenreine Darstellung der spiegelbildlichen Cyclopentenole 69 und die daraus resultierende stereoselektive Synthese der Cyclopentenylnucleoside.

In eigenen Vorarbeiten zu dieser Arbeit wurden verschiedene Methoden erprobt, um das 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol **69** in stereoeinheitlicher Form zu erhalten. Nach erfolgreicher Swern-Oxidation des racemischen Cyclopentenols (±)-**69**, wurde das 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **129** mit Hilfe des CBS-Katalysators, (*S*)-BINAL-H, (-)-Di*iso*pinocampheylchlorboran und Bäckerhefe reduziert. Jedoch lieferten diese enantioselektiven Reduktionen nur den racemischen Alkohol (±)-**69**. Im Folgenden werden weitere Methoden für den stereoeinheitlichen Erhalt des Cyclopentenols **69** beschrieben.

4.5.1 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

stereoselektiv dargestellten Vorläufermoleküle sollten hinsichtlich Enantiomerenüberschusses (ee = enantiomeric untersucht excess) werden. Heutzutage werden Enantiomerenüberschüsse mit Hilfe der NMR-Spektroskopie oder mit chromatographischen Methoden bestimmt. Durch Nutzung der NMR-Spektroskopie kann mit Hilfe von chiralen Derivatisierungsreagenzien, chiralen Shiftreagenzien, sowie mit chiralen Lösungsmitteln das Verhältnis zweier Enantiomere ermittelt werden. 143-145 Dabei ist zu beachten, dass die vorherige quantitativ ablaufen muss. Die Verwendung von Derivatisierung Shiftreagenzien und chiralen Lösungsmitteln ist hingegen in den meisten Fällen sehr kostspielia. Die mit Abstand größte Bedeutung zur Bestimmung Enantiomerenreinheit haben allerdings chromatographische Verfahren. Hierbei werden sowohl HPLC als auch gaschromatographische Verfahren mit chiraler stationärer Phase genutzt. Die beiden Enantiomere zeigen in den meisten Fällen unterschiedliche Retentionszeiten, aufgrund unterschiedlicher Wechselwirkungen mit der chiralen stationären Phase. Mindestens eine der Wechselwirkungen muss stereospezifisch das Asymmetriezentrum involvieren, damit es zu einer kann. 146 Differenzierung der Enantiomere kommen Zur Ermittlung des Enantiomerenüberschusses, der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen, wurden die NMR-Spektroskopie nach vorheriger Derivatisierung, sowie HPLC-Verfahren verwendet. In eigenen Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass (R)-(-)-Methoxyphenylessigsäure sich als ideales Derivatisierungsreagenz für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols 69 eignet.83 Nach quantitativer Überführung in die Diastereomere wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Enantiomerenüberschuss bestimmt. Bei dieser Methode ist jedoch sicherzustellen, dass der Alkohol bei der Reaktion vollständig umgesetzt wird, da man sonst eine bevorzugte Umsetzung eines Enantiomeres nicht ausschließen kann. Jedoch führten Versuche der präparativen chromatographischen Trennung der Diastereomere, die mit (R)-(-)-Methoxyphenylessigsäure, (S)-Mandelsäure und (S)-(-)-Camphansäurechlorid erzeugt wurden, nicht zum Erfolg, da diese ein identisches Laufverhalten zeigten.⁸³

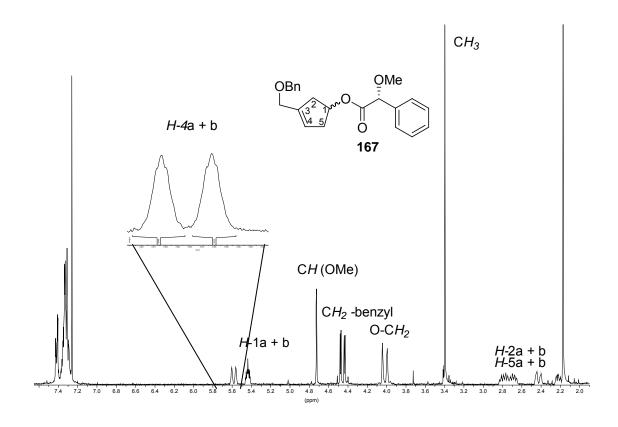


Abbildung 86: ¹H-NMR-Spektrum der Diastereomere **167** im Verhältnis 1:1

In Abbildung 86 ist das ¹H-NMR-Spektrum der veresterten Alkohole **167** als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 in deuteriertem Chloroform gezeigt. Das Diastereomerenverhältnis ist am besten durch die Integration der basisliniengetrennten Signale der beiden H-4-Protonen zu bestimmen. Die Signale der H-4-Protonen haben eine um 0.06 ppm unterschiedliche chemische Verschiebung. Auch die Signale der Benzylgruppen, sowie der Methylenprotonen der exocyclischen CH₂-Gruppe besitzen eine unterschiedliche chemische Verschiebung. Da diese Signale jedoch nicht vollständig basisliniengetrennt sind, eignen sich diese nicht für die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses und damit nicht zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Eine alternative Methode stellt die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses über einen analytischen HPLC-Lauf an einer chiralen stationären Phase dar. Bei dem verwendeten Säulenmaterial handelte es sich um Cellulose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamat) gebunden auf ultrareinem Kieselgel mit 1000 Å Porengröße und 5 µm Partikeldurchmesser (Abbildung 87, S. 88). Nach erfolgreicher Entwicklung einer geeigneten HPLC-Methode konnten die spiegelbildlichen

Cyclopentenole getrennt werden. Dazu wurde der Alkohol (±)-69, der in einer racemischen Reaktionsführung gewonnen wurde, als Referenzsubstanz verwendet. In Abbildung 88 sind die basisliniengetrennten Enantiomere des Cyclopentenols 69 gezeigt.

Abbildung 87: Chirale stationäre Phase der analytischen HPLC-Säule

Die Enantiomere des racemischen Alkohols (\pm)-69 konnten mit einem Eluenten aus n-Hexan und 2-Propanol (95:5, v/v) getrennt werden. Die Detektion erfolgte bei der maximalen UV-Absorption von 210 nm. Die Retentionszeiten der beiden spiegelbildlichen Alkohole 69 lagen bei t = 17.5 min und t = 19.5 min.

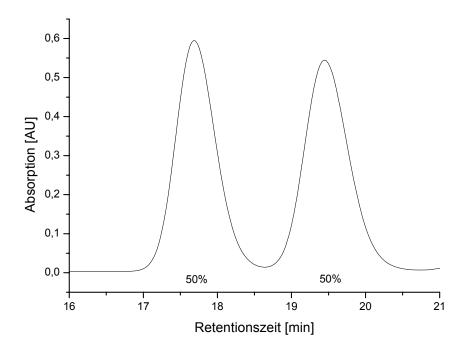


Abbildung 88: Analytischer HPLC-Lauf des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69

4.5.2 Stereoselektive Hydroborierung des Diengemisches 68a,b

Die Hydroborierung ist eine der wichtigsten Reaktionen für die Einführung von Hydroxyfunktionen an Doppelbindungen. Durch asymmetrische Hydroborierung können Alkene chemoselektiv, regioselektiv oder stereospezifisch in Alkohole überführt werden. Hierzu entwickelte H. C. Brown zahlreiche chirale Hydroborierungsreagenzien, die aus chiralen ungesättigten Naturstoffen gewonnen werden können. 147-149 Besonders effektiv lassen sich sekundäre Alkohole in hohen Enantiomerenüberschüssen durch asymmetrische Hydroborierung erhalten. In eigenen Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass sich die Diene 68a,b mit (-)-Di*iso*pinocampheylboran ((ipc)₂BH) stereoselektiv hydroborieren lassen.⁸³ Jedoch konnten die erreichten Enantiomerenüberschüsse des Alkohols 69 nicht reproduziert werden. Aus diesem Grund wurde die stereoselektive Hydroborierung des Diengemisches 68a,b näher untersucht. Zuvor wurden die 3-Benzyloxybeschrieben, cyclopentadiene 68a,b, wie auf Seite 26 dargestellt. säulenchromatographischer Reinigung konnte das Gemisch in 81% Ausbeute erhalten werden.

Abbildung 89: Synthese der Diene 68a,b

Dieses Diengemisch **68a,b** wurde daraufhin mit unterschiedlichen chiralen Hydroborierungsreagenzien umgesetzt. Dafür wurden 2.1 Äquivalente enantiomerenreines α-Pinen mit dem Boran-THF-Addukt bei 0 °C umgesetzt. Das (+)-α-Pinen (+)-**169** liefert somit das (-)-Di*iso*pinocampheylboran (-)-**170** und das (-)-α-Pinen (-)-**169** das spiegelbildliche Hydroborierungsreagenz (+)-**170** (Abbildung 90, S. 74). Die erhaltenen Di*iso*pinocampheylborane wurden direkt für die Hydroborierung der Diene **68a,b** verwendet.

2
$$\xrightarrow{BH_3^{\bullet} \text{ THF}}$$
 $(+)-\alpha\text{-Pinen (+)-169}$ $(-)-(\text{ipc})_2\text{BH (-)-170}$ $\xrightarrow{BH_3^{\bullet} \text{ THF}}$ $(-)-\alpha\text{-Pinen (-)-169}$ $(+)-(\text{ipc})_2\text{BH (+)-170}$

Abbildung 90: Darstellung der Diisopinocampheylborane (-)-170 und (+)-170

Zuerst wurden die Diene 68a,b mit verschiedenen Aquivalenten an (-)-Diisopinocampheylboran in verschiedenen Lösungsmitteln umgesetzt. Nach 24 Stunden wurden die Reaktionsansätze oxidativ aufgearbeitet und das Rohprodukt hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses des Alkohols 69 untersucht. Durch einen analytischen HPLC-Lauf mit n-Hexan und 2-Propanol (95:5, v/v) konnte der Überschuss eines der Enantiomere bestimmt werden. Die Detektion erfolgte bei der maximalen UV-Absorption von 210 nm. Die Ergebnisse in Tabelle 6 zeigen, dass je weniger Äquivalente des Hydroborierungsreagenzes (-)-170 verwendet wurden, desto höher war der Enantiomerenüberschuss des Alkohols (+)-69. Es wurden THF und Diethylether als Lösungsmittel verwendet, wobei die Reaktion in THF höhere Enantiomerenüberschüsse lieferte. Jedoch lag der höchste Enantiomerenüberschuss des langsamer eluierenden Alkohols (+)-69 an der chiralen festen Phase bei 39%. Es wurde untersucht, ob das spiegelbildliche Hydroborierungsreagenz, (+)-Diisopinocampheylboran (+)-170, höhere Enantiomerenüberschusse als seine Antipode liefert.

Abbildung 91: Hydroborierung des Diengemisches 68a,b

Tabelle 6: Variation der Äquivalente an (-)-(ipc)₂BH (-)-170 und des Lösungsmittels

| Äquivalente an (-)-(ipc)₂BH (-)- 170 | Lösungsmittel | ee% von (+)- 69 |
|--|-------------------|---------------------------|
| 1 | THF | 4 |
| 0.5 | THF | 39 |
| 1 | Et ₂ O | 0 |
| 0.5 | Et ₂ O | 36 |

Die Hydroborierung unter Verwendung von (+)-Di*iso*pinocampheylboran (+)-170, das aus (-)-α-Pinen (-)-169 und dem Boran-THF-Adukt dargestellt wurde, lieferte höhere Enantiomerenüberschüsse des Alkohols 69 als das (-)-(ipc)₂BH (-)-170 (Tabelle 7). Wie erwartet entstand bei der Verwendung des (+)-(ipc)₂BH (+)-170 ein Überschuss des spiegelbildlichen Enantiomers (-)-69, das an der chiralen festen Phase schneller eluiert als seine optische Antipode. Mit THF als Lösungsmittel wurden hierbei wiederum höhere Enantiomerenüberschüsse des Alkohols (-)-69 erzielt. Außerdem wurde beobachtet, dass je weniger Äquivalente des Hydroborierungsreagenzes verwendet wurden, desto höher war auch hier der Enantiomerenüberschuss des Cyclopentenols in THF. Hingegen zeigten die Reaktionen in Diethylether eher eine gegenteilige Tendenz.

Tabelle 7: Variation der Äquivalente an (+)-(ipc)₂BH (+)-170 und des Lösungsmittels

| Lösungsmittel | ee% von (-)- 69 |
|-------------------|---------------------------------|
| THF | 34 |
| THF | 61 |
| Et ₂ O | 49 |
| Et ₂ O | 41 |
| | THF THF Et ₂ O |

Das verwendete Lösungsmittel hat einen großen Einfluss auf die Stereoselektivität von Hydroborierungen. Deshalb wurden in der folgenden Versuchsreihe unterschiedliche Lösungsmittel für die Einführung der Hydroxyfunktion erprobt. Die

Umsetzung des Diengemisches **68a**,**b** erfolgte mit jeweils einem halben Äquivalent des Hydroborierungsreagenzes (+)-**170** in Benzol, Dichlormethan, *n*-Hexan, Diethylether und THF (Tabelle 8). Die Reaktionen in Benzol und Dichlormethan lieferten den Alkohol in Enantiomerenüberschüssen um die 30% und in Diethylether und *n*-Hexan sogar um die 40%. Die Reaktion in THF erbrachte den höchsten Enantiomerenüberschuss (48%ee) des Cyclopentenols (-)-**69**. Jedoch konnte zuvor unter den gleichen Bedingungen in THF ein höherer Überschuss eines Enantiomers (61%ee) erhalten werden. Hierbei zeigt sich, dass die gewonnenen Ergebnisse nicht immer reproduzierbar waren.

Tabelle 8: Variation des Lösungsmittels bei der stereoselektiven Hydroborierung mit 0.5 Äquiv. an (+)-(ipc)₂BH (+)-**170**

| Lösungsmittel | ee% von (-)- 69 |
|---------------------------------|------------------------|
| Benzol | 31 |
| <i>n</i> -Hexan | 42 |
| CH ₂ Cl ₂ | 28 |
| Et ₂ O | 41 |
| THF | 48 |

Aus den bisher erhaltenen Ergebnissen konnte beobachtet werden, dass der Enantiomerenüberschuss mit sinkenden Äquivalenten an (ipc)₂BH steigt. Durch die Verwendung von weniger Äquivalenten an Hydroborierungsreagenz sollte der Enantiomerenüberschuss des Alkohols steigen. Dies wurde in der folgenden Versuchsreihe durch Verwendung von 1, 0.75, 0.5 und 0.25 Äquivalenten an Hydroborierungsreagenz in THF erprobt (Tabelle **9**, S. 77). Der höchste Enantiomerenüberschuss (64%) konnte mit 0.25 Äquivalenten erreicht werden. Eine weitere Erniedrigung der Äquivalente an (+)-(ipc)₂BH (+)-**170** könnte zu noch höheren Enantiomerenüberschüssen führen, jedoch wäre die Gesamtausbeute des erhaltenen Cyclopentenols damit noch geringer.

| Äquivalente an (+)-(ipc)₂BH | ee% von (-)- 69 |
|--------------------------------|------------------------|
| 1 | 21 |
| 0.75 | 29 |
| 0.5 | 51 |
| 0.25 | 64 |

Tabelle 9: Variation der Äquivalente an (+)-(ipc)₂BH (+)-**170** bei der stereoselektiven Hydroborierung in THF

Die Hydroborierung wurde mit weiteren chiralen Hydroborierungsreagenzien erprobt. Hierzu wurde (+)-Longifolen (+)-174, ein Sesquiterpen, das in Terpentinölen vorkommt, mit dem Dimethylsulfid-Boran-Addukt nach einer Vorschrift von H. C. Brown umgesetzt. Das erhaltene Dilongifolylboran ((Lgf)₂BH) 175 wurde direkt für die stereoselektive Hydroborierung verwendet.

Abbildung 92: Darstellung des Dilongifolylborans 175

In Tabelle 10 (S. 78) sind die Ergebnisse der Umsetzung des Diengemisches **68a,b** zusammengefasst. Auch hierbei konnte beobachtet werden, dass bei Verwendung weniger Äquivalente des Reagenzes der Enantiomerenüberschuss leicht steigt. Die Reaktionen in Diethylether lieferten dabei einen höheren Enantiomerenüberschuss als die in THF.

Äquivalente an Lösungsmittel ee% von (+)-69 (Lgf)₂BH **175** 1 THF 23 0.5 THF 34 1 Et₂O 33 0.5 Et₂O 37

Tabelle 10: Variation der Äquivalente an (Lgf)₂BH **175** bei der stereoselektiven Hydroborierung

Beim Vergleich der Hydroborierungen lässt sich die Tendenz erkennen, dass der Enantiomerenüberschuss mit sinkender Menge an Äquivalenten des Hydroborierungsreagenzes steigt. Die stereoselektive Hydroborierung lieferte nicht die gewünschten Enantiomerenüberschüsse von über 95%. Der beste erzielte Wert von 64%ee wurde mit 0.25 Äquivalenten an (+)-(ipc)₂BH (+)-**170** in THF erreicht.

4.5.3 Chemoenzymatische Racematspaltung der Vorläufermoleküle

Ein enantioselektiver Zugang zu den Cyclopentenolen (*R*)-69 und (*S*)-69 wurde in verschiedenen Methoden erprobt, jedoch weder eine enantioselektive Reduktion des Cyclopentenons 129, noch die enantioselektive Hydroborierung der Diene 68a,b erbrachte den gewünschten Erfolg. In diesem Kapitel wird über den Einsatz von chemoenzymatischen Methoden zur kinetischen Racematspaltung des 3-Benzyloxymetyhlcyclopent-3-enols (±)-69 berichtet.

4.5.4 Theorie zur kinetischen Racematspaltung

Ein wichtiges Verfahren zur Enantiomerentrennung eines racemischen Gemisches ist die kinetische Racematspaltung. Dieses Verfahren beruht darauf, dass die Enantiomere R und S eines racemischen Gemisches (R/S) mit Hilfe eines chiralen Katalysators oder eines achiralen Katalysator unter Verwendung eines chiralen Auxiliars in die korrespondierenden Produkte P und Q überführt werden (Abbildung 93, S. 79). Bei einer bevorzugten Umsetzung eines Enantiomers wird von einer kinetischen Racematspaltung gesprochen. Hierbei ist die Geschwindigkeitskonstante für die Bildung des Produktes (P) viel größer als die für die Bildung des "unerwünschten" Produktes (Q). Bei der kinetischen Resolution muss die Reaktion spätestens nach einem Umsatz von 50% abgebrochen werden, sonst würde sich der

Enantiomerenüberschuss des gebildeten Produktes (**P**) mit steigendem Umsatz erniedrigen. In der Praxis werden solche Reaktionen bei Umsätzen zwischen 35 und 45% abgebrochen, da der Enantiomerenüberschuss des gewünschten Produktes meistens mit steigendem Umsatz sinkt. Doch im Idealfall laufen kinetische Racematspaltungen zu 50% ab, wobei nur das Produkt (**P**) und das nicht umgesetzte Enantiomer (**S**) erhalten werden.

P: gewünschtes Produkt
Q: unerwünschtes Nebenprodukt

k_x: Geschwindigkeitskonstanten

Abbildung 93: Reaktionsschema der kinetischen Racematspaltung

Je höher die Fähigkeit des Katalysators ist, selektiv ein Enantiomer umzusetzen ($k_R >> k_S$), desto besser ist das Ergebnis der Racematspaltung. Um eine Aussage über die Effektivität einer kinetischen Racematspaltung zu treffen, wurde ein mathematisches Modell entwickelt. Die Güte der Racematspaltung hängt dabei von dem Quotienten der Geschwindigkeitskonstanten k_R und k_S ab. Nach Vereinfachungen und Annahmen wird dies mit der dimensionslosen Kenngröße E, dem Stereoselektivitätsfaktor bzw. der Selektivität des Katalysators, definiert. Je höher der nominelle Wert von E, desto größer ist die Selektivität des Katalysators, die die Qualität der Racematspaltung, gemessen an der optischen Güte des Produktes, festlegt. 152,153

$$E = \frac{k_R}{k_S} = \frac{\ln[1 - c(1 + ee(P))]}{\ln[1 - c(1 - ee(P))]}$$

$$c = 1 - \frac{S + R}{S_0 + R_0}$$

$$ee(P) = \frac{P - Q}{P + Q}$$

Abbildung 94: Formel des Stereoselektivitätsfaktors für das Produkt einer kinetischen Racematspaltung¹⁵³

Die mathematische Beziehung zwischen dem Faktor E, dem Umsatz (c) des Produktes und dessen Enantiomerenüberschuss (ee(P)) hängen von dem für die jeweils betrachtete Reaktion gültigen kinetischen Zeitgesetz ab. Für den Fall, dass die Reaktion 1. Ordnung bezüglich des Produktes ist und die Reaktion irreversibel verläuft, folgt aus den Zeitgesetzen für die kinetische Racematspaltung die Beziehung (Abbildung 94, S. 79). 154-156

Eine gute kinetische Resolution wird durch einen Stereoselektivitätsfaktor E von größer als 30 gekennzeichnet. Für die kinetische Racematspaltung werden neben chiralen Katalysatoren bevorzugt Enzyme oder aber Ganzzellorganismen verwendet. Die Biokatalyse wird seit einigen Jahren besonders in der chemischen Industrie verwendet. Dabei können im Großmaßstab die gewünschten Produkte in enantiomerenreiner Form sehr preiswert dargestellt werden. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist, dass die Ausbeute auf maximal 50% begrenzt ist. Jedoch kann nach Racemisierung des nicht umgesetzten Enantiomers es dem Verfahren erneut zugeführt werden. Doch die Racemisierung eines Enantiomers ist nicht in allen Fällen so einfach und nebenreaktionsfrei zu bewerkstelligen.¹⁵⁷

4.5.5 Chemoenzymatische Hydrolyse

In dieser Arbeit sollte die kinetische Racematspaltung des Cyclopentenols (±)-69 mit Hilfe von Enzymen erprobt werden. Der Vorteil von Biokatalysatoren ist, dass diese in vielen Fällen hoch substratspezifisch reagieren und damit zu einem hohen Enantiomerenüberschuss führen können. Mehrere Beispiele einer chemoenzymatische Racematspaltung sind für carbocyclische Vorläufermoleküle einleitend beschrieben (Kapitel 2.4.3, S. 18). Zuerst wurden eine Reihe von Lipasen und Esterasen auf ihre Substratspezifität hinsichtlich der Cyclopentenylderivate getestet. In der Literatur wird die enzymatische Desymmetrisierung des *meso*-Diols 58 und des *meso*-Diacetats 59 zum Monoacetat 60 beschrieben. 80,158,159 Die Acetylierung der *meso*-Verbindung 58 verläuft unter Verwendung von verschiedenen Enzymen in organischen Lösungsmitteln unter Zugabe eines Acetatgruppenüberträgers und einer Base. Hingegen verläuft die Deacetylierung in einem Gemisch aus wässrigen Pufferlösungen und organischen Lösungsmitteln.

Abbildung 95: Chemoenzymatische Darstellung des Monoacetats 60

C. R. Johnson beschreibt die Hydrolyse des *meso*-Diacetats **59** in wässriger Pufferlösung. Dabei entsteht in Abhängigkeit von den verwendeten Enzymen, das Monoacetat **60** in Ausbeuten bis zu 90% mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 99%. Nach erfolgreicher Veresterung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols **69** sollte erprobt werden, ob das racemische Acetat (±)-**177** als Substrat von verschiedenen Enzymen erkannt wird und ob es zu einer Stereodifferenzierung bei der Hydrolyse kommt. Dazu wurde das Cyclopentenol (±)-**69** mit Essigsäureanhydrid in das racemische Acetat (±)-**177** quantitativ überführt.

BnO DMAP,
$$Ac_2O$$
 BnO Pyridin, 99% (\pm) -177

Abbildung 96: Acetylierung des racemischen Cyclopentenols (±)-69

Die Hydrolyse des Acetats (±)-177 wurde in einem Gemisch aus Phosphatpuffer und Aceton mit der *Hog-Liver-Esterase*, der *Aspergillus-Niger-Lipase* und der *Wheat-Germ-Lipase* bei 0 °C durchgeführt. Die Reaktionslösungen wurden auf Raumtemperatur erwärmt, da dünnschichtchromatographisch kein Alkohol detektiert werden konnte. Nachdem eine geringe Menge des Alkohols entstand, wurde die Reaktion vorzeitig beendet, um zu prüfen, ob ein Enantiomer bevorzugt hydrolysiert wurde. Nach chromatographischer Reinigung konnte das Cyclopentenol 69 in einer Ausbeute von 5 bis 29% isoliert werden. Mit Hilfe eines analytischen HPLC-Laufes an einer chiralen stationären Phase konnte festgestellt werden, dass es sich bei den Cyclopentenolen aus den drei enzymatischen Hydrolysen um Racemate handelte. Aus diesem Grund wurde die Idee der enzymatischen Hydrolyse ausgehend vom racemischen Acetat (±)-177 verworfen.

Abbildung 97: Chemoenzymatische Deacetylierung von (±)-177

Tabelle 11: Ergebnisse der chemoenzymatischen Hydrolyse des Acetats (±)-177

| Enzyme | Reaktionszeit [h] | Temperatur | Ausbeute | ee% |
|---------------------------|-------------------|--------------|----------|-----|
| Lipase, Wheat Germ | 48 | 0 °C → 40 °C | 5% | 0 |
| Lipase, Aspergillus Niger | 72 | 0 °C → rt | 8% | 0 |
| Esterase, Hog Liver | 15 | 0 °C → rt | 29% | 0 |

4.5.6 Chemoenzymatische Acetylierung

Eine andere Möglichkeit besteht in der kinetischen Veresterung des racemischen Alkohols (±)-69 mit Hilfe eines Enzyms. Die Desymmetrisierung der *meso*-Verbindung 58 durch chemoenzymatische Veresterung wurde in zahlreichen Publikationen beschrieben. Hierbei wird in organischen Lösungsmitteln unter Zugabe eines Acetatgruppenüberträgers und einer Base zum enantiomerenreinen Monoacetat 60 selektiv verestert. Theil *et al.* beschreiben hierfür die Verwendung verschiedener Enzyme in Tetrahydrofuran. Dabei zeigte sich Pankreatin als effektivster Biokatalysator hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses. Dabei wird bei 0 °C die *meso*-Verbindung 58 innerhalb von 24 Stunden monoacetyliert, als Nebenprodukt konnte zudem das diacetylierte Produkt 178 isoliert werden.

Abbildung 98: Desymmetrisierung des meso-Diols 58 nach F. Theil 160

Pankreatin ist im Vergleich zu anderen Biokatalysatoren sehr preiswert, da es sich um ein Gemisch aus Lipasen, Amylasen und Proteasen handelt. Das verwendete Proteingemisch wurde aus der Bauchspeicheldrüse von geschlachteten Schweinen gewonnen. Hingegen beruhen andere enzymatische Verfahren auf der Verwendung

von gereinigten Enzymen, die teilweise sehr kostspielig sind. Darin liegt auch der ökonomische Vorteil bei der Verwendung des Pankreatins.

Da die *meso*-Verbindung **58** und das racemische Cyclopentenol (±)-**69** ähnliche strukturelle Eigenschaften besitzen, sollte nun erprobt werden, ob der racemische Alkohol (±)-**69** als Substrat von dem Enzymgemisch akzeptiert wird. In Anlehnung an die oben beschriebene Synthesevorschrift wurde der Alkohol in THF gelöst und mit Vinylacetat, Triethylamin und Pankreatin versetzt. Doch nach 24 Stunden konnte bei einer Temperatur von 0 °C dünnschichtchromatographisch kein acetyliertes Produkt detektiert werden. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur, wurde nach 40 Stunden die Bildung des acetylierten Produktes beobachtet. Nach chromatographischer Reinigung konnte 10% des Acetats **177** isoliert werden. Daraufhin wurde untersucht, ob es zu einer bevorzugten Acetylierung eines der Enantiomere kam.

BnO Pankreatin, Et₃N, Vinylacetat, THF
$$0 \, ^{\circ}\text{C} \longrightarrow \text{Rt}$$
 BnO OH BnO OAc (+)-69 (-)-177

Abbildung 99: Kinetische Racematspaltung des Cyclopentenols (±)-69 mittels Pankreatin

Der Enantiomerenüberschuss des Acetats 177 wurde mit Hilfe eines analytischen HPLC-Laufes an der oben genannten, chiralen stationären Phase bestimmt (S. 72). Doch zunächst wurde eine geeignete Methode für die Trennung der beiden spiegelbildlichen Acetate (±)-177 anhand der racemischen Verbindung (±)-177 an der HPLC entwickelt. Die Enantiomere des racemischen Gemisches (±)-177 konnten mit einem Eluenten aus *n*-Hexan und 2-Propanol (98:2, v/v) getrennt werden. Die Detektion erfolgte bei der maximalen UV-Absorption von 210 nm. In Abbildung 100 (S. 84) ist das Chromatogramm des racemischen Gemisches gezeigt. Die Retentionszeiten der spiegelbildlichen Acetate (+)-177 und (-)-177 liegen bei t = 9.5 min und t = 10.8 min. Nachdem eine geeignete Methode für die analytische Trennung der Enantiomere gefunden war, wurde der Enantiomerenüberschuss des Acetats (-)-177, das aus dem chemoenzymatischen Verfahren gewonnen wurde, bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass ein Enantiomer des Cyclopentenols (±)-69 bevorzugt acetyliert wurde. Aus dem Chromatogramm (Abbildung 101, S. 84) konnte nach Integration der basisliniengetrennten Signale eine Stereoselektivität von 97.5:2.5 (95%ee) bestimmt werden. Die hohe Enantiomerenreinheit des erhaltenen Acetats (-)-177 sollte die Nutzung einer kinetischen Racematspaltung ermöglichen. Aufgrund des niedrigen Umsatzes (~10%) konnte hingegen der nicht umgesetzte Alkohol (+)-69 nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 15% isoliert werden.

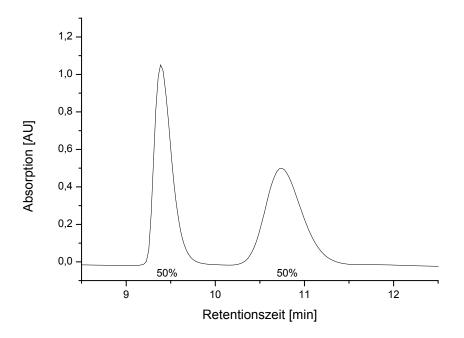


Abbildung 100: HPL-Chromatogramm des racemischen Cyclopentenylacetats (±)-177

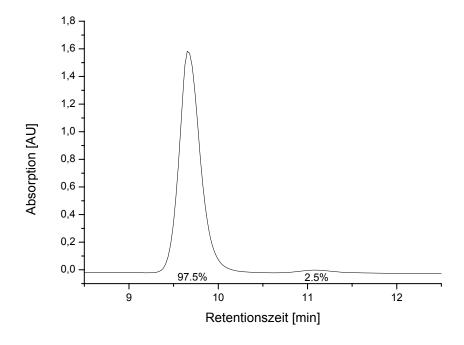


Abbildung 101: HPL-Chromatogramm des Cyclopentenylacetats (-)-177 nach der chemoenzymatischen Veresterung

4.5.7 Optimierung des chemoenzymatischen Verfahrens

Unter den oben gewählten Bedingungen lief die enzymatische Reaktion sehr langsam ab. Um diese Methode präparativ nutzen zu können, sollte die kinetische Racematspaltung hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit und des Umsatzes optimiert werden. Mit steigender Acetylierung des Alkohols (-)-69 steigt der Enantiomerenüberschuss der nicht umgesetzten Antipode. Somit können nach erfolgreicher Trennung der Enantiomere, beide Alkohole für die Synthese carbocyclischer Nucleoside genutzt werden. Dazu sollte untersucht werden, ob die Variation der Äquivalente an Reaktanden, an Enzymgemisch sowie die Änderung des organischen Lösungsmittels einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und den Enantiomerenüberschuss haben. Vermutlich wird diese chemoenzymatische Racematspaltung durch die *Porcine Pancreas Lipase* (PPL) katalysiert. Bei der PPL handelt es sich um ein monomeres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 38 kDa. Sie besteht aus 449 Aminosäuren. Dabei bilden die Aminosäuren Serin 152, Aspartat 176 und Histidin 263, der PPL eine katalytische Triade. ^{161,162}

A) Einfluss der Äquivalente an Reaktanden

Zuerst wurden zwei Ansätze mit je einem bzw. zwei Äquivalenten an Vinylacetat und Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei wurde für die Umsetzung von 100 mg racemischem Cyclopentenol (±)-69 100 mg Pankreatin verwendet (= 1 Äquivalent an Pankreatin). Der Umsatz der kinetischen Racematspaltung wurde nach verschiedenen Zeiten bestimmt. Dafür wurde ein kleiner Teil aus der Suspension entnommen und über Celite® filtriert, um die Reaktionslösung vom Enzymgemisch zu befreien und damit die Reaktion zu beenden. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte der Umsatz bestimmt werden. Die Berechnung erfolgte aus dem Verhältnis der integrierten Protonensignale des chiralen Zentrums des Alkohols und des acetylierten Produktes. In der Abbildung 102 ist das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes für zwei Äquivalente Reaktanden nach 400 Stunden gezeigt. Mit voranschreitender Zeit nimmt das Verhältnis aus dem Integral des Produktes und des Eduktes zu. Diese Umsatzbestimmung ist zwar durch die unterschiedlichen Integrationsgrenzen und durch die nicht immer basisliniengetrennten Signale fehlerbehaftet, trotzdem liefert diese Methode gute Erkenntnisse über das Voranschreiten der Reaktion.

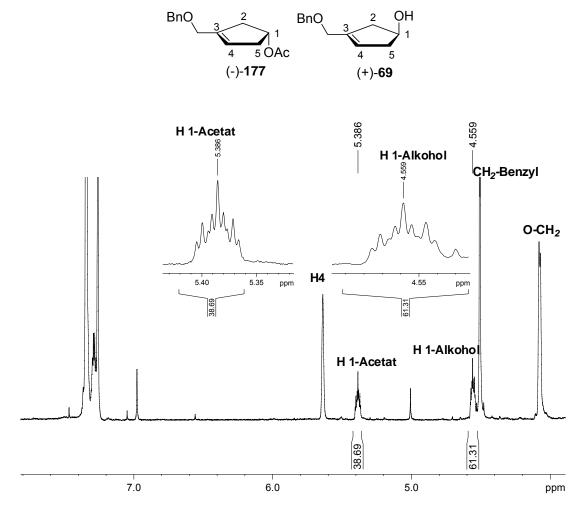


Abbildung 102: ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes der chemoenzymatischen Veresterung des racemischen Alkohols (±)-**69** mit zwei Äquivalenten an Reaktanden nach 400 Stunden

Im Diagramm (Abbildung 103, S. 87) ist der Umsatz gegen die Zeit aufgetragen. Nach etwa drei Wochen wurden die Reaktionen beendet, da kein weiteres Edukt mehr umgesetzt wurde. Die maximalen Umsätze von 28% (95%ee an (-)-177) und 39% (91%ee an (-)-177) wurden für die Reaktion mit einem Äquivalent nach 9 Tagen und mit zwei Äquivalenten nach 15 Tagen erreicht. Danach wurde kein weiterer Umsatz beobachtet. Mit steigender Anzahl an Äquivalenten der Reaktanden erhöhten sich der Umsatz und die Reaktionsgeschwindigkeit. Doch mit steigendem Umsatz sank gleichzeitig der Enantiomerenüberschuss des Acetats (-)-177.

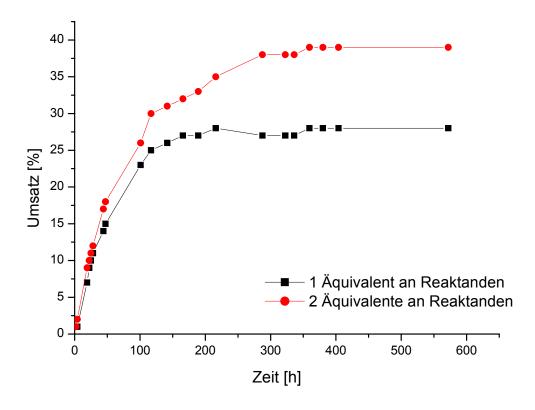


Abbildung 103: Kinetische Racematspaltung: Umsatz gegen Zeit bei Variation der Äquivalenten an Reaktanden

Eine Erhöhung der Menge an Triethylamin und Vinylacetat sollte den Umsatz weiter steigern. Die Versuchsreihe, in der 3, 4 und 5 Äquivalente an Reaktanden sowie 1.5 Äquivalente an Pankreatin (Tabelle 12, S. 88) verwendet wurden, zeigte eine weitere Steigerung des Umsatzes bei Erhöhung der Äquivalente. Doch bei der zweiten Versuchsreihe wurden im Gegensatz zu den ersten Versuchen 1.5 Äquivalente des Enzymgemisches verwendet, was zur Steigerung des Umsatzes führte. Des Weiteren wurde der Enantiomerenüberschuss des acetylierten Produktes (-)-177 zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Dabei stieg der Enantiomerenüberschuss des zurückbleibenden Cyclopentenols (+)-69 mit steigendem Umsatz an, da das andere Enantiomer bevorzugt verestert wurde. Der Enantiomerenüberschuss des Acetats (-)-177 nahm hingegen mit steigendem Umsatz leicht ab, da es zur Anreicherung des nicht umgesetzten Enantiomers kam und somit der konkurrierende Antipode ebenfalls acetyliert wurde. Auch der Stereoselektivitätsfaktor (E) nahm mit voranschreitender Zeit ab, wobei dieser großen Schwankungen unterlag. In Tabelle 12 (S. 88) ist der Umsatz (c), der Enantiomerenüberschuss (ee) sowie der gerundete

Stereoselektivitätsfaktor (E) zu verschiedenen Zeiten der Racematspaltung dargestellt. Beim Vergleich der Daten aus Tabelle 12 wird ersichtlich, dass durch eine weitere Erhöhung der Äquivalente an Reaktanden der Umsatz sowie die Reaktionsgeschwindigkeit nicht weiter gesteigert werden konnte. Für die nachfolgenden Optimierungen wurden jeweils zwei Äquivalente an Triethylamin und Vinylacetat verwendet.

Tabelle 12: Umsatz (c), Enantiomerenüberschuss (ee) und Stereoselektivitätsfaktor (E) von (-)-**177** in Abhängigkeit von den Äquivalenten an Reaktanden

| Äquivalente an Et₃N und Vinylacetat | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------|-----|----|-------|-----|----|-------|-----|----|--|
| | | 3 | | | 4 | | | 5 | | |
| Zeit [h] | c [%] | ee% | Ε | c [%] | ee% | Е | c [%] | ee% | Е | |
| 9 | 14 | 95 | 45 | 14 | 96 | 57 | 14 | 95 | 45 | |
| 24 | 24 | 95 | 52 | 24 | 94 | 43 | 23 | 92 | 31 | |
| 48 | 34 | 93 | 44 | 34 | 91 | 34 | 34 | 92 | 38 | |
| 72 | 34 | 91 | 34 | 34 | 91 | 34 | 34 | 91 | 34 | |
| 96 | 37 | 91 | 36 | 37 | 90 | 32 | 37 | 89 | 29 | |

B) Einfluss der Äquivalente an Pankreatin

Ohne die Zugabe eines Katalysators läuft die kinetische Racematspaltung bei Raumtemperatur nicht ab. In den zuvor durchgeführten Versuchen konnte beobachtet werden, dass durch die vermehrte Zugabe von Pankreatin auch der Umsatz stieg. Auf die Bestimmung der Enzymkinetik wurde in dieser Arbeit verzichtet, da es sich beim Pankreatin um ein Enzymgemisch handelt. Für die nachfolgende Versuchsreihe wurden 1, 2, 3 und 5 Äquivalente an Pankreatin sowie zwei Äquivalente an Triethylamin und Vinylacetat verwendet und sowohl der Umsatz als auch Enantiomerenüberschuss der kinetischen Racematspaltung untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 13 (S. 89) dargestellt. Je mehr Äquivalente Pankreatin verwendet wurden, desto höher war der Umsatz. Der Grund dafür ist, dass den Substratmolekülen eine höhere Anzahl von aktiven Zentren des Enzyms zugänglich sind. Aus den Ergebnissen aus Tabelle 13 (S. 89) wird ersichtlich, dass der Enantiomerenüberschuss mit steigendem Umsatz und mit voranschreitender Zeit sinkt. Jedoch zeigt sich auch, dass je schneller die

Acetylierung stattfindet, umso höher ist der Enantiomerenüberschuss des Acetats (-)-177. Mit einem Äquivalent des Enzymgemisches wurde nach sieben Tagen ein Umsatz von 34% mit einem Enantiomerenüberschuss des Produktes von 92% erreicht. Dagegen wurden mit zwei Äquivalenten 41% Umsatz mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% nach einer Woche erzielt. Im gleichen Zeitraum acetylierten drei Äguivalente Pankreatin 45% des Alkohols (-)-69 zum Acetat (-)-177 mit einem Enantiomerenüberschuss von 85%. Doch unter Verwendung von fünf Äquivalenten Pankreatin wurde nach 24 Stunden schon ein Umsatz von 40% mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% erreicht. Der Stereoselektivitätsfaktor (E) verringert sich mit voranschreitender Zeit. Bei Verwendung von fünf Äquivalenten wird nach 24 Stunden ein Wert von 75 erreicht, danach fällt dieser Wert stark ab. Eine Darstellung des Umsatzes gegen die Zeit für die Verwendung von unterschiedlichen Äguivalenten an Pankreatin ist in Abbildung 104 (S. 90) gezeigt. Damit war das Ziel dieser Optimierung, einen möglichst hohen Umsatz mit einem hohen Enantiomerenüberschuss zu erhalten, erreicht. Nach Übertragung der optimierten Bedingungen auf größere Ansätze sollte nach Abtrennung des acetylierten Produktes (-)-177 sowohl das nicht umgesetzte Cyclopentenol (+)-69 als auch der deacetylierte Alkohol (-)-69 für die Synthese von carbocyclischen Nucleosiden dienen.

Tabelle 13: Umsatz (c), Enantiomerenüberschuss (ee) und Stereoselektivitätsfaktor (E) von (-)-**177** in Abhängigkeit von den verwendeten Äquivalenten an Pankreatin

| Äquivalente an Pankreatin | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|-----|----|-------|-----|----|-------|-----|----|-------|-----|----|
| | 1 | | | | 2 | | 3 | | | 5 | | |
| Zeit [h] | c [%] | ee% | Е |
| 24 | 15 | 95 | 46 | 27 | 95 | 55 | 32 | 95 | 61 | 40 | 95 | 75 |
| 48 | 22 | 95 | 51 | 34 | 92 | 38 | 38 | 92 | 42 | 44 | 89 | 36 |
| 72 | 25 | 93 | 37 | 36 | 92 | 40 | 40 | 90 | 35 | 45 | 88 | 34 |
| 96 | 30 | 93 | 41 | 38 | 91 | 37 | 44 | 89 | 36 | 47 | 85 | 28 |
| 120 | 31 | 92 | 36 | 40 | 90 | 35 | 44 | 87 | 29 | 48 | 85 | 29 |
| 144 | 33 | 92 | 38 | 41 | 88 | 29 | 45 | 87 | 31 | 48 | 86 | 32 |
| 168 | 34 | 92 | 38 | 41 | 87 | 27 | 45 | 85 | 26 | 48 | 84 | 27 |

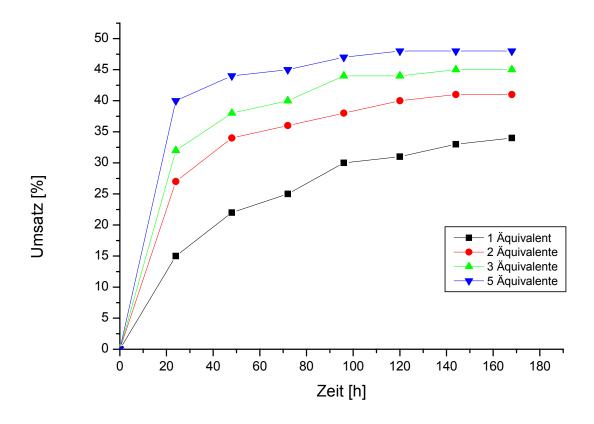


Abbildung 104: Umsatz gegen Zeit bei Verwendung verschiedener Äquivalente an Pankreatin

C) Einfluss des Lösungsmittels

Um die Reaktionsgeschwindigkeit sowie den Enantiomerenüberschuss weiterhin zu steigern, sollte die Racematspaltung in verschiedenen Lösungsmitteln erprobt werden. G. Carrera und S. Riva berichten über eine Korrelation zwischen den physikalischen Eigenschaften des Lösungsmittels und der Selektivität von Enzymen in chemoenzymatischen Reaktionen. An einigen Beispielen zeigten Sie, dass mit steigender Dielektrizitätskonstante und steigendem log P-Wert des Lösungsmittels die Enantioselektivität des entstehenden Produktes sinkt. Andere Beispiele hingegen zeigten keinen Zusammenhang zwischen physikalischen Eigenschaften und der Selektivität. Die Gründe dafür liegen an den unterschiedlich Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Enzym. 163,164 In dieser Arbeit wurden als Solventien THF, Diethylether, Aceton, Dichlormethan und Ethanol für die kinetische Racematspaltung erprobt. Dabei wurden 1.5 Äguivalente Pankreatin und jeweils zwei Äquivalente an Triethylamin und Vinylacetat verwendet. Es wurde die Selektivität sowie der Umsatz in Abhängigkeit des Lösungsmittels untersucht. Die physikalischen Daten der Lösungsmittel sind nach aufsteigender Dielektrizitätskonstante in Tabelle 15 gezeigt. Das Lösungsmittel beeinflusst sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Enantioselektivität. Jedoch konnte keine Korrelation zu den physikalischen Eigenschaften der Solventien gefunden werden. In Diethylether ist zwar die Reaktionsgeschwindigkeit mehr als doppelt so hoch wie in THF, doch die Enantioselektivität ist bedeutend schlechter. Dies zeigt auch der Vergleich der Stereoselektivitätsfaktoren bei einem Umsatz von ungefähr 40%. In Aceton verläuft die Veresterung etwas schneller als in THF und in Dichlormethan etwas langsamer. In dem protischen Lösungsmittel Ethanol hingegen konnte keine Reaktion beobachtet werden. Die besten Selektivitäten erbrachte also die Verwendung von Aceton.

Tabelle 14: Physikalische Eigenschaften der verwendeten Lösungsmittel für die kinetische Racematspaltung

| Lösungsmittel | Dielektrizitätskonstante [F/m] ¹⁶⁵ | $log P^{166}$ |
|---------------|---|---------------|
| Diethylether | 4.1 | 0.77 |
| THF | 7.6 | 0.45 |
| Dichlormethan | 8.9 | 1.3 |
| Aceton | 20.6 | -0.24 |
| Ethanol | 25 | -0.32 |

Tabelle 15: Umsatz (c), Enantiomerenüberschuss (ee) und Stereoselektivitätsfaktor (E) von (-)-177 in Abhängigkeit des Lösungsmittels

| | THF | | | Et ₂ O | | Aceton | | | CH ₂ Cl ₂ | | | |
|----------|-------|-----|----|-------------------|-----|--------|-------|-----|---------------------------------|-------|-----|----|
| Zeit [h] | c [%] | ee% | Е | c [%] | ee% | Е | c [%] | ee% | Е | c [%] | ee% | E |
| 15 | 14 | 96 | 57 | 32 | 90 | 29 | 14 | 97 | 77 | 10 | 96 | 54 |
| 24 | 18 | 94 | 40 | 39 | 86 | 23 | 24 | 96 | 66 | 12 | 96 | 56 |
| 39 | 24 | 91 | 28 | 41 | 82 | 28 | 25 | 95 | 53 | 18 | 94 | 40 |
| 49 | 26 | 91 | 29 | 42 | 83 | 20 | 29 | 94 | 47 | 20 | 93 | 35 |
| 61 | 29 | 91 | 31 | 44 | 78 | 15 | 32 | 92 | 37 | 26 | 92 | 33 |
| 115 | 36 | 90 | 31 | 49 | 74 | 14 | 39 | 91 | 38 | 32 | 92 | 37 |
| 144 | 40 | 90 | 25 | 50 | 69 | 11 | 41 | 90 | 36 | 35 | 92 | 39 |
| 168 | 40 | 88 | 28 | 51 | 67 | 10 | 44 | 89 | 36 | 37 | 90 | 32 |

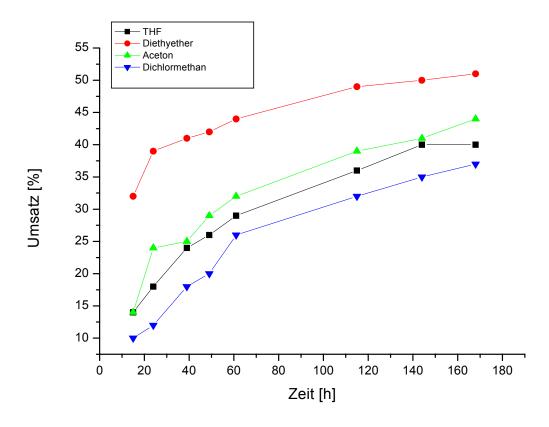


Abbildung 105: Umsatz der Acetylierung von (-)-177 gegen die Zeit in verschiedenen Lösungsmitteln

Nach erfolgreicher kinetischer Racematspaltung können der Alkohol (+)-69 und das Acetat (-)-177 durch chromatographische Reinigung voneinander getrennt werden. Die Abspaltung der Acetylgruppe wurde unter basischen Bedingungen erprobt. Die Verwendung von basischem Methanol zeigte sich hierbei als sehr effizient. Durch Steigerung der Konzentration an Natriumhydroxid im Methanol auf 2.5 M konnte die Acetylgruppe innerhalb von drei Stunden quantitativ abgespalten werden. Der damit erhaltene Alkohol (-)-69 konnte somit erstmalig in (fast) enantiomerenreiner Form dargestellt werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses deacetylierten Alkohols (-)-69 wurde mit Hilfe eines analytischen HPLC-Laufes durchgeführt. Aus dem Chromatogramm (Abbildung 107, S. 93) konnte nach Integration der basisliniengetrennten Signale ein Enantiomerenüberschuss von 95% berechnet werden. Dieser Alkohol (-)-69 sollte nach Aufklärung der absoluten Konfiguration für die Synthese der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside mit einem einheitlichen Stereozentrum Einsatz finden.

Abbildung 106: Abspaltung der Acetylgruppe zum (-)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (-)-69

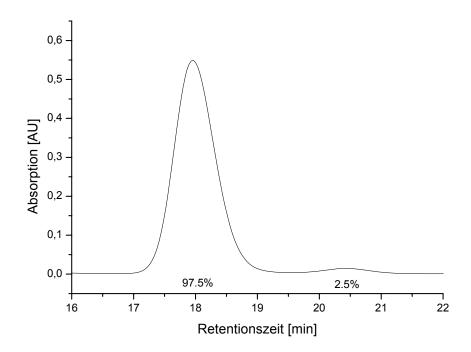


Abbildung 107: HPL-Chromatogramm des Cyclopentenols (-)-69 nach Deacetylierung

D) Optimiertes Verfahren

Um einen möglichst hohen Umsatz bei hoher Selektivität in möglichst kurzer Zeit zu erhalten, wurden die Reaktionsbedingungen der Racematspaltung variiert. Nach der obigen Optimierung gelingt die effiziente und preisgünstige Trennung der Enantiomere schon nach 24 Stunden mit einem Umsatz von 40%, d.h. dreiviertel des Alkohols (-)-69, können nach einfacher chromatographischer Reinigung aus dem Gemisch mit einem hohen Enantiomerenüberschuss von 96%ee in Form des Acetats (-)-177 erhalten werden. Die optimalen Bedingungen sind die Verwendung von Aceton, mindestens zwei Äquivalente an Vinylacetat und Triethylamin sowie fünf Äquivalente an Pankreatin. Nach Abspaltung der Acetylgruppe wurde das Cyclopentenol (-)-69 in 96%ee gewonnen. Der nicht umgesetzte Alkohol (+)-69 wurde nach kinetischen Racematspaltung mit der ersten einem Enantiomerenüberschuss von 70% reisoliert. Daraus ergibt sich nach der obigen Gleichung (Abbildung 94, S. 79) ein Stereoselektivitätsfaktor für das Produkt von E=95. Die Qualität der kinetischen Racematspaltung ist damit sehr hoch, da wie bereits erwähnt ein E-Wert von größer als 30 eine gute Resolution beschreibt. Der nicht umgesetzte Alkohol (+)-69 (70%ee) wurde in einer zweiten kinetischen Racematspaltung durch geeignete Wahl des Lösungsmittels (Diethylether) in nur wenigen Stunden von Mindermengen an Cyclopentenol (-)-69 befreit. Somit wird der Alkohol (+)-69 in nahezu enantiomerenreiner Form (97%ee, siehe Abbildung 109, S. 95) nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten. Die getrennten Enantiomere konnten in einer chemischen Gesamtausbeute von 39% ((-)-69) und 37% ((+)-69) (insgesamt 76%) gewonnen werden. Durch dieses Verfahren konnten die racemischen Cyclopentenole (±)-69 im Grammmaßstab in ihre Enantiomere getrennt werden.

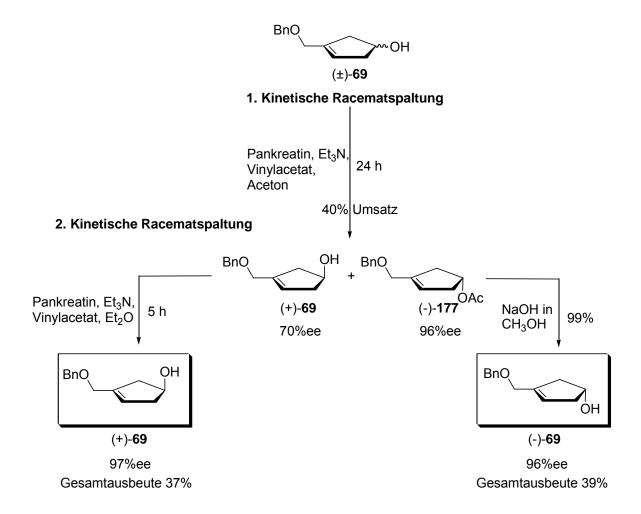


Abbildung 108: Chemoenzymatisches Verfahren zur Separation des racemischen Alkohols (±)-69

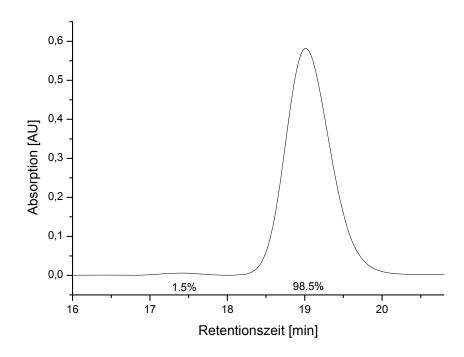


Abbildung 109: HPL-Chromatogramm des Cyclopentenols (+)-**69** nach der zweiten kinetischen Racematspaltung

Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber anderen sind die preiswerten Reagenzien. Denn Pankreatin ist gegenüber anderen Enzymen äußerst günstig erhältlich (25 g = 40 €), da es sich nicht um ein gereinigtes Enzym, sondern um ein Proteingemisch aus verschiedenen Lipasen, Amylasen und Proteasen handelt. Eine großtechnische Umsetzung dieser Methode wäre denkbar und könnte somit für die Darstellung großer Mengen enantiomerenreinen Alkohols dienen. Neben der Verwendung dieser Alkohole 69 als Bausteine für die Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga könnten diese beispielsweise auch als Vorläufermoleküle der Prostaglandine und deren Analoga, die als Wirkstoffe in der Angiologie, Gastroenterologie, Pränatalmedizin und Augenheilkunde eingesetzt werden, dienen. 167 Auch die Nutzung dieser spiegelbildlichen Alkohole 69 als chirale Auxiliare in der stereoselektiven Synthese wäre ein mögliches Anwendungsgebiet. Ein immenser Vorteil dieser Methode ist, dass die Spaltung auf der Ebene von Enantiomeren mit nur einem stereogenen Zentrum und nicht auf der Ebene von Diastereomeren abläuft. Denn in den meisten literaturbekannten kinetischen Racematspaltungen für carbocyclische Vorläufermoleküle, wie einleitend Kapitel 2.5.3 auf Seite 18 beschrieben, ist nur eine der optisch-aktiven Verbindungen gewollt und somit ist die Gesamtausbeute auf maximal 50% begrenzt. Bei diesem Verfahren hingegen können die separierten Alkohole durch eine einfache Mitsunobu-Inversion in den spiegelbildlichen Alkohol in einer Ausbeute von 92% überführt werden. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass die Inversion quantitativ ablaufen muss, da sonst der Enantiomerenüberschus des gebildeten Alkohols sinkt. Aus diesem Grund wurde für die Mitsunobu-Inversion eine Reaktionszeit von mindestens zwei Tagen gewählt. Durch einen analytischen HPLC-Lauf vor und nach der Reaktion konnte einerseits die Inversion der Konfiguration und andererseits die quantitative Umsetzung bestätigt werden. Somit ist nur der gewünschte, stereochemisch, hochangereicherte Alkohol in einer chemischen Gesamtausbeute von 70% ausgehend vom racemischen Gemisch erhältlich. Deshalb sind die Ergebnisse dieses Verfahrens eher mit einer dynamischen Racematspaltung vergleichbar, wobei die Racemisierung von sekundären Alkoholen nicht immer trivial ist. 168

Abbildung 110: Überführung in das spiegelbildliche Cyclopentenol 69

4.5.8 Aufklärung der absoluten Konfiguration der Cyclopentenole (-)-/(+)-69

Für die synthetische Nutzung der Cyclopentenole, die aus der hocheffizienten Racemattrennung gewonnen werden konnten, ist die Kenntnis der absoluten Konfiguration von Nöten. Der einfachste Weg zur Aufklärung der absoluten Konfiguration ist der Vergleich des Drehwertes mit der literaturbekannten Verbindung. Doch bei dem 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol 69 handelt es sich in enantiomerenreiner Form um eine bislang unbekannte Substanz. In den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts gelang es Bijovet et al. erstmalig, mittels anomaler Dispersion die absolute Konfiguration von Tartrat-Salzen zu ermitteln. 169 Mit Hilfe des Flack-Parameters kann heute von der Molekülstruktur auf die absolute Konfiguration werden. 170,171 des Moleküls eindeutig geschlossen Die Aufklärung des Stereozentrums sollte mittels anomaler Röntgenbeugung bestimmt werden. Für diese Methode muss die Verbindung einerseits ein Schweratom beinhalten und anderseits als Einkristall vorliegen. Doch das Cyclopentenol **69** ist ein hellgelbes Öl. Durch Einführung eines Schweratoms sollte die Hydroxyfunktion so funktionalisiert werden, dass die Substanz als kristalliner Feststoff erhalten wird. Zunächst sollte der racemische Alkohol (±)-**69** für die Umsetzung mit Thiophosphorylchlorid erprobt werden, jedoch lieferte dies nach säulenchromatographischer Reinigung ein farbloses Öl, das nicht kristallisierte.

BnO
$$P(S)Cl_3, Et_3N$$
 $P(S)Cl_2$ $P(S)Cl_3 + Et_3N$ $P(S)Cl_2$ $P(S)Cl_2$ $P(S)Cl_3 + Et_3N$ $P(S)Cl_3 + Et$

Abbildung 111: Synthese des Thiophosphorylderivates (±)-179

Des Weiteren wurde in einer Mitsunobu-Reaktion unter Verwendung von Dibenzylphosphat eine dibenzylierte Phosphatgruppe an die Hydroxyfunktion des racemischen Alkohols (±)-69 eingeführt, doch auch diese Modifizierung erbrachte nicht den gewünschten Erfolg.

BnO (±)-69 18% BnO (±)-180
$$(\pm)$$
-10 PPh₃, DIAD (\pm) -10 BnO (\pm) -180 (\pm) -180

Abbildung 112: Einführung einer geschützten Phosphatgruppe an das Cyclopentenol (±)-69

Alkohols ln (S. 36) die Kondensation Kapitel 4.1.7 ist des $(\pm)-69$ mit 6-Chlorpurin 97 beschrieben. Dabei wurde das racemische, benzylgeschützte Nucleosidanalogon als kristalliner Feststoff erhalten. Unter Verwendung des Alkohols (+)-69, der gegenüber seinem optischen Antipoden in der oben beschriebenen Racematspaltung sehr langsam acetyliert wurde, konnte nach Mitsunobu-Kupplung das Purin-Derivat L-98 nach chromatographischer Reinigung als Feststoff erhalten werden. Nach erfolgreicher Kristallisation konnte mittels anomaler Röngtenbeugung die Molekülstruktur aufgeklärt und damit die absolute Konfiguration bestimmt werden (Abbildung 113, S. 98). Damit ist nach der Cahn-Ingold-Prelog-Konvention das chirale Kohlenstoffatom des Nucleosidanalogon (R)-konfiguriert. Da die Mitsunobu-Reaktion unter Inversion der Konfiguration verläuft, ist der verwendete Alkohol (+)-69 (S)-konfiguriert. chemoenzymatische Veresterung Die liefert also das

(*R*)-konfigurierte Acetat (-)-177 und den nicht umgesetzten (*S*)-konfigurierten Alkohol (+)-69. Um diese Erkenntnisse zu sichern, wurde das Enantiomer des Chlorhaltigen-Nucleosidanalogon D-98 unter Verwendung des spiegelbildlichen Cylopentenols (-)-69 dargestellt. Die Molekülstruktur des (*S*)-konfigurierten Nucleosidanalogon D-98 ist in Abbildung 114 darstellt. Durch die Kristallstrukturanalyse der beiden spiegelbildlichen Nucleosidanaloga D-/L-98 ist somit die Bestimmung der absoluten Konfiguration eindeutig.

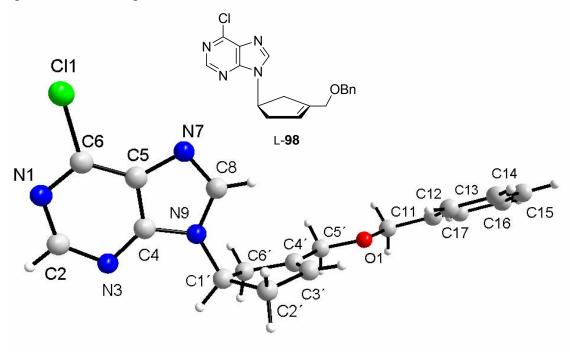


Abbildung 113: Diamond-Plot des (R)-Purinderivates L-98

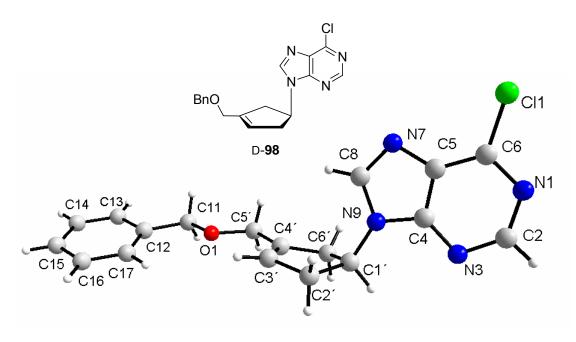


Abbildung 114: Diamond-Plot des (S)-Purinderivates D-98

Zusammenfassend beschreibt dieses Kapitel, eine Methode zur effektiven Trennung der racemischen Cyclopentenole (±)-69. Dieses chemoenzymatische Verfahren ermöglicht somit den Zugang zu den getrennten spiegelbildlichen Cyclopentenolen 69. Durch eine einfache Mitsunobu-Inversion können die Alkohole 69 in sehr hohen Ausbeuten ineinander überführt werden, damit kann nur das "gewünschte" Enantiomer in einer 70%igen Ausbeute ausgehend vom racemischen Gemisch erhalten werden. Dieses ist nur möglich, da die Alkohole nur über ein Stereozentrum verfügen. Damit ist dieses Verfahren bis jetzt beispiellos für die Generierung von stereoeinheitlichen Bausteinen für die Synthese von carbocyclischen Nucleosiden. Denn die Verwendung des (*R*)-konfigurierten Alkohols (*R*)-69 bei der Kupplung von Nucleobasen unter Mitsunobu-Bedingungen liefert die D-3′,4′-Cyclopentenylnucleoside. Im Gegensatz dazu liefert der (*S*)-konfigurierte Alkohol (*S*)-69 die L-3′,4′-Cyclopentenylnucleoside. Durch dieses sehr effiziente Verfahren können somit gezielt die D- und oder L-Nucleosidanaloga dargestellt werden. Die Synthese dieser D- und L- Nucleosidanaloga wird in Kapitel 4.6 (*S*. 106) beschrieben.

4.5.9 Übertragung des chemoenzymatischen Verfahrens

Nach der erfolgreichen Racematspaltung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols 69 wurde erprobt, ob das chemoenzymatische Verfahren auf die Trennung der racemischen 3',4'-Cyclopentenylnucleoside übertragbar ist. Damit wäre ein Weg geschaffen der es erlaubt, die racemischen Nucleoside zu trennen und diese getrennt auf ihre antivirale Aktivität zu testen. Bei einer biologischen Aktivität eines der Enantiomere könnte dann nach dem obigen Verfahren nur das gewünschte Enantiomer im Multigrammmaßstab synthetisiert werden.

Abbildung 115: Retrosyntheseschema für die Racematspaltung der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Zunächst wurde eine HPLC-Methode gesucht, in der die Enantiomere getrennt wurden. Dafür wurde das acetylblockierte Cyclopentenylthymin (±)-180 aus dem benzylgeschützten Nucleosid (±)-88 als Racemat mit Zink(II)-chlorid in 82% Ausbeute dargestellt.

BnO
$$ZnCl_2$$
 AcO $Ac_2O/AcOH$ 82% $(\pm)-180$

Abbildung 116: Synthese des acetylblockierten 3´,4´-Cyclopentenylthymins (±)-180

Die analytische Trennung der Enantiomere des acetylblockierten Thyminderivates (±)-180 mittels HPLC wurde mit zahlreichen Methoden erprobt. Auf der Suche nach einer geeigneten Methode wurden die Flussrate sowie das Verhältnis des Eluentengemisches variiert. Jedoch konnten die Enantiomere nicht basisliniengetrennt werden, die beste Antrennung gelang mit einem isokratischen Eluenten aus n-Hexan und 2-Propanol im Verhältnis 9:1 (v/v). Die Detektion der racemischen Ester (±)-180 erfolgte bei der maximalen UV-Absorption von 210 und 270 nm. In Abbildung 117 ist das Chromatogramm des racemischen Gemisches gezeigt. Die Retentionszeiten der spiegelbildlichen Acetate (±)-180 liegen bei t = 89 min und t = 97 min.

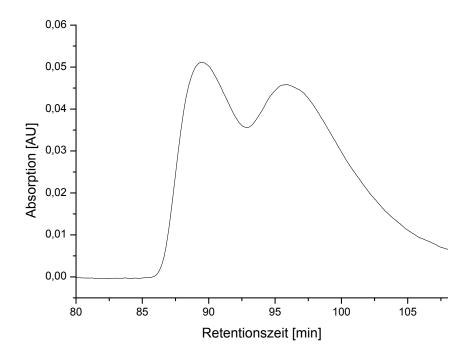


Abbildung 117: HPL-Chromatogramm der acetylblockierten 3´,4´-Cyclopentenylthymine (±)-180

Diese Antrennung sollte ausreichen, um Aussagen über eine stark bevorzugte kinetische Veresterung eines der Enantiomere zu treffen. Für diese Untersuchung wurde das racemische 3´,4´-Cyclopentenylthymin (±)-88 mit Triethylamin, Vinylacetat und Pankreatin in Tetrahydrofuran gerührt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung zeigte nach zwei Stunden die Acetylierung des Nucleosids. Es wurde ein Teil aus der Suspension entnommen und durch Filtration über Celite® vom Enzymgemisch befreit. Durch einen analytischen HPLC-Lauf unter den obigen Bedingungen wurde untersucht, ob es zur bevorzugten Acetylierung eines der Enantiomere kam.

HO

(±)-88

Pankreatin,

Pankreatin,

THF

OAc

$$Et_3N$$
, Vinylacetat

THF

L-180

D-180

1

1

Abbildung 118: Versuch der chemoenzymatischen Racematspaltung auf Nucleosidebene

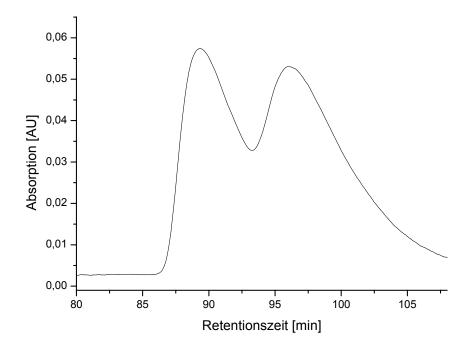


Abbildung 119: HPL-Chromatogramm der chemoenzymatisch acetylierten 3´,4´-Cyclopentenylthymine (±)-**180**

Aus dem HPL-Chromatgramm in Abbildung 119 (S. 101) ist jedoch ersichtlich, dass keines der Enantiomere des 3′,4′-Cyclopentenylthymins bevorzugt acetyliert wurde. Vor diesem Hintergrund wurde darauf verzichtet, den Umsatz der Reaktion zu ermitteln und der Gedanke der kinetischen Racematspaltung auf Nucleosidebene wurde damit nicht weiter verfolgt.

In Kapitel 4.4.1 (S. 59) ist die Transformation des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69 zum racemischen Allylalkohol (±)-138, das ein Vorläufermolekül für die 4′,6′-Cyclopentenylnucleoside darstellt, beschrieben. Dieser racemische Alkohol (±)-138 wurde dem obigen chemoenzymatischen Verfahren unterworfen. Für die Trennung der Enantiomere wurde zunächst der racemische Allylalkohol (±)-138 mit Essigsäureanhydrid verestert. Diese Acetylierung lieferte das racemische Acetat (±)-181 nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 67%.

Abbildung 120: Acetylierung des racemischen Allylalkohols (±)-138

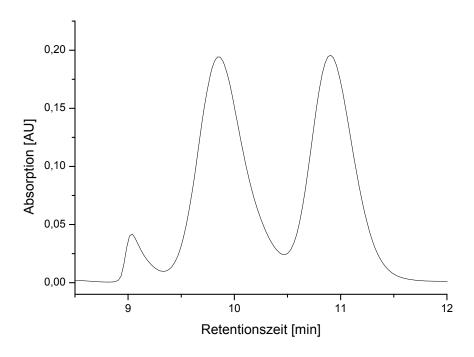


Abbildung 121: HPL-Chromatogramm des racemischen Acetats (±)-181

Dabei wurde festgestellt, dass der acetylierte Allylalkohol (±)-**181** bei Raumtemperatur nicht sehr stabil ist. Die erfolgreiche Trennung der spiegelbildlichen Acetate (±)-**181** wurde durch einen analytischen HPLC-Lauf mit einem Eluenten aus *n*-Hexan und 2-Propanol (97:3, v/v) erreicht. Das Chromatogramm (Abbildung 121) zeigt jedoch neben dem Acetat die bereits beschriebenen Zersetzungsprodukte.

Der racemische Alkohol (±)-138 wurde dem chemoenzymatischen Verfahren unterworfen. Dabei wurden ein Äquivalent an Pankreatin und jeweils zwei Äquivalente an Triethylamin und Vinylacetat verwendet. Der Umsatz der in THF durchgeführten Reaktion wurde aus den ¹H-NMR-Spektren des Rohproduktes zu verschieden Zeiten bestimmt.

Abbildung 122: Chemoenzymatische Acetylierung des racemischen Allylalkohols (±)-138

Aus dem Chromatogramm (Abbildung 123) wird eindeutig ersichtlich, dass bevorzugt nur einer der optisch-aktiven Alkohole 138 acetyliert wurde. Das Acetylierungsprodukt (-)-181 konnte auch nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung, nicht vollständig von den Zersetzungsprodukten getrennt werden. Diese Verunreinigungen erschwerten die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Acetats (-)-138, da die beiden Signale nicht basisliniengetrennt werden konnten.

Tabelle 16: Umsatz (c) und Enantiomerenüberschuss (ee%) der chemoenzymatischen Acetylierung des Allylalkohols (±)-138

| Zeit [h] | c [%] | ee% (-)- 181 |
|----------|-------|---------------------|
| 18 | 7 | >90 |
| 41 | 13 | >90 |
| 216 | 34 | >90 |

Jedoch konnte durch Integration der Enantiomerenüberschuss auf über 90% bestimmt werden. Der Umsatz des chemoenzymatischen Verfahrens ist mit dem zuvor acetylierten Cyclopentenol (±)-**69** unter identischen Bedingungen vergleichbar.

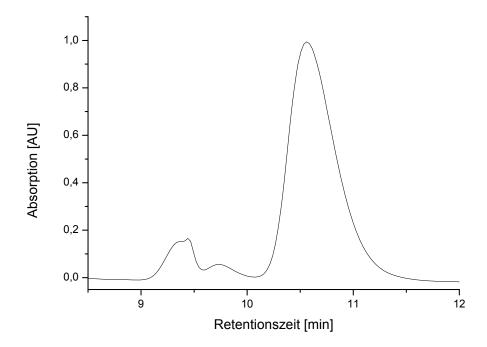


Abbildung 123: HPL-Chromatogramm des Acetats (-)-181 aus dem chemoenzymatischen Verfahren

Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des zurückbleibenden Allylalkohols (+)-138 sollte zunächst eine geeignete HPLC-Methode zur Trennung des Racemats (±)-138 gefunden werden.

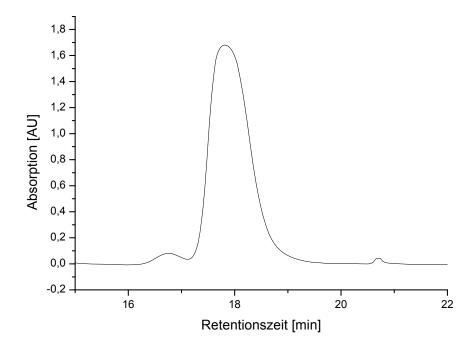


Abbildung 124: HPL-Chromatogramm des racemischen Allylalkohols (±)-138

Unter Variation des Lösungsmittelgemisches aus *n*-Hexan und 2-Propanol sowie der Flussrate konnte jedoch noch nicht einmal eine Antrennung der spiegelbildlichen Allylalkohole (±)-**138** erreicht werden, da diese bei allen verwendeten Methoden eine identische Retentionszeit aufwiesen (Abbildung 124, S. 104).

Hiermit konnte gezeigt werden, dass die kinetische Racematspaltung des racemischen Alkohols (±)-138 unter Verwendung von Pankreatin erfolgreich war. Jedoch konnte der Enantiomerenüberschuss des bevorzugt umgesetzten Acetats (-)-**181** nicht eindeutig bestimmt werden. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der dabei erhaltenen Allylalkohole sollten in zukünftigen Arbeiten angestrebt werden. Für die lineare Synthese der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside wurde in Kapitel 4.3 (S. 54) die erfolgreiche Transformation des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69 in das racemische Cyclopentenylamin (±)-128 beschrieben. Nach dem stereoselektiven Erhalt der (R)- und (S)-Cyclopentenole (R)-/(S)-69 sollte damit auch der stereoselektive Zugang zu den (R)- und (S)-Cyclopentenylaminen (R)-/(S)-128 möglich sein. Damit würde nach Umsetzung des (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3enols (S)-69 mit Methansulfonsäurechlorid das (S)-Mesylat (S)-131 entstehen. In der nucleophilen Substitution mit Natriumazid würde unter Inversion der Konfiguration das (R)-3-Benzyloxymethylcyclopentenylamin (R)-128 erhalten werden (Abbildung 125). Unter Verwendung des spiegelbildlichen Cyclopentenols (R)-69 könnte somit das (S)-konfigurierte Amin (S)-128 gewonnen werden. Diese Cyclopentenylamine **128** können somit als ideale Vorläufermoleküle, wie unter racemischen Bedingungen auf Seite 56 gezeigt werden konnte, für die D- und L-3',4'-Cyclopentenylnucleoside in einem linearen Syntheseweg dienen.

Abbildung 125: Retrosyntheseschema des stereoeinheitlichen Cyclopentenylamins (R)-128

4.6 Synthese der D- und L-konfigurierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Zuvor wurde die synthetische Nutzung des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-**69** beschrieben. Die hocheffiziente kinetische Racematspaltung mittels Pankreatin ermöglicht nun die gezielte Darstellung der enantiomerenreinen 3′,4′-Cyclopentenylnucleoside. Durch dieses Verfahren können sowohl die D- als auch die L-konfigurierten Nucleosidanaloga synthetisiert werden. Die Kupplung der Nucleobase an das carbocyclische Grundgerüst unter Mitsunobu-Bedingungen verläuft unter Inversion der Konfiguration. Dies zeigt Abbildung 126, wobei der (*R*)-Alkohol (*R*)-69 die D-3′,4′-Cyclopentenylnucleoside und der (*S*)-Alkohol (*S*)-69 die L-3′,4′-Cyclopentenylnucleoside liefert.

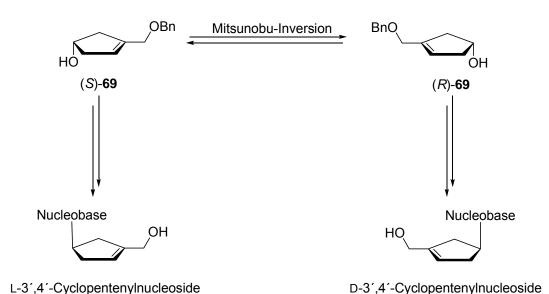


Abbildung 126: Zugang zu den D- und L-3´,4´-Cyclopentenylnucleosiden

Die optimierten Reaktionsbedingungen für die Darstellung der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside wurde anhand der racemischen Verbindungen bereits in Kapitel 4.1.6 (S. 32) und 4.1.7 (S. 36) beschrieben. (R)-3-Benzyloxymethyl-cyclopent-3-enol (R)-69 konnte für die Synthese der Thymin-, Uracil-, Cytosin-, Adenin- und Guaninvertreter der D-konfigurierten 3',4'-Cyclopentenylnucleoside verwendet werden. Das (R)-konfigurierte Cyclopentenol (R)-69 lieferte nach Einführung des N3-benzoylgeschützten Uracils 87 und Thymins 86 unter Mitsunobu-Bedingungen die D-Nucleoside in guten Ausbeuten. Das benzylgeschützte Uracilderivat D-89 wurde in einer zweistufigen Synthese in das Cytosinderivat D-96 in einer Ausbeute von 94% überführt. Unter Verwendung von Zinkchlorid und einem Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid konnten die freien Pyrimidinnucleoside in sehr guten Gesamtausbeuten gewonnen werden. Nach Substitution des Chlors und Deblockierung der Benzylgruppe konnten die Purin-Vertreter 3',4'-Cyclopentenylnucleoside mit D-Konfiguration in guten Ausbeuten erfolgreich dargestellt werden. Die Abbildung 127 zeigt die erstmalige Darstellung der stereoeinheitlichen D-3´,4´-Cyclopentenyl-nucleoside, nur das Thymidinderivat D-**73** wurde bereits von Béres *et al.* beschrieben.^{100,101}

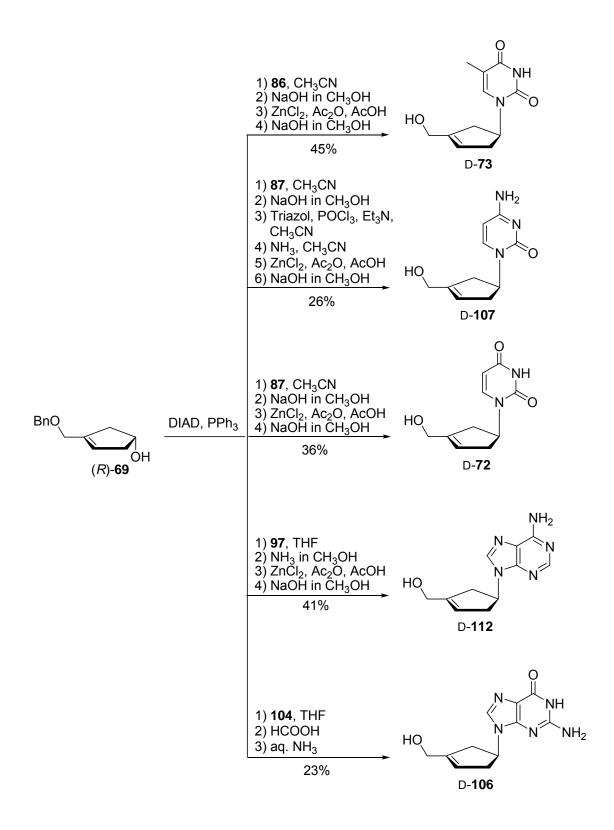


Abbildung 127: Synthese der D-konfigurierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Hingegen lieferte die Verwendung des spiegelbildlichen (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (*S*)-**69** die L-konfigurierten Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin und Guanin-Nucleosidanaloga (Abbildung 128). Somit konnte erstmalig die Synthese der 3′,4′-Cyclopentenylnucleoside mit einer L-Konfiguration beschrieben werden.

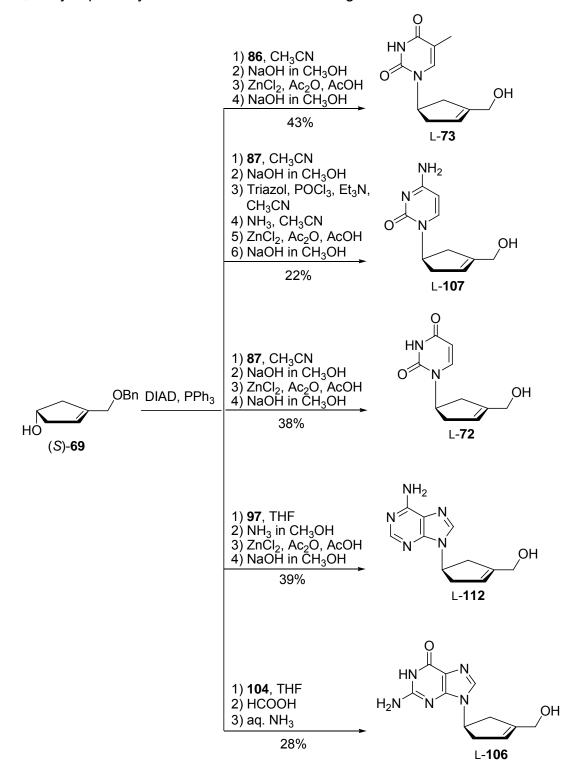


Abbildung 128: Synthese der L-konfigurierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Des Weiteren wurde der Enantiomerenüberschuss der Nucleoside überprüft. Dazu wurde die analytische Trennung der Enantiomere der benzylgeschützten sowie der freien 3',4'-Cyclopentenylpyrimidine als Racemate erprobt. Die Separation der racemischen entschützten Nucleoside war auch nach Verwendung von isokratischen und Gradientmethoden mit *n*-Hexan und 2-Propanol an der chiralen festen Phase nicht erfolgreich. Die hohe Polarität dieser Verbindungen führt zur Verbreiterung der Signalpeaks, deshalb konnte die Trennung der Enantiomere nicht erreicht werden. Hingegen lieferte das racemische, benzylgeschützte Thyminderivat (±)-88 nach zahlreichen Versuchen eine Antrennung der Enantiomere. Die Detektion erfolgte bei der maximalen UV-Absorption von 210 nm und 270 nm. In Abbildung 129 ist das Chromatogramm des Racemats (±)-89 gezeigt. Die beste Antrennung gelang mit einem isokratischen Eluenten aus *n*-Hexan und 2-Propanol im Verhältnis 7:3 (v/v).

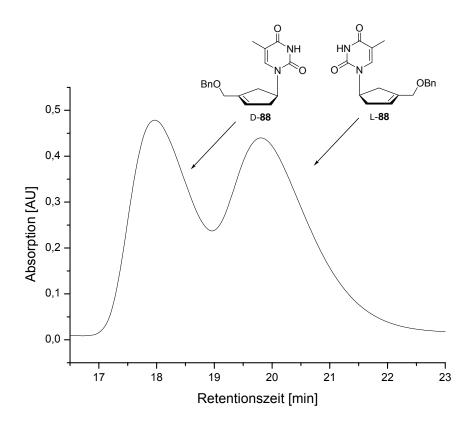


Abbildung 129: HPLC-Lauf des racemischen, benzylgeschützten 3´,4´-Cyclopentenylthymins (±)-88

Nach Vergleich mit den Retentionszeiten der stereoeinheitlichen Enantiomere der Thyminderivate D-88 und L-88 (siehe Abbildung 130 und Abbildung 131) konnte das schneller eluierende Nucleosid dem (S)-Enantiomer D-88 und das langsamer eluierende Nucleosid dem (R)-Enantiomer L-88 zugeordnet werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der stereoeinheitlichen Thymidinderivate war aus

den HPL-Chromatogrammen nicht möglich, da die Enantiomere nicht basisliniengetrennt werden konnten. Jedoch zeigen die HPL-Chromatogramme, dass die optische Reinheit während der Nucleosidsynthese nicht abnimmt.

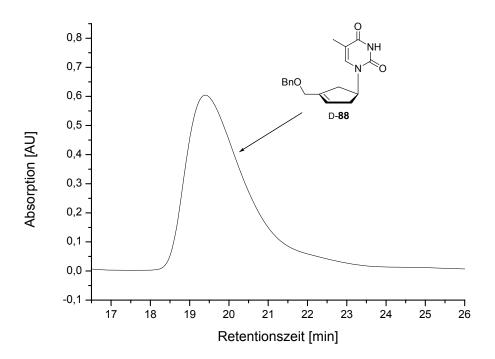


Abbildung 130: HPL-Chromatogramm des benzylgeschützten D-3',4'-Cyclopentenylthymins D-88

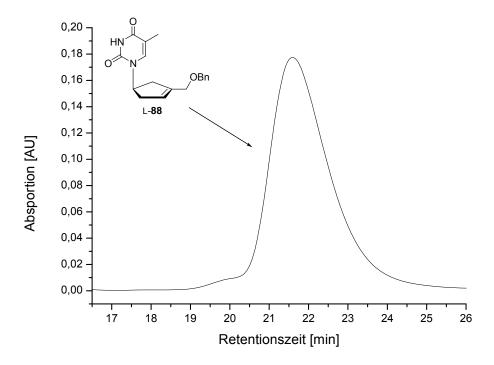


Abbildung 131: HPL-Chromatogramm des benzylgeschützten L-3´,4´-Cyclopentenylthymins L-88

Nach der Trennung der racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enole (±)-69 und Inversion der Hydroxygruppe, kann gezielt einer der gewünschten Alkohole in einer Gesamtausbeute von 70% mit einem Enantiomerenüberschuss von größer als 96% erhalten werden. Dadurch wurde ein stereoselektiver Synthesezugang zu den D-konfigurierten und L-konfigurierten 3′,4′-Cyclopentenylnucleosiden geschaffen. Der Vergleich mit einer klassischen, kinetischen Racematspaltung zeigt, dass dieses Verfahren der klassischen Variante hinsichtlich der Ausbeute überlegen ist. Da die klassische Racematspaltung eine maximale Ausbeute von 50% liefert. Deshalb ist dieses Verfahren eher mit einer dynamisch kinetischen Racematspaltung (dynamic kinetic resolution, DKR) vergleichbar, wobei hierbei ein Syntheseweg geschaffen wurde, der es erlaubt, gezielt einen der beiden Alkohole zu erhalten. Hingegen unterliegt bei einer DKR das noch nicht umgesetzte Startmaterial einer Racemisierung und somit ergibt sich theoretisch eine quantitative Ausbeute eines Enantiomers. Hierbei muss die Geschwindigkeitskonstante der Racemisierung jedoch größer sein als die kinetische Umsetzung des einen Enantiomers.

4.7 Funktionalisierung der Doppelbindung des Cyclopentenylgerüstes der D-Nucleosidanaloga

Der enantioselektive Zugang zu den 3´,4´-Cyclopentenylnucleosiden ermöglicht, nach Funktionalisierung der Doppelbindung des carbocyclischen Grundgerüstes, die Darstellung bislang unbekannter und stereoeinheitlicher Nucleosidanaloga. Einige bereits erprobte Modifikationen an den racemischen Nucleosidanaloga wurden unter Verwendung des D-3´,4´-Cyclopentenylthymins D-88 wiederholt.

Die cis-Dihydroxylierung der Doppelbindung benzylblockierten des D-**88** verlief *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid 3',4'-Cyclopentenylthymins mit Kaliumosmat wie bereits zuvor beschrieben (Kapitel 4.2.1, S. 47). Die elektrophile Addition and das D-3´,4´-Cyclopentenylthymin D-88 lieferte das gewünschte cis-Diol D-113 in 62 % Ausbeute. Die Debenzylierung wurde unter hydrogenolytischen Bedingungen in einer Ausbeute von 86% erreicht (Abbildung 132, S. 112). Die Untersuchungen dieser Verbindungen hinsichtlich ihrer antiviralen Aktivität werden in Kapitel 4.9 (S. 123) beschrieben.

Abbildung 132: Synthese des D-carba-2'-Desoxy-4'-hydroxythymidin D-116

Im Jahre 1988 beschrieb Béres *et al.* erstmals die stereoselektive Synthese von 2′,3′-Didesoxythymidin (*carba*-ddT) D-**182** über 22 Stufen in einer Gesamtausbeute von 3%. ¹⁰¹ In dieser Arbeit wurde die Synthese des carbocyclischen 2′,3′-Didesoxythymidins D-**182** durch Hydrogenolyse unter Palladiumkatalyse durchgeführt. Dabei kam es einerseits zur Debenzylierung und andererseits zur Hydrierung des allylischen Systems. Die Hydrierung lieferte zwei Diastereomere, die durch eine Addition von der Unter- und Oberseite erzeugt wurden. Das Verhältnis der Diastereomere konnte NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt auf 3:1 (D-**182**:*iso*-D-**182**) bestimmt werden. Die chromatographische Trennung der Diastereomere gelang jedoch nicht. Das Diastereomerengemisch konnte in 95% Ausbeute erhalten werden.

Abbildung 133: Hydrierung zu den carbocyclischen 2',3'-Didesoxythymidinen D-182 und iso-D-182

Für die enantiomereneinheitliche Darstellung des carbobicyclischen Thyminderivates D-123 wurde hingegen das (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-69 verwendet. In Kapittel 4.2.2 (S. 49) wurde bereits anhand der racemischen Verbindung gezeigt, dass die Cyclopropylgruppe *trans* zur Hydroxygruppe eingeführt wurde. Die Cyclopropanierung des Cyclopentenols (*S*)-69 nach Furukawa lieferte

das *trans*-Produkt **119** in 60% Ausbeute. Die Inversion der Hydroxygruppe unter Mitsunobu-Bedingungen führte zum gewünschten *cis*-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol **120** in 89% Ausbeute.

Abbildung 134: Synthese des cis-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanols 120

Die Einführung des N3-Benzoylthymins 86 gelang unter Mitsunobu-Bedingungen in Acetonitril und lieferte das gewünschte N1-Alkylierungsprodukt in 54% Ausbeute. Das N1-/O²-Alkylierungsverhältnis des Thyminderivats D-**121** betrug in etwa 3:1 und wurde aus dem Rohprodukt NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Debenzylierung D-121 Palladiumkatalyse. von verlief in Ameisensäure unter Nach chromatographischer Reinigung konnte carba-2'-Desoxy-3',4'-methanothymidin D-123 in 43% erhalten werden.

Abbildung 135: Synthese des carba-3',4'-Methanothymidins D-123

4.8 Stereoselektiver Zugang zu den carbocyclischen 2´-Desoxynucleosiden

Eine weitere mögliche Funktionalisierung besteht in der Einführung einer Hydroxygruppe an die 3'-Position der Nucleoside. Einige dieser carbocyclischen 2'-Desoxynucleoside zeigen hohe antivirale Aktivität. So ist D-carba-2'-Desoxyguanosin (carba-dG) 22 gegen HBV aktiv und das D-carba-2'-Desoxythymidin (D-carba-dT) D-50 zeigt antivirale Wirkung gegen HIV-1, HIV-2, HSV-1, HSV-2 und VV. 101,172,173 Durch die elektrophile Addition eines Hydroborierungsreagenzes und anschließender oxidativer Aufarbeitung sollte aus den Cyclopentenylnucleosiden das gewünschte anti-Markownikoff-Produkt entstehen.

Nucleobase
$$BnO$$
 OH BnO OH BnO OH

Abbildung 136: Retrosyntheseschema der carbocyclischen 2'-Desoxynucleoside

Diese *syn*-Addition sollte durch die Wahl eines sterisch anspruchsvollen Hydroborierungsreagenzes von der Unterseite des Moleküls bevorzugt ablaufen, da die Oberseite durch die Nucleobase schwerer zugänglich ist (Abbildung 137). Die darauf folgende Deblockierung der Benzylschutzgruppe sollte hydrogenolytisch ablaufen.

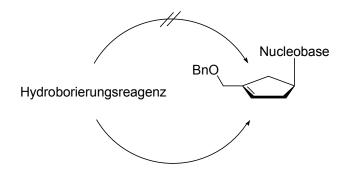


Abbildung 137: Bevorzugte Hydroborierung von der Unterseite des Nucleosids

Diese Hydroborierung wurde anhand des D-konfigurierten 3',4'-Cyclopentenylthymins D-88 erprobt. Dazu wurde 9-BBN als Hydroborierungsreagenz verwendet. Die Verwendung von drei Äquivalenten 9-BBN führte nach 24 Stunden zu keinem Umsatz des Eduktes. Nach Erhitzen der Reaktionslösung auf 50 °C konnte nach drei weiteren Tagen und anschließender oxidativer Aufarbeitung nicht das gewünschte Produkt mittels Dünnschichtchromatographie detektiert werden.

Abbildung 138: Versuch der Hydroborierung von D-88 mit 9-BBN

9-BBN wurde gegen ein sterisch weniger anspruchsvolles Hydroborierungreagenz ausgetauscht. Hierzu wurde **Dis**iamyl**b**oran (DSB) **184**, das aus 2-Methylbut-2-en und dem Boran-Dimethylsulfid-Addukt *in situ* erzeugt wurde, verwendet. Die Umsetzung des Disiamylborans mit dem benzylgeschützten 3′,4′-Cyclopentenylthymin D-**88** lieferte nach 24 Stunden jedoch kein Produkt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf 50 °C nach 3 Tagen konnte neben Zersetzungsprodukten auch das gewünschte Produkt mittels Dünnschichtchromatographie detektiert werden. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung wurde benzylblockiertes D-*carba*-dT D-**183** in einer Ausbeute von 12% isoliert. Die Debenzylierung unter hydrogenolytischen Bedingungen lieferte das D-*carba*-dT D-**50** in einer Ausbeute von 80%.

Abbildung 139: Synthese des D-carba-dTs D-50

Da die Hydroborierung eine unbefriedigende Ausbeute lieferte, sollte ein alternativer Synthesezugang zu den 2'-Desoxynucleosidanaloga geschaffen werden. Aus diesem Grund wurde nach einem Syntheseweg gesucht, der es ermöglicht, ein Vorläufermolekül für 2'-Desoxynucleosidanaloga ausgehend vom (*S*)-3-Benzyloxycyclopent-3-enol (*S*)-69 zu schaffen.

Abbildung 140: Retrosyntheseschema der D-2´-Desoxynucleoside ausgehend vom (S)-Cyclopentenol (S)-69

Die Einführung einer Hydroxygruppe an die Doppelbindungsposition sollte mit Hilfe einer Hydroborierung hinsichtlich der Regioselektivität untersucht werden. Zuvor sollte die freie Hydroxygruppe des Cyclopentenols (S)-69 mit einer geeigneten Schutzgruppe blockiert werden. Nach Einführung dieser Schutzgruppe sollte die Trajektorie von der Oberseite des Cyclopentenols schlechter zugänglich sein und damit die Addition des Boranreagenzes bevorzugt von der Unterseite stattfinden.

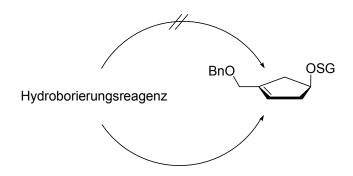


Abbildung 141: Bevorzugte Hydroborierung von der Unterseite des Cyclopentenolderivates

Nach dem chemoenzymatischen Verfahren wird der (*R*)-konfigurierte Alkohol **69** als Acetyl-geschütztes Derivat (*R*)-**69** gewonnen. Damit sind die Trennung der spiegelbildlichen Cyclopentenole sowie die Blockierung der freien Hydroxyfunktion in einem Schritt durchführbar. Das (*R*)-Acetat (*R*)-**177** würde somit als Ausgangsubstanz für die L-konfigurierten 2´-Desoxynucleoside fungieren.

Abbildung 142: Zugang zu den carbocyclischen L-2´-Desoxynucleosiden

Zuerst sollte jedoch der Zugang zu den D-konfigurierten Nucleosiden erprobt werden. Das (*S*)-Enantiomer des Cyclopentenols (*S*)-**69** wurde mit Essigsäureanhydrid unter Verwendung von DMAP quantitativ zum Acetat (*S*)-**177** verestert. Die Acetylgruppe sollte zu einer sterischen Abschirmung der Oberseite des Cyclopentengerüstes führen. Durch die gezielte Hydroborierung von der Unterseite würden zwei weitere einheitliche Stereozentren geschaffen werden. Die Addition von 9-BBN an die Doppelbindung des Acetats (*S*)-**177** wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Jedoch erst nach drei Tagen bei Raumtemperatur war der Großteil des Edukts verbraucht. Die Hydrolyse des Alkylborans konnte hingegen nicht unter basischen Bedingungen stattfinden, da es dabei zur gleichzeitigen Spaltung des Esters kommen würde. Aus diesem Grund wurde die Hydrolyse unter Verwendung von Oxone[®] (2 KHSO₅*KHSO₄*K₂SO₄) durchgeführt. Die Reaktionsverfolgung zeigte, dass die oxidative Spaltung des Alkylborans unter sauren Bedingungen mit der konkurriert. Nach säulenchromatographischer Abspaltung der Acetatgruppe Reinigung konnte das gewünschte Produkt (-)-185 in einer Ausbeute von 23% erhalten werden. Die Bildung des Diastereomers, das Produkt der Addition von der Oberseite, konnte nicht beobachtet werden. Die Benzylblockierung des Alkohols sollte favorisiert werden, da die Hydroxymethylgruppe in (-)-185 ebenfalls als blockiert ist. Am Ende der Synthese würden Benzylschutzgruppen in einem Schritt entfernt werden. Die darauf folgende Benzylblockierung der generierten Hydroxyfunktion wurde nach Deprotonierung mit Natriumhydrid unter Verwendung von Benzylbromid und katalytischen Mengen an Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) durchgeführt. Doch auch diese Bedingungen begünstigten die Esterspaltung der Acetatgruppe, dadurch konnte das blockierte Cyclopentanolderivat (+)-186 in nur 19% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 143).

Abbildung 143: Synthese des Cyclopentanolderivates (+)-186

Die Labilität der Acetylgruppe war für die unbefriedigenden Ausbeuten der Hydroborierung und der Benzylschützung verantwortlich. Die Verwendung der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe sollte zur Blockierung der freien Hydroxygruppe erprobt werden. Nach Blockierung des Cyclopentenols (*S*)-**69** mit TBDMS-Chlorid in *N,N*-Dimethylformamid konnte das blockierte Cyclopentenolderivat (*S*)-**187** in 84% Ausbeute erhalten werden.

Abbildung 144: TBDMS-Blockierung des (S)-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (S)-187

Die anschließende Hydroborierung mit 9-BBN verlief trotz Verwendung von drei Äquivalenten an Hydroborierungsreagenz sehr langsam. Nach vier Tagen Rühren bei Raumtemperatur konnte keine Umsetzung des Olefins (S)-187 detektiert werden. Daraufhin wurde die Reaktionslösung auf 50 °C für zwölf Stunden erhitzt. Nach oxidativer Aufarbeitung konnte das Hydroborierungsprodukt (+)-188 nach vier Tagen in einer Ausbeute von 14% erhalten werden. Die sterisch anspruchsvolle TBDMS-Gruppe sollte die Addition auch von nicht so voluminösen Hydroborierungsreagenzien von der Unterseite begünstigen. Bei Verwendung des zuvor frisch dargestellten Disiamylborans 184 konnte hingegen das gewünschte Cyclopentenolderivat nach zwei Tagen in einer Ausbeute von 74% isoliert werden. Daneben konnte in Mindermengen ein weiteres Hydroborierungsprodukt in 7%iger Ausbeute erhalten werden. Nach Untersuchung mittels NOE-Spektroskopie konnte die Struktur dem diastereomeren Cyclopentanol 189, das durch einen Oberseitenangriff entsteht, zugeordnet werden.

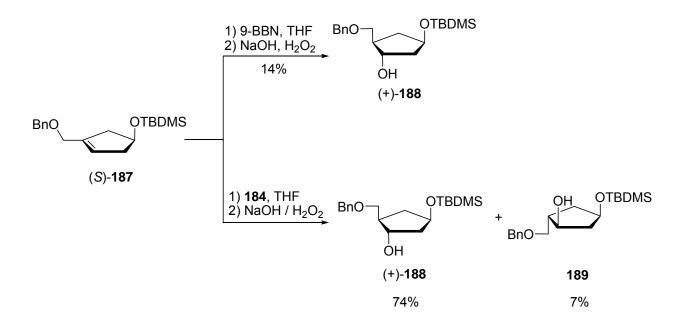


Abbildung 145: Synthese des Cyclopentanolderivates (+)-188

S. Jessel beschrieb ausgehend vom Cyclopentenol (-)-43 die Darstellung der L-konfigurierten 2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydronucleoside. Nach Mesylierung der freien Hydroxyfunktion, Hydroborierung der Doppelbindung und gezielter Eliminierung konnte das Olefin 190 erhalten werden. Nach Invertierung der Hydroxygruppe des Allylalkohols 190, konnte dieser für die konvergente Synthese der L-konfigurierten 2´,3´-Cyclopentenylnucleoside erfolgreich eingesetzt werden (Abbildung 146). 174 Das hier dargestellte TBDMS-blockierte Cyclopentanolderivat (+)-188, sollte nach dem eben erwähnten Syntheseprotokoll, Mesylierung, Eliminierung und Inversion, ebenfalls den Zugang zu den carbocyclischen 2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydronucleosiden mit D-Konfiguration ermöglichen. Somit wäre auch die Synthese zu den Vertretern dieser Substanzklasse, denen auch Carbovir 31 und Abacavir 6 angehören, ausgehend vom (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (S)-69 erreichbar (Abbildung 147, S. 120).

Abbildung 146: Synthese der L-carba-2´,3´-Didesoxy-2´,3´-didehydronucleoside nach S. Jessel¹⁷⁴

Die erhaltene Hydroxygruppe des Hauptproduktes (+)-188 wurde unter Verwendung von Benzylbromid in den Benzylether (+)-194 mit 91% überführt. Die anschließende Spaltung des Silylethers wurde durch TBAF in Tetrahydrofuran eingeleitet. Nach chromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt (+)-47 in 95%iger Ausbeute erhalten werden (Abbildung 147, S. 120).

Abbildung 147: Synthese des dibenzylierten Cyclopentanols (+)-47

Das erfolgreich dargestellte Cyclopentanolderivat (+)-47 eignet sich als Vorläufermolekül für die direkte Kupplung der D-konfigurierten α -2′-Desoxynucleosidanaloga unter Mitsunobu-Bedingungen. O. R. Ludek zeigte die Darstellung des anti-HIV-aktiven D-*carba*- α -dT 195 ausgehend vom Cyclopentanolderivat (+)-47. 6767,175

Abbildung 148: Synthese von carba-α-dT nach O. R. Ludek^{67,175}

Für die Synthese der D- β -Nucleoside muss die mit der Nucleobase zu substituierende Hydroxyfunktion zuvor invertiert werden. Hierzu konnte (+)-47, über eine Mitsunobu-Inversion unter Standardbedingungen, in den diastereomeren Alkohol (+)-48 überführt werden.

Abbildung 149: Mitsunobu-Inversion der Hydroxyfunktion des (+)-47

Das dargestellte Cyclopentanolderivat (+)-**48** wurde für die Synthese des antiviralaktiven D-*carba*-dTs D-**50** eingesetzt. Dafür wurde unter Standardbedingungen nach O. R. Ludek *N*3-benzoyliertes Thymin **86** mit dem Alkohol (+)-**48** zusammengeführt. Das *N*1-/O²-Alkylierungsverhältnis wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ungefähr auf 4:1 bestimmt. Nach alkalischer Hydrolyse konnten die Benzylgruppen des Nucleosids D-**49** unter hydrogenolytischen Bedingungen abgespalten werden. Somit konnte in einer zwölfstufigen Syntheseroute D-*carba*-dT D-**50** in 12% Gesamtausbeute ausgehend vom Cyclopentadien erhalten werden.

Abbildung 150: Synthese von D-carba-dT D-50

Nach dem obigen chemoenzymatischen Verfahren ist die gezielte Darstellung eines Enantiomers der Cyclopentenole **69** möglich. Die Verwendung des (*R*)-konfigurierten Cyclopentenols (*R*)-**69** führt somit nach obigem Syntheseweg zu den L-konfigurierten 2´-Desoxynucleosidanaloga (Abbildung 151).

Abbildung 151: Neuer Syntheseweg der carbocyclischen L-2'-Desoxynucleoside

Das chemoenzymatische Verfahren eröffnet somit neben der Synthese der D- und L-konfigurierten 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside, auch den effektiven Zugang zu den D- und L-konfigurierten enantiomerenreinen 2´-Desoxynucleosiden (Abbildung 152, S. 122).

Das aus der kinetischen Racematspaltung erhaltene, (*S*)-konfigurierte Cyclopentenol (*S*)-**69** kann somit in der gezeigten fünfstufigen Reaktionssequenz in das bekannte Vorläufermolekül (+)-**48** für die carbocyclischen 2´-Desoxynucleoside in 45% Ausbeute überführt werden. Somit kann ausgehend von Cyclopentadien gezielt das 3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentanol (+)-**48** in einer zehnstufigen Synthese

in 20%iger Ausbeute erhalten werden. Die Syntheseroute von O. R. Ludek liefert das identische Produkt in einer fünfstufigen Synthese in 30% Gesamtausbeute. Doch dieser Syntheseweg beruht auf der Verwendung des enantiomerenreinen α-Pinens und für die Erzeugung der einheitlichen Stereozentren werden 2.1 Äquivalente dieses Monoterpens verwendet. Für die Synthese von geringen Mengen ist die kürzere Syntheseroute zu bevorzugen. Doch je größer der Reaktionsansatz, unter Verwendung der stereoselektiven Hydroborierung ist, desto geringer ist die Ausbeute des gewünschten 3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentanols (+)-48.67 Aus diesem Grund, sollte für größere Ansätze die hier beschriebene Syntheseroute unter Verwendung des chemoenzymatischen Verfahrens bevorzugt werden. Außerdem belaufen sich die Kosten für die Erzeugung der Stereozentren mittels Pankreatin auf ungefähr ein Viertel.

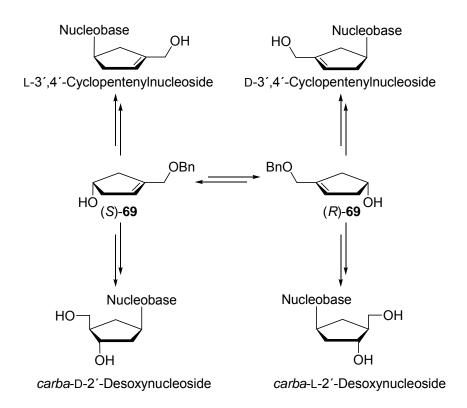


Abbildung 152: Universeller Einsatz der Cyclopentenole (S)-69 und (R)-69

4.9 Antivirale Eigenschaften der dargestellten Nucleosidanaloga

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Jan Balzarini und Prof. Dr. Johan Neyts vom Rega Institut in Leuven, Belgien, wurden die antiviralen Eigenschaften der in dieser Arbeit dargestellten Substanzen *in vitro* ermittelt. Die anti-HIV-Aktivitäten der racemischen Nucleosidanaloga wurden in Zellkulturen bestimmt. Als Testsysteme kamen dabei HIV-1- und HIV-2-infizierte humane T-Lymphocyten (CEM/0) ebenso zum Einsatz wie HIV-2-infizierte Thymidinkinase-defiziente Zellen (CEM/TK⁻). Doch keine der racemischen Substanzen zeigte eine antivirale Wirkung gegen das HI-Virus.

Die stereoeinheitlichen, carbocyclischen Nucleosidanaloga, die mit Hilfe des chemoenzymatischen Verfahrens gewonnen werden konnten, wurden gegen HIV-1, HIV-2, HSV-1, HSV-2, HCV, Vaccina Virus (VV), Vesicular Stomatitis Virus (VSV), Influenza-A-Virus H1N1, Influenza-A-Virus H3N2, Influenza B, Parainfluenza-3-Virus, Reovirus-1, Sindbisvirus, Coxsackie Virus B4, Punta Toro Virus (PTV), humanes Cytomegalievirus (HCMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Felines Coronavirus (FCoV) und Felines Herpes Virus (FHV) getestet. In den folgenden Tabellen sind nur die Nucleosidanaloga erwähnt die eine antivirale Wirkung gegen die oben genannten Viren aufwiesen.

Das L-konfigurierte 3′,4′-Cyclopentenylcytosin L-**107** und das funktionalisierte Cyclopropylnucleosid D-**123** zeigten eine geringe Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2. Hingegen zeigt das in dieser Arbeit dargestellte D-*carba*-dT D-**50** in CEM/0-Zellen eine signifikante antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2. Im Jahre 1990 beschrieb erstmalig Béres *et al.* die anti-HIV-Aktivität von D-**50**. Jedoch zeigten die Tests an MT-4-Zellen auch eine sehr hohe Cytotoxizität (IC₅₀: 0.07 μg/mL).^{100,101} Dagegen beobachtete O. R. Ludek eine Cytotoxizität die um den Faktor 100 unter der Aktivität lag.¹⁷⁵ Die Daten in Tabelle 17 (S. 124) bestätigten diese Ergebnisse.

Weitere Untersuchung hinsichtlich der Toxizität und der antiviralen Wirkung des D-carba-dTs D-50 wurden von C. Meier und S. Hughes, NCI Frederick, NIH, USA durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass das Triphosphat (D-carba-dTTP) keine Kreuzresistenz zu anderen bekannten Reversetranskriptase-Inhibitoren zeigte. Der Einbau des aktiven D-carba-dTTPs führt nicht wie gewöhnlich zu einem sofortigen Kettenabbruch, sondern zu einem "verzögerten-Kettenabbruch". Die Aufklärung dieses neuartigen Wirkmechanismuses könnte zukünftig zur Entwicklung einer neuen Generation von Virusstatika führen.

Tabelle 17: Antivirale-Aktivitäten gegen HIV-1 und HIV-2 aus humanen T-Lymphozyten

| Verbindung | EC ₅₀ [μM] ^{a)} | | | СС ₅₀ [µМ] ^{b)} |
|---|-------------------------------------|-----------------|---------|--|
| | CEN | CEM/0 CE | | CEM/0 |
| | HIV-1 | HIV-2 | HIV-2 | |
| L-3´,4´-Cyclopentenylcytosin L-107 | >50 | >50 | >50 | 203±28 |
| D-carba-3',4'-Methanothymidin D-123 | >50 | >50 | >50 | 228±32 |
| D-carba-dT D- 50 | 2.0±0.0 | 3.1±2.8 | >250 | 219±44 |
| Abacavir*½H ₂ SO ₄ 6 (Referenz) | 15±6.4 | 29±30 | 4.5±1.7 | >250 |
| AZT 1 (Referenz) | 0.030 ±0.0042 | 0.050 ±0.028 | >250 | >250 |
| d4T 4 (Referenz) | 0.75±0.11 | 1.8±1.5 | 63±48 | >250 |

^{50%}ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 50%igen Schutz von CEM-Zellen gegen die Cytopathogenie von HIV

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

Zudem zeige das carbocyclische Analoga D-50 des natürlichen 2´-Desoxythymidins eine sehr geringe, aber bisher unbekannte Aktivität gegenüber dem humanen Cytomegalievirus des AD-169- und des Davis-Stammes. Die Aktivität von D-50 bleibt jedoch deutlich hinter denen der Wirkstoffe GCV 13 und HPMPC 15. Die Zelltests zeigten zudem eine hohe Cytotoxizität (CC $_{50}$) gegenüber der embryonalen Lungenzellen, wobei die Morphologie der Zellen (MCC) fast keine Veränderungen aufwiesen (Tabelle 18, S. 125).

Das carbocyclische Thymidinderivat D-50 zeigt außerdem eine hohe antivirale Aktivität gegen die TK⁺- (OKA) und TK⁻-Stämme (O7-1) des VZ-Virus. Zwar wies D-carba-dT D-50 eine mehr als 60fach geringere Aktivität als BVdU 33 auf, jedoch ist es dreimal so potent wie der zugelassene Wirkstoff ACV 11 gegen den OKA-Stamm des VZ-Virus. Die zugelassenen Virusstatika ACV 11 und BVdU 33 zeigen eine sehr geringe Wirkung gegen den O7-1-Stamm, hingegen besitzt D-carba-dT D-50 eine hohe Aktivität gegen diesen Stamm des VZV. Allerdings ist die gemessene Cytotoxizität des 2´-Desoxynucleosidanalogons D-50 in der gleichen Größenordnung wie seine Aktivität. Die Zellmorphologie zeigt hingegen keine Veränderung. Das dihydroxylierte Thymidinderivat D-116 zeigt im Vergleich zu D-carba-dT D-50 eine

mehr als 20fach geringere Aktivität gegen das VZ-Virus (OKA-Stamm), jedoch ist auch dessen Cytotoxizität sehr gering (Tabelle 19).

Tabelle 18: Antivirale-Aktivitäten gegen das humane Cytomegalievirus aus humanen embryonalen Lungenzellen

| | EC ₅₀ | [μ M] ^{a)} | Cytotoxicity [µM] | |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|
| Verbindung | AD-169 | Davis | MCC ^{c)} | CC ₅₀ b) |
| | Stamm | Stamm | | |
| D-carba-dT D- 50 | 72.5 | 72.5 | > 100 | 0.51 |
| GCV 13 (Referenz) | 5.63 | 5.63 | > 80 | > 735 |
| HPMPC 15 (Referenz) | 0.69 | 0.77 | > 80 | > 160 |

^{a)} 50%ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 50%igen Schutz von humanen embryonalen Lungenzellen gegen die Cytopathogenie von HMCV

Tabelle 19: Antivirale-Aktivitäten gegen das Varizella-Zoster-Virus aus humanen embryonalen Lungenzellen

| | EC ₅₀ | EC ₅₀ [μΜ] ^{a)} | | Cytotoxizität [µM] | |
|--|------------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------|--|
| Verbindung | OKA | O7-1 | MCC ^{c)} | CC ₅₀ b) | |
| D-carba-dT D- 50 | 0.45 | 0.24 | >100 | 0.26 | |
| D- <i>carba</i> -2´-Desoxy-4´-hydroxythymidin D- 116 | 10.65 | >100 | >100 | >100 | |
| ACV 11 (Referenz) | 1.354 | 63.9 | >200 | 903 | |
| BVdU 33 (Referenz) | 0.0072 | 150.1 | >150 | 340 | |

^{a)} 50%ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 50%igen Schutz von humanen embryonalen Lungenzellen gegen die Cytopathogenie von VZV

^{50%}ige cytotoxische Konzentration oder notwendige Konzentration zur Reduktion der Überlebensfähigkeit von humanen embryonalen Lungenzellen um 50%

minimale cytotoxische Konzentration, die eine unter dem Mikroskop sichtbare Veränderung der Zellmorphologie bewirkt

^{50%}ige cytotoxische Konzentration oder notwendige Konzentration zur Reduktion der Überlebensfähigkeit von humanen embryonalen Lungenzellen um 50%

minimale cytotoxische Konzentration, die eine unter dem Mikroskop sichtbare Veränderung der Zellmorphologie bewirkt

Die D- und L-konfigurierten Cyclopentenylnucleoside L-**107**, D-**112** und L-**112** zeigen eine moderate Aktivität gegen das Hepatitis C Virus (Genotyp 1b) in humanen Hepatomazellen (kultivierte Lebertumor-Zellen). Das carbocyclische 2´-Desoxythymidin D-**50** zeigt einen EC₅₀-Wert von unter 0.4 μM gegen HCV. Die Cytotoxizität ist jedoch vergleichsweise hoch. In zukünftigen *in vitro* Tests soll das D-*carba*-dT D-**50** näher untersucht werden (Tabelle 20).

Tabelle 20: Antivirale-Aktivitäten gegen HCV (Genotype 1b) in humanen Hepatomazellen (Huh 5-2)

| Verbindung | EC ₅₀ [μM] ^{a)} | EC ₉₀ [µM] ^{b)} | CC ₅₀ [µM] ^{c)} |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| L-3´,4´-Cyclopentenylcytosin L-107 | 37.3 | >50 | >50 |
| D-3´,4´-Cyclopentenyladenin D-112 | 26.3 | _* | >50 |
| L-3´,4´-Cyclopentenyladenin L-112 | 35.9 | >50 | >50 |
| D-carba-dT 50 | <0.4 | * | 19.2 |

^{50%}ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 50%igen Schutz von humanen Hepatomazellen gegen die Cytopathogenie von HCV

noch nicht bestimmt

Die Feline Infektiöse Peritonitis wird durch ein Coronavirus ausgelöst, das in der Regel zum Tod der Katze führt. 177 Hingegen führt das Feline Herpes Virus meistens genannten Katzenschnupfen. Viruserkrankungen befallen zum SO Beide ausschließlich Katzen. D-3',4'-Cyclopentenyladenin D-112 und das D-carba-dT D-50 zeigen eine niedrige antivirale Aktivität gegen das FIPV und das FHV (Tabelle 21, S. 127). Zudem weisen die getesteten Nucleosidanaloga eine fast so hohe Cytotoxizität wie Wirkung auf. Verglichen mit den Referenzverbindungen, die pflanzlichen Lektine Hippeastrum Hybrid Agglutinin (HHA) und Urtica Dioica Agglutinin (UDA) und dem GCV 13, zeigen die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen eine geringe Wirkung gegen FIPV und FHV (Tabelle 21, S. 127).

^{90%}ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 90%igen Schutz von humanen Hepatomazellen gegen die Cytopathogenie von HCV

^{50%}ige cytotoxische Konzentration oder notwendige Konzentration zur Reduktion der Überlebensfähigkeit von humanen Hepatomazellen um 50%

Tabelle 21: Antivirale-Aktivitäten gegen Felines Infektiöses Peritonitis-Virus und Felines Herpes Virus

| Vorbindung | EC ₅₀ [| μ M] ^{a)} | CC ₅₀ [µM] ^{b)} |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Verbindung — | FIPV | FHV | |
| D-3´,4´-Cyclopentenyladenin D-112 | > 20 | >20 | 68.3 |
| D- <i>carba</i> -dT 50 | > 20 | >20 | 24.1 |
| HHA (Referenz) | 6.4 | 2.5 | >100 |
| UDA (Referenz) | 17.6 | 9.7 | >100 |
| GCV 13 (Referenz) | >100 | 0.9 | >100 |

^{50%}ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 50%igen Schutz der getesteten Zellen gegen die Cytopathogenie von FIPV und FHV

Das carbocyclische D-carba-2'-Desoxy-4'-hydroxythymidin D-116 zeigt eine hohe antivirale Aktivität gegen HSV-1 und eine moderate gegen HSV-2 (Tabelle 22, S. 128). Zudem zeigt das bislang unbekannte Nucleosidanalogon D-116 eine Aktivität gegen ACV 11 resistente HSV-1-Zellen, die keine virale Thymidinkinase besitzen. Die antiviralen Aktivitäten des D-carba-dTs D-50 gegen HSV-1, HSV-2, VV und ACV-resistente HSV-1-Zellen sind sehr hoch. Verglichen mit den Referenzsubstanzen, die als Virusstatika heutzutage Verwendung finden, zeigt D-carba-dT D-50 eine höhere antivirale Aktivität als ACV 11 sowie HPMPC 15 gegen das Herpes Simplex Virus 1 und 2. Außerdem besitzt D-carba-dT D-50 eine bessere Wirkung gegen HSV-2 als BVdU 33 und als einzige Substanz dieses Zelltestes zeigt es eine hohe antivirale Aktivität gegen das Vaccina Virus. Die meisten HSV-aktiven Nucleosidanaloga werden bevorzugt von viralen HSV-Kinasen phosphoryliert, dies zeigt die niedrigere antivirale Wirkung des ACVs 11 und BVdUs 33 in Thymidinkinase-defiziente Zellen. Hingegen besitzen D-carba-dTs D-50 und D-carba-2´-Desoxy-4´-hydroxythymidin D-**116** eine unverändert hohe antivirale Wirkung in den Thymidinkinase-defiziente Zellen. Dies zeigt, dass diese Nucleosidanaloga bevorzugt von den humanen Kinasen phosphoryliert werden. Die beobachteten Veränderungen der Zellmorphologie, durch Behandlung mit den aufgeführten Substanzen, sind sehr gering. Diese Ergebnisse bestätigen die zuvor berichteten antiviralen Aktivitäten des D-carba-dTs 50 gegenüber HSV-1, HSV-2 und dem Vaccinia Virus von F. Shealy (racemisches carba-dT, (±)-50) und J. Béres (D-carba-dT, D-50). 100, 101, 106, 175

^{50%}ige cytotoxische Konzentration oder notwendige Konzentration zur Reduktion der Überlebensfähigkeit der getesteten Zellen um 50 %

Tabelle 22: Antivirale-Aktivitäten gegen HSV-1, HSV-2 und Vaccina Virus

| | EC ₅₀ [μ M] ^{a)} | | | | MCC [µM] ^{b)} |
|---|--|-------|----------|----------------------|---------------------------|
| Verbindung | HSV-1 | HSV-2 | Vaccinia | HSV-1 TK⁻ | |
| | | | Virus | KOS ACV ^r | |
| D- <i>carba</i> -dT D- 50 | 0.16 | 0.16 | 0.03 | 0.16 | >100 |
| D- <i>carba</i> -2´-Desoxy-4´- hydroxythymidin D- 116 | 0.8 | 8 | 100 | 1 | >100 |
| ACV 11 (Referenz) | 0.4 | 0.4 | >250 | 10 | >250 |
| BVdU 33 (Referenz) | 0.08 | 146 | 4 | 10 | >250 |
| HPMPC 15 (Referenz) | 1 | 2 | 10 | 2 | >250 |
| GCV 13 (Referenz) | 0.03 | 0.03 | >100 | 0.2 | >100 |

^{50%}ige effektive Konzentration oder notwendige Konzentration zum 50%igen Schutz der getesteten Zellen gegen die Cytopathogenie von HSV-1, HSV-2 und VV

Des Weiteren konnte eine geringe Aktivität (EC₅₀ > 20 μ M) der Nucleosidanaloga L-3´,4´-Cyclopentenylcytosin L-107. D-3',4'-Cyclopentenyladenin D-112. L-3´,4´-Cyclopentenyladenin L-112 und D-carba-dT D-50 gegen das Parainfluenza-3-Virus, Reovirus-1, Sindbisvirus, Coxsackie Virus B4, und Punta Toro Virus gefunden werden. Zudem zeigt *carba*-dT D-**50** eine geringe antivirale Aktivität (EC₅₀ > 20 μ M) gegen das Influenza-A-Virus H1N1, Influenza-A-Virus H3N2 und Influenza B, wobei der CC₅₀-Wert bei 64.8 µM lag. Einige der in dieser Arbeit synthetisierten Nucleosidanaloga zeigen eine geringe antivirale Aktivität gegen verschiedene Viruserkrankungen. Zudem ergaben diese in vitro Zelltests. D-carba-2'-Desoxy-4'-hydroxythymidin D-116 eine moderate Wirkung gegen HSV-1, HSV-2 und VZV besitzt.

Wie bereits einleitend erwähnt, sind Nucleosidanaloga nicht bioaktiv. Erst die Nucleosidtriphosphate können eine antivirale Wirkung entfalten (Kapitel 2.1, S. 5). Ein Grund für die geringe Aktivität einiger Verbindungen könnte ein gehemmter intrazellulärer Anabolismus zum Nucleosidtriphosphat sein. Aus diesem Grund arbeiten M. Mahler und C. Worthmann an der Darstellung von bislang unbekannten carbocyclischen Triphosphaten. Weitere Zelltests sollten zeigen, ob die Aktivitäten dieser Verbindung dadurch gesteigert werden können. Die aktivste

minimale cytotoxische Konzentration, die eine unter dem Mikroskop sichtbare Veränderung der Zellmorphologie bewirkt

Substanz der in dieser Arbeit dargestellten Nucleosidanaloga ist D-*carba*-dT D-**50**. Wie von F. Shealy, J. Béres und O. R. Ludek beschrieben, zeigt D-**50** eine Aktivität gegen HIV-1, HIV-2, HSV-1, HSV-2 und VV. In Zusammenarbeit mit Prof. J. Neyts konnte auch eine bislang unbekannte, hohe antivirale Aktivität gegen HCV und VZV beobachtet werden.

Ein Vergleich des D-*carba*-dTs D-**50** mit dem dihydroxylierten Thymidinderivat D-**116** zeigt, dass die 4'-Hydroxyfunktion die anti-HIV-Aktivität völlig unterdrückt. Die Unterschiede der Aktivitäten und der Cytotoxizitäten dieser Verbindungen sind in den meisten Fällen immens groß. Dies zeigt, dass eine einzige Hydroxyfunktion gravierende Auswirkungen auf die Strukturaktivitätsbeziehung zwischen Enzym und Substrat haben kann. Besonders interessant wäre hierbei der Vergleich der antiviralen Eigenschaften der Triphosphate der Verbindungen D-**50**, D-**116** und D-**196**. Die resultierenden Ergebnisse könnten weitere Rückschlüsse auf die unterschiedlichen Wirkungen der Triphosphate auf die Reverse-Transkriptase des HI-Virus geben.

Abbildung 153: D-carba-dT 50 und seine Analoga

Das in der vorliegenden Arbeit entwickelte chemoenzymatische Verfahren zur Trennung der racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enole (±)-69 ermöglicht nun die Synthese der optischaktiven 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside mit D- sowie L-Konfiguration. Die Funktionalisierung der olefinischen Nucleosidanaloga schafft somit den Zugang zu einer Vielzahl von potenziell bioaktiven Verbindungen. Hierauf aufbauende Arbeiten könnte somit die notwendige Suche nach neuen Virusstatika noch weiter voranbringen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt einen neuen und hocheffizienten Zugang zu einer Vielzahl carbocyclischer Nucleosidanaloga ausgehend vom 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69. Aus vorherigen Arbeiten war bekannt, dass bei der stereoselektiven Synthese des 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (+)-43 zwei Cyclopentadiene **68a**,**b** als Nebenprodukte anfallen. Diese unerwünschten Produkte entstehen in einer Ausbeute von bis zu 29% Ausbeute und mindern die Gesamtausbeute des 2-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (+)-43. In eigenen Vorarbeiten konnten diese beiden Diene 68a,b gezielt dargestellt werden und in nur ein Produkt, 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69, überführt werden. So wurde nach Deprotonierung des Cyclopentadiens, Alkylierung mit Benzyloxymethylchlorid und darauf folgender Hydroborierung das gewünschte racemische 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 in 59% Gesamtausbeute erhalten (S. 25). Zudem konnte gezeigt werden, dass das racemische Vorläufermolekül (±)-69 sich ideal für die Darstellung der 3',4'-Cyclopentenylpyrimidine (-thymin (±)-72 und -uracil (±)-73) eignet. Damit war der bisher kürzeste und effizienteste Zugang zu den 3´,4´-Cyclopentenylpyrimidinen geschaffen. In der vorliegenden Arbeit konnten einerseits die Ausbeuten der bereits dargestellten Thymin- (±)-72 und Uracilderivate (±)-73 unter Mitsunobu-Bedingungen verbessert werden (S. 32-33). Andererseits konnte das racemische 3',4'-Cyclopentenylcytosin (±)-107 erstmalig dargestellt werden. Dies gelang jedoch erst in sehr guten Ausbeuten nach Optimierung der Transformation des Uracilderivates (±)-89 in das Cytosinderivat (±)-96 in 94% (S. 35). Die chemische Ausbeute der Debenzylierung der Nucleosidanaloga war mit Bor(III)-chlorid in den meisten Fällen nicht reproduzierbar. Nach Erprobung verschiedenster Methoden lieferte die Debenzylierung mit Zink(II)-chlorid in Essigsäureanhydrid und anschließender basischer Hydrolyse der Acetate die 3',4'-Cyclopentenylnucleoside in guten Ausbeuten (S. 44-46). Pyrimidinderivaten konnten nach Optimierung der konvergenten Synthese unter Mitsunobu-Bedingungen die 3',4'-Cyclopentenylpurine ((\pm) -99, (\pm) -102, (\pm) -105) ebenfalls unter Verwendung des racemischen Alkohols (±)-69 durch Kupplung mit den entsprechenden Chlorpurinen in sehr guten Ausbeuten gewonnen werden. Nach Substitution des Chlors am Heterocyclus wurden erstmals die Adenin- (±)-112, Hypoxanthin- (±)-108 und Guaninderivate (±)-106 der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside erhalten (S. 41-46).

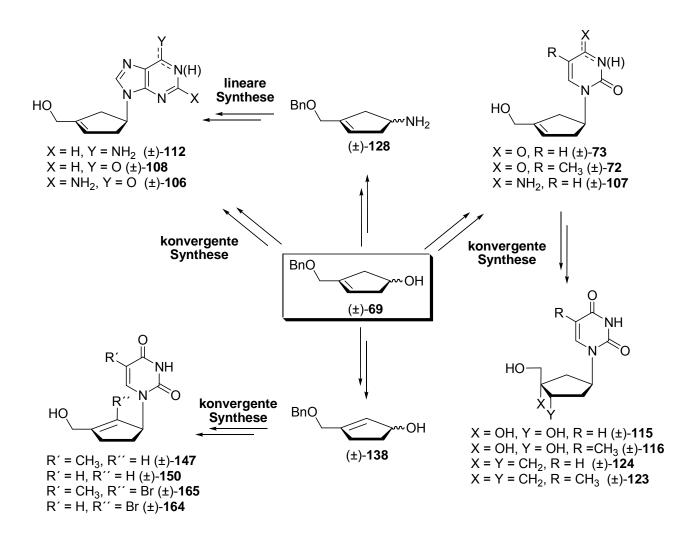


Abbildung 154: Synthesepotenzial des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69

Die Funktionalisierung der endocyclischen Doppelbindung im "Glycon" konnte auf der Stufe des benzylgeschützten und des freien Nucleosidanalogons durch cis-Hydroxylierung, Hydrierung und Hydroborierung erfolgreich gezeigt werden und lieferte eine Vielzahl bislang unbekannter Nucleosidanaloga (S. 47-49). Die regioselektive Cyclopropanierung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69 unter Furukawa-Bedingungen führte vor der Einführung der Nucleobase zum trans-1-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (±)-119. Nach Inversion der Hydroxyfunktion konnten die carbocyclischen trans-3',4'-Methanonucleoside $((\pm)-123, (\pm)-124)$ unter konvergenter Reaktionsführung erhalten werden. Diese strukturell fixierten carbobicyclischen Nucleosidanaloga konnten damit erstmalig gewonnen werden (S. 49-54). Somit konnte gezeigt werden, dass sich die ungesättigten Cyclopentenylnucleoside durch einfache Derivatsierung in eine Vielzahl neuer und potentiell bioaktiver Substanzen überführen lassen.

Bei der konvergenten Synthese unter Mitsunobu-Bedingungen entstehen neben den gewünschten Produkten auch die O²-Pyrimidine sowie die N7-Purine. Alternativ ist lineare Reaktionsführung möglich. Dafür wurde 3-Benzyloxyauch eine methylcyclopent-3-enol (±)-69 in das korrespondierende Cyclopentenylamin (±)-128, durch Mesylierung, Azid-Einführung und Reduktion in hoher chemischer Ausbeute gewonnen und dieses für die lineare Synthese des 3',4'-Cyclopentenylguanosins (±)-106 genutzt (S. 54-59). Somit konnte gezeigt werden, dass sich das 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 als ideales Vorläufermolekül für die konvergente und die lineare Synthese der 3',4'-Cyclopentenylnucleoside eignet. Nach Umlagerung der Doppelbindung des Cyclopentenols (±)-69 konnte in einer dreistufigen Synthese 3-Benzyloxymethyl-cyclopent-2-enol (±)-138 isoliert werden. Mit der Darstellung dieses Vorläufermoleküls konnte ein neuer Zugang zu den 4',6'-Cyclopentenylpyrimidinen in moderaten Ausbeuten geschaffen werden (S. 64-69). Der Versuch, die Ausbeute durch einen linearen Syntheseweg zu verbessern, misslang. Anhand des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-69 konnte jedoch gezeigt werden, wie universell einsetzbar dieser Alkohol (±)-69 für die Synthese der racemischen Nucleosidanaloga ist.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die stereoselektive Synthese des Cyclopentenols 69. Die enantioselektive Hydroborierung der isomeren Diene 68a,b konnte nach Optimierung und Verwendung verschiedener Reagenzien auf immerhin 64%ee gesteigert werden (S. 73-78). Die chromatographische Trennung des racemischen Alkohols nach Überführung in Diastereomere wurde aufgrund des identischen Laufverhaltens der Produkte nicht erreicht. Ein anderer Ansatz beschreibt die chemoenzymatische Racematspaltung der Alkohole. Erste Ergebnisse der racemischen Alkohol $(\pm)-69$ unter Verwendung Enzymgemisches Pankreatin und Vinylacetat unterschiedlich schnell acetyliert werden. Nach Variation der Lösungsmittel und der Äquivalente der eingesetzten Reagenzien konnte eine wesentliche Umsatzsteigerung der Acetylierung des einen Enantiomers sowie die Steigerung des Stereoselektivitätsfaktors erreicht werden. Somit konnte nach erfolgreicher Optimierung das (R)-Acetat (R)-177 nach der ersten kinetischen Racematspaltung in Aceton in einer Ausbeute von 40% mit einem Enantiomerenüberschuss von 96% erhalten werden. Das nicht umgesetzte Cyclopentenol (S)-69 (70%ee) konnte nach einer zweiten chemoenzymatischen Acetylierung in Diethylether von Mindermengen des spiegelbildlichen Alkohols (R)-69 befreit und mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% gewonnen werden (37% Ausbeute). Nach Deacetylierung des aus der ersten Racematspaltung gewonnen Acetats (R)-177 konnte somit der Alkohol (R)-69 in 96%ee und das Enantiomer (S)-69 aus der zweiten Racematspaltung in 97%ee in einer Gesamtausbeute von 76% ausgehend vom racemischen Gemisch gewonnen werden (S. 83-97).

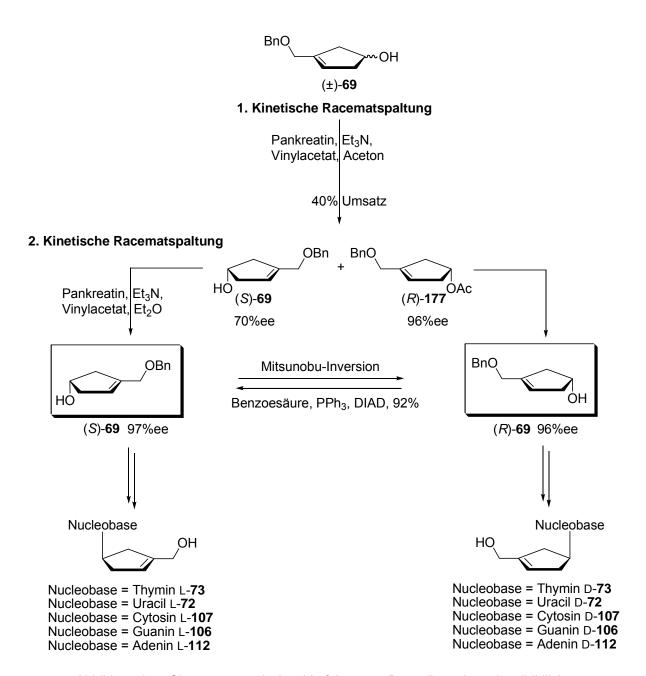


Abbildung 155: Chemoenzymatisches Verfahren zur Darstellung der spiegelbildlichen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enole (*R*)-/(*S*)-**69** und deren Verwendung für die Synthese der D- und L-3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Die Mitsunobu-Inversion der chiralen Alkohole (R)-/(S)-69 führt zu dem spiegelbildlichen Enantiomer. Somit kann durch das in dieser Arbeit entwickelte

Verfahren nur das gewünschte Enantiomer mit einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss in einer Gesamtausbeute von 70% ausgehend vom Racemat (±)-69 dargestellt werden. Hingegen liefern klassische Racematspaltungen maximal 50% Ausbeute und das "unerwünschte" Enantiomer wird verworfen oder nach Racemisierung der kinetischen Racematspaltung erneut zugeführt. Dieses neue Verfahren ermöglicht nun die Darstellung der spiegelbildlichen Alkohole (R)-69 und (S)-69 im Multigrammmaßstab zu sehr geringen Kosten, da es sich bei dem Pankreatin um ein sehr preiswertes Enzymgemisch handelt. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der spiegelbildlichen Alkohole konnte nach Synthese der 6-Chlorpurinderivate D-98 und L-98 mittels Röngtenstrukturanalyse aufgeklärt werden (S. 97-100). Somit liefert das (R)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (R)-69 die D-3',4'-Cyclopentenylnucleoside und der (S)-konfigurierte Alkohol (S)-69 die L-3',4'-Cyclopentenylnucleoside in einer konvergenten Synthese unter Mitsunobu-Bedingungen. Demnach wurden die D- und L-konfigurierten 3',4'-Cyclopentenylnucleoside mit Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin und Guanin als Nucleobase in sehr guten Gesamtausbeuten erfolgreich dargestellt (S. 106-112). Durch Hydrierung, Dihydroxylierung und Hydroborierung des D-3',4'-Cyclopentenylthymins D-88 konnten die funktionalisierten Thyminderivate (D-116, D-182, D-123) gewonnen werden (S. 112-114). Jedoch lieferte die Hydroborierung D-carba-dT D-50 in

unbefriedigender Ausbeute, deshalb wurde die Einführung der Hydroxyfunktion vor der Nucleosidsynthese angestrebt. Die stereoselektive Hydroborierung des (S)-konfigurierten und Cyclopentenols TBDMS-geschützten (S)-**187** mit Disiamylboran lieferte das gewünschte Cyclopentanol (+)-188 in guten Ausbeuten. Nach Benzylblockierung der freien Hydroxygruppe, TBDMS-Deblockierung und Inversion der Hydroxyfunktion bekannte carbocyclische konnte das Vorläufermolekül (+)-48 in 45% Ausbeute ausgehend vom

(*S*)-Cyclopentenol (*S*)-**69** isoliert werden. Das Vorläufermolekül (+)-**48** lieferte carbocyclisches D-2′-Desoxythymidin (D-*carba*-dT) D-**50** in guten Ausbeuten. Die Transformation des (*S*)-Cyclopentenols (*S*)-**69** zum Cyclopentanol (+)-**48** schafft somit einen neuen und effizienten Zugang zu den D-*carba*-2′-Desoxynucleosiden (S. 114-123). Die Verwendung des spiegelbildlichen (*R*)-Cyclopentenols (*R*)-**69** führt somit zu den L-konfigurierten *carba*-2′-Desoxynucleosiden. Mit dem in dieser Arbeit

entwickelten Verfahren konnten der racemische Alkohol in die stereoeinheitlichen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enole erfolgreich gespalten werden. Diese Alkohole eignen sich ideal für die stereoselektive Synthese der D- und L-3′,4′-Cyclopentenylnucleoside sowie der D- und L-*carba*-2′-Desoxynucleoside.

Die in dieser Arbeit dargestellten Nucleosidanaloga wurden in Kooperation mit Prof. Dr. J. Balzarini und Prof. Dr. J. Neyts vom Rega Institut, Leuven, Belgien hinsichtlich ihrer antiviralen Eigenschaften untersucht. Dabei zeigten L-3',4'-Cyclopentenylcytosin L-107 und D-carba-3´-Desoxy-3´,4´-methanothymidin D-123 geringe antivirale Aktivitäten gegen die HI-Viren 1 und 2. L-3´,4´-Cyclopentenylcytosin L-107 sowie die D-und L-3',4'-Cyclopentenyladenine D-/L-112 besitzen gegenüber dem Hepatitis C Virus moderate EC $_{50}$ -Werte. D-carba-dT D- ${\bf 50}$ zeigte, wie bereits bekannt, 100,101,106,175 hohe inhibitorische Eigenschaften gegen HIV-1, HIV-2, VZV, HSV-1, HSV-2 und VV mit sehr unterschiedlichen Cytotoxizitäten. Erstmals konnte eine hohe antivirale Aktivität des D-carba-dTs D-50 gegenüber HCV bei hoher Cytotoxizität sowie eine geringe Aktivität gegenüber HCMV, FIPV und FHV festgestellt werden. Das bislang unbekannte D-3',4'-Dihydroxycyclopentylthymin D-116 inhibierte die Replikation des VZV, HSV-1, HSV-2 und das der Thymidinkinase-defizienten Zellen des HSV-1 in der Größenordnung zugelassener Virusstatika (S. 123-130). Diese Ergebnisse große Potential der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside das und deren funktionalisierte Vertreter als antivirale Wirkstoffe.

Mit dieser Arbeit wurde ein einfacher und effizienter Zugang zu einer Vielzahl von D- und L-Nucleosidanaloga geschaffen. Besonders die Funktionalisierung der Doppelbindungen der dargestellten carbocyclischen Nucleoside sollte in zukünftigen Arbeiten fokussiert werden und damit die erforderliche Suche nach neuen, potenten Virusstatika weiter voranbringen.

Summary 136

6 Summary

This thesis deals with a new and versatile synthesis of different carbocyclic nucleosides by using a chemoenzymatic resolution of racemic 3-benzyloxymethyl-cyclopent-3-enol (±)-69. The racemic alcohol was prepared from cyclopentadiene after deprotonation and alkylation using benzylchloromethylether to give two benzyloxymethylcyclopentadienes 68a,b in 59% yield. This mixture can be transferred into cyclopentenol (±)-69 by stereoselective hydroboration, which was used as a precursor for the synthesis of different racemic 3′,4′-cyclopentenyl-pyrimidines and -purines. Condensation of the carbocyclic moiety and protected nucleobases was achieved by a modified Mitsunobu reaction. After debenzylation with zinc(II)-chloride carbocyclic nucleosides were obtained. The unsaturated cyclopentenyl nucleosides offer an access to new carbocyclic nucleosides due to possible functionalization of the double bond before or after introduction of the nucleobase. To demonstrate that, cyclopentenyl nucleosides were hydroborated, hydrogenated and *cis*-hydroxylated to obtain new carbocyclic nucleosides.

The racemic cyclopentenol (\pm)-**69** can also be oxidized to 3-benzyloxymethyl-cyclopent-3-enone **129** under Swern-conditions. The β , γ -unsaturated ketone **129** undergoes isomerization into 3-benzyloxymethylcyclopent-2-enone **137**. After reduction, the resulting 3-benzyloxymethylcyclopent-2-enol (\pm)-**138** can be used as precursor for the synthesis of different 4′,6′-cyclopentenylnucleosides.

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol can also be used for the linear synthesis of 3',4'-cyclopentenyl nucleosides. This cyclopentenol (\pm)-**69** had to be converted to the corresponding amine (\pm)-**128**. The amine can be reacted with a purine precursor to obtain nucleoside analogues (\pm)-**106** under alkaline conditions.

The second part of this thesis describes, the stereoselective synthesis of 3-benzyloxymethylcyclopent-3-enol (R)-/(S)-69 and the enantiomerically pure synthesis of 3',4'-cyclopentenyl nucleosides. Hydroboration of unsymmetrical dienes 68a,b gave cyclopentenol (R)-69 with moderate enantioselectivity (4-64%ee) by using different chiral reagents under variable conditions. Another method describes the kinetic resolution of the racemic mixture of (\pm) -69. The enzymatic deacetylation of racemic cyclopentenyl acetate (\pm) -177 failed. The lipase-catalyzed transesterfication of cyclopentenol (\pm) -69 was achieved by using pancreatine with vinylacetate and triethylamine in various organic solvents. The first attempts showed a very high optical purity of resulting acetate (R)-177. Improvement of this method gave

Summary 137

(R)-acetate (R)-177 in 40% yield (96%ee). After a second kinetic transesterfication the residual alcohol (S)-69 was obtained in 37% yield (97%ee). The separated enantiomers can be converted to the inverse alcohol by using Mitsunobu inversion. This method yielded (R)- or (S)-cyclopentenol in 70% overall yield. These almost enantiomerically pure alcohols (R)-/(S)-69 are precursors for D- and L-3´,4´-cyclopentenyl nucleosides. The synthesis of D- and L-cyclopentenyl nucleosides with thymine, uracil, cytosine, adenine and guanine as nucleobase were accomplished in good yields using the Mitsunobu procedure. The double bond D-3',4'-cyclopentenyl thymine D-73 was functionalized by *cis*-dihydroxylation, hydrogenation, cyclopropanation and hydroboration to obtain a variety of novelle nucleoside analogues. The synthesis to carbocyclic 2'-deoxynucleosides was disappointing. Another possibility is the introduction of a hydroxyl group to the carbocyclic moiety before introduction of a nucleobase. Transformation of (S)-3-benzyloxymethycylopent-3-enol (S)-69 to common (+)-3-benzyloxymethyl-4benzyloxycyclopentanol (+)-48 was obtained by protection of the hydroxyl group, stereoselective hydroboration and a Mitsunobu inversion in 45% yield (five steps). This cyclopentanol (+)-48 was used for the synthesis of carbocyclic D-2'-deoxythymine (D-carba-dT) D-**50**.

The racemic and enantiomerically pure nucleosides were evaluated for their ability to inhibit the replication of numerous viruses. D-carba-dT D-**50** shows high *in vitro* activities against HIV-1, HIV-2, HCV, HSV-1, HSV-2, VV, VZV and moderate activities against HCMV, FIPV, FHV. The newly created *cis*-dihydroxylated analogue D-**116** inhibits VZV, HSV-1 and HSV-2. In summary, the chemo enzymatic approach offers the possibility of synthesizing new carbocyclic D- und L-nucleosides.

Ausblick 138

7 Ausblick

Diese Arbeit beschreibt neben der Synthese zahlreicher bislang unbekannter D- und L-Nucleosidanaloga das chemoenzymatische Verfahren zur Racematspaltung der spiegelbildlichen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enole 69. Damit ist zum ersten Mal die stereoselektive Synthese dieser carbocyclischen Vorläufermoleküle möglich. Eine weitere Steigerung der Gesamtausbeute sollte bei der Hydroborierung der Diene 68a,b durch Erprobung anderer Hydroborierungsreagenzien möglich sein. Das beschriebene chemoenzymatische Verfahren zur stereoeinheitlichen Darstellung der 3-Benzyloxycyclopent-3-enole (R)-(S)-69 besteht aus zwei aufeinander folgenden kinetischen Racematspaltungen. Durch Steigerung des Umsatzes auf 50% bei gleich Selektivität könnte dieses Verfahren auf nur eine Racematspaltung beschränkt werden. Weitere Verbesserungen hinsichtlich der Effektivität sollten durch Erhöhung der Reaktionstemperatur sowie die Erprobung unterschiedlicher Acetatgruppenüberträger erreicht werden. Eine weitere Möglichkeit zur Optimierung dieser Resolution besteht in der Verwendung anderer Lipasen (beispielsweise: Porcine Pancreas Lipase (PPL), Candida Antarctica Lipase (CAL), Pseudomonas Cepacia Lipase (PCL) und Pseudomonas Fluorescens Lipase (PFL). Alternativ hierzu wäre eine dynamische kinetische Resolution des racemischen Alkohols (±)-69 mit Übergangsmetallkatalysatoren denkbar. 180-182 Jedoch sind sekundäre Alkohole nicht immer leicht zu racemisieren. 157 Außerdem sollte zuvor eine potentielle Enzyminhibierung durch den Katalysator ausgeschlossen werden. Bei Umsatzsteigerung der kinetischen Racematspaltung auf nahezu 50% bei gleichbleibend hoher Selektivität könnte das Rohprodukt direkt in einer Mitsunobu-Inversion umgesetzt werden. Nach basischer Hydrolyse würde somit nur das (R)-konfigurierte 3-Benzyloxymethylcylopent-3-enol (R)-69 durch Inversion des (S)-Alkohols (S)-69 und durch Deacetylierung des (R)-Acetats (R)-177 erhalten diesem Wege könnte die Effizienz Synthese werden. Auf der der D-3',4'-Cyclopentenylnucleoside noch weiter gesteigert werden.

Wie in dieser Arbeit gezeigt, kann durch Funktionalisierung der D- und L-3´,4´-Cyclopentenylnucleoside eine Vielzahl neuer und potentiell bioaktiver Substanzen dargestellt werden. In zukünftigen Arbeiten sollten durch Modifikation der Doppelbindung weitere sehr interessante Derivatisierungsprodukte dargestellt werden können (Abbildung 156, S. 139). Neben der Einführung von Fluor- und

Ausblick 139

Hydroxystubstituenten ist auch eine Periodatspaltung zu den acyclischen Nucleosidanaloga denkbar.

Abbildung 156: Weitere mögliche Derivatisierungsprodukte der D-3',4'-Cyclopentenylnucleoside

Besonders vielversprechend sind die Dihydroxylierungsprodukte der Cyclopentenylnucleoside und deren Mono-, Di- und Triphosphate. Das in dieser Arbeit dargestellte D-carba-2´-Desoxy-4´-hydroxythymidin D-116 zeigt antivirale Aktivität gegen HSV-1, HSV-2 und VZV. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit zum D-carba-dT D-50 zeigte es jedoch keine anti-HIV-Aktivität. Die im Einsatz befindlichen nucleosidischen Virusstatika gegen HSV-1, HSV-2 und VZV werden größtenteils durch virale Kinasen in das bioaktive Triphosphat überführt. Vermutlich wird auf gleichem Wege D-carba-2´-Desoxy-4´-hydroxythymidin D-116 zu dem bioaktiven Triphosphat metabolisiert. Das HI-Virus besitzt hingegen keine viralen Kinasen und somit könnte durch die Synthese des carba-2´-Desoxy-4´-hydroxythymidintriphosphates 197 eine neue anti-HIV-aktive Substanz gewonnen werden.

Abbildung 157: Phosphorylierung von D-carba-2'-Desoxy-4'-Hydroxythymidin D-197

Ausblick 140

Mit dem stereoselektiven Erhalt der (R)- und (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enole (R)-/(S)-69 und der in dieser Arbeit gezeigten Transformation dieser Alkohole in die korrespondierenden Cyclopentenylamine ist die Synthese der D- und L-3′,4′-Cyclopentenylnucleoside unter einer linearen Reaktionsführung möglich. Dies sollte besonders bei der Darstellung der Nucleoside im Multigrammmaßstab favorisiert werden.

Nucleobase
$$BnO$$
 NH_2 BnO OH S)-131

Abbildung 158: Lineare Synthese der stereoeinheitlichen D-3',4'-Cyclopentenylnucleoside

Eine weitere wichtige carbocyclische Verbindungsklasse die sind 2',3'-Cyclopentenylnucleoside. In dieser Arbeit konnte nach TBDMS-Blockierung und Hydroborierung das Cyclopentanol (S)-**187** erhalten werden. Vorläufermolekül sollte nach Mesylierung und Eliminierung unter den von S. Jessel beschriebenen Bedingungen in das Cyclopentenylderivat ent-190 werden. 174 Nach TBDMS-Deblockierung und Inversion der Hydroxyfunktion sollte die konvergente Darstellung der D-2',3'-Cyclopentenylnucleoside möglich sein. Bei Verwendung des spiegelbildlichen Cyclopentanols 190 wäre die Synthese der L-2´,3´-Cyclopentenylnucleoside auf dem gleichen Reaktionsweg möglich.

Abbildung 159: Darstellung der 2',3'-Cyclopentenylnucleoside

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

8.1.1 Edukte und Reagenzien

Sämtliche Edukte und Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, von den Firmen VWR, Fluka, Acros und Aldrich in Synthesequalität bezogen und ohne weitere Reinigung für die Synthesen verwendet.

8.1.2 Lösungsmittel

Die folgenden Lösungsmittel wurden in technischer Qualität bezogen und vor ihrer Verwendung gereinigt. Alle weiteren Lösungsmittel wurden ohne Reinigung eingesetzt.

Acetonitril: C₂H₃N, Sdp.: 81 - 82 °C, über Calciumhydrid getrocknet und bei

Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Benzol C₆H₆, Sdp.: 80 °C, über Kalium getrocknet und bei Normaldruck

unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Dichlormethan: CH₂Cl₂, Sdp.: 40 °C, zur präparativen Chromatographie über

Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck destilliert, zur

Synthese über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck

unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Diethylether: C₄H₁₀O, Sdp.: 35 °C, über Natrium getrocknet und bei

Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Dimethylformamid: C₃H₇NO, Sdp.: 189 °C, Fluka Nr.: 40248, absolut über

Molekularsieb 4 Å.

Dimethylsulfoxid: C₂H₆OS, Sdp.: 153 °C, über Calciumhydrid getrocknet und im

Vakuum unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Ethylacetat: C₄H₈O₂, Sdp.: 77 °C, zur Chromatographie über Calciumchlorid

getrocknet und bei Normaldruck destilliert.

Ethanol: C₂H₆O, Sdp.: 78 °C, über Natrium und Phthalsäurediethylester

getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre

destilliert.

n-Hexan: C₆H₁₂, Sdp.: 69 °C, über Kalium getrocknet und bei Normaldruck

unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Methanol: CH₄O, Sdp.: 64 °C, zur präparativen Chromatographie bei

Normaldruck destilliert, zur Synthese über Magnesium unter

Verwendung von lod getrocknet und bei Normaldruck unter

Stickstoffatmosphäre destilliert.

Petrolether(50-70): Sdp.: 50 - 70 °C, zur präparativen Chromatographie bei

Normaldruck destilliert.

Pyridin: C₅H₅N, Sdp.: 116 °C, über Calciumhydrid getrocknet und bei

Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Tetrahydrofuran: C₄H₈O, Sdp.: 65 °C, über Kalium getrocknet und bei

Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Toluol: C₇H₈, Sdp.: 110 °C, über Natrium getrocknet und bei

Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

8.1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Es wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Merck Nr. 5554, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Alle R_f -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm und durch Behandlung mit einer Lösung aus Ethanol, Anisaldehyd, Essigsäure und Schwefelsäure gefolgt von einer Wärmebehandlung.

Säulenchromatographie

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm, 230-400 mesh ASTM, VWR) verwendet. Es wurden stets destillierte Lösungsmittel verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck-Hitachi-Anlage Modell D-7000 durchgeführt.

Software: Chromatography Data Station

Interface: D-7000 Pumpe: L-7100

Automatischer Probenwechsler: L-7200

Detektion: Diode Array Detector L-7455

Analytische Säule: CHIRALPAK® OD, (250 x 4.6 mm, 5 µm, CS-Chromatographie Service GmbH,

Langerwehe, Deutschland), Cellulose-*tris*-(3,5-dimethylphenyl)carbamat gebunden auf

ultrareinem Kieselgel mit 100 µm

Porengröße.

HPLC-Methoden für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse

Die Enantiomere wurden mit Hilfe von isokratischen HPLC-Methoden mit einer Flussrate von 1.0 mL/min getrennt. Als Lösungsmittel für die analytische Trennung an der chiralen Phase wurden *n*-Hexan (LiChrosolv[®], Merck Nr. 1.04391.2500) und 2-Propanol (LiChrosolv[®], Merck Nr. 1.01040.2500) verwendet.

| Verbindung | <i>n</i> -Hexan: 2-Propanol | Dauer [min] | UV-Detektion [nm] |
|---|--------------------------------|-------------|-------------------|
| 3-Benzyloxymethyl- cyclopent-3-enol 69 | 95:5 | 30 | 210 |
| 3-Benzyloxymethyl- cyclopent-3-enylacetat 177 | 98:2 | 15 | 210 |
| 3-Benzyloxymethyl- cyclopent-2-enol 138 | 95:5 | 25 | 210 |
| 3-Benzyloxymethyl- cyclopent-2-enylacetat 181 | 97:3 | 30 | 210 |
| 1-(4´-Benzyloxymethylcyclo- pent-3´-enyl)thymin 88 | 7:3 | 40 | 210, 270 |
| 1-(4´-Acetylmethylcyclopent- 3´-enyl)thymin 180 | 9:1 | 115 | 210, 270 |

8.1.4 Spektroskopie

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in der spektroskopischen Abteilung für Organische Chemie auf Bruker-Geräten aufgenommen. Auf dem Modell AMX 400 und AV 400 wurden 400 MHz-¹H-NMR-, 100 MHz-¹³C-NMR-, 162 MHz-³¹P-NMR-Spektren gemessen. Auf dem Modell DRX 500 wurden 500 MHz-¹H-NMR- und 125 MHz-¹³C-

NMR-Spektren gemessen. Zusätzlich wurden auf den Modellen AV 400 und DRX 500 H,H-COSY, HMQC, HMBC und NOESY Korrelationsspektren aufgenommen. Die 31 P-NMR-Spektren wurden 1 H-entkoppelt gemessen. Die chemische Verschiebung δ [ppm] wurde auf die Lösungsmittelsignale bezogen, wobei DMSO- d_6 auf 2.50 (1 H) bzw. 39.52 (13 C) ppm, CDCl $_3$ auf 7.26 (1 H) bzw. 77.16 (13 C) ppm, CD $_3$ OD auf 3.35 (1 H) bzw. 49.30 (13 C) ppm und C $_6$ D $_6$ auf 7.16 (1 H) bzw. 128.06 (13 C) ppm kalibriert wurde. Zur Wiedergabe der Multiplizitäten in den 1 H-, 13 C- und 31 P-NMR-Spektren finden folgende Abkürzungen Verwendung: br = breit, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sept = Septett, m = Multiplett, Ar = aromatisch.

Massenspektrometrie (MS)

Die El-Massenspektren wurden an einem VG Analytical VG/70-250S-Spektrometer (doppeltfokussierend) aufgenommen.

Die ESI-HR (electron spray ionization – high resolution)-Massenspektren wurden an einem ThermoQuest MAT 95 XL Massenspektrometer der Firma Finnigan aufgenommen.

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

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

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

Ultraviolettspektroskopie (UV)

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

8.1.5 Weitere verwendete Geräte

Schmelzpunktbestimmungsapparatur

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

Polarimeter

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

Gefriertrocknung

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

Mikrowelle

Die Mikrowellenreaktionen wurden in einer CEM-Mikrowelle Discover System (Modell Nr. 908010) durchgeführt. Für die Reaktionslösungen wurde ein geschlossenes Gefäß (10 mL-Vial) verwendet.

Röntgenographische Untersuchungen

Die bei Tieftemperatur (T = 153 K und T = 100 K) vermessenen Kristalle wurden direkt aus der Mutterlauge in Nujol-Öl überführt und an einer dünn ausgezogenen Kapillare haftend im Stickstoffstrom bei den angegebenen Temperaturen eingefroren.

Die Intensitätsmessungen erfolgten auf einem Diffraktometer mit einem Flächenzähler der Firma Bruker ("SMART CCD"), betrieben mit Mo- $K\alpha$ -Strahlung (λ = 71.073 pm) nach der ω /20-Scan-Technik. Die Ermittlung der Reflexe aus den gemessenen Frames erfolgte mit dem Programm SAINT, ¹⁸³ die anschließende Absorptionskorrektur mit dem Programm SADABS. ¹⁸⁴ Die Raumgruppen und Gitterparameter wurden anhand der systematischen Auslöschungsbedingungen mit dem Programm XPREP bestimmt. ¹⁸⁵ Das Phasenproblem wurde mit dem Programm SHELXS-97 gelöst. Zur Strukturverfeinerung wurde das Programm SHELXL-97 herangezogen. ¹⁸⁶ Alle Wasserstoffatome wurden mit isotropen Temperaturfaktoren nach dem Reiter-Modell verfeinert. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Die Zeichnungen der Strukturen wurden mit dem Programm ORTEP-3 angefertigt. ¹⁸⁷

8.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Benzoylblockierung von Nucleobasen

Die zu benzoylierende Nucleobase (1.0 Äquiv.) wurde in einer Lösung aus Acetonitril und Pyridin im Verhältnis 5:2 suspendiert. Nach Zugabe von frisch destilliertem Benzoylchlorid (2.2 Äquiv.) wurde die Suspension 16 Stunden gerührt. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase bis zur Trockene eingeengt, einer Kaliumcarbonat-Lösung (0.5 M) sowie Dioxan im Verhältnis 1:2 gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Eisessig wurde der pH-Wert auf 5 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entstandene Rückstand wurde eine Stunde in gesättigter NaHCO₃-Lösung gerührt. Diese Suspension wurde filtriert und der Niederschlag zweimal mit wenig kaltem Wasser gewaschen.

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclopropanierung mit Diethylzink

Unter Stickstoffatmosphäre wurde das Olefin (1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan gelöst und bei -10 °C langsam mit einer Diethylzinklösung (1.1 Äquiv., 1 M in Hexan) tropfenweise versetzt. Nach fünfzehnminütigem Rühren wurde eine Lösung aus Diiodmethan (1.1 Äquiv.), gelöst in abs. Dichlormethan, schnell zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiterem fünfminütigem Rühren wurde die Reaktionslösung erneut langsam mit Diethylzinklösung (1.1 Äquiv., 1 M in Hexan) tropfenweise versetzt. Daraufhin wurde nochmals Diiodmethan (1.1 Äquiv.), gelöst in abs. Dichlormethan, zur Reaktionslösung gegeben. Nach zehnstündigem Rühren bei 0 °C wurde der Ansatz in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Nach Phasentrennung wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung eines Alkohols

Zu einer Lösung des zu acetylierenden Alkohols (1.0 Äquiv.) in Pyridin wurde DMAP (0.6 Äquiv.) und Essigsäureanhydrid (5.0 Äquiv.) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die klare, gelbe Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der

Rückstand in Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde fünfmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dreimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit Natriumborhydrid und Cer(III)-chlorid

Das zu reduzierende Keton (1.0 Äquiv.) und Cer(III)-chlorid (1.2 Äquiv.) wurden in abs. Methanol unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nachdem die Reaktionslösung auf -10 °C abgekühlt war, wurde Natriumborhydrid (2.0 Äquiv.) in Portionen zur Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung bei O°C wurde gerührt, dünnschichtchromatographisch kein Keton mehr detektiert werden konnte. Zur Beendigung der Reaktion wurde eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zur Lösung getropft. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Lithiumaluminiumhydrid (1.5 Äquiv.) in abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung aus dem zu reduzierenden Keton (1.0 Äquiv.) in abs. THF getropft. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen durch Zugabe von demin. Wasser beendet. Der pH-Wert wurde mit Salzsäure auf pH 4.5 eingestellt. Nach Extraktion mit Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Inversion der Hydroxyfunktion von Alkoholen

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Triphenylphosphin (3.0 Äquiv.) in abs. Diethylether suspendiert und bei 0 °C mit DIAD (2.8 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde diese Suspension zu einer Lösung aus dem Alkohol (1.0 Äquiv.) und Benzoesäure (3.0 Äquiv.) in abs. Diethylether gegeben. Nach beendeter Reaktion wurde der entstandene Niederschlag filtriert, mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in NaOH-Lösung in Methanol (1 %) gelöst und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (1 M) neutralisiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und das entstandene Natriumchlorid filtriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung von benzoylgeschützten Pyrimidinen mit einem Alkohol

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Triphenylphosphin (3.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril suspendiert und bei 0 °C langsam mit DIAD (2.8 Äquiv.) versetzt. Diese Lösung wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt und bei -50 °C langsam zu einer Lösung aus benzoylblockiertem Pyrimidin (2.0 Äquiv.) und dem zu kuppelnden Alkohol (1.0 Äquiv.), gelöst in abs. Acetonitril, zugetropft. Diese Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsverfolgung erfolgte dünnschichtchromatographisch. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE, 1:2, v/v) vom entstandenen Triphenylphosphinoxid befreit. Das benzoylierte Nucleosidanalogon wurde in einer Lösung aus NaOH in Methanol (1%) gelöst und über Nacht gerührt. Nach Neutralisation mit Salzsäure (1 M) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v) gereinigt.

AAV 8: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung von Chlorpurinen mit einem Alkohol

In einer Stickstoffatmosphäre wurde Triphenylphosphin (3.0 Äquiv.) in abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam mit DIAD (2.8 Äquiv.) versetzt. Diese Suspension wurde noch 30 Minuten bei 0 °C gerührt und bei -50 °C langsam zu einer Lösung aus dem Chlorpurin (1.5 Äquiv.) und dem zu kuppelnden Alkohol (1.0 Äquiv.), gelöst in abs.

THF, zugetropft. Diese Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und solange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Alkohol mehr detektiert wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1 → 1:2, v/v) gereinigt.

AAV 9: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Deacetylierung

Das zu entschützende Acetat (1.0 Äquiv.) wurde in basischem Methanol (2.5 M, NaOH) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem kein Acetat mehr zugegen war, wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (1 M) neutralisiert. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und anschließend die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 10: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung von Benzylethern Variante 1:

Zu einer Lösung des zu entschützenden carbocyclischen Nucleosids (1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan wurde langsam Bor(III)-chloridlösung (1 M in CH₂Cl₂, 5.0 Äquiv.) unter einer Stickstoffatmosphäre bei - 78 °C getropft und fünf Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -25 °C erwärmt und langsam mit Methanol versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand dreimal mit Methanol coevaporiert. Die organische Phase wurde eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Variante II:

Unter Stickstoffatmosphäre wurde der Hydrierkatalysator (10 % Palladium auf Aktivkohle) in Methanol suspendiert. Ein Äquivalent des zu entschützenden carbocyclischen Nucleosids, gelöst in Methanol, wurde zur Reaktionslösung gegeben und mit Ameisensäure (1.0 Äquiv., 100 %) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden auf 50 °C erhitzt und nach Abkühlen über Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Variante III:

Ein Äquivalent des zu entschützenden, carbocyclischen Nucleosids wurde in Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge an Palladium auf Aktivkohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin unter Wasserstoffatmosphäre bei leichtem Überdruck gerührt, bis durch dünnschichtchromatographische Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen war. Nach beendeter Reaktion wurde der Katalysator durch Filtration über Celite[®] abgetrennt. Die organische Phase wurde eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Variante IV:

Das benzylgeschützte Nucleosidanalogon wurde in Ethanol gelöst, mit Cyclohexen (20.0 Äquiv.) und katalytischen Mengen Palladiumkatalysator (10 % Pd(OH)₂ auf Aktivkohle) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde über Celite[®] filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte entsprechend.

Variante V:

Zu einer Lösung des zu entschützenden, carbocyclischen Nucleosids (1.0 Äquiv.) in Fe(III)-chlorid (5.0)abs. Dichlormethan wurde langsam Âquiv.) unter Stickstoffatmosphäre bei 0 ° hinzugegeben und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von demin. Wasser wurde die Reaktion beendet. Nach Filtration des entstandenen Niederschlags wurde die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und nochmals mit demin. Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Variante VI:

Das zu entschützende Nucleosidanaolgon wurde in Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit Titan(IV)-chloridlösung (1 M in CH₂Cl₂) unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von demin. Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils dreimal mit gesättigter

NaHCO₃-Lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Variante VII:

- a) Zink(II)-Chlorid (5.0 Äquiv.) wurde unter Vakuum solange erhitzt, bis eine farblose Schmelze entstand. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es mit Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1) versetzt. Diese Lösung wurde zum benzylgeschützten Nucleosidanalogon (1.0 Äquiv.), gelöst in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1), gegeben und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis durch dünnschichtchromatographische Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen war. Zur Beendigung der Reaktion wurde demin. Wasser zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase drei Mal mit Chloroform extrahiert. Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt.
- b) Der Rückstand wurde in basischem Methanol (1% NaOH) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem kein acetylgeschütztes Nucleosid mehr vorhanden war, wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (1 M) neutralisiert. Nach Entfernung des Methanols wurde das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Der graue Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 11: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aminierung von Uracilderivaten

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus 1,2,4-Triazol (12.5 Äquiv.) in abs. Acetonitril auf 0 °C gekühlt und unter Rühren langsam mit Phosphorylchlorid (3.5 Äquiv.) und Triethylamin (12.5 Äquiv.) versetzt. Es wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend unter Rühren langsam eine Lösung des benzylblockierten Uracilderivats (1.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril hinzugegeben. Die Suspension wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Tage gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert und der Rückstand mit Acetontril gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen und unter Rühren langsam mit Ammoniak-Lösung (25 %) versetzt. Nach sieben Tagen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan und demin. Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 12: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aminierung von Chlorpurinderivaten *Variante I:*

Das Chlorpurinderivat wurde in ammoniakalischem Methanol (7 N) gelöst (1.0 mmol in 2.0 mL) und unter Rückfluss erhitzt. Nach zwölf Stunden wurde nochmals die gleiche Menge an ammoniakalischem Methanol zur Reaktionslösung gegeben und weitere 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Variante II:

Das Chlorpurinderivat wurde in ammoniakalischem Methanol (7 N) gelöst (1.0 mmol in 2.0 mL) und unter Rückfluss in einem geschlossenen Teflongefäß zwei Tage auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Variante III:

Das Chlorpurinderivat wurde in ammoniakalischem Methanol (7 N) gelöst (1.0 mmol in 2 mL) und in der Mikrowelle 55 Minuten bei 100 °C in einem geschlossen Vial erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 13: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroxylierung von Purinderivaten

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus dem 6-Chlorpurinderivat (1.0 Äquiv.) in Methanol mit 2-Mercaptoethanol (5.0 Äquiv.) und Natriummethanolat (5.0 Äquiv.) versetzt und über 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Essigsäure neutralisiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 14: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Dihydroxylierung der Cyclopentenylnucleoside

Das zu dihydroxylierende Nucleosidanalogon (1.0 Äquiv.) wurde in abs. DMF unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (2.1 Äquiv.) und einer katalytischen Menge an Kaliumosmat versetzt. Nachdem dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen war, wurde die Reaktion durch Zugabe von einigen Tropfen Natriumhydrogensulfit-Lösung beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand entsprechend gereinigt.

AAV 15: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur chemoenzymatischen Deacetylierung des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (±)-177

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (±)-177 wurde in 0.5 mL Aceton gelöst und die klare, orangefarbende Lösung mit 4.5 mL (0.01 M) Phosphatpuffer versetzt. Die trübe, gelbe Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit dem Enzym versetzt und bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die wässrige Phase einmal mit Petrolether und viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 16: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroborierung von Olefinen

Das entsprechende Dialkylboran wurde langsam bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre zu dem zu reduzierenden Olefin (1.0 Äquiv.) getropft und das Reaktionsgemisch solange bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschicht-chromatograpisch kein Edukt mehr detektiert wurde. Durch Zugabe von 3 N

Natronlauge und Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei 0 °C wurde die Reaktion beendet. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff filtriert und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 17: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *tert*-Butyldimethylsilylethern

Zu einer Lösung des zu silylierenden Alkohols (1.0 Äquiv.) in DMF wurden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre langsam Imidazol (2.6 Äquiv.) und tert-Butyldimethylchlorsilan (1.3 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur Reindarstellung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 18: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Benzylethern

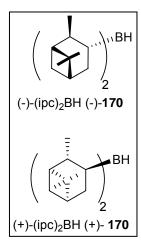
Der zu benzylierende Alkohol (1.0 Äquiv.) wurde langsam zu einer Suspension aus Natriumhydrid (1.2 Äquiv.) in THF bei 0 °C unter einer Stickstoffatmosphäre getropft. Nach Entfernung der Kühlung wurde nach einer Stunde Benzylbromid (1.3 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumiodid (0.02 Äquiv.) bei Raumtemperatur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

8.2 Synthesen

8.2.1 Synthese der Hydroborierungsreagenzien

Synthese der (-)-/(+)-Diisopinocampheylborane (-)-170 und (+)-170

Unter Stickstoff wurden 2.2 Äguivalente zuvor getrocknetes (+)-α-Pinen (+)-**169** (99%ee) (für (-)-(ipc)₂BH) oder (-)-α-Pinen (-)-169 (99%ee) (für (+)-(ipc)₂BH) bei 0 °C langsam mit einem Äquivalent einer 1 M Boran-THF-Komplexlösung versetzt und daraufhin 16 Stunden bei 0 °C gerührt. Aufgrund Hydrolyseanfälligkeit des auf **Produktes** wurde eine spektroskopische Charakterisierung die verzichtet und Rohprodukte wurden direkt zur Reaktion eingesetzt.



Synthese von Disiamylboran 184

Unter Stickstoff wurden 2.1 Äquivalente 2-Methyl-2-buten in abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam mit einem Äquivalent einer 2 M Boran-Dimethylsulfid-Komplexlösung versetzt und daraufhin 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

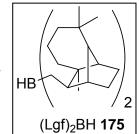
versetzt und daraufhin 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aufgrund der Hydrolyseanfälligkeit des Produktes wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet und das Rohprodukt wurde direkt zur Reaktion eingesetzt.

Synthese von Dilongifolylboran (Lgf)₂BH 175

Rohprodukt wurde direkt zur Reaktion eingesetzt.

Unter Stickstoff wurden 2.1 Äquivalente zuvor getrocknetes (+)-Longifolen (+)-174

(99%ee) in abs. THF (2 mL pro 1 mmol (Lgf)) gelöst und bei Raumtemperatur mit einem Äquivalent einer Dimethylsulfid-Komplexlösung versetzt. Daraufhin wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aufgrund der Hydrolyseanfälligkeit des **Produktes** wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet und das



8.2.2 Synthese der racemischen Vorläufermoleküle für die carbocyclischen Nucleoside

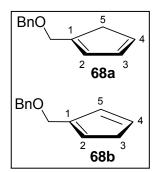
Synthese der 3-Benzyloxycyclopentadiene 68a,b

Unter Stickstoff wurde gewaschenes Natriumhydrid (0.18 g, 7.5 mmol, 1.0 Äguiv.) in abs. THF (10 mL) suspendiert. Bei 0 °C wurde zuvor frisch destilliertes Cyclopentadien 45 (0.50 mL, 7.5 mmol, 1.0 Äquiv.) langsam zur Reaktionslösung getropft und eine Stunde gerührt. Die Lösungs des Cyclopentadienylnatrium wurde bei -50 °C zu einer Lösung aus Benzylchlormethylether (1.0 mL, 7.5 mmol, 1.0 Äguiv.), gelöst in abs. DMF (12 mL), zugetropft. Nach weiterem zweistündigem Rühren bei -40 °C wurde die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und zur Aufarbeitung in eine Mischung aus Petrolether und Eiswasser (2:1) gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Petrolether Die vereinigten organischen Phasen extrahiert. wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/Et₂O, 30:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 1.13 g (6.08 mmol, 81%) eines gelben Öls.

DC: R_f –Wert = 0.58 (PE/Et₂O, 30:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, C_6D_6) = 7.36-7.04 (m, 2x5H, Ar-H), 6.63 (ddd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 3.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-5b),

6.39 (ddd, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz, ${}^{3}J$ = 3.4 Hz, ${}^{4}J$ = 1.8 Hz, 1H, H-3a), 6.35-6.32 (m, 1H, H-2a), 6.31-6.28 (m, 1H, H-4b), 6.24 (ddd, ${}^{3}J$ = 5.3 Hz, ${}^{3}J$ = 2.8 Hz, ${}^{4}J$ = 1.5 Hz, 1H, H-4a), 6.17-6.14 (m, 1H, H-2b), 4.38 (s, 2H, CH₂-Benzyl-b), 4.34 (s, 2H, CH₂-Benzyl-a), 4.25-4.19 (m, 2H, O-CH₂-a), 4.17-4.12 (m, 2H, O-CH₂-b), 2.86-2.79 (m, 2H, H-5a), 2.75-2.72 (m, 2H, H-3b).



¹³**C-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, C_6D_6) = 144.8 (C-1b), 139.4 (C-1a), 139.3 (Ar-C, quartär-a/b), 134.2 (C-5b), 133.2 (C-3a), 128.8 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 72.2 (OCH₂-b), 72.0 (OCH₂-a), 68.4 (CH₂-Benzyl-a), 67.9 (CH₂-Benzyl-b), 42.1 (C-5a), 41.4 (C-3b). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064, 2852, 1496, 1454, 1362, 1172, 1071, 1028, 1071, 892, 737, 697. **MS** (FAB): m/z = ber. 186.1 [M+H⁺], gef. 186.2 [M+H⁺].

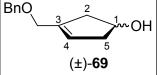
Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enol (±)-69

Unter Stickstoff wurde gewaschenes Natriumhydrid (4.31 g, 180 mmol, 1.0 Äquiv.) in 50 mL abs. THF suspendiert. Bei 0 °C wurde zuvor frisch destilliertes Cyclopentadien

45 (14.8 mL, 180 mmol, 1.0 Äquiv.) langsam zur Reaktionslösung getropft und eine Stunde gerührt. Das Cyclopentadienylnatrium wurde bei -50 °C zu einer Lösung aus Benzylchlormethylether (25.0 mL, 180 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in abs. THF (70 mL), zugetropft. Nach weiterem zweistündigem Rühren bei -40 °C wurde die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der rotbraune Rückstand wurde in 100 mL abs. THF aufgenommen und Boran-THF-Lösung (59.4 mL, 180 mmol, 0.33 Äquiv., 1 M in THF) langsam versetzt. Nach zweitägigem Rühren der Reaktionslösung wurden bei 0 °C Natriumhydroxidlösung (3 N, 40 mL) und H₂O₂ (30%ig, 40 mL) zugetropft. Es wurde über Nacht gerührt, filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 21.64 g (106.0 mmol, 59%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.18 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.66-5.63 (m, 1H, H-4), 4.54-5.58 (m, 1H, H-1), 4.51 (s, 2H, CH₂-Benzyl),



4.08 (s, 2H, O-CH₂), 2.75-2.67 (m, 2H, H-2a, H-5a), 2.38-2.30 (m, 2H, H-2b, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.9 (C-3), 138.8 (Ar-C, quartär),128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.1 (C-4), 72.3 (O-CH₂), 72.2 (C-1), 68.9 (CH₂-Benzyl), 43.3 (C-2), 42.8 (C-5). **IR**: \widetilde{v} [cm⁻¹] = 3396, 3030, 2920, 2849, 1496, 1453, 1198, 1168, 946, 698. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 205.1229 [M+H⁺], gef. 205.1224 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enylacetat (±)-177

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**. Ansatz: 3-Benzyloxycyclopent-3-enol (±)-**69** (504 mg, 2.48 mmol) gelöst in 10 mL Pyridin, DMAP (200 mg, 1.64 mmol, 0.66 Äquiv.), Essigsäureanhydrid (1.0 mL, 11 mmol, 4.3 Äquiv.), 20 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 3**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 605 mg (2.46 mmol, 99%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.86 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.66-5.61 (m, 1H, H-4), 5.42-5.36 (m, 1H, H-1), 4.52-4.49 (m, 2H, Benzyl-

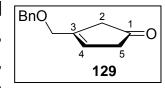
CH₂), 4.07 (s, 2H, O-CH₂), 2.84-2.73 (m, 2H, H2a, H5a), 2.46-2.37 (m, 2H, H2b, H5b), 2.03 (s, 3H, CH₃). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 171.2 (C=O), 139.2 (C-3), 138.3 (Ar-C, quartär), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.0 (C-4), 74.6 (C-1), 72.3 (CH₂-Benzyl), 68.6 (O-CH₂), 40.2 (C-2), 39.7 (C-5), 21.5 (CH₃). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2856, 1732, 1454, 1362, 1241, 2072, 1026, 736, 697, 606. **MS** (FAB): m/z = ber. 246.1 [M+H⁺], gef. 246.1 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enon 129

Unter Stickstoff wurden Oxalylchlorid (980 µL, 11.3 mmol) in abs. Dichlormethan (30 mL) gelöst und bei -50 °C mit Dimethylsulfoxid (3.00 mL, 40.0 mmol), gelöst in abs. Dichlormethan (10 mL), versetzt. Zu dieser Reaktionslösung wurde 3-Benzyloxycyclopent-3-enol (±)-69 (975 mg, 4.77 mmol), gelöst in Dichlormethan (25 ml), langsam zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei -50 °C wurde der Ansatz mit Triethylamin (5.50 mL, 40.0 mmol) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Daraufhin wurde eine gesättigte Ammoniumchloridlösung (15 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (50 mL), dreimal mit gesättigter Kupfersulfatlösung (50 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 1:2, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 955 mg (4.73 mmol, 99 %) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.34 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, C_6D_6) = 7.36-7.08 (m, 5H, Ar-H), 5.51-5.48 (m, 1H, H-4), 4.24 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.66-3.63 (m, 2H, O-CH₂), 2.53-2.50 (m, 2H, H-5), 2.49-2.46 (m, 2H, H-2). ¹³**C-NMR**:



δ [ppm] (101 MHz, C_6D_6) = 213.5 (C-1), 139.7 (C-3), 137.3 (Ar-C, quartär), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 123.6 (C-4), 72.4 (CH₂-Benzyl), 69.1 (O-CH₂), 43.2 (C-5), 39.5 (C-2). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3476, 3063, 3030, 2856, 1748, 1496, 1453, 1248, 1161, 1092, 781, 739. **MS** (FAB): m/z = ber. 203.1 [M+H⁺], gef. 203.2 [M+H⁺].

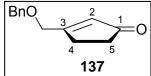
Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enon 137

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **129** (3.59 g, 17.8 mmol) wurde in Toluol (40 mL) gelöst und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels

wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 1.22 g (6.03 mmol, 21%) eines rotbraunen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.27 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, C_6D_6) = 7.15-7.06 (m, 5H, Ar-H), 6.15-6.12 (m, 1H, H-2), 4.15 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.59 (s, 2H, O-CH₂), 1.95-1.92

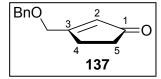


(m, 2H, H-5), 1.74-1.69 (m, 2H, H-4). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, C₆D₆): 206.8 (C-1), 176.1 (C-3), 138.3 (Ar-C, quartär), 129.5 (C-2), 128.7 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 72.9 (CH₂-Benzyl), 69.2 (O-CH₂), 34.7 (C-5), 28.0 (C-4). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3070, 2852, 1701, 1677, 1625, 1437, 1403, 1368, 1266, 1146, 1105, 740. **MS** (FAB): m/z ber. 203.2 [M+H⁺], gef. 203.1 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enon 137 und von 4-Benzyloxycyclopent-2-enon (±)-140

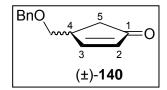
3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **129** (3.589 g, 17.75 mmol) wurde in Toluol (40 mL) gelöst und 4.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von **137** betrug 1.22 g (6.03 mmol, 34%) eines rotbraunen Öls. Die analytischen Daten des Produktes entsprechen den oben angegebenen (S. 159).



Die Ausbeute von (±)-140 betrug 225 mg (1.11 mmol, 7%) eines rötlichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.41 (PE/EE 2:1 v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.70 (dd, ³J = 5.6 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1H, H-3), 7.39-7.30 (m, 5H, Ar-H), 6.22 (dd, ³J = 5.6 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.53 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.55-3.47 (m,



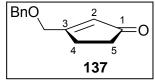
2H, O-CH₂), 3.28-3.20 (m, 1H, H-4), 2.51 (dd, ${}^{2}J$ = 18.8 Hz, ${}^{3}J$ = 6.6 Hz, 1H, H-5), 2.14 (dd, ${}^{2}J$ = 18.8 Hz, ${}^{3}J$ = 2.3 Hz, 1H, H-5). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 209.4 (C-1), 165.6 (C-3), 138.8 (Ar-C, quartär), 135.2 (C-2), 128.6 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.1 (Ar-C), 73.5 (CH₂-Benzyl), 72.2 (O-CH₂), 42.2 (C-4), 38.2 (C-5). IR: \widetilde{v} [cm⁻¹] = 3467, 2857, 1712, 1588, 1454, 1363, 1187, 1097, 739. MS (FAB): m/z = ber. 203.2 [M+H⁺], gef. 203.2 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enon 137

A) Umlagerung mit Triethylamin

Eine Lösung aus 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **129** (20 mg, 0.099 mmol) und 5 mL Toluol wurden mit Trietyhlamin (0.1 mL) drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit Salzsäure (10%ig) wurde die Reaktionslösung mit Dietyhlether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das

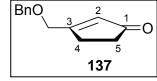
Dietyhlether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie aus dem Rohprodukt (46%).



B) Umlagerung mit Natronlauge

Eine Lösung aus 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **129** (20 mg, 0.099 mmol) und 5 mL basischem Methanol (1% NaOH) wurden drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit Salzsäure (10%ig) wurde die Reaktionslösung mit Dietyhlether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im

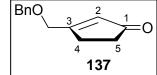
Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie aus dem Rohprodukt (100%).



Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enon 137

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **129** (2.80 g, 13.8 mmol) wurde in basischem Methanol (1% NaOH, 600 mL) gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit Salzsäure (10%) wurde filtriert, eingeengt und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Die Ausbeute **137** betrug 2.40 g (11.9 mmol, 86%) eines rotbraunen Öls. Die analytischen Daten entsprechen denen auf Seite 159.



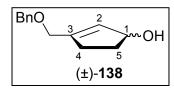
Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enol (±)-138

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enon **137** (757 mg, 3.74 mmol, 1.0 Äquiv.),

Lithiumaluminiumhydrid (256 mg, 6.75 mmol, 1.8 Äquiv.) in THF (25 mL), zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, Aufarbeitung gemäß **AAV 5**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-138 betrug 298 mg (1.46 mmol, 39%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.20 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.26-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.78-5.70 (m, 1H, H-2), 4.91-4.83 (m, 1H, H-1), 4.53 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.99 (s, 2H, O-CH₂), 2.46-2.36 (m, 1H, H-4a), 2.29-2.12 (m,



2H, H-5a, H-4b), 1.80-1.72 (m, 1H, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 146.4 (C-2), 138.4 (Ar-C, quartär), 129.3 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 72.7 (CH₂-Benzyl), 68.9 (O-CH₂), 34.0 (C-5), 31.4 (C-4). **IR**: \widetilde{v} [cm⁻¹] = 3385, 2932, 2853, 1454, 1072, 1045, 1028, 738. **MS** (FAB): m/z = ber. 205.1 [M+H⁺], gef. 205.2 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enol (±)-138 und 3-Benzyloxy-methylcyclopentanol (±)-141

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 5**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enon **137** (0.972 g, 4.81 mmol, 1.0 Äquiv.), Lithiumaluminiumhydrid (0.687 g, 18.1 mmol, 3.7 Äquiv.), zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, Aufarbeitung gemäß **AAV 5**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

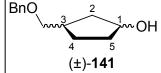
Die Ausbeute von (±)-**138** betrug 0.407 g (1.99 mmol, 42%) eines gelblichen Öls.

BnO 2 1 NOH (±)-138

Die analytischen Daten des Produktes entsprechen den oben angegebenen (S. 161).

Die Ausbeute von (±)-141 betrug 0.291 g (1.41 mmol, 29%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.20 (PE/EE 2:1 v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 4.55 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.26-4.20 (m, 1H, H-1), 3.48-3.40 (m, 2H,



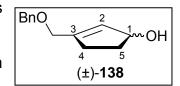
O-CH₂), 2.71 (d, ${}^{3}J$ = 6.6 Hz, 1H, OH), 2.37-2.25 (m, 1H, H-3), 2.11-1.99 (m, 1H, H-2a), 1.84-1.75 (m, 1H, H-4a), 1.74-1.62 (m, 3H, H-4b, H-5), 1.52-1.44 (m, 1H, H-2b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 138.6 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 74.3 (CH₂-Benzyl), 73.6 (C-1), 73.5 (O-CH₂), 39.2 (C-2), 37.5 (C-3), 36.3 (C-5), 26.4 (C-4). **MS** (FAB): m/z = ber. 207.1 [M+H⁺], gef. 207.2 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enol (±)-138

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enon **137** (0.219 g, 1.08 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumborhydrid (0.053 g, 1.4 mmol, 1.3 Äquiv.), Certrichlorid Heptahydrat (0.403 g, 1.08 mmol, 1.0 Äquiv.), dreieinhalb Stunden bei 0 °C gerührt, Aufarbeitung gemäß **AAV 4**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 0.197 g (0.965 mmol, 89%) eines gelblichen Öls.

Die analytischen Daten des Produktes entsprachen den oben genannten auf Seite 161.

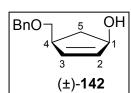


Synthese von *cis*-4-Benzyloxycyclopent-2-enol (±)-142 und *trans*-4-Benzyloxycyclopent-2-enol (±)-143

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4**. Ansatz: 4-Benzyloxy-cyclopent-2-enon (±)-**140** (0.187 g, 0.925 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumborhydrid (45 mg, 1.2 mmol, 1.3 Äquiv.), Certrichlorid Heptahydrat (0.344 g, 1.08 mmol, 1.0 Äquiv.), dreieinhalb Stunden bei 0 °C, Aufarbeitung gemäß **AAV 4**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 1:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-142 betrug 79 mg (0.39 mmol, 42%) eines farblosen Öls.

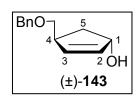
DC: R_f –Wert = 0.53 (PE/EE, 1:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.32-7.21 (m, 5H, Ar-H), 5.92-5.87 (m, 1H, H-2), 5.76 (dd, 3J = 5.6 Hz, 3J = 2.5 Hz, 1H, H-3), 4.58-4.51 (m, 1H, H-1), 4.47 (d, 3J = 3.3 Hz, 2H, CH₂-Benzyl), 3.39 (dd, 3J = 3.7 Hz,



 4 *J* = 1.9 Hz, 2H, O-CH₂), 2.81-2.74 (m, 1 H, H-4), 2.31-2.20 (m, 1H, H-5a), 1.54-1.51 (m, 1 H, H-5b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 137.8 (Ar-C, quartär), 135.2 (C-2), 135.0 (C-3), 128.5 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.0 (Ar-C), 75.8 (C-1), 73.4 (CH₂-Benzyl), 71.6 (O-CH₂), 44.7 (C-4), 37.3 (C-5). **MS** (FAB): m/z ber. 204.1 [M+H⁺], gef. 204.1 [M+H⁺].

Die Ausbeute von (±)-143 betrug 15 mg (73 µmol, 8%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.42 (PE/EE, 1:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.39-7.28 (m, 5H, Ar-H), 6.02-5.98 (m, 1H, H-3), 5.92-5.88 (m, 1H, H-2), 4.93-4.85 (m, 1H, H-1), 4.52 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.41-3.31 (m, 2H, O-CH₂), 3.24-3.15 (m, 1H, H-4),



1.99-1.93 (m, 1H, H-5a), 1.89-1.82 (m, 1H, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz,

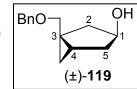
CDCl₃): 138.5 (Ar-C, quartär), 137.1 (C-3), 134.5 (C-2), 128.5 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 77.2 (C-1), 74.1 (CH₂-Benzyl), 73.2 (O-CH₂), 45.1 (C-4), 37.6 (C-5). **MS** (FAB): m/z ber. 204.1 [M+H⁺], gef. 204.1 [M+H⁺].

Synthese von trans-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (±)-119

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (\pm)-**69** (722 mg, 3.60 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (20 mL), Diethylzink (1 M in Hexan, 8.0 mL, 8.0 mmol, 2.2 Äquiv.), Diiodmethan (644 μ L, 8.0 mmol, 2.2 Äquiv.) gelöst in abs. Dichlormethan (10 mL), Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-119 betrug 636 mg (2.91 mmol, 81%) eines farblosen Öls.

DC: R_f.Wert = 0:17 (PE/EE, 2:1, v/v), ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, C₆D₆) = 7.31-7.07 (m, 5H, Ar-H), 4.32 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.80 (m, 1H, H-1), 3.33 (d, 1H, ²J = 9.8 Hz, O-CH₂-a), 3.13 (d, ²J = 9.8 Hz, 1H, O-CH₂-b), 1.99 (dd, 1H, ²J = 12.5 Hz, ³J = 6.5 Hz,



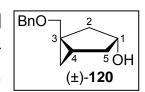
H-2a), 1.84 (dd, 2J = 12.3 Hz, 3J = 6.6 Hz, 2 H, H-2b, H-5a), 1.75-1.69 (m, 1H, H-5b), 1.05-1.00 (m, 1H, H-4), 0.36 (dd, 2J = 8.3 Hz, 3J = 5.0 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.05 (dd, 2J = 4.4 Hz, 3J = 4.4 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, C₆D₆) = 139.4 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 75.2 (O-CH₂), 72.8 (CH₂-Benzyl), 72.7 (C-1), 40.0 (C-2), 38.0 (C-5), 28.0 (C-3), 20.8 (C-4), 16.3 (CH₂-Cyclopropyl). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3397, 3062, 2935, 2858, 2491, 1496, 1398, 1272, 1028, 698. **MS** (FAB): m/z = ber. 219.1 [M+H⁺], gef. 219.2 [M+H⁺].

Synthese von cis-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (±)-120

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**. Ansatz: *trans*-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (±)-**119** (175 mg, 0.801 mmol, 1.0 Äquiv.) Benzoesäure (293 mg, 2.40 mmol, 3.0 Äquiv.) in abs. Diethylether (20 mL), PPh₃ (630 mg, 2.40 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (473 μL, 2.40 mmol, 3.0 Äquiv.) gelöst in abs. Diethylether (30 mL), Reinigung: säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-120 betrug 155 mg (0.712 mmol, 89%) eines farblosen Öls

DC: R_f –Wert = 0.38 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 4.53 (s, 2H,CH₂-Benzyl), 4.46-4.41 (m, 1H, H-1), 3.51 (d, ²J = 10.2 Hz, 1H,



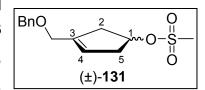
O-CH₂), 3.43 (d, ${}^{2}J$ = 10.4 Hz, 1H, O-CH₂), 2.27-2.22 (m, 1H, H-2a), 2.22-2.16 (m, 1H, H-5a) 1.84 (d, ${}^{2}J$ = 14.0 Hz, 1H, H-2b), 1.73 (d, ${}^{2}J$ = 14.2 Hz, 1H, H-5b), 1.23-1.16 (m, 1H, H-4), 0.94 (dd, ${}^{2}J$ = 4.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.3 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.60-0.56 (m, 1H, CH₂-Cyclopropyl). (101 MHz, CDCl₃) = 139.4 (Ar-C, quartär), 128.5 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 75.3 (O-CH₂), 74.0 (C-1), 72.6 (CH₂-Benzyl), 40.7 (C-2), 38.5 (C-5), 30.2 (C-3), 22.5 (C-4), 16.7 (CH₂-Cyclopropyl). (1028, 964, 738. **MS** (FAB): m/z = ber. 219.1 [M+H⁺], gef. 219.2 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enylmesylat (±)-131

3-Benzyloxycyclopent-3-enol (±)-**69** (2.20 g, 10.8 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in abs. Tetrahydrofuran (50 mL) gelöst, mit Triethylamin (1.7 mL, 12 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt, bei 0 °C mit Mesylchlorid (1.2 mL, 14 mmol, 1.3 Äquiv.) tropfenweise versetzt und 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde dest. Wasser zur Reaktionslösung gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die Ausbeute betrug 3.39 g (10.8 mmol, 100%) eines bräunlichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.64 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.39-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 5.67-5.63 (m, 1 H, H-4), 5.42-5.36 (m, 1 H, H-1), 4.55-4.47 (m, 2 H, CH₂-Benzyl), 4.10-4.03 (m, 2 H, O-CH₂), 3.00 (s, 3 H,



CH₃), 2.90-2.79 (m, 2 H, H-2a, H-5a), 2.73-2.62 (m, 2 H, H-2b, H-5b). ¹³**C-NMR** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.0 (Ar-C, quartär), 138.3 (C-3), 128.6 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 124.1 (C-4), 81.5 (C-1), 72.5 (CH₂-Benzyl), 68.4 (O-CH₂), 40.7 (C-2), 40.2 (C-5), 38.7(CH₃). **MS** (FAB): m/z = ber. 283.1 [M+H⁺], gef. 283.1 [M+H⁺].

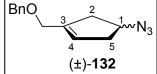
Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enylazid (±)-132

Eine Lösung aus 3.31 g (10.53 mmol, 1.0 Äquiv.) des racemischen 3-Benzyloxy-cyclopent-3-enylmesylat (±)-131 in DMF wurde mit Natriumazid (3.70 g, 56.0 mmol, 5 Äquiv.) versetzt und über zwölf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat und Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 4:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-132 bertug 2.26 g (8.63 mmol, 81%) eines braunen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.23 (PE/EE, 4:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.69-5.63 (m, 1H, H-4), 4.55-4.46 (m, 2H, Benzyl-CH₂), 4.20-4.13 (m, 1H,



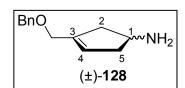
H-1), 4.10-4.05 (m, 2H, O-CH₂), 2.78-2.67 (m, 2H, H-2a, H-5a), 2.52-2.41 (m, 2H, H-2b, H-5b). ¹³**C-NMR** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.6 (C-3), 138.4 (Ar-C, quartär), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.0 (C-4), 72.4 (CH₂-Benzyl), 68.5 (O-CH₂), 60.7 (C-1), 39.6 (C-2), 39.1 (C-5). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2923, 2847, 2090, 1453, 1353, 1328, 1088, 1070, 818, 735, 601. **MS** (FAB): m/z = ber. 230.1 [M+H⁺], gef. 230.2 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enylamin (±)-128

Das 3-Benzyloxycyclopent-3-enylazid (±)-**132** (2.5 g, 8.9 mmol) wurde in Methanol gelöst, mit katalytischen Mengen an Lindlar-Katalysator versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 2 Tage gerührt. Die Lösung wurde über Celite[®] filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelfiltration (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 1.7 g (8.4 mmol, 94%) eines braunen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.11 (CH_2CI_2/CH_3OH , 9:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.37-7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.54-5.51 (m, 1H, H-4), 4.68-4.58 (m, 1H, H-1), 4.43 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.74 (s, 2H, OCH₂), 2.43 (m, 2H, H-2a, H-5a),



2.03-1.93 (m, 2H, H-2b, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6) = 139.7 (C-3), 138.5 (Ar-C, quartär), 128.2 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.3 (Ar-C), 124.8 (C-4), 71.06 (CH₂-benzyl), 68.47 (O-CH₂), 51.20 (C-1), 43.11, 42.49 (C-2, C-5). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2911, 2841, 1496, 1453, 1354, 1202, 1069, 1027, 944, 820, 734, 696. **MS** (FAB): m/z = ber. 203.1 [M+H⁺], gef. 203.2 [M+H⁺].

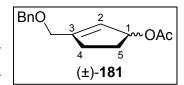
Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-2-enylacetat (±)-181

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enol (±)-**137** (0.74 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äquiv.)

in 1.5 mL Pyridin, DMAP (36.0 mg, 0.295 mmol, 0.8 Äquiv.), 16 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 3**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel, (PE/EE, 5:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-181 betrug 67.0 mg (0.272 mmol, 67%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.45 (PE/EE, 5:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.29 (m, 5H, Ar-H), 5.79-5.76 (m, 1H, H-2), 5.71-5.67 (m, 1H, H-1), 4.14-4.07 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.07 (s, 2H, O-CH₂) 2.55-2.48 (m, 1H, H-4a), 2.48-



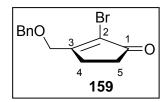
2.28 (m, 2H, H-4b, H-5a), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.92-1.86 (m, 1H, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 174.1 (C=0), 148.9 (C-3), 138.3 (Ar-C, quartär), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.0 (C-2), 80.5 (C-1), 72.7 (CH₂-Benzyl), 68.7 (O-CH₂), 31.4 (C-5), 30.4 (C-4), 21.5 (CH₃). **MS** (FAB): m/z ber. 247.1 [M+H⁺], gef. 247.2 [M+H⁺].

Synthese von 3-Benzyloxymethyl-2-Bromocyclopent-2-enon 159

Eine Lösung aus Benzyloxymethylcyclopent-3-enon **137** (99 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5 mL abs. Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde zuerst mit Pyridin (0.08 mL, 0.9 mmol, 2.0 Äquiv.) und dann mit Pyridiniumtribromid (0.379 g, 1.18 mmol, 2.4 Äquiv.) bei 0 °C versetzt. Es wurde weitere 16 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10%) (2 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograpisch an Kieselgel gereinigt. (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von 159 betrug 135 mg (0.480 mmol, 98%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.46 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.41-7.29 (m, 5 H, Ar-H), 4.59 (s, 2 H, CH₂-Benzyl), 4.48 (s, 2 H, O-CH₂), 2.84-2.77 (m, 2 H, H-4), 2.57-2.51 (m, 2 H, H-5). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 201.3 (C-1), 172.8 (C-3), 137.4 (Ar-C, quartär), 128.7 (Ar-C),



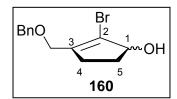
128.3 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 122.1 (C-2), 73.6 (CH₂-Benzyl), 68.8 (O-CH₂), 32.9 (C-5), 28.8 (C-4). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3405, 2858, 1717, 1624, 1434, 1348, 1263, 1152, 1142, 1123, 743. **MS** (FAB): m/z = ber. 281.0, 283.0, gef. 281.0, 283.0.

Synthese von 3-Benzyloxymethyl-2-Bromcyclopent-2-enol (±)-160

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4**. Ansatz: 3-Benzyloxymethyl-2-bromcyclopent-2-enon **159** (1.65 g, 5.79 mmol, 1.0 Äquiv.), Lithiumaluminiumhydrid (0.285 g, 7.53 mmol, 1.3 Äquiv.), Certrichlorid Heptahydrat (2.16 g, 5.79 mmol, 1.0 Äquiv.) in Methanol (20 mL), zwölf Stunden bei 0 °C, Aufarbeitung: gemäß **AAV 4**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 1:2, v/v).

Die Ausbeute betrug 1.35 g (4.73 mmol, 82%) eines braunen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.57 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.34-7.28 (m, 5H, Ar-H), 4.70 (s, 1H, H-1), 4.49 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.18 (s, 2H, O-CH₂), 2.66-2.55 (m, 1H, H-4a), 2.43-2.34 (m, 2H, H-4b, H-5a), 1.87-1.80



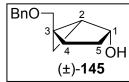
(m, 2H, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 140.4 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 80.0 (C-1), 72.6 (CH₂-Benzyl), 67.5 (O-CH₂), 31.1 (C-5), 30.9 (C-4). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3391, 3030, 2924, 1727, 1453, 1096, 697. **MS** (FAB): m/z = ber. 283.0, 285.0 [M+H⁺], gef. 283.1, 285.1 [M+H⁺].

Synthese von *trans*-3-Benzyloxymethyl-2,3-bicyclo[3.1.0]hexanol (±)-145 und *cis*-3-Benzyloxymethyl-2,3-bicyclo[3.1.0]hexanol (±)-146

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enol (±)-**138** (69 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (2 mL), Diethylzinklösung (1 M in Hexan, 0.76 mL, 0.76 mmol), Diiodmethan (0.060 mL, 0.75 mmol) gelöst in abs. Dichlormethan (1 mL), 24 Stunden bei 0 °C, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-145 betrug 42 mg (0.19 mmol, 56 %) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.28 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.37-7.27 (m, 5H, Ar-H), 4.59-4.53 (m, 1H, H-1), 4.52 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.44 (dd, 2J = 13.2 Hz, 3J = 10.2 Hz, 2H,

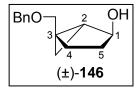


O-CH₂), 2.01-1.92 (m, 1H, H-5a), 1.86-1.83 (m, 2H, H-4), 1.43-1.39 (m, 1H, H-2), 1.20-1.10 (m, 1H, H-5b), 0.87 (dd, ${}^{2}J$ = 4.5 Hz, ${}^{3}J$ = 4.5 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.49 (dd, 1H, ${}^{2}J$ = 5.2 Hz, ${}^{3}J$ = 8.0 Hz, CH₂-Cyclopropyl). 13C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.0 (Ar-C, quartär), 128.8 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 75.0 (O-CH₂), 74.5 (C-1), 73.1 (CH₂-Benzyl), 30.4 (C-5), 29.0 (C-3), 28.2 (C-4), 27.9 (C-2),

9.4 (CH₂-Cyclopropyl). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 2929, 2848, 1496, 1353, 1251, 1201, 1097, 1019, 963, 737. **MS** (FAB): m/z = ber. 219.1 [M+H⁺], gef. 219.2 [M+H⁺].

Die Ausbeute von (±)-146 betrug 14 mg (0.064 mmol, 19%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.23 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.32-7.20 (m, 5H, Ar-H), 4.53-4.46 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 4.11-4.10 (m, 1H, H-1), 3.51-3.42 (m, 2H, O-CH₂), 2.03-1.92 (m, 1H, H-5a), 1.74-1.67 (m, 1H, H-5b), 1.61-1.53 (m,



1H, H-4a), 1.40-1.31 (m, 1H, H-4b), 1.21-1.17 (m, 1H, H-2), 0.49 (dd, 2J = 5.2 Hz, 2H, 3J = 8.5 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.31 (dd, 2J = 4.7 Hz, 3J = 4.7 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 138.5 (Ar-C, quartär), 128.7 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 74.6 (O-CH₂), 74.6 (C-1), 72.8 (CH₂-Benzyl), 31.9 (C-5), 29.8 (C-2), 28.9 (C-3), 27.0 (C-4), 12.6 (CH₂-Cyclopropyl).

Synthese von 3-Benzyloxycyclopent-3-enyl-dibenzylphosphat (±)-180

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** (250 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äquiv.) und Dibenzoylphosphat (681 mg, 2.45 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (25 mL), Triphenylphosphin (0.963 g, 3.67 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (0.675 mL, 3.43 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (20 mL), drei Tage bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1 → 1:2, v/v).

Die Ausbeute von (±)-180 betrug 108 mg (0.233 mmol, 19%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.73 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.39-7.29 (m, 15H, Ar-H), 5.60-5.57 (m, 1H, H-4), 5.12-5.07 (m, 1H, H-1), 5.05-5.00 (m, 4H, CH₂-Benzyl (P)), 4.51-4.43

(m, 2H, CH₂-Benzyl), 4.07-3.99 (m, 2H, O-CH₂), 2.72-2.64 (m, 2H, H-2a, H-5a), 2.58-2.49 (m, 2H, H-2b, H-5b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.0 (Ar-C, quartär), 128.7 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 124.4 (C-4), 78.8 (C-1), 72.3 (CH₂-Benzyl), 69.3 (O-Benzyl(P)), 69.3 (O-Benzyl(P)), 68.6 (O-CH₂), 41.3 (C-2), 41.2 (C-5). ³¹**P-NMR**: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃) = -1.51. **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2980, 2852, 1735, 1456, 1375, 1253, 1216, 1106, 1013, 882, 739, 679. **MS** (FAB): m/z = ber. 465.2 [M+H⁺], gef. 465.0 [M+H⁺].

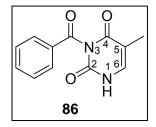
8.2.1 Blockierung der Nucleobasen

Synthese von N3-Benzoylthymin 86

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**. Ansatz: Thymin **82** (1.75 g, 13.9 mmol, 1.0 Äquiv.) in 15 mL Acetonitril und 6 mL Pyridin (Verhältnis 5:2), Benzoylchlorid (3.55 mL, 30.6 mmol, 2.2 Äquiv.), 16 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 1**, Reinigung: Umkristallisation aus Aceton.

Die Ausbeute betrug 2.38 g (10.3 mmol, 74 %) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.28 (CH₂CI₂/CH₃OH, 30:1, v/v). **Smp**. = 175-176 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, DMSO-d₆) = 11.35 (bs, 1H, NH), 7.93-7.59 (m, 5H, Ar-H), 7.52 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H-6), 1.82 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 170.5 (C=O-



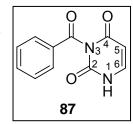
Benzoyl), 163.9 (C-4), 150.3 (C-2), 139.1 (C-6), 135.7 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 108.3 (C-5), 12.9 (CH₃). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 3213, 3092, 2955, 1747, 1650, 1423, 1252, 766, 690. **MS** (FAB): m/z = ber. 231.1 [M+H⁺], gef. 231.1 [M+H⁺].

Synthese des N3-Benzoyluracils 87

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**. Ansatz: Uracil **83** (1.68 g, 15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 20 mL Acetonitril und 8 mL Pyridin (Verhältnis 5:2), Benzoylchlorid (3.83 mL, 33.0 mmol, 2.2 Äquiv.), 16 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 1**, Reinigung: Umkristallisation aus Aceton.

Die Ausbeute betrug 2.52 g (11.7 mmol, 78 %) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.16 (CH_2CI_2/CH_3OH , 30:1, v/v). **Smp**. = 150 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, DMSO-d₆) = 11.59 (bs, 1H, NH), 7.93-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.76-7.80 (m, 1H, Ar-H), 7.66 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.58-7.62 (m, 2H, Ar-H), 5.73 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H-5). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 170.0 (C=O-Benzoyl),



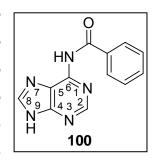
162.9 (C-4), 150.1 (C-2), 143.4 (C-6), 135.4 (Ar-C), 131.3 (Ar-C,quartär), 130.2 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 100.1 (C-5). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 3324, 3221, 2967, 1712, 1651, 1596, 1497, 1447, 1180, 822, 622. **MS** (FAB): m/z = ber. 217.2 [M+H⁺], gef. 217.1 [M+H⁺].

Synthese von N⁶-Benzoyladenin 100

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**. Ansatz: Adenin **101** (1.68 g, 15.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 20 mL Acetonitril und 8 mL Pyridin (Verhältnis 5:2), Benzoylchlorid (1.91 mL, 15.5 mmol, 1.1 Äquiv.), 16 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 1**.

Die Ausbeute von **100** betrug 2.52 g (11.7 mmol, 78 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp. = 243 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 12.02 (bs, 2H, 2xNH), 8.74 (s, 1H, H-2), 8.51 (s, 1H, H-8), 8.14-8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.69-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.60-7.54 (m, 2H, Ar-H). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 166.6 (C=O), 151.1 (C-2), 146.4 (C-8), 132.9 (Ar-C, quartär), 132.7 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3368, 1686, 1599,



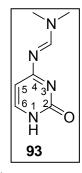
1519, 1446, 1292, 1093, 881, 801, 706. **MS** (FAB): m/z = ber. 240.1 [M+H⁺], gef. 240.2 [M+H⁺].

Synthese des N,N-Dimethyl-N⁴-(cytosin)formimidamid 93

Es wurden 1.00 g (9.01 mmol, Äquiv. 1.0) Cytosin **90** unter Stickstoff in 30 mL absolutem *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und anschließend mit 1.11 mL (9.30 mmol, Äquiv. 1.05) *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal versetzt. Es wurde für 16 Stunden auf 55 °C erhitzt und die Vollständigkeit der Reaktion dünnschichtchromatographisch überprüft. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Die Ausbeute von 93 betrug 1.49 g (8.97 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f-Wert = 0.35 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). **Smp**. = 244 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.88 (bs, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, CH=N), 7.52 (d, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, 1H, H-6), 5.82 (d, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, 1H, H-5), 3.15 (s, 3H, CH₃), 3.02 (s, 3H, CH₃). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 170.8 (C-2), 170.2 (N-C=N), 157.5 (C-4), 144.3 (C-6), 100.1 (C5), 40.7 (CH₃), 34.6 (CH₃). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1639, 1591, 1486, 1423, 1339, 1271, 1205, 1091, 987, 812, 610. **MS** (FAB): m/z = ber. 167.1 [M+H⁺], qef. 167.2 [M+H⁺].



Versuch der Synthese von N⁶-Benzoylcytosin 91

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1**. Ansatz: Cytosin **90** (1.00 g, 9.01 mmol, 1.0 Äguiv.) in 10 mL Acetonitril und 4 mL

Pyridin (Verhältnis 5:2), Benzoylchlorid (1.14 mL, 9.90 mmol, 1.1 Äquiv.), 16 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 1**.

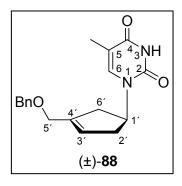
Der erhaltene farblose Feststoff war in DMF, DMSO, THF, Aceton, Dichlormethan und Diethylether unlöslich und konnte nicht charakterisiert werden.

8.2.2 Synthese der racemischen 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside Synthese von 1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin (±)-88

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** (738 mg, 3.61 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (1.66 g, 7.22 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (55 mL), Triphenylphosphin (2.840 g, 10.83 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.99 mL, 10.1 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (40 mL), 30 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-88 betrug 0.811 g (2.60 mmol, 72%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.37 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, C_6D_6) = 9.84 (bs, 1H, NH), 7.28-7.03 (m, 5H, Ar-H), 6.44 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H-6), 5.28-5.25 (m, 1H, H-3'), 5.12-5.11 (m, 1H, H-1'), 4.26 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3.73-3.63 (m, 2H, H-5'), 2.41-2.30 (m, 2H, H-6'a, H-2'a), 1.96-1.92 (m, 1H, H-2'b), 1.91-1.88 (m, 1H, H-6'b), 1.65 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz,



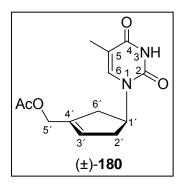
 C_6D_6) 162.3 (C-4), 151.5 (C-2), 138.5 (Ar-C, quartär), 136.3 (C-6), 128.9 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.3 (Ar-C) 125.3 (C-3′), 124.8 (C-4′) 111.5 (C-5), 72.8 (C-5′), 68.6 (O-CH₂), 53.6 (C-1′), 39.4 (C-2′), 39.3 (C-6′), 12.9 (CH₃-Thymin). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3854, 3450, 2081, 1666, 1459, 1383, 1203, 1093, 1028, 699. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 313.1552 [M+H⁺], gef. 313.1541 [M+H⁺].

Synthese von 1-(4´-Acetyloxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin (±)-180

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10**. Variante VII a. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin (±)-**88** (198 mg, 0.634 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 5 mL) und Zink(II)-Chlorid (872 mg, 6.40 mmol, 10 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 3 mL), 21 Stunden bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 1:2, v/v).

Die Ausbeute von (±)-**180** betrug 137 mg (0.520 mmol, 82%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.37 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1, v/v). **Smp**. = 137 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 9.17 (bs, 1H, NH), 6.97 (d, 4J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.78-5.73 (m, 1H, H-3′), 5.44-5.37 (m, 1H, H-1′), 4.71-4.62 (m, 2H, H-5′), 3.01-2.87 (m, 2H, H-2a′, H-6a′), 2.46-2.34 (m, 2H, H-2b′, H-6b′), 2.09 (s, 3H, CH₃(Ac)), 1.91 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 170.8 (C=O (Ac)),



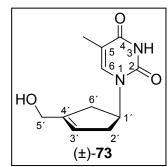
163.9 (C-4), 151.0 (C-2), 138.2 (C-4'), 136.4 (C-6), 126.7 (C-3'), 111.9 (C-5), 62.5 (C-5'), 52.9 (C-1'), 39.8 (C-2'/C-6'), 39.6 (C-2'/C-6'), 20.9 (CH₃(Ac)), 12.7 (CH₃-Thymin). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 3171, 3044, 2925, 2854, 1739, 1681, 1469, 1387, 1270, 1228, 1118, 1027, 870, 667. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 265.1188 [M+H⁺], gef. 265.1186 [M+H⁺].

Synthese von 1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin (±)-73

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin (±)-**88** 422 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 15 mL) und Zink(II)-Chlorid (1.85 g, 13.6 mmol, 10 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 10 mL) 16 Stunden bei Raumtemperatur, die weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute (±)-73 betrug 192 mg (0.864 mmol, 64%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.42 (CH₂CI₂/CH₃OH 9:1 v/v), ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.20 (bs, 1H, NH), 7.14 (d, ${}^{4}J$ = 1.3 Hz, 1H, H-6), 5.46-5.42 (m, 1H, H-3′), 4.98-4.88 (m, 1H, H-1′), 4.06 (s, 2H, H-5′), 3.17 (d, ${}^{3}J$ = 4.1 Hz, 1H, 5-OH′), 2.48-2.42 (m, 1H, H-2′a), 2.42-2.31 (m, 1H, H-6′a), 2.30-2.20 (m, 1H, H-2′b), 1.76 (d, ${}^{4}J$ = 1.3 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.71-1.59 (m, 1H, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101



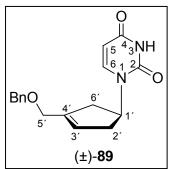
MHz, DMSO-d₆) = 163.9 (C-4), 153.1 (C-4'), 150.9 (C-2), 137.1 (C-6), 121.2 (C-6'), 109.1 (C-5), 60.4 (C-1'), 59.9 (C-5'), 30.9 (C-3'), 30.3 (C-2'), 12.2 (CH₃-Thymin). IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3448, 2252, 2126, 1676, 1054, 1027, 1008, 824, 762, 627. HRMS (FAB): m/z = ber. 223.1083 [M+H⁺], gef. 223.1100 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}} = 271 \text{ nm}$.

Synthese von 1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)uracil (±)-89

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** (544 mg, 2.66 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoyluracil **87** (1.15 g, 5.32 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (45 mL), Triphenylphosphin (2.09 g, 7.98 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.50 mL, 7.62 mmol, 2.9 Äquiv.) in abs. Acetonitril (40 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (\pm) -89 betrug 508 mg (1.76 mmol, 66%) eines gelblichen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.20 (PE/EE 1:2 v/v). **Smp**. = 106 °C ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.95 (bs, 1H, NH), 7.30-7.18 (m, 5H, Ar-H), 7.09 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, H-6), 5.65-5.63 (m, 1H, H-3′), 5.59 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 5.29-5.24 (m, 1 H, H-1′), 4.44 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.06-3.95 (m, 2H, H-5′) 2.91-2.81 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.34-2.28 (m, 2H,



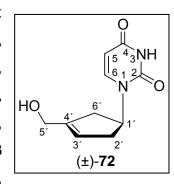
H-2′b, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 163.1 (C-4), 150.8 (C-2), 140.9 (C-5), 140.6 (C-4′), 138.1 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.4 (C-3′), 103.2 (C-6), 72.9 (CH₂-Benzyl), 68.4 (C-5′), 53.4 (C-1′), 40.0 (C-2′), 39.8 (C-6′). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 3032, 2853, 1672, 1463, 1370, 1263, 1074, 820, 696, 552, 417. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 299.1396 [M+H⁺], gef. 299.1384 [M+H⁺].

Synthese von 1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)uracil (±)-72

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin (±)-**89** (289 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 15 mL) und Zink(II)-Chlorid (1.46 g, 10.7 mmol, 10.7 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 20 mL), 16 Stunden bei Raumtemperatur, die weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-**72** betrug 110 mg (0.529 mmol, 53%) eines gelblichen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.48 (CH₂CI₂/CH₃OH, 15:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.25 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, H-6), 5.85-5.83 (m, 1H, H-3′), 5.58 (d, 1H, 3J = 8.0 Hz, H-5), 5.16-5.08 (m, 1H, H-1′), 4.34 (s, 2H, H-5′), 2.87-2.76 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.46-2.42 (m, 2H, H-2′b, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 163.3 (C-4), 150.8 (C-2), 145.7 (C-4′), 142.0 (C-6), 128.7 (C-3′),



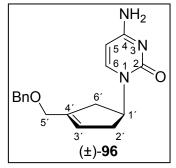
109.3 (C-5), 53.6 (C-1'), 43.0 (C-5'), 38.4 (C-6') 38.4 (C-2'). **IR**: \widetilde{v} [cm⁻¹] = 3433, 3006, 2819, 1686, 1460, 1379, 1272, 1055, 1008, 760. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 209.0926 [M+H⁺], gef. 209.0925 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃CN): λ_{max} = 263, 213 nm.

Synthese von 1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)cytosin (±)-96

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil (±)-**89** (0.860 g, 3.02 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (21 mL), 1,2,4-Triazol (2.81 g, 40.7 mmol), Phosphorylchlorid (0.90 mL, 9.9 mmol), abs. Triethylamin (5.60 mL, 40.4 mmol) in abs. Acetonitril (42 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur, konzentrierte Ammoniak-Lösung (38 mL), sieben Tage bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-96 betrug 799 mg (2.69 mmol, 94%) eines gelben Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.64 (CH₂CI₂/CH₃OH 9:1 v/v). **Smp**. = 137 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCI₃) = 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-H), 7.23 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-6), 5.77 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-5), 5.73-5.68 (m, 1H, H-3′), 5.49-5.41 (m, 1H, H-1′), 4.52 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.10-4.03 (m, 2H, H-5′), 2.99-2.85 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.42-2.34 (m, 2H, H-



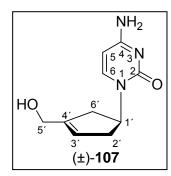
2'b, H-6'b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 165.3 (C-2), 156.4 (C-4), 141.9 (C-6), 140.4 (C-4'), 138.2 (Ar-C, quartär) 128.6 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.6 (C-3'), 95.3 (C-5), 72.7 (CH₂-Benzyl), 68.5 (C-5'), 54.0 (C-1'), 40.3 (C-2'/C-6'), 40.1 (C-2'/C-6'). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 3344, 1920, 2852, 1618, 1524, 1483, 1398, 1279, 1070, 906, 786, 726, 598. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 298.1556 [M+H⁺], gef. 298.1554 [M+H⁺].

Synthese von 1-(4'-Hydroxymethylcyclopent-3'-enyl)cytosin (±)-107

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)cytosin (±)-**96** (40.6 mg, 0.137 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 2 mL) und Zink(II)-Chlorid (0.209 g, 1.53 mmol, 10.7 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 2 mL) 14 Stunden bei Raumtemperatur, die weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 15.0 mg (0.726 mmol, 53%) eines gelblichen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.14 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 5:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 7.55 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 7.3 Hz, H-6), 5.95 (d, ${}^{3}J$ = 7.1 Hz, 1H, H-5), 5.70-5.64 (m, 1H, H-3′), 5.40-5.31 (m, 1H, H-1′), 4.20-4.10 (m, 2 H, H-5′), 2.97-2.83 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.51-2.41(m, 2H, H-2′b, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 166.9 (C-2), 159.1 (C-4), 144.5 (C-6), 143.9 (C-4′), 96.9 (C-5), 61.4 (C-5′), 56.4 (C-1′), 40.2



(C-2'/C-6'), 40.1 (C-2'/C-6'). **IR**: \widetilde{v} [cm⁻¹] = 3342, 1635, 1568, 1498, 1450, 1013, 787. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 208.1086 [M+H⁺], gef. 208.1091 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃CN): λ_{max} = 271 nm.

Synthese von 9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-6-chlorpurin (±)-98

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** (337 mg, 1.65 mmol, 1.0 Äquiv.) und 6-Chlorpurin **97** (382 mg, 2.47 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs. THF (35 mL), Triphenylphosphin (1.30 g, 4.94 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (0.910 mL, 4.61 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. THF (30 mL), drei Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-**98** betrug 438 mg (1.29 mmol, 78%) eines farblosen Feststoffes in Form kristalliner Nadeln.

DC: R_f –Wert = 0.41 (PE/EE, 1:2, v/v). **Smp**. = 67 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.53 (s, 1H, H-2), 7.97 (s, 1H, H-8), 7.37-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.84-5.80 (m, 1H, H-3'), 5.43-5.36 (m, 1H, H-1'), 4.55 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.18 (s, 2H, H-5'), 3.14-3.02 (m, 2H, H-2'a, H-6'a), 2.77-2.67 (m, 2H, H-2'b, H-6'b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm]

(126 MHz, CDCl₃) = 161.2 (C-6), 152.0 (C-2), 151.8 (C-4), 140.4 (C-8), 138.1 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.1 (C-3'), 72.8 (CH₂-Benzyl), 68.4 (C-5'), 53.7 (C-1'), 40.7 (C-6'), 40.3 (C-2'). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2854, 1471, 1252, 1067, 892, 832, 773, 669. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 341.1169 [M+H⁺], gef. 341.1182 [M+H⁺].

Synthese von 9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin (±)-99

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 12** Variante II. Ansatz: 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-6-chlorpurin (\pm)-98 (148 mg, 0.434 mmol, 1.0 Äquiv.) in 20 mL NH₃ in CH₃OH (7 N), bei 80 °C zwei Tage im geschlossenen Teflongefäß, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1 \rightarrow 15:1, v/v).

Die Ausbeute von (\pm) -99 betrug 16.8 mg (52.1 mmol, 12%) eines gelblichen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.25 (CH_2CI_2/CH_3OH , 9:1, v/v). **Smp**. = 129 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, $CDCI_3$) = 8.35 (s, 1H, H-2), 7.86 (s, 1H, H-8), 7.39-7.28 (m, 5H, Ar-H), 6.25 (bs, 2H, NH₂), 5.84-5.77 (m, 1H, H-3′), 5.40-5.30 (m, 1H, H-1′), 4.54 (s, 2H, CH_2 -Benzyl), 4.15-4.10 (m, 2H, H-5′), 3.12-2.99 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.77-2.65 (m, 2H, H-2′b,

H-6′b) ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 155.8 (C-6), 152.8 (C-2), 149.8 (C-4), 140.3 (C-4′), 138.5 (C-8), 138.1 (Ar-C, quartär), 128.5 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 125.1 (C-3′), 119.7 (C-5), 72.7 (CH₂-Benzyl), 68.4 (C-5′), 53.3 (C-1′), 40.6 (C-6′), 40.3 (C-2′). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2904, 1673, 1597, 1569, 1417, 1303, 1121, 796, 730, 656. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 322.1668 [M+H⁺], gef. 322.1671 [M+H⁺].

Versuch der Synthese von 9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin (±)-99

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** (700 mg, 3.46 mmol, 1.0 Äquiv.) und N^6 -Benzoyladenin **100** (382 mg, 3.79 mmol, 1.1 Äquiv.) in abs. THF (40 mL), Triphenylphosphin (906 mg, 5.15 mmol, 1.5 Äquiv.) und DIAD (1.00 mL, 5.08 mmol, 1.5 Äquiv.) gelöst in abs. THF (40 mL), 16 Stunden bei Raumtemperatur, 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt, Aufarbeitung gemäß **AAV 7**, Reinigung: Säulenchromato-

graphisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1→1:2, v/v). Das gewünschte Produkt konnte auf diesem Wege nicht erhalten werden.

Synthese von 9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin (±)-99

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 12** Variante III. Ansatz: 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-6-chlorpurin (\pm)-98 (269 mg, 0.790 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2 mL NH₃ in CH₃OH (7 N), Mikrowelle, 100 °C, 55 min, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1 \rightarrow 15:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-**99** betrug 198 mg (0.616 mmol, 78%) eines gelblichen Feststoffes. Die analytischen Daten des Produktes entsprachen den oben angegebenen (S. 176).

BnO 6' 1' (±)-99

Synthese von 1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin (±)-112

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)adenin (±)-**99** (131 mg, 0.408 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 4 mL) und Zink(II)-Chlorid (500 mg, 3.67 mmol, 9.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 4 mL), 18 Stunden bei Raumtemperatur, weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-**112** betrug 62.3 mg (0.269 mmol, 66%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.18 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). **Smp**. = 212 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.13 (s, 1H, H-2), 8.09 (s, 1H, H-8), 5.65-5.60 (m, 1H, H-3′), 5.26-5.16 (m, 1H, H-1′), 4.07-4.01 (m, 2H, H-5′), 2.94-2.79 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.73-2.63 (m, 2H, H-2′b, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 156.1 (C-6),

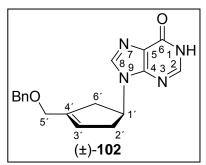
152.4 (C-2), 149.5 (C-4), 144.0 (C-4'), 139.1 (C-8), 121.7 (C-3'), 59.9 (C-5'), 53.7 (C-1'), 39.3 (C-6'), 39.1 (C-2'). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] = 3093, 2923, 2850, 1675, 1600, 1569,

1307, 1074, 795, 731, 696, 545. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 232.1198 [M+H⁺], gef. 232.1208 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃OH): λ_{max} = 261, 210 nm.

Synthese von 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)hypoxanthin (±)-102

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 13**. Ansatz: 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-6-chlorpurin (±)-**98** (219 mg, 0.644 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₃OH (10 mL), 2-Mercaptoethanol (0.21 mL, 3.0 mmol), Natriummethanolat (0.166 g, 3.07 mmol), 16 Stunden, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). Die Ausbeute von (±)-**102** betrug 188 mg (0.584 mmol, 91%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.45 (CH_2CI_2/CH_3OH , 9:1, v/v). **Smp**. = 136 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, $CDCI_3$) = 12.70 (bs, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, H-2), 7.88 (s, 1H, H-8), 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.83-5.80 (m, 1H, H-3′), 5.36-5.28 (m, 1H, H-1′), 4.56 (s, 2H, CH_2 -Benzyl), 4.15-4.12 (m, 2H, H-5′), 3.14-3.02 (m, 2H, H-2a′, H-6a′), 2.75-2.68



(m, 2H, H-2b', H-6b'). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 159.4 (C-6), 148.9 (C-4), 144.9 (C-2), 140.3 (C-4'), 138.3 (C-8), 138.1 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.0 (C-3'), 124.6 (C-5), 72.8 (CH₂-Benzyl), 68.4 (C-5'), 53.8 (C-1'), 40.8 (C-6'), 40.4 (C-2'). **HRMS** (FAB): m/z = ber. 322.1508 [M+H⁺], gef. 323.1519 [M+H⁺].

Synthese von 9-(4'-Hydroxymethylcyclopent-3'-enyl)hypoxanthin (±)-108

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante I. Ansatz: 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)hypoxanthin (\pm)-**102** (75 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äquiv.) in Dichlormethan (7 mL), Bortrichlorid (1 M in CH₂Cl₂, 2.40 mL, 2.4 mmol, 10.4 Äquiv.), 5 Stunden bei -78 °C, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1, v/v). Die Ausbeute von (\pm)-**108** betrug

35.0 mg (0.151 mmol, 65%) eines gelblichen Feststoffes. **DC**: R_f –Wert = 0.24 (CH_2CI_2/CH_3OH 20:1 v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 12.36 (bs, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, H-8), 8.04 (s, 1H, H-2), 5.95-5.88 (m, 1H, H-3'), 5.28-5.22 (m, 1H, H-1'), 4.40-4.38 (m, 2H, H-5'), 3.02-2.94 (m, 2H, H-2'a, H-6'a), 2.76-2.66 (m, 2H, H-2'b,

H-6'b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 156.4 (C-6), 147.8 (C-4), 145.4 (C-2), 138.2 (C-8), 127.5 (C-3'), 123.8 (C-5), 53.7 (C-1'), 42.9 (C-5'), 39.3 (C-2'/C-6'), 39.1 (C-2'/C-6'). **HRMS** (FAB): m/z = ber. 233.1039 [M+H⁺], gef. 233.1046 [M+H⁺].

Synthese von 9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-2-amino-6-chlorpurin (±)-105

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** (412 mg, 2.02 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Amino-6-chlorpurin **104** (512 mg, 3.02 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs. THF (25 mL), Triphenylphosphin (1.59 g, 6.06 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.1 mL, 5.7 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. THF (30 mL), vier Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-105 betrug 482 mg (1.35 mmol, 64%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.17 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.81 (H-8), 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-H), 5.84-5.77 (m, 1H, H-3′), 5.27-5.15 (bs, 3H, H-1′, NH₂), 4.54 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.16-4.10 (m, 2H, H-5′), 3.08-2.96 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.74-2.63 (m, 2H, H-2′b, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm]

(101 MHz, CDCl₃) = 159.0 (C-2), 153.6 (C-6), 151.3 (C-4), 140.6 (C-8), 140.3 (C-4'), 138.1 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.1 (C-3'), 124.4 (C-5), 72.7 (CH₂-Benzyl), 68.4 (C-5'), 53.4 (C-1'), 40.4 (C-6'), 40.0 (C-2'). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3318, 3199, 2854, 1607, 1559, 1455, 1403, 1229, 1070, 905, 731, 697. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 356.1278 [M+H⁺], gef. 356.1276 [M+H⁺].

Synthese von 9-(4'-Hydroxymethylcyclopent-3'-enyl)guanin (±)-106

Das 9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-2-amino-6-chlorpurin (±)-**105** (132.1 mg, 0.371 mmol) wurde mit Ameisensäure (8 mL) versetzt und bei 80 °C fünf Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol (8 mL) aufgenommen. Nach Zugabe von 25%iger Ammoniaklösung (8 mL) wurde für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum enfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1 \rightarrow 1:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute von (±)-**106** betrug 33.1 mg (0.134 mmol, 36%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.67 (CH_2CI_2/CH_3OH , 1:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.10 (bs, 1H, NH), 7.61 (s, 1H, H-8), 6.63 (bs, 2H, NH₂), 5.62-5.58 (m, 1H, H-3'), 5.01-4.93 (m, 1H, H-1'), 4.04-4.00 (m, 2H, H-5'), 2.87-2.75 (m, 2H, H-2a', H-6a'), 2.59-2.53 (m, 2H, H-2b', H-6b'). ¹³**C-NMR**: δ [ppm]

(101 MHz, DMSO-d₆) = 154.3 (C-6), 151.0 (C-4), 143.9 (C-4'), 134.8 (C-8), 121.4 (C-3'), 116.7 (C-5), 59.7 (C-5'), 52.7 (C-1'), 39.8 (C-6'), 39.6 (C-2'). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3115, 1689, 1605, 1534, 1371, 1183, 1023, 779, 696, 641. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 248.1148 [M+H⁺], gef. 248.1156 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃OH): λ_{max} = 270, 252 nm.

Debenzylierung der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

A) Debenzylierung mit Ameisensäure und Palladium

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante II. Die Einwagen der benzylgeschützten Nucleoside sowie die Ausbeuten der deblockierten Nucleosidanaloga sind in Tabelle 23 dargestellt.

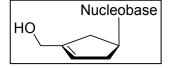


Tabelle 23: Abspaltung der Benzylgruppe mit Ameisensäure und Palladium

| Nucleobase | Reaktionszeit | Einwaage | Ausbeute | |
|-------------|---------------|---------------------------|-------------------------|--|
| Uracil | 15 h | (±)- 89 , 276 mg, | (±)- 72 , 35 mg, | |
| Oracii | 1511 | 0.926 mmol | 0.17 mmol, 18% | |
| Cytosin | 40 b | (±)- 96 , 264 mg, | (±)-1 07 , - | |
| | 40 h | 0.888 mmol, | | |
| Hypoxanthin | 1 <i>5</i> h | (±)- 102 , 321 mg, | /+> 400 | |
| | 15 h | 0.996 mmol | (±)-108, - | |

Die analytischen Daten des Produktes (±)-72 entsprachen den oben angegebenen.

B) Deblockierung mit Bor(III)-chlorid

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante I. Die Einwagen der benzylgeschützten Nucleoside sowie die Ausbeuten der deblockierten Nucleosidanaloga sind in Tabelle 24 dargestellt.

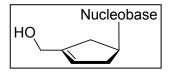


Tabelle 24: Ausbeuten der Debenzylierung der Nucleosidanaloga

| Nucleobase | Einwaage | Ausbeute |
|-------------|----------------------------|----------------------------|
| | (±)- 88 , 103.1 mg, | (±)- 73 , 12.8 mg, |
| Thymin | 0.443 mmol | 57.6 µmol, 13% |
| Theorem | (±)- 88 , 65.9 mg | (±)- 73 , 19.7 mg, |
| Thymin | 0.211 mmol | 88.6 µmol, 42% |
| Thymin | (±)- 88 , 44.5 mg, | (±)- 73 , 26.3 mg, |
| TTIYITIIII | 0.146 mmol | 0.118 mmol, 83% |
| Uracil | (±)- 89 , 148 mg, | (±)- 72 , 21.8 mg, |
| Oracii | 0.499 mmol | 0.105 mmol, 21% |
| Uracil | (±)- 89 , 182.1 mg, | (±)- 72 , 34.3 mg, |
| Oracii | 0.610 mmol | 0.165 mmol, 27% |
| Uracil | (±)- 89 , 143 mg, | (±)- 72 , 78.6 mg, |
| Oracii | 0.478 mmol | 0.378 mmol, 79% |
| Cytosin | (±)- 96 , 111 mg, | (±)-1 07 , - |
| Cytosiii | 0.373 mmol | (±)-1 07 , - |
| Cytosin | (±)- 96 , 53.4 mg, | (±)- 107 , 27.9 mg, |
| Cytosiii | 0.180 mmol | 0.135 mmol, 75% |
| Hypoxanthin | (±)- 102 , 72.7 mg, | (±)- 108 , 8.9 mg, |
| Пурохапшш | 0.225 mmol | 38 µmol, 17% |
| Hypoxanthin | (±)- 102 , 139 mg, | (±)- 108 , 65.4 mg, |
| туроланишт | 0.432 mmol | 0.281 mmol, 65% |

Die analytischen Daten der Produkte (\pm) -72, (\pm) -73, (\pm) -107 und (\pm) -108 entsprachen den oben angegebenen.

C) Debenzylierung mit Titan(IV)-chlorid

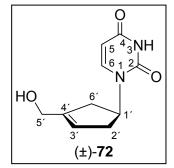
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VI.

Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil (±)-**89** (80.1 mg, 0.268 mmol, 1.0 Äquiv.) gelöst in 3 mL CH₂Cl₂, Titantetrachlorid-Lösung (1 M in CH₂Cl₂, 1.35 mL,

1.35 mmol), Reinigung: Säulenchromatographisch ar Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH , 15:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 12.8 mg (61.6 μ mol, 23%) eines gelblichen Feststoffes.

Die analytischen Daten des Produktes (±)-72 entsprachen den oben angegebenen (S. 174).

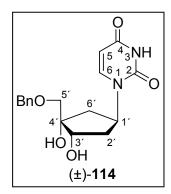


8.2.3 Funktionalisierung der racemischen 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside Synthese von 1-(4´-Benzyloxymethyl-3´,4´-dihydroxycyclopentyl)uracil (±)-114

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14**. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil (±)-**89** (106.0 mg, 0.360 mmol) in 4 mL abs. DMF, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) (77.4 μL, 0.75 mmol), Kaliumosmat (5.0 mg, 0.014 mmol), 24 Stunden bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatograpisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (\pm) -114 betrug 72.0 mg (0.220 mmol, 60%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.31 (CH₂CI₂/CH₃OH, 9:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.18 (bs, 1H, NH), 7.63 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.56-7.45 (m, 5H, Ar-H), 5.50 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 5.12-5.21 (m, H, H-1′), 4.79 (d, 3J = 6.1 Hz, 1H, 3′-OH), 4.61 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.53 (bs, 1H, 4′-OH), 4.16 (dd, 3J = 14.1 Hz, 3J = 7.8 Hz, 1H, H-3′), 3.54-3.62 (m, 2H, H-5′), 1.86-1.98 (m, 4H, H-2′, H-6′).



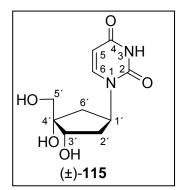
¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 163.2 (C-4), 150.9 (C-2), 143.0 (C-6), 138.5 (Ar-C, quartär), 128.3 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 101.4 (C-5), 78.8 (C-4'), 73.1 (C-5'), 72.6 (CH₂-Benzyl), 71.6 (C-3'), 52.7 (C-1'), 38.8 (C-6'), 36.7 (C-2'). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3411, 2978, 2469, 1682, 1466, 1382, 1276, 1118, 721. **MS** (FAB): m/z = ber. 333.4 [M+H⁺], gef. 333.4 [M+H⁺].

Synthese von 1-(4´-Hydroxymethyl-3´,4´-dihydroxycyclopentyl)uracil (±)-115

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante III. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethyl-3',4'-dihydroxycyclopentyl)uracil (±)-**114** (29.2 mg, 0.0841 mmol), in Ethanol (5 mL), katalytische Mengen an Pd/C (4 mg), zwei Tage unter einer Wasserstoffatomsphäre, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (\pm) -115 betrug 16.9 mg (69.9 μ mol, 83%) eines farblosen Festsoffes.

DC: R_f –Wert = 0.16 (CH₂CI₂/CH₃OH, 9:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.17 (bs, 1 H, NH), 7.64 (d, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz, 1 H, H-6), 5.56 (d, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.95-5.04 (m, 1 H, H-1′), 4.76 (dd, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz, 1H, 5′-OH), 4.71 (d, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz, 1H, 3′-OH), 4.24 (s, 1H, 4′-OH), 4.12 (dd, ${}^{3}J$ = 13.7 Hz, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz, 1H, H-3′), 3.36 (dd, ${}^{2}J$ = 11.0 Hz, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz, 1H, H-5′a), 3.28 (dd, ${}^{2}J$ = 11.0 Hz,



³*J* = 5.5 Hz, 1H, H-5′b), 1.88-1.99 (m, 2 H, H-2′), 1.83 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, H-6′). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 163.2 (C-4), 150.9 (C-2), 142.8 (C-6), 101.5 (C-5), 79.7 (C-4′), 70.9 (C-3′), 64.3 (C-5′), 52.4 (C-1′), 38.5 (C-2′), 37.0 (C-6′). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3439, 2360, 2342, 2256, 1677, 1289, 1048, 1002, 668. **MS** (FAB): *m/z* = ber. 243.1 [M+H⁺], gef. 243.1 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃CN): λ_{max} = 270 nm.

Synthese von 1-(4´-Benzyloxymethyl-3´,4´-dihydroxycyclopentyl)thymin (±)-113 Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 14 Ansatz: 1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin (±)-88 (169 mg, 0.542 mmol) in 3 mL abs. DMF, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) (115 μL, 1.10 mmol), Kaliumosmat (5.0 mg, 0.014 mmol), 24 Stunden bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchchromatographsich an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-**113** betrug 101.3 mg (0.292 mmol, 54%) eines farblosen Feststoffes.

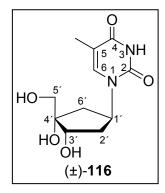
DC: R_f -Wert = 0.48 (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v). **Smp**. = 183 °C. **¹H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 7.43-7.24 (m, 6H, Ar-H, H-6), 5.16-5.03 (m, 1H, H-1′), 4.62-4.54 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 4.34 (dd, 3J = 7.7 Hz, 3J = 7.7 Hz, 1H, H-3′), 3.52 (dd, 2J = 17.7 Hz, 3J = 9.3 Hz, 2H, H-5′), 2.19-2.06 (m, 4H,

H-2′, H-6′), 1.78 (s, 3H, CH₃). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 166.4 (C-4), 152.8 (C-2), 140.4 (C-5), 139.6 (Ar-C, quartär), 129.4 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 111.6 (C-6), 80.4 (C-4′), 74.7 (C-5′), 74.6 (CH₂-Benzyl), 73.8 (C-3′), 55.1 (C-1′), 39.9 (C2′/C-6′), 38.0 (C2′/C-6′), 12.3 (CH₃). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3369, 2926, 2855, 1657, 1453, 1366, 1273, 1076, 738, 698. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 347.1607 [M+H⁺], gef. 347.1601 [M+H⁺].

Synthese von 1-(4´-Hydroxymethyl-3´,4´-dihydroxycyclopentyl)thymin (±)-116

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante III. Ansatz: (±)-1-(4′-Benzyloxymethyl-3′,4′-dihydroxycyclopentyl)thymin (±)-**113** (57.7 mg, 0.166 mmol) in 3 mL CH₃OH, 24 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). Die Ausbeute von (±)-**116** betrug 35.4 mg (0.138 μmmol, 83%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.13 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.15 (bs, 1H, NH), 7.49 (d, 4J = 0.8 Hz, 1H, H-6), 5.06-4.95 (m, 1H, H-1'), 4.71 (bs, 1H, OH-5'), 4.65 (bs, 1H, 3'-OH), 4.21 (bs, 1H, 4'-OH), 4.13 (dd, 3J = 7.0 Hz, 3J = 7.0 Hz, H-3'), 3.33-3.27 (m, 2H, H-5'), 1.97-1.89 (m, 2H, H-2'a, H-6'a), 1.85-1.79 (m, 2H, H-2'b, H-6'b), 1.77 (d, 3H, 4J = 0.8 Hz, CH₃). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz,



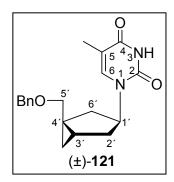
DMSO-d₆) = 163.7 (C-2), 150.8 (C-4), 138.1 (C-6), 109.2 (C-5), 79.5 (C-4′), 70.9 (C-3′), 64.5 (C-5′), 52.0 (C-1′), 38.5 (C-6′), 37.0 (C-2′), 12.0 (CH₃). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3341, 1657, 1473, 1368, 1274, 1106, 1050, 763, 605, 482, 415. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 257.1138 [M+H⁺], gef. 257.1128 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃OH): λ_{max} = 272, 210 nm.

Synthese von *trans-*1-(4´-Benzyloxymethyl-3´,4´-methanocyclopentyl)thymin (±)-121

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (±)-*cis*-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (±)-**120** (261 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (589 mg, 2.56 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (11 mL), Triphenylphosphin (1.01 g, 3.84 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (0.706 mL, 3.58 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (14 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-121 betrug 301 mg (0.922 mmol, 72%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.35 (PE/EE 1:2 v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 8.08 (bs, 1H, NH), 7.40-7.28 (m, 5H, Ar-H), 7.07 (s, 1H, H-6), 4.82-4.73 (m, 1H, H-1′), 4.58-4.52 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 3.63 (d, 2J = 10.4 Hz, 1H, H-5′a), 3.39 (d, 2J = 10.4 Hz, 1H, H-5′b), 2.24-2.13 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.04-1.98 (m, 2H, H-2′b, H-6′b), 1.92 (s, 3H, CH₃), 1.36-1.31 (m, 1H, H-3′), 0.65 (dd, 2J = 5.0 Hz, 3J = 4.4 Hz, 1H,



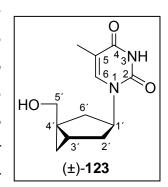
CH₂-Cyclopropyl), 0.55 (dd, 2J = 7.6 Hz, 3J = 6.3 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 163.7 (C-4), 151.1 (C-2) , 138.5 (Ar-C, quartär), 136.9 (C-6), 128.6 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 111.5 (C-5), 75.2 (CH₂-Benzyl), 74.6 (C-5′), 52.5 (C-1′), 34.4 (C-6′), 32.9 (C-2′), 27.3 (C-4′), 20.3 (C-3′), 13.5 (CH₂-Cyclopropyl), 12.7 (CH₃-Thymin).
IR: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3273, 2931, 2862, 1652, 1456, 1372, 1299, 1228, 1072, 738, 700, 601.
HRMS (FAB): m/z = ber. 327.1709 [M+H⁺], gef. 327.1691 [M+H⁺].

Synthese von *trans*-1-(4´-Hydroxymethyl-3´,4´-methanocyclopentyl)thymin (±)-123

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (±)-*trans*-1-(4′-Benzyloxymethyl-3′,4′-methanocyclopentyl)thymin (±)-**121**, (0.177 mg, 0.542 mmol) gelöst in Ameisensäure (4 mL), katalytsiche Mengen an Pd/C, 48 Stunden bei 50 °C, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 10:1, v/v).

Die Ausbeute von (\pm) -123 betrug 72.9 mg (0.309 mmol, 57%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.54 (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1 v/v). **Smp**. = 221 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.21 (bs, 1H, NH), 7.59 (d, 4J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 4.62-4.51 (m, 1H, H-1′), 3.97 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, H-5′a), 3.68 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, H-5′b), 2.81-2.66 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.60-2.54 (m, 2H, H-2b′, H-6′b), 1.74 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.46-1.40 (m, 1H, H-3′), 0.74 (dd, 2J = 8.3 Hz, 3J = 4.8 Hz, 1H, CH₂-



Cyclopropyl), 0.66 (dd, ${}^{2}J$ = 8.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.8 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_{6}) = 163.7 (C-4), 150.7 (C-2), 139.0 (C-6), 100.2 (C-5),

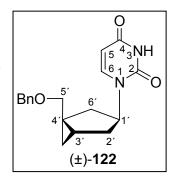
64.5 (C-5′), 52.7 (C-1′), 35.0 (C-6′), 33.8 (C-2′), 31.6 (C-4′), 23.8 (CH₂-Cyclopropyl), 22.9 (C-3′), 12.0 (CH₃-Thymin). **IR**: \widetilde{v} [cm⁻¹] = 3039, 2933, 1653, 1541, 1470, 1266, 1070, 778, 602. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 237.1239 [M+H⁺], gef. 237.1246 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃CN): λ_{max} = 266, 209 nm.

Synthese von *trans*-1-(4´-Benzyloxymethyl-3´,4´-methanocyclopentyl)uracil (±)-122

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (±)-*cis*-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (±)-**120** (0.511 g, 2.34 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoyluracil **86** (1.01 g, 4.69 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (40 mL), Triphenylphosphin (1.54 g, 5.86 mmol, 2.5 Äquiv.) und DIAD (1.15 mL, 5.86 mmol, 2.5 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (30 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-122 betrug 0.395 g (1.27 mmol, 54%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.29 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 9.27 (bs, 1H, NH), 8.11 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.37-7.28 (m, 5H, Ar-H), 5.74 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.84-4.73 (m, 1H, H-1'), 4.56-4.53 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 3.64 (d, 2J = 10.2 Hz, 1H, H-5a'), 3.36 (d, 2J = 10.2 Hz, 1H, H-5b'), 2.26-2.18 (m, 2H, H-2'b, H-6'b), 1.93-1.85 (m, 2H, H-2'a, H-6'a), 1.37-1.33 (m, 1H, H-3'), 0.64 (dd, 2J = 7.4 Hz,



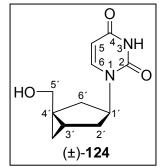
 3J = 4.3 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.54 (dd, 2J = 7.4 Hz, 3J = 6.3 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 162.8(C-4), 150.9 (C-2), 141.1 (C-6), 138.5 (Ar-C, quartär),128.6 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 102.9 (C-5), 75.1 (CH₂-Benzyl), 74.5 (C-5′), 52.9 (C-1′), 34.5 (C-6′) 33.1 (C-2′), 27.3 (C-4′), 20.3 (C-3′), 13.5 (CH₂-Cyclopropyl). **HRMS** (FAB): m/z = ber. 313.1552 [M+H⁺], gef. 313.1582 [M+H⁺].

Synthese von *trans*-1-(4´-Hydroxymethyl-3´,4´-methanocyclopentyl)uracil (±)-124

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7** Variante II. Ansatz: *trans*-1-(4'-Benzyloxymethyl-3',4'-methanocyclopentyl)uracil (±)-**122** (198 mg, 0.634 mmol) gelöst in Ameisensäure (5 mL), zwei Tage bei 50 °C, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (\pm) -124 betrug 60.6 mg (0.276 mmol, 43%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.52 (CH_2CI_2/CH_3OH , 9:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.23 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, H-6), 5.58 (dd, 3J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 5.03-4.94 (m, 1H, H-1′), 4.45 (bs, 1H, 5′-OH), 3.86 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, H-5a′), 3.57 (d, 2J = 10.9 Hz, 1H, H-5b′), 2.27-2.18 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 1.61 (dd, 2J = 12.7 Hz, 3J = 10.2 Hz, 1H,



H-6'b), 1.51-1.45 (m, 1H, H-2'b), 1.37-1.31 (m, 1H, H-3'), 0.81 (dd, ${}^{2}J$ = 8.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.8 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.56 (dd, ${}^{2}J$ = 8.3 Hz, ${}^{3}J$ = 4.8 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 163.3 (C-4), 150.8 (C-2), 109.3 (C-5), 65.7 (C-5'), 59.7 (C-1'), 35.4 (C-6'), 34.1 (C-2'), 31.0 (C-4'), 23.3 (CH₂-Cyclopropyl), 20.2 (C-3'). **HRMS** (FAB): m/z = ber. 223.1083 [M+H⁺], gef. 223.1097 [M+H⁺].

Synthese von trans-9-(4'-Benzyloxymethyl-3',4'-methanocyclopentyl)-6-chlor-purin (\pm)-125

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: (\pm)-*cis*-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol (\pm)-**120** (511 mg, 2.34 mmol, 1.0 Äquiv.) und 6-Chlorpurin **97** (543 mg, 3.52 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. THF (20 mL), Triphenylphosphin (1.54 g, 5.87 mmol, 2.5 Äquiv.) und DIAD (1.15 mL, 5.86 mmol, 2.5 Äquiv.) gelöst in abs. THF (25 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1 \rightarrow 1:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-125 betrug 536 mg (1.57 mmol, 50%) eines gelblichen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.29 (PE/EE, 1:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.72 (s, 1H, H-2), 8.18 (s, 1H, H-8), 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-H), 4.78-4.68 (m, 1H, H-1'), 4.57-4.53 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 3.64 (d, 2J = 10.2 Hz, 1H, H-5a'), 3.52 (d, 2J = 10.2 Hz, 1H, H-5b'), 2.53-2.47 (m, 2H, H-2'a, H-6'a), 2.46-2.39 (m, 2H, H-2'a, H-6'a), 1.48-1.44 (m, 1H,

H-3'), 0.75 (d, ${}^{2}J$ = 5.1 Hz, ${}^{3}J$ = 4.8 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl), 0.64 (d, ${}^{2}J$ = 8.4 Hz, ${}^{3}J$ = 5.8 Hz, 1H, CH₂-Cyclopropyl). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 161.0 (C-6), 151.9 (C-2), 151.7 (C-4), 140.3 (C-8), 138.1 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 74.9 (CH₂-Benzyl), 73.09 (C-5'), 53.4 (C-1'), 35.9 (C-6'),

34.2 (C-2'), 27.4 (C-4'), 20.4 (C-3'), 12.8 (CH₂-Cyclopropyl). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063, 3029, 2930, 2858, 1729, 1591, 1559, 1338, 1194, 1147, 1028, 956, 941, 738, 649. **MS** (FAB): m/z = ber. 335.1326 [M+H⁺], gef. 335.1327 [M+H⁺].

Versuch der Synthese von *trans*-9-(4'-Benzyloxymethyl-3',4'-methano-cyclopentyl)adenin (±)-126

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 12** Variante III. Ansatz: *trans*-9-(4′-Benzyloxymethyl-3′,4′-methanocyclopentyl)-6-chlorpurin (±)-**125** (176 mg, 0.496 mmol) in 5 mL NH₃ in CH₃OH (7 N), Mikrowelle, 100 °C, 55 min. Das gewünschte Produkt (±)-**126** konnte auf diesem Wege nicht erhalten werden.

8.2.4 Synthese der racemischen 4´,6´-Cyclopentenylnucleoside Synthese von (±)-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-4´-enyl)thymin (±)-148

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enol (±)-**138** (0.190 g, 0.930 mmol, 1.0 Äquiv.), und *N*3-Benzoylthymin **86** (0.323 g, 1.40 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs. Acetonitril (10 mL), Triphenylphosphin (0.487 g, 1.86 mmol, 2.0 Äquiv.) und DIAD (0.36 mL, 1.9 mmol, 2.0 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (10 mL), drei Tage bei Raumtemperatur. Die Ausbeute von (±)-**148** betrug 116 mg (0.372 mmol, 40%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.34 (PE/EE, 1:2, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.89 (bs, 1H, NH), 7.94 (d, 4J = 1.4 Hz, 1H, H-6), 7.41-7.30 (m, 5H, Ar-H), 5.76-5.66 (m, 1H, H-1′), 5.61-5.56 (m, 1H, H-6′), 4.92-4.80 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 4.18-4.13 (m, 2H, H-5′), 2.65-2.47 (m, 2H, H-2′a, H-3′), 2.39 (d, 4J = 1.4 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.74-1.61 (m, 1H, H-2′b).

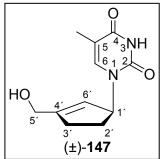
¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 161.1 (C-4), 130.7 (C-6), 129.3 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 123.9 (C-6'), 117.6 (C-5), 68.7 (C-5'), 61.5 (C-1'), 31.8 (C-3'), 31.0 (C-2'), 12.7 (CH₃-Thymin). **MS** (FAB): m/z = ber. 313.2 [M+H⁺], gef. 313.2 [M+H⁺].

Synthese von (±)-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-4´-enyl)thymin (±)-147

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante I. Ansatz: (±)-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-4´-enyl)thymin (±)-**148** (0.048 g, 0.154 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (2 mL), BCl₃ (1 M in CH₂Cl₂, 0.83 ml, 0.83 mmoL, 5.4 Äquiv.) 5 Stunden bei -78 °C, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-147 betrug 8.2 mg (0.037 mmol, 24 %) eines farblosen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.42 (CH_2CI_2/CH_3OH 9:1 v/v), ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.20 (bs, 1H, NH), 7.14 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-6), 5.46-5.42 (m, 1H, H-6'), 4.93 (dd, ³J = 5.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, H-1'), 4.06 (bs, 2H, H-5'), 3.17 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H, 5-OH'), 2.48-2.42 (m, 1H, H-3'a), 2.42-2.31 (m, 1H, H-2'a), 2.30-2.20 (m, 1H, H-3'b), 1.76 (d, ⁴J = 4.3 Hz, 2Hz (H, Thursia), 4.74 4.50 (m, 4H, H-3'b), 1.3



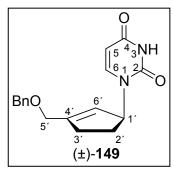
 4J = 1.3 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.71-1.59 (m, 1H, H-2′b). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 163.9 (C-4), 153.1 (C-4′), 150.9 (C-2), 137.1 (C-6), 121.2 (C-6′), 109.1 (C-5), 60.4 (C-1′), 59.9 (C-5′), 30.9 (C-3′), 30.3 (C-2′), 12.2 (CH₃-Thymin). MS (FAB): m/z = ber. 223.1 [M+H⁺], gef. 223.1 [M+H⁺].

Synthese von (±)-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-4´-enyl)uracil (±)-149

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enol (±)-**138** (0.318 g, 1.56 mmol, 1.0 Äquiv.), und *N*3-Benzoyluracil **87** (0.635 g, 2.94 mmol, 1.9 Äquiv.) in abs. Acetonitril (10 mL), Triphenylphosphin (1.15 g, 4.40 mmol, 2.8 Äquiv.) und DIAD (0.87 mL, 4.4 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (10 mL), fünf Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-**149** betrug 221 mg (0.406 mmol, 26%) eines gelblichen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.43 (PE/EE, 2:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.98 (bs, 1H, NH), 7.36 (d, 3J = 8.4 Hz, H-6), 7.34-7.17 (m, 5H, Ar-H), 6.22-6.18 (m, 1H, H-6'), 6.17-6.12 (m, 1H, H-1'), 5.60 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.46 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.24 (d, 2J = 9.7 Hz, 1H, H-5'), 3.48-3.44 (m, 1H, H-5'), 2.51-2.30 (m, 3H, H-3'a, H-2'), 2.29-2.20 (m,



1H, H-3'b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 164.0 (C-2), 150.8 (C-4), 143.6 (C-6), 138.4 (C-6'), 138.0 (Ar-C, quartär), 129.9 (C-1'), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C),

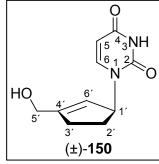
127.6 (Ar-C), 100.4 (C-5), 73.3 (CH₂-Benzyl), 72.7 (C-5'), 31.4 (C-2'), 15.4 (C-3'). **MS** (FAB) m/z = ber. 299.1 [M+H⁺], gef. 299.2 [M+H⁺].

Synthese von (±)-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-4´-enyl)uracil (±)-150

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante I. Ansatz: 1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-4'-enyl)uracil (±)-**149** (26.1 mg, 0.0875 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (3 mL), BCl₃ (1 M in CH₂Cl₂, 0.83 mL, 0.83 mmol, 5.4 Äquiv.) fünf Stunden bei -78 °C, Reinigung: Säulchenchromato-graphisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-150 betrug 7.9 mg (38 µmoL, 44%) eines farblosen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.32 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v), ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.09 (bs, 1H, NH), 7.34-7.28 (m, 1H, H-6), 5.56 (d, ${}^{3}J$ = 7.9 Hz, 1H, H-5), 5.49-5.43 (m, 2H, H-1′, H-6′), 4.08-4.04 (m, 2 H, H-5′), 2.46-2.30 (m, 2H, H-2′a, H-3′a), 2.29-2.16 (m, 1H, H-3′b), 1.71-1.59 (m, 1H, H-2′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 163.3 (C-4), 153.6 (C-4′), 150.9 (C-2), 120.9 (C-6′), 101.3 (C-5), 6



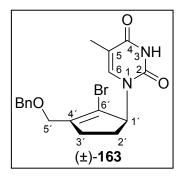
(C-4), 153.6 (C-4'), 150.9 (C-2), 120.9 (C-6'), 101.3 (C-5), 60.7 (C-1'), 59.9 (C-5'), 30.9 (C-3'), 30.4 (C-2'). **HRMS** (FAB): m/z = ber. 208.1 [M+H⁺], gef. 208.1 [M+H⁺].

Synthese von (±)-1-(4´-Benzyloxymethyl-6´-bromocyclopent-4´-enyl)thymin (±)-163

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: 3-Benzyloxymethyl-2-bromocyclopent-2-enol (±)-**160** (0.160 g, 0.551 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (0.263 g, 1.08 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (20 mL), Triphenylphosphin (0.294 g, 1.10 mmol, 2.0 Äquiv.) und DIAD (0.28 mL, 1.1 mmol, 2.0 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (20 mL), 16 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von (±)-163 betrug 51 mg (0.10 mmol, 19%) eines bräunlichen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.25 (PE/EE, 1:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.29 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.38-7.29 (m, 5H, Ar-H), 5.01-4.95 (m, 1H, H-1′), 4.59 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.19 (d, ²J = 9.8 Hz, 1H, H-5a′), 3.63 (d, ²J = 9.8 Hz, 1H, H-5b′), 2.35-2.32 (m, 3H, H-3′, H-2a′), 2.31-2.30 (m, 1H,H-2b′), 1.88 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, CH₃).

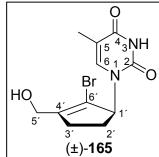


¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 164.8 (C-4), 139.7 (C-6), 139.2 (C-2), 128.9 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 120.9 (C-4′), 109.7 (C-6′), 79.8 (C-1′), 74.0 (CH₂-Benzyl), 71.7 (C-5′), 31.9 (C-3′), 31.0 (C-2′), 13.1 (CH₃). **MS** (FAB): m/z = ber. 391.1, 393.1 [M+H⁺], gef. 391.1, 393.1 [M+H⁺].

Synthese von (±)-1-(4´-Hydroxymethyl-6´-bromocyclopent-4´-enyl)thymin (±)-165

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante I. Ansatz: 1-(4′-Benzyloxymethyl-6′-bromocyclopent-4′-enyl)thymin (±)-**163** (31 mg, 0.079 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (10 mL), Bor(III)-chlorid (1 M in Dichlormethan, (0.80 mL, 8.0 mmol, 8.0 Äquiv.), 5 Stunden bei -78 °C, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). Die Ausbeute von (±)-**165** betrug 9.4 mg (0.031 mmol, 39%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.44 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v), ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.12 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.61-5.53 (m, 1H, H-1′), 4.01 (dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, O-CH₂), 2.66-2.58 (m, 1H, H-3′a), 2.42-2.38 (m, 2H, H-2′a, H-3′b), 1.82-1.80 (m, 1H, H-2′b), 1.75 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 3H, CH₃-Thymin). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 462.8 (C, 4), 455.5 (C, 2), 442.8 (C, 4′), 426.8 (C, 6′), 404.0 (C, 4′).

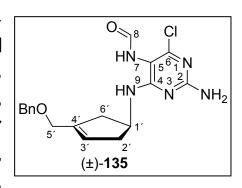


162.8 (C-4), 155.5 (C-2), 142.8 (C-4'), 136.8 (C-6), 104.9 (C-6'), 63.5 (C-1'), 58.6 (O-CH₂), 30.9 (C-3'), 27.4 (C-2'), 12.1 (CH₃). **MS** (FAB): m/z = ber. 301.1 und 303.1 [M+H⁺], qef. 301.2 und 303.2 [M+H⁺].

Synthese von (\pm) -N-[2-Amino-6-chloro-4-[4´-benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl]amino]-5-pyrimidinylformamid (\pm) -135

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylamin (±)-128 (0.53 g, 2.6 mmol) wurde in Ethanol (20 mL) gelöst, mit Triethylamin (1.5 mL, 10 mmol, 4.0 Äquiv.) und 2-Amino-4,6-dichloro-5-formamidpyridin 133 (0.60 g, 2.9 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und unter Rückfluss fünf Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v) gereinigt. Die Ausbeute betrug 0.63 g (1.7 mmol, 65%) eines orangenen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.45 (CH₂CI₂/CH₃OH, 9:1, v/v). **Smp**.: Zersetzung bei 166 °C. ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.95 (s, 1H, H-8), 8.09 (s, 1H, H-7), 7.39-7.25 (m, 5H, Ar-H), 6.79-6.77 (m, 1H, H-9), 6.43 (s, 2H, NH₂), 5.60 (s, 1H, H-3′), 4.68-4.57 (m, 1H, H-1′), 4.45 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.00 (s, 2H, H-5′), 2.72-2.59 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.35-2.20 (m,

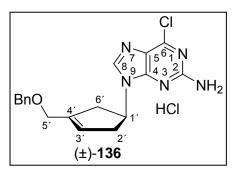


2H, H-2′b, H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 161.2 (C-8), 157.6 (C-2), 128.3 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 124.7 (C-3′), 71.3 (CH₂-Benzyl), 68.3 (C-5′), 50.3 (C-1′), 39.4 (C-6′) 38.81 (C-2′). **MS** (FAB): m/z = ber. 374.1 [M+H⁺], gef. 374.2 [M+H⁺].

Synthese von 9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-2-amino-6-chlorpurin (±)-136

N-[2-Amino-6-Chloro-4-[4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl]amino]-5-pyrimidinyl-formamid (±)-135 (0.63 g, 1.7 mmol) wurde in Triethylorthoformiat (10 mL) suspendiert und mit konz. Salzsäure (37%ig, 0.60 mL, 1.5 Äquiv.) versetzt. Dabei verfärbte sich die orangene Suspension zu einer gelb-grünen klaren Lösung, welche vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Der gebildete Niederschlag wurde filtriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Das Flitrat wurde über Nacht zur weiteren Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt und der Niederschlag erneut filtriert. Die Ausbeute von (±)-136 betrug 0.16 g (0.41 mmol, 24%) eines schwach braunen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.17 (PE/EE 1:2 v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.15 (s, 1H, H-8), 7.39-7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.78-5.74 (m, 1H, H-3′), 5.15-5.07 (m, 1H, H-1′), 4.48 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.12-4.09 (m, 2H, H-5′), 3.69 (bs, 2H, NH₂), 2.95-2.84 (m, 2H, H-2′a, H-6′a), 2.77-2.63 (m, 2H, H-2′b,



H-6′b). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-d₆) = 159.7 (C-2), 153.7 (C-5, C-6), 149.2 (C-4), 141.2 (C-8), 139.9 (C-4′), 138.4 (Ar-C, quartär), 128.28 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 124.5 (C-3′), 71.4 (CH₂-Benzyl), 68.0 (C-5′), 53.5 (C-1′), 39.0 (C-6′), 38.40 (C-2′). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3318, 3199, 2854, 1607, 1559, 1455, 1403, 1229, 1070, 905, 731, 697. **MS** (FAB): m/z = ber. 356.1278 [M+H⁺], gef. 356.1276 [M+H⁺].

Synthese von 9-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)guanin (±)-106

9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-2-amino-6-chlorpurin (±)-136 (89 mg, 0.22 mmol) wurde mit Ameisensäure (4 mL) versetzt und bei 90 °C für fünf Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, in Methanol (4 mL) aufgenommen und mit 25%iger Ammoniaklösung (4 mL) versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2CI_2/CH_3OH , 9:1 \rightarrow 1:1, v/v) gereinigt. Die Ausbeute von (±)-106 betrug 8.1 mg (0.022 mmol, 10%) eines

farblosen Feststoffes.

Die Ausbeute von (±)-**106** betrug 21 mg (0.075 mmol, 34%) eines farblosen Feststoffes. Die analytischen Daten des Produktes entsprachen den oben angegebenen (S. 180).

8.3 Stereoselektive Synthese

8.3.1 Synthese der stereoeinheitlichen Vorläufermoleküle für die Darstellung der 3´,4´-Cyclopentenylnucleoside

Stereoselektive Hydroborierung der Diene 68a,b

A) Hydroborierung mit (+)-(ipc)₂BH (-)-170

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16**. Ansatz: siehe Tabelle 25, 16 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 16**, die Enantiomerenüberschüsse des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (+)-69 wurden mittels analytischer HPLC-Läufe bestimmt, eine Reinigung und Ausbeutebestimmung wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 25: Übersicht über die Ansätze zur Hydroborierung mit (-)-Diisopinocampheylboran (-)-170

| Masse | Stoffmenge | Lösungs- | Äquivalente | ee% von |
|-----------|-------------|-------------------|---------------------------|---------|
| Dien [mg] | Dien [mmol] | mittel | (-)-(ipc) ₂ BH | (+)-69 |
| 104 | 0.558 | THF | 1 | 4 |
| 197 | 1.08 | THF | 0.5 | 39 |
| 104 | 0.558 | Et ₂ O | 1 | 0 |
| 197 | 1.08 | Et ₂ O | 0.5 | 36 |

Tabelle 26: Übersicht über die Ansätze zur Hydroborierung mit (+)-Di*iso*pinocampheylboran (+)-**170**

| Masse | Stoffmenge | Lösungs- | Äquivalente | ee% von |
|-----------|-------------|-------------------|---------------------------|---------|
| Dien [mg] | Dien [mmol] | mittel | (+)-(ipc) ₂ BH | (-)-69 |
| 103 | 0.553 | THF | 1 | 34 |
| 99 | 0.532 | THF | 0.5 | 61 |
| 101 | 0.542 | Et ₂ O | 1 | 49 |
| 98 | 0.526 | Et ₂ O | 0.5 | 41 |

Tabelle 27: Übersicht über die Ansätze zur Hydroborierung mit (+)-Diisopinocampheylboran (+)-170

| Masse | Stoffmenge | Lösungs- | Äquivalente | ee %von |
|-----------|-------------|----------|---------------------------|---------|
| Dien [mg] | Dien [mmol] | mittel | (+)-(ipc) ₂ BH | (+)-69 |
| 100 | 0.537 | THF | 1 | 21 |
| 135 | 0.725 | THF | 0.75 | 29 |
| 201 | 1.08 | THF | 0.5 | 51 |
| 402 | 2.16 | THF | 0.25 | 64 |

Tabelle 28: Übersicht über die Ansätze zur Hydroborierung mit (+)-Di*iso*pinocampheylboran (+)-**170** in verschiedenen Lösungsmitteln

| Masse | Stoffmenge | Lösungs- | Äquivalente | ee% von |
|-----------|-------------|---------------------------------|---------------------------|---------|
| Dien [mg] | Dien [mmol] | mittel | (+)-(ipc) ₂ BH | (+)-69 |
| 199 | 0.975 | Benzol | 0.5 | 31 |
| 200 | 0.979 | <i>n</i> -Hexan | 0.5 | 42 |
| 197 | 0.965 | CH ₂ Cl ₂ | 0.5 | 28 |
| 202 | 0.989 | Et ₂ O | 0.5 | 41 |
| 203 | 0.994 | THF | 0.5 | 48 |

| Masse | Stoffmenge | Lösungs- | Äquivalente | ee% von |
|-----------|-------------|-------------------|-----------------------|---------|
| Dien [mg] | Dien [mmol] | mittel | (Lgf) ₂ BH | (+)-69 |
| 104 | 0.509 | THF | 1 | 23 |
| 98 | 0.480 | THF | 0.5 | 34 |
| 102 | 0.499 | Et ₂ O | 1 | 33 |
| 100 | 0.490 | Et ₂ O | 0.5 | 37 |

Tabelle 29: Übersicht über die Ansätze zur Hydroborierung mit (Lgf)₂BH 175

8.3.2 Chemoenzymatische Verfahren

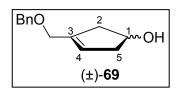
Chemoenzymatische Deacetylierung des racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetats (±)-177

A) Deacetylierung mit Wheat Germ Lipase

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (\pm)-177 (48 mg, 0.19 mmol) wurde in 0.5 mL Aceton und 4.5 mL (0.01 M, pH = 7.2) Phosphatpuffer gelöst und mit *Wheat Germ Lipase* (10.0 mg) versetzt. Nach 20 Stunden wurde die wässrige Phase einmal mit Petrolether und viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-69 betrug 5.0 mg (0.025 mmol, 13%) eines gelblichen Öls.

Die analytischen Daten des Produktes (\pm) -69 entsprachen den oben (S. 157) angegebenen. Der Enantiomeren- überschuss (0%ee, Racemat) wurde durch einen analytischen HPLC-Lauf (n-Hexan/2-Propanol, 95:5, v/v)



B) Deacetylierung mit Aspergillus Niger Lipase

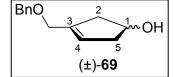
bestimmt.

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (±)-**177** (51 mg, 0.21 mmol) wurde in 0.5 mL Aceton gelöst und die klare, orangene Lösung mit 4.5 mL (0.01 M, pH = 7.2) Phosphatpuffer versetzt. Die trübe, gelbe Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit *Aspergillus Niger Lipase* (10.0 mg) versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Da dünnschichtchromatographisch kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde 20

Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die wässrige Phase einmal mit Petrolether und viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (\pm) -69 betrug 5.0 mg (0.025 mmol, 13%, Racemat) eines gelblichen Öls. Der Enantiomerenüberschuss (0%ee, Racemat) wurde durch einen

analytischen HPLC-Lauf (*n*-Hexan:2-Propanol, 95:5, v/v) bestimmt. Die analytischen Daten des Produktes entsprachen den oben (S. 157) angegebenen.



C) Deacetylierung mit Hog Liver Esterase

3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (±)-177 (62 mg, 0.30 mmol) wurde in 0.5 mL Aceton gelöst und die klare, orangene Lösung mit 4.5 mL (0.01 M, pH = 7.2) Phosphatpuffer versetzt. Die trübe, gelbe Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit *Hog Liver Esterase* (10.0 mg) versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Da dünnschichtchromatographisch kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die wässrige Phase einmal mit Petrolether und viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von (±)-69 betrug 17.8 mg (0.0870 mmol, 29%) eines gelblichen Öls.

Der Enantiomerenüberschuss (0%ee, Racemat) wurde durch einen analytischen HPLC-Lauf (*n*-Hexan:2-Propanol, 95:5, v/v) bestimmt. Die analytischen Daten des Produktes entsprachen den oben (S. 157) angegebenen.

Optimierung der kinetischen Acetylierung des 3-Benzyloxymethylcyclopent-3enols (±)-69

1a) Variation der Reaktanden

Für die Optimierungsreaktionen wurden jeweils 100 mg (0.490 mmol, 1.0 Äquiv.) racemisches 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** in 3 mL THF gelöst. Der erste Reaktionsansatz wurden mit einem Äquivalent an Triethylamin (70 μL, 0.51 mmol, 1.0 Äquiv.) und einem Äquivalent Vinylacetat (50 μL, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Der zweite Reaktionsansatz wurde mit zwei Äquivalenten an

Triethylamin (0.140 mL, 1.02 mmol, 2.0 Äquiv.) und zwei Äquivalente Vinylacetat (0.10 mL, 1.0 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt. Die beiden Reaktionsansätze wurden jeweils mit 100 mg (1.0 Äquiv.) Pankreatin (Pancreatin, from porcine pancreas, Sigma-Aldrich, CAS 8049-47-6, EC 232-468-9) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde ein kleiner Teil (0.2 mL) aus der Suspension entnommen und über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum enfernt. Aus dem Rückstand wurde der Umsatz der Reaktion mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und der Enantiomerenüberschuss des Acetates (*R*)-**177** durch einen analytischen HPLC-Lauf an chiraler stationärer Phase (Cellulose-*tris*-(3,5-dimethylphenylcarbamat), *n*-Hexan/2-Propanol, 98:2, v/v) untersucht (Abbildung 103, S. 87).

1b) Variation der Reaktanden

Für die Optimierungsreaktionen wurden jeweils 100 mg (0.490 mmol, 1.0 Äquiv.) racemisches 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** in 3 mL THF gelöst. Zu diesen Reaktionslösungen wurden drei, vier und fünf Äquivalente Triethylamin (3.0 Äquiv. = 210 μL, 1.53 mmol, 4.0 Äquiv. = 0.280 mL, 2.04 mmol, 5.0 Äquiv. = 0.350 mL, 2.55 mmol) zugegeben. Die verschiedenen Reaktionsansätze wurden jeweils mit 150 mg (1.5 Äquiv.) Pankreatin (Pancreatin, from porcine pancreas, Sigma-Aldrich, CAS 8049-47-6, EC 232-468-9) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde ein kleiner Teil (ca. 0.2 mL) aus der Suspension entnommen und über Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum enfernt. Aus dem Rückstand wurde der Umsatz der Reaktion mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und der Enantiomerenüberschuss des Acetates (*R*)-177 durch einen analytischen HPLC-Lauf an chiraler stationärer Phase bestimmt (Tabelle 12, S. 88).

2) Variation an Pankreatin

Für die Optimierungsreaktionen wurde jeweils 100 mg (0.490 mmol, 1.0 Äquiv.) racemisches 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-**69** in 3 mL THF gelöst. Zu diesen Reaktionslösungen wurde Triethylamin (0.140 mL, 1.02 mmol, 2.0 Äquiv.) und Vinylacetat (0.10 mL, 1.0 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben. Die verschiedenen Reaktionsansätze wurden jeweils mit 100 mg (1.0 Äquiv.), 200 mg (2.0 Äquiv.), 300 mg (3.0 Äquiv.) und 500 mg (5.0 Äquiv.) Pankreatin (Pancreatin, from porcine

pancreas, Sigma-Aldrich, CAS 8049-47-6, EC 232-468-9) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde ein kleiner Teil (ca. 0.2 mL) aus der Suspension entnommen und über Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum enfernt. Aus dem Rückstand wurde der Umsatz der Reaktion mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und der Enantiomerenüberschuss des Acetates (*R*)-177 durch einen analytischen HPLC-Lauf an chiraler stationärer Phase (Cellulose-*tris*(3,5-dimethylphenylcarbamat), *n*-Hexan:2-Propanol, 98:2, v/v) bestimmt (Tabelle 13, S. 89).

3) Variation des Lösungsmittels

Für die Optimierungsreaktionen wurde jeweils 100 mg (0.490 mmol, 1.0 Äquiv.) racemisches 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69 in 3 mL THF, Aceton, Dichlormethan, Diethylether und Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0.140 mL (1.02 mmol, 2.0 Äquiv.) Triethylamin, 0.10 mL (1.0 mmol, 2.0 Äquiv.) Vinylacetat und 150 mg (1.5 Äquiv.) Pankreatin (Pancreatin, from porcine pancreas, Sigma-Aldrich, CAS 8049-47-6, EC 232-468-9) wurden bei Raumtemperatur gerührt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde ein kleiner Teil (ca. 0.2 mL) aus der Suspension entnommen und über Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum enfernt. Aus dem Rückstand wurde der Umsatz der Reaktion mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und der Enantiomerenüberschuss des Acetates (*R*)-177 durch einen analytischen HPLC-Lauf an chiraler stationärer Phase bestimmt. (Tabelle 15, S. 91).

Optimiertes chemoenzymatisches Verfahren zur kinetischen Racematspaltung der racemischen 3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (±)-69

Der racemische Alkohole (±)-**69** (2.50 g, 12.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in 60 mL Aceton gelöst und mit Vinylacetat (2.26 mL, 24.4 mmol, 2.0 Äquiv.), Triethylamin (3.38 mL, 24.4 mmol, 2.0 Äquiv.) und Pankreatin (Pancreatin, from porcine pancreas, Sigma-Aldrich, CAS 8049-47-6, EC 232-468-9) (10 g, 5.0 Äquiv.) versetzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde der Enantiomerenüberschuss des entstehenden Acetates (R)-177 durch einen analytischen HPLC-Lauf an chiraler stationerer Phase bestimmt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde diese Suspension über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 4:1 \rightarrow 2:1, v/v) gereinigt. Nach Abtrennung des acetylierten Alkohols (R)-177 wurde der restliche Alkohol (S)-69

(70%ee, 1.5 g, 7.34 mmol, 1.0 Äquiv.) mit Vinylacetat (1.36 mL, 14.7 mmol, 2.0 Äquiv.), Triethylamin (2.04 mL, 14.7 mmol, 2.0 Äquiv.) und Pankreatin (3 g, 2.0 Äquiv.) versetzt. Nach fünf Stunden wurde die Suspension durch Filtration über Celite[®] vom Enzym befreit. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v) befreite den nicht umgesetzten Alkohol (*S*)-**69** vom Acetylierungsprodukt. Somit konnte durch dieses Verfahren das Acetat (*R*)-**177** und der nicht umgesetzte Alkohol (*S*)-**69** gewonnen werden.

Die Ausbeute des (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetats (*R*)-**177** betrug 1.19 g (4.83 mmol, 40%, 96%ee) eines gelblichen Öls.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -5.9 ° (c = 0.7, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-177 (S. 158).

(S)-69

Die Ausbeute des (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (S)-69 betrug 922 mg (4.51 mmol, 37%, 97%ee) eines gelblichen Öls.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +22.3 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-69 (S. 157).

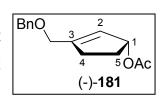
Chemoenzymatische Acetylierung von 1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin (±)-73

racemische 1'-(4'-Hydroxymethyl-3'-enyl)thymin Das (±)-**180** (50.0 mg, 0.225 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (7.25 mL) aelöst und mit Triethylamin (31.2 µL, 0.225 mmol, 1.0 Äguiv.), Vinylacetat (20 µL, 0.23 mmol, 1.0 Äguiv.) und Pankreatin (50.0 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für sieben Tage gerührt. Es mehrere Proben wurden entnommen, um den Enantiomerenüberschuss des Produktes zu verschiedenen Zeitpunkten zu ermitteln. Die Proben wurden jeweils über Celite filtriert und der Rückstand wurde mit THF gewaschen. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt. Die chemoenzymatische Veresterung lieferte die spiegelbildlichen

Acetate D-180 und L-180 im Verhältnis 1:1 (HPL-Chromatogramme, S. 100-101).

Chemoenzymatische Acetylierung von 3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enol (±)-138

3-Benzyloxymethylcyclopent-2-enol (±)-138 (100 mg, 0.490 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in THF (3 mL) gelöst und mit Triethylamin (135 μ L, 0.980 mmol, 2.0 Äquiv.), Vinylacetat (91 μ L, 0.98 mmol, 2.0 Äquiv.) und Pankreatin (100 mg)



versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für sieben Tage gerührt. Es wurden mehrere Proben entnommen, um den Enantiomerenüberschuss des Produktes mittels HPLC zu verfolgen. Die Proben wurden jeweils über Celite filtriert und der Rückstand wurde mit THF gewaschen. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt. Die chemoenzymatische Veresterung lieferte das Acetat (-)-181 und den nicht umgesetzte Alkohol (+)-181 (HPL-Chromatogramme S. 104). Der Drehwert des Acetates (-)-181 wurde nicht bestimmt, da der Enantiomerenüberschuss des Acetates nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Der Enantiomerenüberschuss des Alkohols (+)-138 konnte nicht bestimmt werden, da die Trennung der spiegelbildlichen Alkohole (±)-138 an der chiralen festen Phase mit den unterschiedlichsten HPLC-Methoden misslang. (HPL-Chromatogramme S. 104)

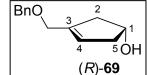
8.3.3 Stereoselektive Synthese der carbocyclischen Vorläufermoleküle Synthese von (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*R*)-(-)-69

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 9**. Ansatz: (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (*R*)-**69** (0.878 g, 4.30 mmol) in basischem Methanol (NaOH, 2.5 M, 25 mL) gelöst, zwei Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 9**.

Die Ausbeute des (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enols (+)-**69** betrug 870 mg (4.26 mmol, 99%, 96%ee) eines gelblichen Öls.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -19.4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Die weiteren analytischen Daten des Produktes (S)-69 entsprachen der racemischen Verbindung (\pm)-69 (S. 157).



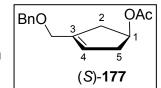
Synthese von (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (S)-177

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (429 mg, 2.10 mmol, 1.0 Äquiv., 97%ee), DMAP (100 mg, 0.819 mmol, 0.4 Äquiv.), Essigsäureanhydrid (0.70 mL, 7.1 mol, 5.0 Äquiv.) in abs. Pyridin (12 mL), 18 Stunden bei Raumtemperatur, Aufarbeitung gemäß **AAV 3**, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 4:1, v/v).

Die Ausbeute des (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (S)-**177** betrug 512 mg (2.08 mmol, 37%, 97%ee) eines gelblichen Öls.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +6.4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-177 (S. 157).

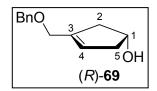


Synthese von (R)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (R)-69

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**. Ansatz: (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (S)-**69** (0.167 g, 0.818 mmol, 1.0 Äquiv., 97%ee), Benzoesäure (200 mg, 1.64 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Diethylether (5 mL), PPh₃ (644 mg, 2.45 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (450 μ L, 2.29 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Diethylether (15 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1,

v/v). Die Ausbeute betrug 154 mg (0.752 mmol, 92%, 96%ee) eines gelblichen Öls.

Die analytischen Daten des Produktes entsprachen der oben genannten Verbindung (R)-69 (S. 157).



(S)-69

Synthese von (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (S)-69

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (0.874 g, 4.79 mmol, 1.0 Äquiv.), Benzoesäure (1.76 g, 14.4 mmol, 3.0 Äquiv.) in abs. Diethylether (45 mL), PPh₃ (3.78 g, 14.4 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (2.64 mL, 13.4 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Diethylether (80 mL), Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

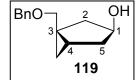
Die analytischen Daten des Produktes entsprachen der oben genannten racemischen Verbindung (S)-69 (S. 157).

Synthese von (1S,3R,4S)-trans-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol 119

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (330 mg, 1.62 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Dichlormethan (10 mL), Diethylzink (1.1 M in Toluol, 3.26 mL, 3.6 mmol, 2.2 Äquiv.), Diiodmethan (290 μL, 3.6 mmol, 2.2 Äquiv.) gelöst in abs. Dichlormethan (5 mL), Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v). Die Ausbeute von **119** betrug 213 mg (0.976 mmol, 60%) eines farblosen Öls.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -14.5 ° (c = 1.0, CHCl₃).

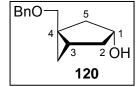
Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**119** (S. 163).



Synthese von (1*R*,3*R*,4*S*)-*cis*-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol 120

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**. Ansatz: (1*R*,3*R*,4*S*)-*trans*-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol **119** (213 mg, 0.976 mmol, 1.0 Äquiv.) Benzoesäure (382 mg, 3.13 mmol, 3.0 Äquiv.) in abs. Diethylether (20 mL), PPh₃ (820 mg, 3.13 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (575 μL, 2.92 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Diethylether (30 mL), Reinigung: säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, v/v).

Die Ausbeute von **120** betrug 190 mg (0.870 mmol, 89%) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten des Produktes entsprachen der racemischen Verbindung (±)-**120** (S. 163).



8.3.4 Stereoselektive Synthese der D-3´,4´-Cyclopentenylnucleoside Synthese von D-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin D-88

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*R*)-**69** (0.500 g, 2.45 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (1.13 g, 4.90 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (45 mL), Triphenylphosphin (1.954 g, 7.450 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.35 mL, 6.86 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (30 mL), 36 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute betrug 573 mg (1.84 mmol, 75%) eines gelblichen Sirups.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +28.3 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-88 (S. 171).

Synthese von D-1-(4´-Acetylmethylcyclopent-3´-enyl)thymin D-180

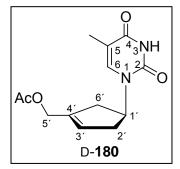
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VIIa. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin D-**88** (307 mg, 0.983 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 5 mL) und Zink(II)-Chlorid (670 mg, 4.92 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 5 mL), 12 Stunden bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulen-

Die Ausbeute betrug 212 mg (0.802 mmol, 82%) eines farblosen Feststoffes.

chromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1, v/v).

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +17.2 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**180** (S. 172).



Synthese von D-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin D-73

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10**. Variante VII b. Ansatz: D-1-(4'-Acetylethylcyclopent-3'-enyl)thymin D-**180** (75.7 mg, 0.286 mmol), in 10 mL NaOH in CH₃OH (1%), Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 46.5 mg (0.209 mmol, 73%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +24.1 ° (c = 0.5, CH₃OH)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-73 (S. 172).

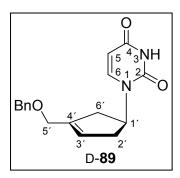
Synthese von D-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)uracil D-89

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*R*)-**69** (0.482 g, 2.36 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoyluracil **87** (1.02 g, 4.72 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (50 mL), Triphenylphosphin (1.857 g, 7.080 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.30 mL, 6.61 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (35 mL), 24 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute betrug 473 mg (1.59 mmol, 67%) eines gelblichen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +21.5 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-89 (S. 173).



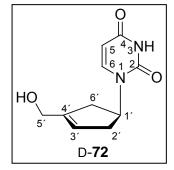
Synthese von D-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)uracil D-72

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil D-**72** (157 mg, 0.526 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 4 mL) und Zink(II)-Chlorid (541 mg, 3.97 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 4 mL) 18 Stunden bei Raumtemperatur, weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 58.1 mg (0.279 mmol, 53%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +20.2 ° (c = 0.58, CH₃OH)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**72** (S. 174).



Synthese von D-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)cytosin D-96

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil D-**89** (85.0 mg, 0.285 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (3 mL), 1,2,4-Triazol (0.266 g, 3.85 mmol, 13.5 Äquiv.), Phosphorylchlorid (0.078 mL, 0.86 mmol, 3.0 Äquiv.), abs. Triethylamin (0.53 mL, 3.8 mmol, 13.3 Äquiv.) in abs. Acetonitril (5 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur,

konzentrierte Ammoniak-Lösung (3 mL), sieben Tage bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 62.8 mg (0.211 mmol, 74%) eines gelblichen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -15.6 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-96 (S. 174).

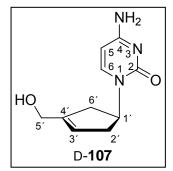
Synthese von D-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)cytosin D-107

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)cytosin D-**96** (53.1 mg, 0.179 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 1 mL) und Zink(II)-Chlorid (122 mg, 0.893 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 4 mL) 24 Stunden bei Raumtemperatur, weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 5:1, v/v).

Die Ausbeute von D-**107** betrug 27.6 mg (0.093 mmol, 52%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +8.4 ° (c = 0.28, CH₃OH)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**107** (S. 175).



Synthese von D-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-6-chlorpurin D-98

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*R*)-**69** (400 mg, 1.96 mmol, 1.0 Äquiv.) und 6-Chlorpurin **97** (453.9 mg, 2.937 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs. THF (35 mL), Triphenylphosphin (1.54 g, 5.87 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.08 mL, 5.48 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. THF (30 mL), drei Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute betrug 536 mg (1.57 mmol, 80%) eines kristallinen, farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +19.5 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-98 (S. 175).

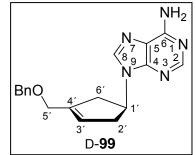
Synthese von D-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin D-99

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 12** Variante III. Ansatz: D-9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-6-chlorpurin D-**98** (180 mg, 0.528 mmol, 1.0 Äquiv.) in 6.5 mL NH₃ in CH₃OH (7 N), Mikrowelle, 100 °C, 55 min, Das Rohprodukte wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1 \rightarrow 15:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 127 mg (0.396 mmol, 75%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +29.8 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-99 (S. 176).



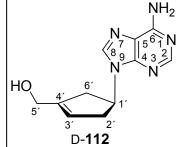
Synthese von D-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin D-112

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: D-9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)adenin D-**99** (103 mg, 0.320 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 1 mL) und Zink(II)-Chlorid (136 mg, 1.60 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 2 mL) 30 Stunden bei Raumtemperatur. Die weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 73.9 mg (0.269 mmol, 66%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +28.7 ° (c = 0.23, DMSO)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-112 (S. 177).



Synthese von D-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-2-amino-6-chlorpurin D-105

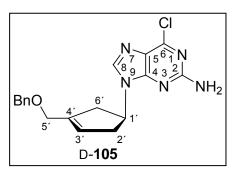
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: (*R*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*R*)-**69** (400 mg, 1.96 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Amino-6-Chlorpurin **104** (498 mg, 2.94 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs.

THF (25 mL), Triphenylphosphin (1.54 g, 5.87 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.1 mL, 5.5 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. THF (30 mL), fünf Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute betrug 474 mg (1.33 mmol, 68%) eines gelblichen Sirups.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +9.6 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprachen der racemischen Verbindung (±)-105 (S. 179).



Synthese von D-9-(4'-Hydroxymethylcyclopent-3'-enyl)-guanin D-106

D-9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)-2-amino-6-chlorpurin D-**105** (178.8 mg, 0.502 mmol) wurde mit Ameisensäure (10 mL) versetzt und bei 80 °C 5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, in Methanol (10 mL) aufgenommen, mit 25%iger Ammoniaklösung (10 mL) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH , 9:1 \rightarrow 1:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 42.3 mg (0.171 mmol, 34%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +23.8 ° (c = 0.6, DMSO)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-106 (S. 180).

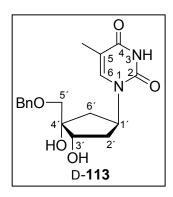
Funktionalisierung des D-3´,4´-Cyclopentenylthymins D-88 Synthese von D-1-(4´-Benzyloxymethyl-3´,4´-dihydroxycyclopentyl)thymin D-113

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14** Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin D-**88** (103 mg, 0.325 mmol, 1.0 Äquiv.) in 3 mL abs. DMF, NMO (0.070 mL, 0.65 mmol, 2.0 Äquiv.), Kaliumosmat (5.0 mg, 0.014 mmol), 24 Stunden bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 69.9 mg (0.202 mmol, 62%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -1.4 ° (c = 1.1, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**113** (S. 183).



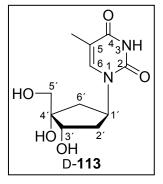
Synthese von carba-D-2'-Desoxy-4'-hydroxythymidin D-116

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante III. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethyl-3',4'-dihydroxycyclopentyl)thymin D-**113** (38.5 mg, 0.111 mmol) in 3 mL CH₃OH, 24 Stunden bei Raumtemperatur unter

einer Wasserstoffatmosphäre, Reinigung: $(CH_2Cl_2/CH_3OH, 9:1, v/v)$. Die Ausbeute betrug 24.5 mg (0.0955 mmol, 86%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +13.3 ° (c = 0.1, CH₃OH)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-116 (S. 184).



Synthese von *trans*-D-1-(4´-Benzyloxymethyl-3´,4´-methanocyclopentyl)thymin D-121

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: *cis*-(1*R*,3*S*,4*S*)-3-Benzyloxymethylbicyclo[3.1.0]hexanol **120** (200 mg, 0.916 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (421 mg, 1.83 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (20 mL), Triphenylphosphin (0.721 g, 2.75 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (0.505 mL, 2.57 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (30 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur

Die Ausbeute betrug 162 mg (0.495 mmol, 54%) eines gelblichen Sirups.

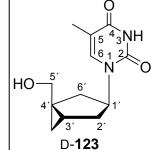
Die analytischen Daten des Produktes entsprachen der racemischen Verbindung (±)-121 (S. 185).

Synthese von *trans*-D-1-(4´-Hydroxymethyl-3´,4´-methanocyclopentyl)-thymin D-123

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante II. Ansatz: *trans*-D-1-(4'-Benzyloxymethyl-3',4'-methanocyclopentyl)-thymin D-**121** (106 mg, 0.335 mmol) in 3 mL Ameisensäure bei 50 °C für 24 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 v/v).

Die Ausbeute betrug 25.9 mg (0.101 mmol, 48%) eines farblosen Feststoffes.

Die analytischen Daten des Produktes entsprachen der racemischen Verbindung (±)-123 (S. 185).



Synthese von carba-D-2´,3´-Didesoxythymidin D-182 und iso-D-182

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante III. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin D-**88** (109 mg, 0.349 mmol) in 4 mL CH₃OH, 48 Stunden bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 74.0 mg (0.330 mmol, 95%) eines farblosen Feststoffes als Diastereomerengemisch 3:1 (D-**182**:*iso*-D-**182**).

DC: R_f –Wert = 0.12 (CH₂CI₂/CH₃OH 15:1 v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 7.51 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-6-A), 7.47 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-6-B), 4.91-4.80 (m, 2H, H-1'-A, H-1'-B), 3.59-3.55 (m, 2H, H-5'-A), 3.48 (dd, ²J = 6.7 Hz, ³J = 3.8 Hz, 2H, H-5'-B), 2.47-2.35 (m, 1H, H-4'-B), 2.26-1.96 (m, 5H, H-4'-A, H-6'a-A, H-2'a-A, H-3'a-B, H-2'a-B), 1.92-1.88 (m, 6H, CH₃-A, CH₃-B), 1.87-1.74 (m, 5H, H-3'a-A, H-2'b-A, H-3'b-B, H-2'b-B, H-6'a-B), 1.70-1.61 (m, 1H, H-3'b-A), 1.55-1.46 (m, 1H, H-6'b-A), 1.44-1.34 (m, 1H, H-6'b-B). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 166.4 (C-4-A/B), 153.1 (C-2-A/B), 139.7 (C-6-B), 139.6 (C-6-A), 111.5 (C-5-A), 66.7 (C-6'-B), 66.6 (C-5'-A), 58.0 (C-1'-A),

57.7 (C-1'-B), 41.5 (C-4'-B), 41.2 (C-4'-A), 35.2 (C-6'-A), 34.4 (C-6'-B), 32.2 (C-2'-B), 30.6 (C-2'-A), 28.6 (C-3'-A), 27.5 (C-3'-B), 12.3 (CH₃-A/B). **IR**: \tilde{v} [cm⁻¹] =

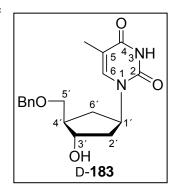
3174, 2949, 1656, 1472, 1395, 1269, 1222, 1124, 1056, 589, 420. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 225.1239 [M+H⁺], gef. 225.1237 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃OH): λ_{max} = 269, 218 nm.

Synthese von carba-D-5´-O-Benzyl-2´-desoxythymidin D-183

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16**. Ansatz: D-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)thymin D-**88** (204 mg, 0.653 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (12 mL), Disiamylboran (1.31 mmol in 2.6 mL THF, 2.0 Äquiv.) 24 Stunden bei Raumtemperatur und dann drei Tage bei 50 °C, Aufarbeitung mit H_2O_2 (30%, 0.7 mL) und NaOH (3 N, 0.7 mL), 12 Stunden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1 \rightarrow 15:1, v/v).

Die Ausbeute von D-183 betrug 26.7 mg (0.078 mmol, 12%) eines farblosen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.26 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = + 11.1 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) 9.03 (bs, 1H, NH), 7.39-7.27 (m, 5H, Ar-H), 7.06 (d, 4J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.18-5.07 (m, 1H, H-1′), 4.58-4.49 (m, 2H, CH₂-Benzyl), 4.29 (dd, 3J = 11.6 Hz, 3J = 5.8 Hz, 1H, H-3′), 3.72-3.65 (m, 2H, H-5′a), 3.52 (dd, 2J = 9.0 Hz, 3J = 6.5 Hz, 1H, H-5′b), 2.31-2.24 (m, 1H, H-6′a), 2.08 (dd.



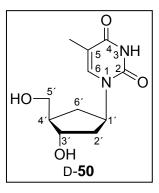
 3J = 8.5 Hz, 3J = 6.0 Hz, 2H, H-2′), 1.81 (s, J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.58-1.48 (m, 1H, H-6′b). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 163.9 (C-4), 151.1 (C-2), 138.0 (Ar-C_q), 137.4 (C-6), 128.7 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 111.3 (C-5), 75.0 (C-3′), 73.7 (C-5′), 72.4 (CH₂-Benzyl), 54.5 (C-1′), 46.9 (C-4′), 39.5 (C-2′), 32.5 (C-6′), 12.4 (CH₃-Thymin). IR: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927, 1680, 1454, 1369, 1274, 1125, 1071, 759, 700. HRMS (FAB): m/z = ber. 331.1658 [M+H⁺], gef. 331.1666 [M+H⁺].

Synthese von carba-D-2´-Desoxythymidin D-50

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante III. Ansatz: *carba-*D-5′-*O*-Benzyl-2′-desoxythymidin D-**183** (22.5 mg, 68.1 μmol) gelöst in CH₃OH (2 mL), katalytische Mengen an Pd/C (2 mg), zwei Tage unter einer Wasserstoffatomsphäre, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute betrug 13.2 mg (55.2 µmol, 80%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f –Wert = 0.21 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +5.9 ° (c = 1.0, CH₃OH). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 7.52 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.12-5.01 (m, 1H, H-1′), 4.22-4.14 (m, 1H, H-3′), 3.69 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, H-5′a), 3.63 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-5′b), 2.24 (ddd, ²J = 12.7 Hz, ³J = 7.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-6′a), 2.15-2.02 (m, 2H, H-4′, H-2′a), 2.02-1.93 (m, 1H, H-2′b), 1.89 (d,



 4J = 1.0 Hz, 1H, CH₃-Thymin), 1.64-1.54 (m, 1H, 1H, H-6′b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 166.4 (C-2), 152.9 (C-4), 111.5 (C-5), 73.7 (C-3′), 64.3 (C-5′), 55.9 (C-1′), 50.3 (C-4′), 40.0 (C-2′), 33.4 (C-6′), 12.3 (CH₃-Thymin). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3383, 2910, 2496, 1669, 1625, 1470, 1264, 1029, 761, 589, 426. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 241.1188 [M+H⁺], gef. 241.1192 [M+H⁺]. **UV/Vis** (CH₃OH): λ_{max} = 272, 211 nm.

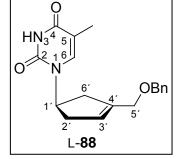
8.3.5 Stereoselektive Synthese der L-3´,4´-Cyclopentenylnucleoside Synthese von L-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin L-88

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (0.214 g, 0.685 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (539 mg, 2.06 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (15 mL), Triphenylphosphin (539 mg, 2.06 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (0.380 mL, 1.92 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (20 mL), 36 Stunden bei

Raumtemperatur. Die Ausbeute von L-88 betrug 154 mg (0.493 mmol, 72%) eines gelblichen Sirups.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -25.9 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-88 (S. 171).



Synthese von L-1-(4'-Acetylmethylcyclopent-3'-enyl)thymin L-180

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: L-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin L-**88** (147 mg, 0.470 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 1.5 mL) und Zink(II)-Chlorid (320 mg, 2.35 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid

und Essigsäure (5:1, 3 mL), 23 Stunden bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1, v/v).

Die Ausbeute von L-**180** betrug 83.7 mg (0.371 mmol, 79%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -16.8 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**180** (S. 172).

Synthese von L-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)thymin L-73

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b. Ansatz: L-1-(4'-Acetylethylcyclopent-3'-enyl)thymin L-**88** (51.1 mg, 0.286 mmol), in 10 mL NaOH in CH₃OH (1%), Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute von L-**73** betrug 32.3 mg (0.145 mmol, 75%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -22.4 ° (c = 0.7, CH₃OH)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-73 (S. 172).

Synthese von L-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)uracil L-89

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (0.425 g, 2.08 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoyluracil **87** (740 mg, 4.16 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (50 mL), Triphenylphosphin (1.637 g, 6.243 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.03 mL, 5.83 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (35 mL), 24 Stunden bei

Raumtemperatur.

Die Ausbeute von L-**89** betrug 376 mg (1.26 mmol, 61%) eines gelblichen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -18.9° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**89** (S. 173).

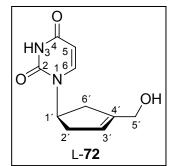
Synthese von L-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)uracil L-72

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: L-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil L-**89** (131 mg, 0.439 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 3 mL) und Zink(II)-Chlorid (500 mg, 3.70 mmol, 8.4 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 8 mL) 13 Stunden bei Raumtemperatur, weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 15:1, v/v).

Die Ausbeute von L-**72** betrug 60.6 mg (0.291 mmol, 62%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -19.5 ° (c = 0.14, CH₃OH)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes L-72 entsprachen der racemischen Verbindung (±)-72 (S. 174).



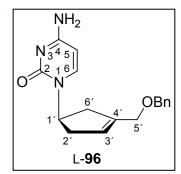
Synthese von L-1-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)cytosin L-96

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11**. Ansatz: L-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)uracil L-**89** (150 mg, 0.503 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (5 mL), 1,2,4-Triazol (0.931 g, 6.78 mmol, 13.5 Äquiv.), Phosphorylchlorid (0.140 mL, 1.51 mmol, 3.0 Äquiv.), abs. Triethylamin (0.940 mL, 6.80 mmol, 13.5 Äquiv.) in abs. Acetonitril (12 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur, konzentrierte Ammoniak-Lösung (4 mL), sieben Tage bei Raumtemperatur, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v).

Die Ausbeute von L-**96** betrug 118 mg (0.397 mmol, 79%) eines gelblichen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = +14.4 °(c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-96 (S. 174).



Synthese von L-1-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)cytosin L-107

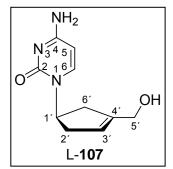
Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: L-1-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)cytosin L-**96** (82.1 mg, 0.276 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1,

1.5 mL) und Zink(II)-Chlorid (282 mg, 2.07 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 3 mL) 35 Stunden bei Raumtemperatur, weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 5:1, v/v).

Die Ausbeute von L-**107** betrug 22.1 mg (0.107 mmol, 39%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -9.5 °(c = 0.21, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**107** (S. 175).



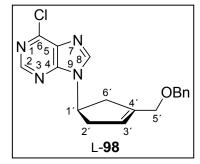
Synthese von L-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-6-chlorpurin L-98

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (200 mg, 1.47 mmol, 1.0 Äquiv.) und 6-Chlorpurin **97** (277.0 mg, 1.469 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs. THF (12 mL), Triphenylphosphin (700 mg, 2.34 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (0.540 mL, 2.74 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. THF (10 mL), drei Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von L-**98** betrug 246 mg (0.722 mmol, 74%) eines kristallinen, farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -18.3 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-98 (S. 175).



Synthese von L-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)adenin L-99

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 14** Ansatz: L-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-6-chlorpurin L-**98** (201 mg, 0.590 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5.0 mL NH₃ in CH₃OH (7 N), Mikrowelle, 100 °C, 55 min, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1 \rightarrow 15:1, v/v).

Die Ausbeute von L-**99** betrug 129 mg (0.401 mmol, 68%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -26.6 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-99 (S. 176).

Synthese von L-1-(4'-Hydroxymethylcyclopent-3'-enyl)adenin L-112

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII a. Ansatz: L-9-(4'-Benzyloxymethylcyclopent-3'-enyl)adenin L-**99** (86.2 mg, 0.268 mmol, 1.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 1 mL) und Zink(II)-Chlorid (184 mg, 1.34 mmol, 5.0 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid und Essigsäure (5:1, 3 mL) 30 Stunden bei Raumtemperatur. Die weitere Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante VII b. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 48.3 mg (0.209 mmol, 78%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -25.8 ° (c = 0.19, DMSO)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-112 (S. 180).

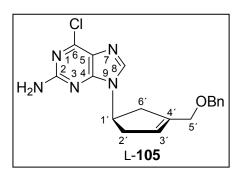
Synthese von L-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-2-amino-6-chlorpurin L-105

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (*S*)-**69** (400 mg, 1.96 mmol, 1.0 Äquiv.) und 2-Amino-6-Chlorpurin **104** (498 mg, 2.94 mmol, 1.5 Äquiv.) in abs. THF (25 mL), Triphenylphosphin (1.54 g, 5.87 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (1.1 mL, 5.5 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. THF (30 mL), vier Tage bei Raumtemperatur.

Die Ausbeute von L-**105** betrug 460 mg (1.29 mmol, 66%) eines gelblichen Sirups.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -10.4 ° (c = 1.0, CHCl₃)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-**105** (S. 179).



Synthese von L-9-(4´-Hydroxymethylcyclopent-3´-enyl)-guanin L-106

Das L-9-(4´-Benzyloxymethylcyclopent-3´-enyl)-2-amino-6-chlorpurin L-**105** (57.4 mg, 0.161 mmol) wurde mit Ameisensäure (3 mL) versetzt und bei 80 °C für 5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, in Methanol (10 mL) aufgenommen, mit 25%iger Ammoniaklösung (10 mL) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromato-graphisch an Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH , 9:1 \rightarrow 1:1, v/v) gereinigt.

Die Ausbeute betrug 16.7 mg (67.8 µmol, 42%) eines farblosen Feststoffes.

$$[\alpha]_{589}^{25}$$
 = -16.9 ° (c = 0.3, DMSO)

Die weiteren analytischen Daten des Produktes entsprechen den Daten der racemischen Verbindung (±)-106 (S. 180).

8.3.6 Synthese der carbocyclischen 2´-Desoxynucleoside Synthese von (1*R*,3*S*,4*R*)-4-Benzyloxymethylcyclopent-3-olacetat (-)-185

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16**. Ansatz: (*S*)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enylacetat (*S*)-**177** (227 mg, 0.922 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (7 mL), 9-BBN (0.5 M in THF, 4.0 mL, 2.0 mmol, 2.2 Äquiv.), 3 Tage bei Raumtemperatur, Aufarbeitung mit Oxone[®] (1.23 g, 2.02 mmol, 2.2 Äquiv.) in 10 mL kaltem, demin. Wasser, 15 Stunden.

Die Ausbeute von (-)-**185** betrug 57.0 mg (0.216 mmol, 23%) eines farblosen Öls.

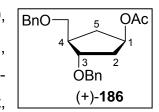
DC:
$$R_f$$
 –Wert = 0.31 (PE/EE 2:1 v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = -12.6 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.26 (m, 5H,

Ar-H), 5.23-5.16 (m, 1H, H-1), 4.53 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.19 (dd, ${}^{2}J$ = 15.2 Hz, ${}^{3}J$ = 7.2 Hz, 1H, H-3), 3.61 (dd, ${}^{2}J$ = 8.9 Hz, ${}^{3}J$ = 5.4 Hz, 1H, O-CH₂-a), 3.45 (dd, ${}^{2}J$ = 8.9 Hz, ${}^{3}J$ = 8.9 Hz, 1H, O-CH₂-b), 2.56 (bs, 1H, OH), 2.38-2.29 (m, 1H, H-2a), 2.15-2.03 (m, 2H, H-4, H-5a), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.97-1.89 (m, 1H, H-5b), 1.37-1.25 (m, 1H, H-2b). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 170.71 (C=O), 138.19 (Ar-C, quartär), 128.59 (Ar-C), 127.87 (Ar-C), 127.73 (Ar-C), 75.87 (C-4), 73.60 (C-1), 73.54 (CH₂-Benzyl), 73.48 (O-CH₂), 46.20 (C-3), 40.73 (C-5), 33.77 (C-2), 21.31(CH₃). IR: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3438, 2932, 2860, 1735, 1363, 1249, 1176, 1027, 739. MS (FAB): m/z = ber. 265.1 [M+H⁺], gef. 265.1 [M+H⁺].

Synthese von (1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcyclopentolacetat (+)-186

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**. Ansatz: (1R,3S,4R)-4-Benzyloxymethylcyclopent-3-olacetat (-)-**185** (146 mg, 0.568 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (5 mL), NaH (15.0 mg, 0.625 mmol, 1.1 Äquiv.), Benzylbromid (75.0 µL, 0.625 mmol, 1.1 Äquiv.), Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 0.5 mg). Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 5:1 \rightarrow 3:1, v/v). Die Ausbeute von (+)-**186** betrug 38.8 mg (0.110 mmol, 19%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.41 (PE/EE, 4:1, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +20.4 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 10H, Ar-H), 5.27-5.19 (m, 1H, H-1), 4.55-4.46 (m, 4H, 2 x CH₂-Benzyl), 3.98-3.93 (m, 1H, H-3), 3.47 (dd, ³J = 9.2 Hz,



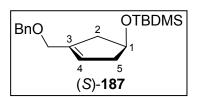
 3J = 5.9 Hz, 1H, H-1), 2.41-2.30 (m, 2H, H-4, H-2a), 2.14-2.00 (m, 2H, H-2b, H-5a), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.58-1.49 (m, 1H, H-5b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 170.8 (C=O), 138.7 (Ar-C, quartär), 138.6 (Ar-C, quartär), 128.5 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 80.8 (C-3), 74.7 (C-1), 73.1 (CH₂-Benzyl), 72.0 (CH₂-Benzyl), 71.4 (O-CH₂), 44.4 (C-4), 38.5 (C-2), 33.9 (C-5), 21.4 (CH₃). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2857, 1733, 1454, 1240, 1093, 1026, 735, 697, 608. **MS** (FAB): m/z = ber. 354.2 [M+H⁺], gef. 354.1 [M+H⁺].

Synthese von (S)-3-Benzyloxymethyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopent-3-enol (S)-187

Zu einer Lösung des (S)-3-Benzyloxymethylcyclopent-3-enol (S)-187 (600 mg, 2.94 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. DMF (20 mL) wurden bei Raumtemperatur und unter

einer Stickstoffatmosphäre langsam Imidazol (0.520 g, 7.64 mmol, 2.6 Äquiv.) sowie *tert*-Butyldimethylchlorsilan (0.435 g, 4.11 mmol, 1.4 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz bis zur Trockene eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan (30 mL) aufgenommen und zweimal mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 4:1, v/v). Die Ausbeute von betrug 827 mg (2.60 mmol, 89%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.93 (PE/EE, 4:1, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +1.6 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.28 (m, 5H, Ar-H), 5.60-5.57 (m, 1H, H-4), 4.60-4.54 (m, 1H, H-1), 4.49 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, CH₂-Benzyl), 4.09-

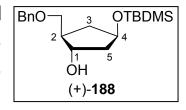


4.01 (m, 2H, O-CH₂), 2.67-2.58 (m, 2H, H-2a, H-5a), 2.35-2.26 (m, 2H, H-2b, H-5b), 0.89 (s, 9H, tBu-TBDMS), 0.06 (s, 6H, 2xCH₃-TBDMS). ¹³**C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.3 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 125.4 (C-4), 73.0 (C-3), 72.1 (CH₂-Benzyl), 69.2 (O-CH₂), 43.3 (C2/C5), 42.9 (C-2/C-5), 26.2 (C(CH₃)₃-TBDMS), -4.5 (CH₃-TBDMS), -4.5 (CH₃-TBDMS). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 2854, 1361, 1252, 1194, 1067, 892, 832, 773, 733, 696. **MS** (FAB): m/z = ber. 319.2 [M+H⁺], gef. 319.2 [M+H⁺].

Synthese von (1S,2R,4R)-2-Benzyloxymethyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-cyclopentanol (+)-188

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 16**. Ansatz: (S)-3-Benzyloxymethyl-1-tert-butyldimethylsilyloxycyclopent-3-enol (S)-187 (70 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (3 mL), 9-BBN (0.5 M in THF, 2.0 mL, 1.0 mmol, 4.5 Äquiv.), 4 Tage bei Raumtemperatur, Aufarbeitung mit H_2O_2 (30%, 0.3 mL) und Natronlauge (3 N, 0.3 mL), 12 Stunden. Nach Aufarbeitung nach **AAV 16** wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 4:1, v/v). Die Ausbeute von (+)-188 betrug 10.4 mg (0.0308 mmol, 14%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.27 (PE/EE, 4:1, v/v). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 4.53 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.38-4.31 (m, 1H, H-1), 4.25-4.17 (dd, 3J = 13.6 Hz, 3J = 7.0 Hz, 1H, H-4) 3.58 (dd, 2J = 8.8 Hz,



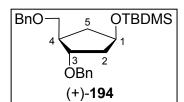
 3J = 5.3 Hz, 1H, O-CH₂-a), 3.45 (d, 2J = 9.0 Hz, 3J = 8.8 Hz, 1H, O-CH₂-b), 2.28 (bs, 1H, OH), 2.15-2.08 (m, 1H, H-3a), 2.07-2.00 (m, 1H, H-2), 1.95-1.88 (m, 1H, H-5a), 1.80-1.73 (m, 1, H-5b), 1.28-1.18 (m, 1H, H-3b), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu-TBDMS), 0.03 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.02 (s, 3H, CH₃-TBDMS). 13 C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 138.4 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 76.4 (C-4), 74.4 (O-CH₂), 73.4 (CH₂-Benzyl), 71.6 (C-1), 46.5 (C-2), 44.1 (C-5), 37.6 (C-3), 26.0 (C(CH₃)₃-TBDMS), -4.7 (2xCH₃-TBDMS). IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3406, 2954, 2928, 2855, 1471, 1361, 1252, 1096, 1044, 844, 774, 735, 697. MS (FAB): m/z = ber. 337.2 [M+H⁺], gef. 337.2 [M+H⁺].

Synthese von (1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-1-*tert*-butyldimethyl-silyloxycyclopentanol (+)-194

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 17**. Ansatz: (1S,2R,4R)-2-Benzyloxymethyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopentanol (+)-**188** (100 mg, 0.297 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (8 mL), NaH (8.6 mg, 0.39 mmol, 1.2 Äquiv.), Benzylbromid (46.0 μ L, 0.386 mmol, 1.3 Äquiv.), Tetrabutyl-ammoniumiodid (TBAI, 0.5 mg). Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 4:1, v/v).

Die Ausbeute von (+)-194 betrug 116 mg (0.271 mmol, 91%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.80 (PE/EE, 4:1, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +3.7 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.41-7.27 (m, 10H, Ar-H), 4.53-4.47 (m, 4H, 2xBenzyl-CH₂), 4.41-4.33 (m, 1H, H-1), 3.93-3.86 (m, 1H, H-3), 3.52 (dd, α) = 0.4 Hz, α = 7.6 Hz, 4H, Q CH α), 2.42 (dd, α) = 0.4 Hz, α



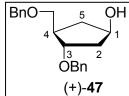
 2J = 9.1 Hz, 3J = 7.6 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.42 (dd, 2J = 9.1 Hz, 3J = 6.6 Hz, 1H, O-CH₂b), 2.36-2.26 (m, 1H, H-4), 2.14-2.10 (m, 1H, H-5a), 1.97-1.89 (m, 1H, H-2a), 1.88-1.79 (m, 1H, H-2b), 1.39-1.30 (m, 1H, H-5b), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu-TBDMS), 0.03 (s, 6H, 2xCH₃-TBDMS). 13 C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.0 (Ar-C, quartär), 138.8 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 81.7 (C-3), 73.4 (O-CH₂), 73.2 (CH₂-Benzyl), 72.6 (C-1), 71.3 (CH₂-Benzyl), 44.6 (C-4), 42.1 (C-5), 37.9 (C-2), 26.0 (C(CH₃)₃-TBDMS), -4.6 (CH₃-TBDMS), -4.7 (CH₃-TBDMS). IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927, 2856, 1454, 1251, 1090, 1068, 775, 692, 603, 547. MS (EI) m/z = ber. 426 [M], gef. 426 [M].

Synthese von (1R,3S,4R)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcylopentanol (+)-47

Der Silylether (1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-1-*tert*-butyldimethyl-silyloxycyclopentanol (+)-**194** (0.952 g, 2.23 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in abs. THF (10 mL) gelöst und langsam bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre mit Tetrabutylammoniumfluoridlösung (1 M in THF, 5.6 mL, 5.6 mmol, 2.5 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde acht Stunden gerührt und das Lösungsmittel wurde daraufhin unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EE, 1:2, v/v).

Die Ausbeute von (+)-47 betrug 633 mg (2.12 mmol, 95%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.18 (PE/EE, 2:1, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +36.9 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.37-7.27 (m, 10H, Ar-H), 4.53 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4.50 (d, 2J = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Benzyl), 4.45 (d, 2J = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Benzyl), 4.35-4.29

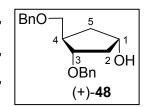


(m, 1H, H-1), 4.12-4.06 (m, 1H, H-3), 3.55 (dd, 2J = 9.0 Hz, 3J = 3.9 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.50 (dd, 2J = 9.0 Hz, 3J = 4.3 Hz, 1H, O-CH₂b), 2.40 (bs, 1H, OH), 2.37-2.25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.11-2.04 (m, 1H, H-2a), 1.90-1.83 (m, 1H, H-2b), 1.55-1.48 (m, 1H, H-5b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 138.8 (Ar-C, quartär), 138.0 (Ar-C, quartär), 128.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 82.1 (C-1), 73.5 (CH₂-Benzyl), 72.5 (O-CH₂), 72.4 (C-3), 71.6 (CH₂-Benzyl), 44.7 (C-4), 42.8 (C-2), 37.5 (C-5). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3395, 2857, 1453, 1348, 1204, 1062, 1027, 733, 695, 607. **MS** (FAB) m/z = ber. 313.1 [M+H⁺], gef. 313.1 [M+H⁺].

Synthese von (1S,3S,4R)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcylopentanol (+)-48

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 6**. Ansatz: (1R,3S,4R)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcylopentanol (+)-**47**, Benzoesäure (459 mg, 3.76 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Diethylether (35 mL), PPh₃ (1.10 g, 4.18 mmol, 2.0 Äquiv.) und DIAD (728 µL, 3.76 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Diethylether (60 mL), Reinigung: säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1 \rightarrow 1:2, v/v). Die Ausbeute von (+)-**48** betrug 601 mg (1.92 mmol, 92%) eines farblosen Öls.

DC: R_f –Wert = 0.47 (PE/EE, 1:2, v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +19.9 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.37-7.27 (m, 10H, Ar-H), 4.58-4.45 (m, 4H, 2xCH₂-Benzyl), 4.31-4.26 (m, 1H, H-1),

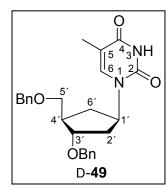


4.00-3.95 (m, 1H, H-3), 3.41 (dd, 2J = 9.4 Hz, 3J = 5.6 Hz, 1H, O-CH₂-a), 3.26 (dd, 2J = 9.1 Hz, 3J = 7.6 Hz, 1H, O-CH₂-b), 2.71-2.61 (m, 1H, H-4), 2.10-1.97 (m, 2H, H-2a, H-5a), 1.88-1.80 (m, 1H, H-2b), 1.55 (ddd, 2J = 13.6 Hz, 3J = 7.9 Hz, 3J = 5.6 Hz, 1H, H-5b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.1 (Ar-C, quartär), 138.2 (Ar-C, quartär), 128.9 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 82.4 (C-1), 74.1 (CH₂-Benzyl), 73.70 (CH₂-Benzyl), 72.8 (C-3), 71.5 (O-CH₂), 44.9 (C-4), 40.8 (C-2), 37.8 (C-5). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3410, 2857, 1497, 1453, 1358, 1205, 1065, 1027, 733, 696, 607, 456. **MS** (FAB): m/z = ber. 313.1804 [M+H⁺], gef. 313.1799 [M+H⁺].

Synthese von carba-D-3´,5´-Di-O-benzyl-2´-desoxythymidin D-49

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 7.** Ansatz: (1S,3S,4R)-3-Benzyloxy-4-benzyloxymethylcylopentanol (+)-**48** (321 mg, 1.03 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N*3-Benzoylthymin **86** (621 mg, 2.70 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. Acetonitril (35 mL), Triphenylphosphin (1.06 g, 4.05 mmol, 3.0 Äquiv.) und DIAD (744 µL, 3.78 mmol, 2.8 Äquiv.) gelöst in abs. Acetonitril (30 mL), zwei Tage bei Raumtemperatur. Die Ausbeute von D-**49** betrug 422 mg (0.804 mmol, 78%) eines farblosen Sirups.

DC: R_f –Wert = 0.48 (PE/EE 1:2 v/v). $[\alpha]_{589}^{25}$ = +13.6 ° (c = 1.0, CHCl₃). ¹**H-NMR**: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.53 (bs, 1H, NH), 7.40-7.27 (m, 10H, Ar-H), 7.09 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-6), 5.19-5.08 (m, 1H, H-1′), 4.56-4.43 (m, 4H, 2xBenzyl-CH₂), 4.02-3.97 (m, 1H, H-3′), 3.59 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, H-5′a), 3.54 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1H, H-5′b), 2.44-2.29 (m, 2H, H-4′, H-6′a), 2.23-



2.15 (m, 1H, H-2'a), 2.01-1.92 (m, 1H, H-2'b), 1.78 (d, 4J = 1.3 Hz, 1H, CH₃-Thymin), 1.67-1.58 (m, 1H, H-6'b). 13 **C-NMR**: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 164.1 (C-4), 151.24 (C-2), 138.3 (Ar-C, quartär), 138.2 (Ar-C, quartär), 137.2 (C-6), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 110.8 (C-5), 80.5 (C-3'), 73.3 (C-5'), 71.6 (CH₂-Benzyl), 71.0 (CH₂-Benzyl), 54.9 (C-1'), 44.6 (C-4'), 36.7 (C-2'), 32.1 (C-6'), 12.4 (CH₃-Thymin). **IR**: $\widetilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2858, 1672, 1553, 1362, 1270, 1066, 1027, 908, 729, 696, 646, 595, 421. **HRMS** (FAB): m/z = ber. 421.2127 [M+H⁺], gef. 421.2121 [M+H⁺].

Synthese von carba-D-2´-Desoxythymidin D-50

Die Durchführung erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 10** Variante III. Ansatz: *carba-*D-3′,5′-Di-*O*-benzyl-2′-desoxythymidin D-**49** (282 mg, 0.671 mmol) gelöst in Methanol (7 mL), katalytische Mengen an Pd/C (5 mg), zwei Tage unter einer Wasserstoffatomsphäre, Aufarbeitung gemäß **AAV 10** Variante III, Reinigung: Säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1 \rightarrow 6:1, v/v). Die Ausbeute von D-**50** betrug 134 mg (0.556 mmol, 83%) eines farblosen

Feststoffes.

Die analytischen Daten des Produktes entsprachen den Daten der Verbindung D-**50** (S. 211).

9 Literaturverzeichnis

- F. Barre-Sinoussi, J. C. Cherman, F. Rey, M. T. Nugyere, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Bin, F. Vezint-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk of AIDS, *Science* **1983**, *220*, 868-871.
- M. Popovic, M. G. Sarngadharan, E. Read, R. C. Gallo, Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retrovirus (HTLV-III) from Patients with AIDS and pre-AIDS, *Science* **1984**, *224*, 497-500.
- R. C. Gallo, R. Wong-Staal, A Human T-lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the Cause of the Acquired Immunodeficiency Syndrome, *Ann. Intern. Med.* **1985**, *103*, 679-689.
- M. A. Kane, Weltweite Epidemiologie der Hepatitis B, Sozial und Präventivmedizin 1998, 43, 24-26.
- W. Hellenbrand, W. Thierfelder, Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type
 1 (HSV-1) and Type 2 (HSV-2) in Former East and West Germany, 1997–1998, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2005, 24, 131-135.
- E. Gershburg, J. S. Pagano, Epstein–Barr Virus Infections: Prospects for Treatment, J. Antimicrob. Chemother. 2005, 56, 277-281.
- J. S. Oxford, Antiviral Drugs, Encyclopedia of Life Sciences, *John Wiley & Sons*, **2008**, 1-10.
- S. A. Riddler, R. E. Anderson, J. W. Mellors, Antiretroviral Activity of Stavudine (2′,3′-Didehydro-3′-deoxythymidine, D4T), *Antiviral Res.* **1995**, *27*, 189-203.
- H. Hahn, D. Falke, P. Klein, *Medizinische Mikrobiologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1988**.
- E. De Clercq, Cidofovir in the Treatment of Poxvirus Infections, *Antiviral Res.* **2002**, *55*, 1-13.
- D. J. Bauer, P. Collins, W. E. Tucker, A. W. Macklin, Treatment of Experimental Herpes Simplex Keratitis with Acycloguanosine, *Brit. J. Ophthal.* **1979**, *63*, 429-435.
- X. Xiong, J. L. Smith, M. S. Chen, Effect of Incorporation of Cidofovir into DNA by Human Cytomegalovirus DNA Polymerase on DNA Elongation, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 594-599.
- J. Balzarini, P. Herdewijn, E. De Clercq, Differential Patterns of Intracellular Metabolism of 2´,3´-Didehydro-2´,3´-Dideoxythymidine, two potent anti-human immunodefic virus compounds, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 6127-6133.
- ¹⁴ C. Meier, Pro-nucleotides Recent Advances in the Design of Efficient Tools for the Delivery of Biologically Active Nucleoside Monophosphates, *Synlett* **1998**, 3, 233-242.
- Abbildung verändert aus: E. De Clercq, Strategies in the Design of Antiviral Drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 13-25.
- L. Agrofoglio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, R. A. Earl, R. Guedj, Synthesis of Carbocyclic Nucleosides, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611-10670.

- M. I. Lim, V. E. Marquez, Carbocyclic Nucleosides, Med. Res. Rev. 1986, 6, 1-40.
- W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structures*, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, **1984**.
- M. Tomimoto, N. Go, Analytic Theory of Pseudorotation in Five-Membered Rings. Cyclopentane, Tetrahydrofuran, Ribose and Deoxyribose, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 563-577.
- A. Wu, D. Cremer, A. A. Auer, J. Gauss, Extension of the Karplus Relationship for NMR Spin-Spin Coupling Constants to Nonplanar Ring Systems: Pseudorotation of Cyclopentane, *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 657-667.
- P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1996**.
- J. Balzarini, H. Baumgartner, M. Bodenteich, E. De Clercq, H. Griengl, Synthesis and Biological Properties of (+)- and (-)-(*E*)-5-(2-bromovinyl)-2′-deoxy-1′a-*carba*uridine, *Nucl.*, *Nucl.*, *1989*, *15*, 855-858.
- T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kicsi, K. Mizouo, Streptomyces Citricolor and a New Antibiotic, Aristeromycin, *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255-263.
- V. Marquez, *Advances in Antiviral Drug Design* (Ed. E. De Clercq), *Jai Press Inc.*, **1996**, *2*, 89-146.
- A. Guranowski, J. Montgomery, G. Cantoni, P. Chiang, Adenosine Analogues as Substrates and Inhibitors of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase, *Biochemistry* **1981**, *20*, 110-115.
- M. Inaba, K. Nagashima, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai, Biochemical Mode of Cytotoxic Action of Neplanocin A in L1210 Leukemic Cells, *Cancer Res.* 1986, 46, 1063-1067.
- ²⁷ S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani, Studies on Neplanocin A, New Antitumor Antibiotic. I. Producing Organism, Isolation and Characterization, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359-366.
- M. A. Turner, X. Yang, D. Yin, K. Kuczera, R. T. Borchardt, P. L. Howell, Structure and Function of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase, *Cell. Biochem. Biophys.* **2000**, 33, 101-125.
- T. Ando, M. Iwata, F. Zulfiqar, T. Miyamoto, M. Nakanishi, Y. Kitade, Synthesis of 2-Modified Aristeromycins and Their Analogs as Potent Inhibitors Against *Plasmodium falciparum S*-Adenosyl-L-homocysteine Hydrolase, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3809-3815.
- E. De Clercq, Antiviral and Antimetabolic Activities of Neplanocins, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 84-89
- C. Hongwang, R. F. Schinazi, C. K. Chu, Synthesis of Neplanocin F Analogues as Potential Antiviral Agents, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8314-8322.

- E. De Clercq, J. Murase, V. E. Marquez, Broad-spectrum Antiviral and Cytocidal Activity of Cyclopentenylcytosine, a Carbocyclic Nucleoside Targeted at CTP Synthetase, *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *41*, 1821-1829.
- S. M. Daluge, M. T. Martin, B. R. Sickles, D. A. Livingston, An Efficient, Scalable Synthesis of the HIV Reverse Transcriptase Inhibitor Ziagen (1592U89), *Nucl.*, *Nucl.* & *Nucleic Acids* **2000**, *19*, 297-327.
- P. Wang, B. Gullen, M. G. Newton, Y.-C. Cheng, R. F. Schinazi, C. K. Chu, Asymmetric Synthesis and Antiviral Activities of L-Carbocyclic 2′,3′-Didehydro-2′,3′-dideoxy and 2′,3′-Dideoxy Nucleosides, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3390-3399.
- J. Balzarini, H. Baumgartner, M. Bodenteich, E. De Clercq, H. Griengl, Synthesis and Antiviral Activity of the Enantiomeric Forms of *carba*-5-lodo-2′-deoxyuridine and *carba*-(*E*)-5-(2-Bromovinyl)-2′-deoxyuridine, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1861-1865.
- P. G. Wyatt, A. S. Anslow, B. A. Coomber, R. P. C. Cousins, D. N. Evans, V. S. Gilbert, D. C. Humber, I. L. Paternoster, S. L. Sollis, D. J. Tapolczay, G. G. Weingarten, A Short High Yielding Synthesis of the Potent Anti-VZV Carbocyclic Nucleoside Analog *carba*-BVDU, *Nucl., Nucl.* 1995, 14, 2039-2049.
- A. D. Borthwick, K. Biggadike, Synthesis of Chiral Carbocyclic Nucleosides, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571-623.
- N. Katagiri, M. Nomura, H. Sato, C. Kaneko, K. Yusa, T. Tsuruo, Synthesis and *anti*-HIV Activity of 9-[*c*-4,*t*-5-bis(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-*r*-1-yl]-9*H*-adenine, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1882-1886.
- C. T. Evans, S. M. Roberts, K. A. Shoberu, A. G. Sutherland, Potential Use of Carbocyclic Nucleosides for the Treatment of AIDS: Chemo-Enzymic Syntheses of the Enantiomers of Carbovir, *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 1 1992, 5, 589-592.
- G. Shaw, R. V. Warrener, Purines, Pyrimidines, and Glyoxalines. VII. New Syntheses of 2-Thiouracils and 2-Thiothymines, *J. Chem. Soc.* **1958**, 153-156.
- B. M. Trost, G. H. Kuo, T. Benneche, Transition-Metal-Controlled Synthesis of (±)-Aristeromycin and (±)-2′,3′-Diepi-Aristeromycin. An Unusual Directive Effect in Hydroxylations, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621-622.
- M. T. Crimmins, B. W. King, An Efficient Asymmetric Approach to Carbocyclic Nucleosides: Asymmetric Synthesis of 1592U89, a Potent Inhibitor of HIV Reverse Transcriptase, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4192-4193.
- L. S. Jeong, V. E. Marquez, Use of a Cyclic sulfite as an Epoxide Surrogate in the Regioselective Synthesis of a Carbocyclic Ring-Enlarged 4′,1′a-Methano Oxetanocin Analog, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2353-2356.
- G. S. Bisacchi, J. Singh, J. D. Jr. Godfrey, T. P. Kissick, T. Mitt, M. F. Malley, J. D. Di Marco, J. Z. Gougoutas, R. H. Mueller, R. Zahler, Regioselective Coupling of Tetraalkylammonium Salts of 6-lodo-2-aminopurine to a Cyclobutyl Triflate: Efficient Preparation of Homochiral BMS-180,194, a Potent Antiviral Carbocyclic Nucleoside, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2902-2905.

- M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Inoue, S. Yamaguchi, N. Murakami, I. Kitagawa, Facile Syntheses of Pseudo-α-D-Arabinofuranose, and two Pseudo-D-Arabinofuranosyl Nucleosides, (+)-Cyclaradine and (+)-1-Pseudo-β-D-Arabinofuranosyluracil, from D-Arabinose, *Tetrahedron* 1994, *50*, 9961-9974.
- O. Mitsunobu, The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products, *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
- S. F. Martin, J. A. Dodge, Efficacious Modification of the Mitsunobu Reaction for Inversions of Sterically Hindered Secondary Alcohols, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017-3020.
- J. Wachtmeister, B. Classon, B. Samuelsson, I. Kvarnstroem, Synthesis of Novel Olefinic Carbocyclic Purine Nucleoside Analogs. *Nucl., Nucl.* 1995, 14, 405-408.
- K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551-2651.
- O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Pyrimidine Nucleosides Using the Mitsunobu Reaction Part I: Influence of the Alcohol on *N*1- vs. *O*²-Alkylation, *Synlett* **2005**, *20*, 3145-3147.
- O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Pyrimidine Nucleosides Using the Mitsunobu Reaction Part II: Influence of the Solvent on *N*1- vs. *O*²-Alkylation, *Synlett* **2006**, *2*, 324-326.
- O. R. Ludek, C. Meier, Influence of the *N*3-Protection Group on *N*1- vs. O²-Alkylation in the Mitsunobu Reaction, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *4*, 941-946.
- Y. F. Shealy, J. D. Clayton, $9[\beta-DL-2\alpha,3\alpha-Dihydroxy-4\beta-(hydroxymethyl)]$ cyclopentenyl]adenine, the Carbocyclic Analog of Adenosine, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885-3887.
- H. J. Schmahl, W. Heger, H. Nau, The Enantiomers of the Teratogenic Thalidomide Analogue EM 12, *Toxicol. Lett.* **1989**, *45*, 23-33.
- J. Wang, Y. Jin, K. L. Rapp, R. F. Schinazi, C. K. Chu, D- and L-2',3'-Didehydro-2',3'-dideoxy-3'-fluoro-carbocyclic Nucleosides: Synthesis, Anti-HIV Activity and Mechanism of Resistance, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1828-1839.
- W. J. Choi, J. G. Park, S. J. Yoo, H. O. Kim, H. R. Moon, M. W. Chun, Y. H. Jung, L. S. Jenong, Syntheses of D- and L-Cyclopentenone Derivatives Using Ring-Closing Metathesis: Versatile Intermediates for the Synthesis of D- and L-Carbocyclic Nucleosides. *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 6490-6494.
- Y. H. Jin, P. Liu, J. Wang, R. Baker, J. Huggins, C. K. Chu, Practical Synthesis of D- and L-2-Cyclopentenone and Their Utility for the Synthesis of Carbocyclic Antiviral Nucleosides against Orthopox Viruses (Smallpox, Monkeypox, and Cowpox Virus), *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9012-9018.
- P. Wang, L. A. Agrofoglio, G. M. Newton, C. K. Chu, Chiral Synthesis of Carbocyclic Analogues of L-Ribofuranosides, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4173-4178.

- ⁵⁹ S. Ohira, T. Sawamoto, M. Yamato, Synthesis of (-)-Neplanocin A via C-H Insertion of Alkylidenecarbene, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1537-1538.
- ⁶⁰ C. S. Callam, T. Lowary, Total Synthesis of Both Methyl 4a-*carba*-D-Arabinofuranosides, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 167-169.
- J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskovic, Asymmetric Synthesis of Loganin. Stereospeific Formation of (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*S*)-2-Methyl-3-cyclopenten-1-ol and (2*R*)- and (2*S*)-2-Methylcyclopentanone, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532-540.
- K. Biggadike, A. D. Borthwick, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, P. Youds, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, Synthesis of Fluorinated Carbocyclic Nucleosides: Preparation of Carbocyclic 1-(2´-Deoxy-6´-fluororibofuranosyl)-5-iodouracils, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 4, 255-256.
- K. Biggadike, A. D. Borthwick, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, P. Youds, Short Convergent Route to Homochiral Carbocyclic Ribonucleosides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *14*, 1083-1084.
- K. Biggadike, A. D. Borthwick, D. Evans, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, L. Stephenson, P. Youds, Use of Diethylaminosulfur Trifluoride (DAST) in the Preparation of Synthons of Carbocyclic Nucleosides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 3, 549-554.
- O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Nucleotides as Potential Substrates for Thymidylate Kinase, *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 683-686.
- O. R Ludek, C. Meier, New Convergent Synthesis of Carbocyclic Nucleoside Analogues, *Synthesis* **2003**, *13*, 2101-2109.
- O. R. Ludek, Dissertation **2005**, Universität Hamburg.
- ⁶⁸ S. Jessel, Diplomarbeit **2005**, Universität Hamburg.
- S. Jessel, E. Hense, C. Meier, Cyclopentane-Nucleobase Coupling in the Synthesis of Carbocyclic L-Nucleosides: Is a S_N2-Reaction an Alternative to the Mitsunobu-reaction?, *Nucl.*, *Nucl.* & *Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1181-1184.
- C. T. Evans, S. M. Roberts, K. A. Shoberu, A. G. Sutherland, Potential Use of Carbocyclic Nucleosides for the Treatment of AIDS: Chemo-Enzymic Syntheses of the Enantiomers of Carbovir, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1992, 589-592.
- ⁷¹ C. T. Evans, S. M. Roberts, Eur. Pat. 0424064, **1991**.
- S. J. C. Taylor, A. G. Sutherland, C. Lee, R. Wisdom, S. Thomas, S. M. Roberts, C. Evans, Chemoenzymic Synthesis of (-)-Carbovir Utilizing a Whole Cell Catalyzed Resolution of 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *16*, 1120-1121.
- H. Paulsen, U. Maaß, Cyclitol Reactions. II. Preparation of Building Units for the Synthesis of Carbocyclic Furanose Analogs, *Chem. Ber.* 1981, 114, 346-358.
- E. A. Saville-Stones, R. M. Turner, S. D. Lindell, N. S. Jennings, J. C. Head, D. S. Carver, Total Synthesis of Carbocyclic Analogs of Coformycin, Tetrahedron 1994, 50, 6695-6704.

- F. Theil, S. Ballschuh, M. von Janata-Lipinski, R. A. Johnson, Chemoenzymic Synthesis of Carbocyclic Nucleoside Analogs with Bicyclo[3.1.0]hexyl Residues, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 **1996**, 3, 255-258.
- M. Mekrami, S. Sicsic, Enzymic Asymmetric Synthesis of *cis*-4-Cyclopentene-1,3-dimethanol Monoacetate, *Tetrahedron Asym.* **1992**, *3*, 431-436.
- F. Theil, H. Schick, G. Winter, G. Reck, Enzymes in Organic Synthesis. Part 7 Lipase-catalyzed Transesterification of *meso*-Cyclopentanediols, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7569-7582.
- C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka, Facile One-Step Synthesis of *cis*-2-Cyclopentene- and *cis*-2-Cyclohexene-1,4-diols from the Corresponding Cyclodienes, *Synthesis* **1974**, *12*, 876-877.
- J. Nokmi, M. Ohkura, Y. Don-Oh, Y. Sakamoto, Facile Synthesis of (+)-Brefeldin A, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2409-2412.
- K. Laumen, M. P. Schneider, A Facile Chemoenzymic Route to Optically Pure Building Blocks for Cyclopentanoid Natural Products, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *16*, 1298-1299.
- R. Henyl, C. J. J. Elie, H. P. Buser, G. Ramos, H. E. Moser, The Influence of Protecting Groups on Lipase Catalyzed Transesterifications: Enzymic Resolution of Racemic *cis*-1,3-Cyclopentanediol Derivatives, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2923-2926.
- H. Lang, H. E. Moser, An Efficient Total Synthesis of Carbocyclic 2'-Deoxyribonucleosides, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1527-1540.
- B. Reichardt, Diplomarbeit **2005**, Universität Hamburg.
- B. Reichardt, O. R. Ludek, C. Meier, New and Efficient Synthesis of Racemic Cyclopent-3-en-1-yl Nucleoside Analogues and their Derivatives, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **2006**, *71*, 1011-1028.
- S. Collins, Y. Hong, M. Kataoka, T. Nguyen, A Convenient Preparation of 3-Alkylcyclopentenones from Alkylcyclopentadienes, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3395-3398.
- L. A. Agrofoglio, F. Amblard, S. P. Nolan, S. Charamon, I. Gillaizeau, T. A. Zevaco, P. Guenot, Synthesis of L-Cyclopentenyl Nucleosides Using Ring-Closing Metathesis and Palladium-Mediated Allylic Alkylation Methodologies, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8397-8404.
- J. H. Hong, Synthesis and Antiviral Evaluation of Novel 3'- and 4'-Doubly Branched Carbocyclic Nucleosides as Potential Antiviral Agents, *Arch. Pharmacal Res.* **2003**, *26*, 1109-1116.
- C. K. Chu, Y. H. Jin, R. O. Baker, J. Huggins, Antiviral Activity of Cyclopentenyl Nucleosides Against Orthopox Viruses (Smallpox, Monkeypox and Cowpox), *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 9-12.
- Y. G. Song, V. Paul, H. Choo, J. Morrey, R. W. Sidwell, R. F. Schinazi, C. K. Chu, Enantiomeric Synthesis of D- and L- Cyclopentenyl Nucleosides and Their Antiviral Activity Against HIV and West Nile Virus, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3985-3993.

- 90 R. R. Copp, V. E. Marquez, Synthesis of Two Cyclopentenyl-3-Deazapyrimidine Carbocyclic Nucleosides Related to Cytidine and Uridine, J. Med. Chem. 1991, 34, 208-212.
- V. E. Marquez, C. K. H. Tseng, S. P. Treanor, J. S. Driscoll, Synthesis of 2´,3´-Dideoxycyclopentenyl Carbocyclic Nucleosides as Potential Drugs for the Treatment of AIDS, *Nucl.*, *Nucl.*, *Nucl.*, *1987*, *6*, 239-244.
- ⁹² C. K. H. Tseng, V. E. Marquez, An Improved Method of the Synthesis of Neplanocin and Related Cyclopentenyl -Containing Nucleosides, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3669-3372.
- M.-I. Lim, J. D. Moyer, R. L. Cysyk, V. E. Marquez, Cyclopentenyluridine and Cyclopentenylcytidine Analogs as Inhibitors of Uridine-Cytidine Kinase, J. Med. Chem. 1984, 27, 1536-1538.
- R. Vince, M. Hua, J. Brownell, S. Daluge, F. Lee, W. M. Shannon, G. C. Lavelle, J. Qualls, O. S. Weislow, Potent and Selective Activity of a New Carbocyclic Nucleoside Analog (Carbovir: NSC 614846) Against Human Immunodeficiency Virus in Vitro, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 156, 1046-1053.
- P. Canoa, M. J. Gonzalez-Moa, M. Teijeira, C. Teran, E. Uriarte, C. Pannecouque, E. De Clercq, Synthesis and Anti-HIV Activity of Novel Cyclopentenyl Nucleoside Analogs of 8-Azapurine, *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54, 1418-1420.
- J. Velcicky, A. Lanver, J. Lex, A. Prokop, T. Wieder, H.-G. Schmalz, Transition-Metal-Mediated Synthesis of Novel Carbocyclic Nucleoside Analogues with Antitumoral Activity, *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 5087-5110.
- J. H. Cho, D. L. Bernard, R. W. Sidwell, E. R. Kern, C. K. Chu, Synthesis of Cyclopentenyl Carbocyclic Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Orthopoxviruses and SARS, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1140-1148.
- J. S. Driscoll, V. E. Marquez, The Design and Syntheis of a New Anticancer Drug Based on a Natural Product Lead Compound: From Neplanocin A to Cyclopentenyl Cytosine (CPE-C), Stem Cells 1994, 12, 7-12.
- H. Maag, R. M. Rydzewski, An Allylic Azide Route to 4´-Azido Carbocyclic Nucleosides. Synthesis of (±)-(1´α,2´α,3´β)- and (±)-(1´α,2´α,3´β)-1-[1-Azido-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-3-cyclopentyl]thymine, J. Org. Chem. 1992, 57, 5823-5831.
- J. Béres, G. Sági, I. Tömösközi, L. Gruber, E. Baitz-Gács, L. Ötvös, Synthetic Studies towards (-)-*carba*-3´-Deoxy-3´-Fluorothymidine, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6271-6280.
- J. Béres, G. Sági, I. Tömösközi, L. Gruber, E. Baitz-Gács, L. Ötvös, E. De Clercq, Stereospecific Synthesis and Antiviral Properties of Different Enantiomerically Pure Carbocyclic 2'-Deoxyribonucleoside Analogs Derived from Common Chiral Pools: (+)-(1*R*,5*S*)- and (-)-(1*S*,5*R*)-2-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1353-1360.
- C. A. O'Dell, Y. F. Shealy, Carbocyclic Analogs of 3',4'-Didehydro-2'-Deoxyribofuranosyl-2,4(1*H*,3*H*)-Pyrimidinediones, *Nucl.*, *Nucl.* **1994**, *13*, 1929-1937.

- M. Kiankarimi, R. Lowe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, Diphenyl 2-Pyridylphosphine and Di-*tert*-butyl Azodicarboxylate: Convenient Reagents for the Mitsunobu Reaction, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4497-4500.
- H. Choo, Y. Chong, C. K. Chu, Solid Phase Synthesis of Carbocyclic L-2´-Deoxynucleosides, Org. Lett. 2001, 3, 1471-1473.
- T. Naito, S. Nakagawa, T. Okita, H. Yamashita, T. Yamasaki, H. Kamei, K. Tomatsu, H. Imanishi, H. Kawaguchi, Synthesis and Bronchodilating Activity of 2,9-Disubstituted Adenine Derivatives: BB-1502 (9-Cyclohexyl-2-propoxy-9*H*-adenine) and its Analogs, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2011-2019.
- Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, G. Arnett, Synthesis and Antiviral Evaluation of Carbocyclic Analogs of 2-Amino-6-Substituted-Purine 3'-Deoxyribofuranosides, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1090-1094.
- R. Vince, M. Hua, Synthesis and Anti-HIV Activity of Carbocyclic 2´,3´-Didehydro-2´,3´-Dideoxy 2,6-Disubstituted Purine Nucleosides, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17-21.
- M. Bodenteich, V. E. Marquez, Synthesis of (±)-Psicoplanocin A. A Carbocyclic Nucleoside Combining the Structural Features of Psicofuranine and Neplanocin A, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5977-5980.
- K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese, The Benzoylation of Uracil and Thymine, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 681-684.
- J. J. Bronson, L. M. Ferrara, H. G. Howell, P. R. Brodfuehrer, J. C. Martin, A New Synthesis of the Potent and Selective Anti-Herpesvirus Agent (*S*)-1-[3-Hydroxy-2-(Phosphonylmethoxy)Propyl]cytosine, *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids* **1990**, *9*, 745-769.
- H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, U. Niedballa, Synthesis of Nucleosides with Use of Trimethylsilyl-Heterocycles, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1975**, 82-90.
- J. J. Fox, D. Van Praag, I. Wempen, I. L. Doerr, L. Cheong, J. E. Knoll, M. L. Eidinoff, A. Bendich, G. B. Brown, Thiation of Nucleosides. II. Synthesis of 5-Methyl 2'-Deoxycytidine and Related Pyrimidine Nucleosides, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 178-187.
- K. J. Divakar, C. B. Reese, 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)- and 4-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(β-D-2,3,5-*tri*-O-Acetylarabinofuranosyl)pyrimidin-2(1*H*)-ones. Valuable Intermediates in the Synthesis of Derivatives of 1-(β-D-Arabinofuranosyl)cytosine (ara-C), *J. Chem. Soc.* 1982, *5*, 1171-1176.
- B. Reichardt, C. Meier, A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides, *Nucl.*, *Nucl.* & *Nucleic Acids* **2007**, *26*, 935-937.
- M. I. Lim, V. E. Marquez, Total Synthesis of (-)-Neplanocin A, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5559-5562.
- W. Ye, S. W. Schneller, 5'-Methylaristeromycin and Related Derivatives, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8641-8643.
- H. Hrebabecky, M. Masojidkova, A. Holy, Synthesis of Purine Nucleoside Analogues Derived from Carbocyclic 5-C-(Hydroxymethyl)hexopyranoses, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 435-452.

- E. Ferrer, R. Alibes, F. Busque, M. Figueredo, J. Font, P. de March, Enantio-Divergent Synthesis of Cyclohexenyl Nucleosides, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2425-2432.
- M. Schinkmanova, I. Votruba, R. Shibata, B. Han, X. Liu, T. Cihlar, A. Holy, Human N6-Methyl-AMP/DAMP Aminohydrolase (Abacavir 5´-Monophosphate Deaminase) is Capable of Metabolizing N6-Substituted Purine Acyclic Nucleoside Phosphonates, Collect. Czech. Chem. Commun. 2008, 73, 275-291.
- M. I. Torres-Sanchez, C. Zaccaria, B. Buzzi, G. Miglio, G. Lombardi, L. Polito, G. Russo, L. Lay, Synthesis and Biological Evaluation of Phosphono Analogues of Capsular Polysaccharide Fragments from *Neisseria meningitides* A, *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 6623-6635.
- J. H. Hong, M. J. Shim, B. O. Ro, O. H. Ko, An Efficient Synthesis of Novel Carbocyclic Nucleosides with Use of Ring-Closing Metathesis from D-Lactose, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6837-6840.
- V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C Nicklaus, F. Dai, H. Ford, Synthesis of Conformationally Restricted Carbocyclic Nucleosides: The Role of the O(4')-Atom in the Key Hydration Step of Adenosine Deaminase, *Helv. Chim. Acta* 1999, 82, 2119-2129.
- V. E. Marquez, T. Ben-Kasus, J. J. Barchi, K. M. Green, M. C. Nicklaus, R. Agbaria, Experimental and Structural Evidence that Herpes 1 Kinase and Cellular DNA Polymerase(s) Discriminate on the Basis of Sugar Pucker, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 543-549.
- J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, H. Mitsuya, J. J. Barchi, Conformationally Locked Nucleoside Analogs. Synthesis of Dideoxycarbocyclic Nucleoside Analogs Structurally Related to Neplanocin C, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3389-3399.
- V. E. Marquez, A. Ezzitouni, P. Russ, M. A. Siddiqui, H. Ford, R. J. Feldman,
 H. Mitsuya, C. George, J. J. Barchi, HIV-1 Reverse Transcriptase Can
 Discriminate Between Two Conformationally Locked Carbocyclic AZT
 Triphosphate Analogs, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2780-2789.
- J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, J. J. Barchi, Synthesis of Cyclopropane-fused Dideoxycarbocyclic Nucleosides Structurally Related to Neplanocin C, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6233-6236.
- A. Ezzitouni, P. Russ, V. E. Marquez, (1*S*,2*R*)-[(Benzyloxy)methyl]cyclopent-3-enol. A Versatile Synthon for the Preparation of 4′,1′a-Mehano- and 1′,1′a-Mehanocarbocyclic Nucleosides, *J. Org. Chem.* **1997**, *6*2, 4870-4873.
- A. Ezzitouni, V. E. Marquez, Conformationally Locked Carbocyclic Nucleosides Built on a Bicyclo[3.1.0]hexane Template with a Fixed Southern Conformation. Synthesis and Antiviral Activity, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 1997, 1073-1078.
- K. H. Altmann, R. Imwinkelried, R. Kesselring, G. Rihs, 1',6'-Methano Carbocyclic Thymidine: Synthesis, X-ray Crystal Structure, and Effect on Nucleic Acid Duplex Stability, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7625-7628.

- K. H. Altmann, R. Kesselring, E. Francotte, G. Rihs, 4',6'-Methano Carbocyclic Thymidine: a Conformationally Constrained Building Block for Oligonucleotides, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2331-2334.
- J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, Synthesis of Cyclopropanes by the Reaction of Olefins with Dialkylzinc and Methylene Iodide, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-58.
- J. Nishimura, N. Kawabata, J. Furukawa, A Novel Synthesis of Methylcyclopropanes, *Tetrahedron* 1969, 25, 2647-2659.
- O. R. Ludek, V. E. Marquez, Convergent or Linear? A Challenging Question in Carbocyclic Nucleoside Chemistry, *Synthesis* **2007**, *22*, 3451-3460.
- A. J. Mancuso, D. Swern, Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis, *Synthesis* **1981**, *3*, 165-185.
- E. Lee-Ruff, F. Xi, J. H. Qie, Enantioselective Preparation of 2′,3′-Dideoxynucleosides and Their Analogs from Ring-Expansion of Cyclobutanones. 2. Synthesis of 2′,3′-Dideoxyribosides and (1*S*,3*R*)-1-Amino-3-(hydroxymethyl)-cyclopentane, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1547-1550.
- H. C. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, **1974**.
- P. Liu, A. Sharon, C. K. Chu, Enantiomeric Synthesis of Carbocyclic D-4'-C-Methylribonucleosides as Potential Antiviral Agents, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *17*, 3304-3314.
- T. Izawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, K. Kato, T. Takita, Synthesis of Carbocyclic Nucleosides: Synthesis of (±)-2,2-Bis(hydroxymethyl)cyclopropyl Nucleosides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1992**, 2519-2525.
- W.-G. Dauben, A. M. Warshawsky, An Approach Toward the Ophiobolane Sesterterpenes: Synthesis of the Ceroplastin Nucleus, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3075-3087.
- A. L. Gemal, J.-L. Luche, Lanthanoids in Organic Synthesis. 6. Reduction of α -Enones by Sodium Borohydride in the Presence of Lanthanoid Chlorides: Synthetic and Mechanistic Aspects, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- H. Maag, R. M. Rydzewski, An Allylic Azide Route to 4´-Azido Carbocyclic Nucleosides, J. Org. Chem. 1992, 57, 5823-5831.
- J. R. Medich, K. B. Kunnen, C. R. Johnson, Synthesis of the Carbocyclic Nucleoside (-)-Neplanocin A, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4131-4134.
- D. Parker, NMR Determination of Enantiomeric Purity, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457
- W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, Considerations of Chiral Recognition Relevant to the Liquid Chromatography Separation of Enantiomers, *Chem. Rev.* 1989, 89, 347-362.
- S. H. Wilen, J. Z. Qi, P. G. Williard, Resolution, Asymmetric Transformation, and Configuration of Troeger's Base. Application of Troeger's Base as a Chiral Solvating Agent, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 485-487.

- C. E. Dalgliesh, The Optical Resolution of Aromatic Amino Acids on Paper Chromatograms, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3940-3942.
- H. C. Brown, R. L. Sharp, Hydroboration. XXVII. The Hydroboration of 1-Butenyl and Related Vinyl Derivatives Containing Representative Substituents. An Unusually Powerful Directive Influence of the Ethoxy Substituent, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 2915–2927.
- H. C. Brown, B. Singaram, Improved Procedures for the Synthesis of Diisopinocampheylborane of High Optical Purity, J. Org. Chem. 1984, 49, 945-947.
- H. C. Brown, P. V. Ramachandran, The Boron Approach to Asymmetric Synthesis, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307-316.
- P. K. Jadhav, H. C. Brown, Dilongifolylborane: A New Effective Chiral Hydroborating Agent with Intermediate Steric Requirements, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2988-2990.
- P. K. Jadhav, J. V. N. V. Prasad, H. C. Brown, A Convenient Method for Upgrading the Enantiomeric Purities of (+)-Longifolene and (+)-3-Carene to Materials Approaching 100%ee, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3203-3206.
- A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, Application of Lipases in inetic Resolution of Racemates, *Chirality* **2005**, *17*, 1-15.
- C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7294-7299.
- H. B. Kagan, J. C. Fiaud, Kinetic Resolution, *Top. Stereochem.* 1988, 18, 249-330.
- C. J. Sih, S.-H. Wu, Resolution of Enantiomers via Biocatalysis, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63-125.
- E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- J. E. Ebbers, G. J. A. Ariaans, J. P. M. Houbiers, A. Bruggink, B. Zwanenburg, Controlled Racemization of Optically Active Organic Compounds: Prospects for Asymmetric Transformation, *Tetrahedron* 1997, 53, 9417-9476.
- C. R. Johnson, S. J. Bis, Enzymic Asymmetrization of meso-2-Cycloalken-1,4-diols and their DiAcetats in Organic and Aqueous Media, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 7287-7290.
- L. F. Tietze, C. Stadler, N. Böhnke, G. Brasche, A. Grube, Synthesis of Enantiomerically Pure Cyclopentene Building Blocks, Synlett 2007, 3, 485-487.
- F. Theil, A. Kunath, M. Ramm, T. Reiher, H. Schick, Double Enantioselective Transesterification of Racemic Carboxylic Esters and Cyclic *meso*-Diols by Lipase Catalysis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *11*, 1509-1516.
- A. Guidoni, F. Benkouka, J. De Caro, M. Rovery, Characterization of the Serine Reacting with Diethyl *p*-Nitrophenyl Phosphate in Porcine Pancreatic Lipase, *Biochim. Biophys. Acta, Enzym.* **1981**, *660*, 148-150.

- ¹⁶² C. Chapus, M. Rovery, L. Sarda, R. Verger, Minireview on Pancreatic Lipase and Colipase, *Biochimie* **1988**, *70*, 1223-1234.
- G. Carrea, G. Ottolina, S. Riva, Role of Solvents in the Control of Enzyme Selectivity in Organic Media, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 63-70.
- F. Secundo, S. Riva, G. Carrea, Effects of Medium and of Reaction Conditions on the Enantioselectity of Lipases in Organic Solvents and Possible Rationales, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 267-280.
- C. Reichardt, Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 2. Auflage, VCH, Weinheim, Germany, 1988, 408-410.
- R. F. Rekker, H. M. De Kort, The Hydrophobic Fragmental Constant; an Extension to a 1000 Data Point Set, *Eur. J. Med. Chem.* **1979**, *14*, 479-488.
- P. W. Collins, S. W. Djuric, Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533-1564.
- E. J. Ebbers, G. J. A. Ariaans, J. P.M. Houbiers, A. Bruggink, B. Zwanenburg, Controlled Racemization of Optically Active Organic Compounds: Prospects for Asymmetric Transformation, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417-9476.
- J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-rays, *Nature* **1951**, *168*, 271-272.
- H. D. Flack, On Enantiomorph-Polarity Estimation, *Acta Crystallogr.*, *Sect. A: Found. Crystallogr.* **1983**, *A39*, 876-881.
- H. D. Flack, G. Bernardinelli, Reporting and Evaluating Absolute-Structure and Absolute-Configuration Determinations, *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, 33, 1143-1148.
- P. M. Price, R. Banerjee, A. M. Jeffrey, G. Acs, The Mechanism of Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by the Carbocyclic Analog of 2'-Deoxyguanosine, Hepatology 1992, 16, 8-12.
- I. Fourel, J. Saputelli, P. Schaffer, W. S. Mason, The Carbocyclic Analog of 2´-Deoxyguanosine Induces a Prolonged Inhibition of Duck Hepatitis B Virus DNA Synthesis in Primary Hepatocyte Cultures and in the Liver, *J. Virol.* 1994, 68, 1059-1065.
- S. Jessel, *Dissertation* **2010**, Universität Hamburg.
- O. R. Ludek, T. Kraemer, J. Balzarini, C. Meier, Divergent Synthesis and Biological Evaluation of Carbocyclic α -, *iso* and 3´-Epi-Nucleosides and their Lipophilic Nucleotide Prodrugs, *Synthesis* **2006**, *8*, 1313-1324.
- P. Boyer, B. Vu, Z. Ambrose, J. G. Julias, S. Warnecke, C. Liao, C. Meier, V. E. Marquez, S. H. Hughes, The Nucleoside Analog D-carba T Blocks HIV-1 Reverse Transcription, J. Med. Chem. 2009, 52, 5356-5364.
- D. Addie, J. O. Jarrett: A Study of Naturally Occurring Feline Coronavirus Infections in Kittens, *Veterinary Record.* **1992**, *130*, 133-137.
- ¹⁷⁸ M. Mahler, *Diplomarbeit* **2009**, Universität Hamburg.
- ¹⁷⁹ C. Worthmann, *Diplomarbeit* **2009**, Universität Hamburg.

- B. A. Persson, F. F. Huerta, J. E. Bäckvall, Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Diols via Coupled Ruthenium and Enzyme Catalysis, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5237-5249.
- B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J. E. Bäckvall, Ruthenium- and Enzyme-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645-1650.
- M.-J. Kim,Y. K. Choi, M. Y. Choi, M. J. Kim, J. Park, Lipase/Ruthenium-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Hydroxy Acids, Diols, and Hydroxy Aldehydes Protected with a Bulky Group, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4736-4738.
- SAINT 6.02, Program for data reduction. Bruker Industrial Automation, 2000.
- SADABS, Programfor area detector absorption corrections. Siemens Analytical X-Ray Instruments.
- G. Sheldrick: SHELXTL-NT V 5.1. Bruker Crystallographic Research Systems, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1997.
- G. Sheldrick: SHELXS-97, Program for Crystal Structure Refinement. Universität Göttingen, 1997.
- Diamond Version 3.2c, K. Brandenburg, 1997-2009 Crystal Impact GbR, Bonn, Deutschland.

10 Gefahrstoffverzeichnis

Die folgende Liste umfasst Verbindungen und Lösungsmittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und dass diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden.

| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole |
|---|-----------------------------------|------------------------|-------------------|
| 1,4-Dioxan | 11-19-36/37-40-66 | 9-16-36/37-46 | F, X _n |
| 2-Amino-6-chlorpurin | | 22-24/25 | |
| 2-Propanol | 11-36-67 | 7-16-24/25-26 | F, X_i |
| 4-Methylmorpholin-N-oxid | 36/37/38 | 26-36/37 | X_{i} |
| 6-Chlorpurin | 22 | 26-36 | X_n |
| 9-BBN (0.5 M in THF) | 19-22-14/15- 36/37/38 | 16-26-33-36/37/38 | F, X _i |
| Aceton | 11-36-66-67 | 2-9-16-26 | F |
| Acetonitril | 11-23/24/25 | 16-27-45 | F, T |
| Adenin | 22 | 26-36 | X_n |
| Ameisensäure | 35 | 23-26-45 | С |
| Ammoniaklösung 25% | 10-23-34-50 | 9-16-26-36/37/39-45-61 | T, N |
| Aluminium(III)-chlorid | 34 | 28-45-7/8 | С |
| Benzoesäure | 22-36 | 24 | X_{n} |
| Benzol | 45-11- 48/23/24/25.1 | 53.1-45 | F, T |
| Benzophenon | 36/37/38-50/53 | 23-36-60-61 | X_i , N |
| Benzoylchlorid | 20/21/22-34-43 | 26-36/37/39-45 | С |
| Benzylbromid | 36/37/38 | 26-39 | X_{i} |
| Benzylchlormethylether | 45-36/37/38 | 53-26-36/37/39-45 | Т |
| Boran-Dimetylsulfid- Lösung 1 M in CH ₂ Cl ₂ | 11-14-37/38-40-41 | 16-23-24/25-26-36/37 | F, X _n |
| Boran-THF-Komplex 1 M in THF | 11-19-22-14/15- 36/37/38-66-67 | 16-26-29-33-36 | F, X _i |
| Bortrichlorid | 14-35-40-26/28 | 9-23-26-45-28-36/37/39 | T, C |

| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole | |
|---|--------------------------------|-------------------|-----------------------|--|
| Calciumchlorid | 36 | 22-24 | X _i | |
| Cer(III)-chlorid | 36/37/38 | 26-36 | X_{i} | |
| Chloroform | 22-38-40-48/20/22 | 36/37 | X_n | |
| Chloroform-d ₁ | 22-38-40-48/20/22 | 36/37 | X_n | |
| Cyclohexen | 11-22-65 | 16-33-36/37-62 | X_n, F | |
| Cyclopentadien | 11-20/22-36/37/38- 51/53 | 36/37-61 | F, X _n , N | |
| Cytosin | 36/37/38 | 26-36 | X_{i} | |
| Dichlormethan | 40 | 23.2-24/25-36/37 | X_n | |
| Dicyclohexylcarbodiimid | 22-24-41-43 | 24-26-37/39-45 | Т | |
| Diethylether | 12-19-22-66-67 | 9-16-29-33 | F ⁺ | |
| Diethylzinklösung (1 M in <i>n</i> -Hexan) | 11-14-17-34-48/20- 51/53-62 | 26-36/37/39-45-61 | F, C, N | |
| Diiodmethan | 36/37/38 | 26 | X_{i} | |
| Di <i>iso</i> propylazodi- carboxylat (DIAD) | 40-36/37/38 | 26-36/37/39 | X_{i} | |
| DMAP | 25-27-36/37/38 | 26-28-36/37/39-45 | Т | |
| Dimethylformamid | 61-E20/21-36 | 53-45 | Т | |
| Dimethylsulfoxid | 36/38 | 26 | X_{i} | |
| Dimethylsulfoxid-d ₆ | 36/38 | 26 | X_{i} | |
| Eisen(III)-chlorid | 22-38-41 | 26-39 | X_n | |
| Essigsäure | 10-35 | 23.2-26-45 | С | |
| Essigsäureanhydrid | 10-20/22-34 | 26-36/37/39-45 | С | |
| Ethanol | 11 | 7-16 | F | |
| Ethylacetat | 11-36-66-67 | 16-26-33 | F | |
| lod | 20/21 | 23-25 | X_n | |
| Imidazol | 22-34 | 26-36/37/39-45 | С | |
| Kalium | 14/15-34 | 8-43-45 | F, C | |
| Kaliumcarbonat | 22-36/37/38 | 22-26 | X_n | |
| Kaliumhydroxid | 35 | 26-37/39-45 | С | |
| Kaliumosmat*2H ₂ O | 23/24/25 | 22-26-36-45 | Т | |
| Kieselgel | 40-37 | 26-37/39 | X_n | |
| Lithiumaluminiumhydrid 15 | | 7/8-24/25-43.6 F | | |

| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole | |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|--|
| Lithiumhydrid | 14-34 | 16-26-27-36/37/39 | F, C | |
| <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure | 7-36/37/38 | 3/7-14.10-36/37/39 | O, X _i | |
| Methyliodid | 40 | 36/37-38-45 | Т | |
| Methanol | 11-23/25 | 7-16-24-45 | F, T | |
| Methansulfonsäurechlorid | 24/25-26-34-37 | 26-28-36/37/39-45 | T ⁺ | |
| Natrium | 14/15-34 | 8-43/12-45 | F, C | |
| Natriumazid | 28-32-50/53 | 28-45-60-61 | T ⁺ , N | |
| Natriumborhydrid | 15-24/25-34 | 22-26-36/37/39-43-45 | F, T | |
| Natriumdisulfit | 22-31-37-41 | 26-39 | X_{n} | |
| Natriumhydrid | 15-34 | 7/8-26-36/37/39-43.6- 45 | F, C | |
| Natriumhydroxid | 35 | 26-37/39-45 | С | |
| Natriummethanolat | 11-14-34 | 8-16-26-43-45 | F,C | |
| <i>n</i> -Hexan | 11-36/37-67 | 16-29-33-36/37-61-62 | F, X_n | |
| Oxalylchlorid | 14-34-23/24/25 | 26-27-45-36/37/39 | T, C | |
| Oxone [®] | 8-34 | 26-36/37/39-45 | O, C | |
| Palladium auf Aktivkohle | 7-36/37/38 | 17-26-36 | F, X_i | |
| Pankreatin | 36/37/38-42 | 22-24-26-36/37 | X_{n} | |
| Petrolether 50/70 | 11-52/53-65 | 9-16-23.2-24-33-62 | F, X_n | |
| Phosphortrichlorid | 34-37 | 7/8-26-45 | С | |
| Phosporylchlorid | 14-22-26-29-35- 48/23 | 7/8-26-36/37/39-45 | T ⁺ , C | |
| Pyridin | 11-20/21/22 | 26-28.1 | F, X_n | |
| Pyridiumtribromid | 34 | 26-36/37/39-45 | С | |
| Salzsäure | 34-37 | 26-36/37/39-45 | С | |
| Schwefelsäure | 35 | 26-30-45 | С | |
| tert-Butylchlordimethylsilan | 10-34 | 26-45-36/37/39 | F, C | |
| Tetrabutylammonium- flourid in THF | 11-19-34-37/38 | 16-26 | X_i , F | |
| Tetrabutylammoniumiodid | 22-36/37/38 | 26-36 | X_n | |
| Tetrahydrofuran | 11-19-36/37 | 16-29-33 | F, X_i | |
| Thymin | | 22-24/25 | | |
| 1,2,4-Triazol | 22-36-63 | 36/37 | X_n | |

| Substanzname | R-Sätze | S-Sätze | Symbole |
|---|--------------------------|---------------------------------|----------------|
| Titan(IV)-Chlorid (1 M in CH ₂ Cl ₂) | 14-34-40 | 23-24/25-26-36/37/39- 45-7/8 | С |
| Toluol | 11-20 | 16-25-29-33 | F, X_n |
| Triethylamin | 11-20/21/22-35 | 3-16-26-29-36/37/39-45 | F, C |
| Triphenylphosphin | 22-43-48/20/22- 50/53 | 26-36/37/39-61 | X_n , N |
| Uracil | | 22-24/25 | |
| Vinylacetat | 11 | 16-23-29-33 | F |
| Wasserstoff | 12 | 9-16-33 | F ⁺ |
| Wasserstoffperoxid 30% | 34 | 3-26-36/37/39-45 | С |
| Zink(II)-chlorid | 22-34-50/53 | 26-36/37/39-45-60-61 | C, N |
| α-Pinen | 10-36/37/37 | 16-26-36 | X_{i} |

Anhang

Anhang

Anhang I: Kristallographische Daten der Verbindungen D- und L-98

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von D-98

| Formel | C ₁₈ H ₁₇ CIN ₄ O | | |
|--|--|--|--|
| M_r | 340.81 | | |
| Messtemperatur | 100 (2) K | | |
| Wellenlänge | 0.71073 Å | | |
| Strahlung | Μο Κα | | |
| Kristallsystem | monoklin | | |
| Raumgruppe | <i>P</i> 2 ₁ | | |
| Zellparameter | a = 7.4569 (18) Å, α = 90° | | |
| | b = 6.3533 (15) Å, β = 94.212 (3)° | | |
| | $c = 34.418 (11) \text{ Å, } \gamma = 90^{\circ}$ | | |
| Volumen | 1626.2 (7) Å ³ | | |
| Z | 4 | | |
| berechnete Dichte | 1.392 g/cm ³ | | |
| Absorptionskoeffizient | 0.25 mm-1 | | |
| F(000) | 712 | | |
| Kristallgröße | 0.29 mm x 0.24 mm x 0.07 mm | | |
| Kristallbeschreibung | farblose Nadel | | |
| Theta range | 1.8°-25.7° | | |
| Indizes | $h = -9 \rightarrow 4, k = -7 \rightarrow 7, l = -41 \rightarrow 41$ | | |
| Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode] | 9243 | | |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 5914 | | |
| Zahl der Reflexe, signifikant [I > 2σ (I)] | 3960 [R (int) = 0.044] | | |
| Absorptionskorrektur | keine | | |
| Programm zur Strukturlösung | SHELXS-97 | | |
| Verfeinerungsmethode | Vollmatrix Least-squares an F ² | | |
| Programm zur Verfeinerung | SHELXL-97 | | |
| Zahl der verfeinerten Parameter | 433 | | |
| Goodness-of-fit F ² | 1.04 | | |
| Final R indices [I > 2σ (I)] | $R_1 = 0.062$, $\omega R_2 = 0.139$ | | |
| Flack Parameter | 0.00 (12) | | |
| Restelektronendichte | 0.33 und -0.62 e Å ⁻³ | | |
| | | | |

Anhang II

Kristalldaten und Strukturverfeinerung von L-98

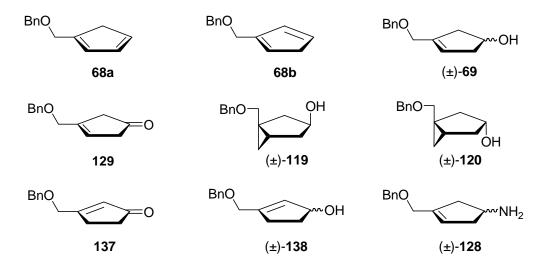
| Formel | C ₁₈ H ₁₇ CIN ₄ O | | |
|--|--|--|--|
| M_r | 340.81 | | |
| Messtemperatur | 100 (2) K | | |
| Wellenlänge | 0.71073 Å | | |
| Strahlung | Μο Κα | | |
| Kristallsystem | monoklin | | |
| Raumgruppe | P2 ₁ | | |
| Zellparameter | $a = 7.469 (3) Å, \alpha = 90^{\circ}$ | | |
| | b = 6.3361 (2) Å, β = 94.315 (6)° | | |
| | c = 34.457 (11) Å, γ = 90° | | |
| Volumen | 1632.4 (9) Å ³ | | |
| Z | 4 | | |
| berechnete Dichte | 1.387 g/cm ³ | | |
| Absorptionskoeffizient | 0.25 mm-1 | | |
| F(000) | 712 | | |
| Kristallgröße | 0.50 mm x 0.12 mm x 0.05 mm | | |
| Kristallbeschreibung | farblose Nadel | | |
| Theta range | 1.2°-27.0° | | |
| Indizes | h = $-8 \rightarrow 8$, k = $-7 \rightarrow 7$, I = $-37 \rightarrow 40$ | | |
| Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode] | 8487 | | |
| Zahl der Reflexe, unabhängig | 5352 | | |
| Zahl der Reflexe, signifikant [I > 2σ (I)] | 3642 [R (int) = 0.054] | | |
| Absorptionskorrektur | keine | | |
| Programm zur Strukturlösung | SHELXS-97 | | |
| Verfeinerungsmethode | Vollmatrix Least-squares an F ² | | |
| Programm zur Verfeinerung | SHELXL-97 | | |
| Zahl der verfeinerten Parameter | 433 | | |
| Goodness-of-fit F ² | 0.90 | | |
| Final R indices [I > 2σ (I)] | $R_1 = 0.054$, $\omega R_2 = 0.129$ | | |
| Flack Parameter | 0.03 (11) | | |
| Restelektronendichte | 0.34 und -0.39 e Å ⁻³ | | |

Das "Crystal Information File" (*.cif) der Verbindungen D- und L-**98** kann kostenfrei unter Bezugnahme auf die CCDC-Nummer 749923 (D-**98**) und 749922 (L-**98**) im Internet unter www.cam.ac.uk/products/csd/request/ angefordert werden.

Anhang III

Verbindungsliste I

racemische Cyclopentylderivate

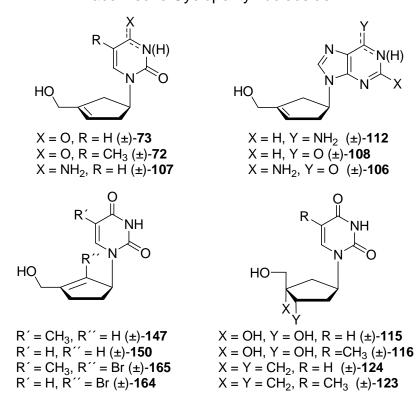


Nucleobasen

$$R = H 87$$

 $R = CH_3 86$
 $R = N N N N N X$
 $R = H 97 X = NH_2 104$

racemische Cyclopentylnucleoside

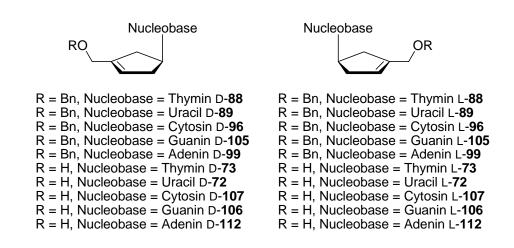


Anhang

Verbindungsliste II

stereoeinheitliche Cyclopentylderivate

stereoeinheitliche Cyclopentylnucleoside



X = OH, Y = OH D-116 X = H, Y = OH D-50 X = Y = CH₂ D-123 X = H, Y = H D-182

Anhang V

Lebenslauf

Persönliche Daten

Dipl.-Chem. Bastian Reichardt

geboren am 31. Juli 1978 in Hamburg

Schulbildung

| 1985-1989 | Grundschule Hinsblek, Hamburg |
|-----------|--|
| 1989-1995 | Peter-Petersen-Gesamtschule, Hamburg |
| 1995-1999 | Erich-Kästner-Gesamtschule, Hamburg, Abschluss: Abitur |

Akademische Ausbildung

| 10/99-09/05 | Chemiestudium, Universität Hamburg, Abschluss: Diplom |
|-------------|--|
| 04/03-06/03 | Auslandsaufenthalt, University of Wales, Bangor, Projektarbeit |
| | mit dem Titel "C ₂ -Symmetric Guanidine Bases" |
| 12/04-09/05 | Diplomarbeit "Stereoselektive Synthese carbocyclischer Nucleo- |
| | sidanaloga" im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier, Universität |
| | Hamburg |
| seit 10/05 | Promotion am Institut für Organische Chemie der Universität |
| | Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier, Titel: Stereo- |
| | selektive Synthese carbocyclischer D- und L-Nucleosidanaloga |
| | mittels chemoenzymatischer Methoden |

Berufliche Tätigkeiten

| 10/02-06/05 | Studentische | Hilfskraft | am | Institut | für An | gewandte | und |
|-------------|---|-------------|---------|------------|-----------|------------|-------|
| | Anorganische Chemie der Universität Hamburg im Rahmen des | | | | | ı des | |
| | anorganischer | n Grundpral | ktikum | s | | | |
| 10/05-09/09 | Wissenschaftli | cher Mitarb | eiter a | ım Institu | t für Org | anische Ch | emie |
| | an der Universität Hamburg: Hauptassistent im Fortgeschritt | | | | | enen | |
| | Praktikum de | er Organis | chen | Chemie | sowie | Assistent | im |
| | Integriertem S | ynthese Pra | aktikun | n | | | |
| seit 10/09 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Technischen Universität | | | | | | |
| | München, Wis | ssenschafts | zentru | m Weihe | enstepha | n am Lehr | stuhl |
| | für Allgemeine | Lebensmit | teltech | nologie | | | |

Anhang VI

Publikationen

Zeitschriftenbeiträge

- B. Reichardt, O. R. Ludek, C. Meier; New and Efficient Synthesis of Racemic Cyclopent-3-en-1-yl Nucleoside Analogues and their Derivatives, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **2006**, *71*, 1011-1028.
- B. Reichardt, C. Meier; A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides, *Nucl., Nucl. & Nucleic Acids* **2007**, *26*, 935-937.

Vortrag

 Neues, universelles Synthesekonzept zur Darstellung carbocyclischer Nucleosidanaloga, Wissenschaftsforum Chemie, 16.-19. September 2007, Ulm.

Posterpräsentation

- B. Reichardt, C. Meier, A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides, JCF Frühjahrssymposium, 16.-18. März 2006, Konstanz.
- B. Reichardt, C. Meier, A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides, 1st European Chemistry Congress, 27.-31. August 2006, Budapest, Ungarn.
- B. Reichardt, C. Meier, A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides, XVII Roundtable of Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 3.-7. September 2006, Bern, Schweiz.
- B. Reichardt, C. Arbelo Román, K. Götz, C. Meier, A New Synthetic Strategy to 3′,4′-Cyclopentenyl- and to 4′,6′-Cyclopentenyl-nucleosides, JCF Frühjahrssymposium, 22.-24. März 2007, Chemnitz.
- B. Reichardt, C. Arbelo Román, K. Götz, C. Meier, Neues Synthesekonzept zur Darstellung von Cyclopentenylnucleosiden Wissenschaftsforum Chemie, 16.-19. September 2007, Ulm.
- B. Reichardt, M. Mahler, C. Arbelo Román, K. Götz, C. Meier, A Synthetic Strategy to Different Cyclopentenyl-Nucleosides, JCF Frühjahrssymposium, 27.-29. März 2008, Rostock.
- B. Reichardt, M. Mahler, C. Meier, A Synthetic Strategy to Different Cyclopentenyl-Nucleosides, 21st International Conference on Antiviral Research, 13.-17. April 2008, Montreal, Kanada.
- B. Reichardt, C. Meier, A Synthetic Strategy to Different to Different Cyclopentenyl-Nucleosides, 2nd European Chemistry Congress, 29. August 2. September 2008, Turin, Italien.
- B. Reichardt, C. Meier, A New and Short Convergent Synthetic Strategy to Carbocyclic Nucleosides, JCF Frühjahrssymposium, 11.-14. März 2009, Essen.

Anhang VII

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation "Stereoselektive Synthese carbocyclischer D- und L-Nucleosidanaloga mittels chemoenzymatischer Methoden" selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, im Februar 2010