

**Stereoselektive Darstellung von
cycloSal-Pronucleotiden mittels chiraler
Austrittsgruppen**

DISSERTATION

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Edwuin Hander Rios Morales

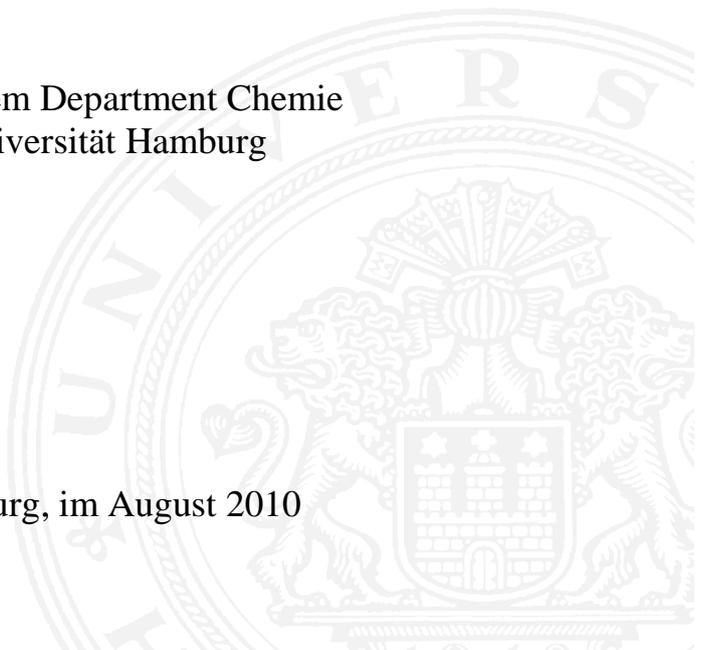
aus Manizales (Kolumbien)

vorgelegt dem Department Chemie
der Universität Hamburg

Hamburg, im August 2010



Universität Hamburg



Stereoselektive Darstellung von *cycloSal*-Pronucleotiden mittels chiraler Austrittsgruppen



Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Edwuin Hander Rios Morales

aus

Manizales (Kolumbien)

vorgelegt dem Department Chemie der Universität Hamburg

Hamburg, im August 2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2006 bis Mai 2010 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. Dr. h.c. mult. Wittko Francke

Datum der Disputation: 13.08.2010

Meiner Familie

*“L’homme courtois évite de poser le pied
sur l’ombre de son voisin”*

Maxime de Hergé

*“Lo realmente importante no es llegar a la cima;
sino saber mantenerse en ella”*

Louis Charles Alfred de Musset

Herrn Prof. Dr. C. Meier danke ich für die interessante Themenstellung, die gute Betreuung während der Arbeit sowie das stete Interesse und die zahlreichen konstruktiven Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wittko Francke danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens, Frau JProf. Dr. Andrea Rentmeister und Frau Dr. Brita Werner danke ich für die Teilnahme am Dissertationskolloquium.

Den aktiven und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit, die ständige Diskussionsbereitschaft und angenehme Atmosphäre.

Frau Dipl.-Chem. Zita Szombati und Frau Dipl.-Chem. Saskia Wolf sowie Herrn Uwe Schiertz als fachfremder Korrektor danke ich für die intensive und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Frau Dipl.-Chem. Saskia Wolf sowie Frau Dipl.-Chem. Cristina Arbelo Román danke ich für die stets angenehme Begleitung und die anregenden Pausendiskussionen.

Frau Dipl.-Chem. Zita Szombati danke ich für die ständige Motivation, Aufmunterung und unterhaltsame Gespräche (nagyon köszönöm!).

Ein großer Dank für die tatkräftige Unterstützung geht auch an alle Schwerpunkt-, Naturstoff- sowie OC-F-Praktikanten: Herrn N. Zhu, Frau R. Molina, Frau A. Heinz, Herrn N. Wolter, Frau I. Ryl, Frau M. Janßen, Frau J. Templin, Herr O. Hahn, Frau J. Rauch, Herrn M. Sartor, Frau R. Fleischer, Frau F. Dürigen, Frau Z. H. Hosseini, Herrn F. Lüth, Herrn J. Dilcher. Auch den Studenten im ISP danke ich für ihre praktische Unterstützung.

Herrn Dr. V. Sinnwell, Herrn Dr. E. T. K. Haupt, Herrn Dr. T. Hackl und ihren Mitarbeitern danke ich für die Messung unzähliger NMR-Spektren. Bei Frau A. Meiners, Frau G. Graack und Herrn M. Preuße bedanke ich mich für die Messung der Massenspektren.

Herrn Prof. Dr. J. Kopf und seinem Team, insbesondere Frau I. Nevoigt und Dr. F. Hoffmann danke ich für die Durchführung der Einkristallstrukturuntersuchungen.

Herrn Dr. Jens Oliver Thomann danke ich für seine kontinuierliche Unterstützung und die spannenden und konstruktiven Diskussionen.

Uwe Schiertz, Juan Carlos Castillo D., Carolina Suaza C., Rosmirt Molina, Marta Bruzda und Christian Becker danke ich für die moralische Unterstützung, ständige Aufmunterung während meines gesamten Studiums und meiner Promotion. Muchas gracias amigos!

Familie Schiertz (Monika Schiertz, Wolfgang Schiertz, Thea Schiertz, Hans Schiertz) und Familie Pabst (Gisela Pabst, Bernd Pabst) in Bautzen danke ich für ihre Warmherzigkeit und die freundliche Aufnahme in ihren Kreis.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Mutter Nohelia Morales de Rios und an alle meine Geschwister „Familia Rios“: Juan Pablo, Alirio de Jesús, Leonardo Hernán, Maria del Socorro, Luz Marina, Jesús Antonio, Gilberto, Hugo, Nelson sowie meine Neffen und Nichten Maria Alejandra López R., Ximena Rios M. und Johanna Rios M. für die ständige Unterstützung und Motivation während meiner Zeit in Deutschland. Danke, dass Ihr für mich da seid!

Nicht zuletzt möchte ich Maria Magdalena Bahamon M., Claudia Milena Alvarez G., Mónica García G., Blanca Inés Castaño und Lina Maria Muñoz R. in Kolumbien für ihre Freundschaft und ihre stetige Ermutigung danken. Gracias amiguitas!

A mi madre Nohelia Morales y a toda mi familia quiero darles las gracias de todo corazón por el apoyo y el amor incondicional que me han brindado durante todos estos años. Sin todos sus consejos y palabras de aliento no hubiera podido ser capaz de estar tan lejos de ustedes que son las personas a las que más quiero en mi vida. Que el señor los bendiga y nos permita disfrutar muchos años juntos. Gracias señor por dejarme tener una familia tan maravillosa!

Abkürzungen und Symbole

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschriften
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AChE	Acetylcholinesterase
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Äq.	Äquivalente
AZT	3'-Azido-2',3'-Didesoxythymidin, Zidovudin, Retrovir [®]
BChE	Butyrylcholinesterase
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CC ₅₀	cytotoxische Konzentration
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CEM/0	humane Wildtyp T-Lymphozyten-Zelllinie
<i>cycloSal</i>	<i>cycloSaligenyl</i>
d	Dublett (NMR)
δ	chemische Verschiebung
DBU	1,7-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en
d4T	2',3'-Dideoxy-2'-3'-didehydrothymidin
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
<i>d.e.</i>	Diastereomerenüberschuss
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC ₅₀	effektive Konzentration
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
FAB	fast atom bombardment
gef.	gefunden

h	Stunden
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IR	Infrarot
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
λ	Wellenlänge
m	Multiplett (NMR)
M	Molar
MeOH	Methanol
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NDP	Nucleosiddiphosphat
NMP	Nucleosidmonophosphat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NNRTI	nichtnucleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRTI	nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer
NTP	Nucleosidtriphosphat
Nucl.	Nucleosid
PE	Petrolether 50/70
ppm	parts per million
q	Quartett (NMR)
R_f	Retentionsfaktor
rt	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SATE	<i>S</i> -Acylthioethyl
Sal	Saligenyl
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR)
T	Thymin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TK	Thyminidin-Kinase

TK	Thymin-Kinase Defizienz
TMS	Tetramethylsilan
v/v	Volumen/Volumen
vs.	versus

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1	Der Replikationszyklus des HI-Virus	2
1.2	Antivirale Therapie	3
2.	Kenntnisstand	6
2.1	Wirkungsweise der Nucleosidanaloga	6
2.2	Monophosphate der Nucleosidanaloga	7
2.3	Prodrug-Konzepte	8
2.4	Das <i>cycloSal</i> -Konzept	9
2.4.1	Synthese der <i>cycloSal</i> -Pronucleotide	11
2.4.2	Stereochemische Eigenschaften von <i>cycloSal</i> -Verbindungen	12
2.5	Optisch aktive Phosphorverbindungen	14
2.6	Synthese isomerenreiner Phosphatriester	15
2.6.1	Ausbeuteoptimierung bei der Darstellung des Diastereomergemisches 19a,b	16
2.7	Induktion am Phosphoratom	17
2.8	Reaktionsmechanismen	17
2.9	Darstellung von Phosphatriestern 36a aus isomerenreinen Phosphatdiestern 37a bzw. Thiophosphatdiestern 38a	21
2.10	<i>cycloSal</i> -Phosphatriester	22
2.11	Diastereoselektive Synthese von <i>cycloSal</i> -Phosphatriestern über die Phosphoryl-Methode	24
3.	Aufgabenstellung	27
4.	Resultate und Diskussion	28
4.1	Synthesestrategie zur Darstellung isomerenreiner <i>cycloSal</i> -Phosphatriester	28
4.1.1	Erläuterung des Konzeptes	28
4.2	Auswahlkriterien für die Synthese der chiralen Austrittsgruppen	29
4.3	Reaktionsverfolgung und Bestimmung der Diastereomerenüberschüsse mittels ³¹ P-NMR-Spektroskopie	30

4.4	Synthese der Nucleosidanaloga	31
4.4.1	Synthese von 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin 46	31
4.4.2	Darstellung von 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin (d4T) 2	33
4.5	Verwendung von Phosphorylverbindungen statt Thiophosphorylverbindungen als Vorstufen für die Synthese von <i>cycloSal</i> -Triestern	34
4.5.1	Erste Versuche zur Darstellung von <i>cycloSal</i> -Verbindungen unter Verwendung von Thiophosphorderivaten als Vorstufen	35
4.6	Überprüfung der Abspaltungsfähigkeit der Austrittsgruppen	36
4.6.1	Synthese von (<i>R_P</i>)- und (<i>S_P</i>)-2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid rac-80	36
4.6.2	Synthese von (<i>R_P</i>) und (<i>S_P</i>)-2-(Oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid rac-83	40
4.6.3	Synthese von (<i>R_P</i>)- und (<i>S_P</i>)-2-(2'- <i>N</i> -Cyaniminothiazolidin-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid rac-85	43
4.6.4	Verwendung von Lewis-Säuren in der organischen Synthese	47
4.6.4.1	Phosphorylierung von Alkoholen unter Lewis-Säure-Katalyse	48
4.6.4.2	Möglicher Aktivierungsmechanismus durch den Kupfer(II)-Triflat/BEN-Komplex	52
4.6.5	Umwandlung von Thiophosphorverbindungen in Phosphorverbindungen als möglicher Bypass zur Darstellung isomerenreiner <i>cycloSal</i> -phosphattriester	55
4.6.6	Darstellung von eventuell chromatographisch trennbaren Diastereomeren als mögliche Vorstufen der <i>cycloSal</i> -Phosphattriester-Synthese	69
4.6.6.1	Synthese von (<i>R_P</i> ,4' <i>R_C</i>)- und (<i>S_P</i> ,4' <i>R_C</i>)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'- <i>N</i> -cyaniminothiazolidin-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 99a,b	69
4.6.6.2	Synthese von (<i>R_P</i> ,4' <i>S_C</i>)- und (<i>S_P</i> ,4' <i>S_C</i>)-2-(4'-Methyl-2'- <i>N</i> -cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 102a,b	75
4.6.6.3	Synthese von (<i>R_P</i> ,4' <i>S_C</i>)- und (<i>S_P</i> ,4' <i>S_C</i>)-2-(4'- <i>iso</i> -Propyl-2'- <i>N</i> -cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 110a,b	80
4.6.6.4	Synthese von (<i>R_P</i> ,4' <i>R_C</i> ,5' <i>S_C</i>)- und (<i>S_P</i> ,4' <i>R_C</i> ,5' <i>S_C</i>)-2-(4'-Methyl-5'-phenyl-2'- <i>N</i> -cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 112a,b	86
4.6.6.5	Kupfer(II) als wirkungsvolle Lewis-Säure	99
4.6.6.6	Mögliche Erklärung für die auftretende Isomerisierung	100
4.6.6.6.1	Nucleophile Substitution am Phosphoratom	100

4.6.6.6.2	Konzertierter Mechanismus ($S_N2(P)$)	100
4.6.6.6.3	Additions-Eliminierungs-Mechanismus	101
4.6.6.6.4	Eliminierungs-Additions-Mechanismus ($S_N1(P)$)	101
4.6.6.7	Darstellung einer neuen chiralen Austrittsgruppe zur Synthese des isomeren reinen <i>cycloSal</i> -Phosphattriesters (S_P)- 52b	104
4.6.6.7.1	Synthese von ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-2-(4'-Benzyl-2'- <i>N</i> -cyanimi- nooxazolidin-3'-yl)-4 <i>H</i> -1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 117a,b	105
4.6.6.8	Mögliche Korrelation zwischen der chemischen Verschiebung des Phosphoratoms auf dem ^{31}P -NMR-Spektrum und dem Austrittsvermögen der Austrittsgruppen	111
4.6.6.9	Synthese von acceptor-substituierten <i>cycloSal</i> -Phosphattriestern	114
4.6.6.10	Synthese von donor-substituierten <i>cycloSal</i> -Phosphattriestern	118
4.6.6.10.1	Synthese der Zielverbindungen	121
4.6.6.10.2	Antivirale <i>in vitro</i> -Tests der 3-Methyl- <i>cycloSal</i> -AZTMP 65a und 65b	129
5.	Zusammenfassung	132
6.	Summary	139
7.	Ausblick	141
8.	Experimentalteil	144
8.1	Allgemeines	144
8.1.1	Edukte und Reagenzien	144
8.1.2	Lösungsmittel	144
8.1.3	Chromatographie	146
8.1.4	Spektroskopie	146
8.1.5	Geräte	148
8.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	149
8.3	Synthesen	153

9. Literatur	206
10. Anhang	214
10.1 Einkristallstrukturdaten	214
10.1.1 Einkristallstrukturdaten der Verbindung 72	214
10.1.2 Einkristallstrukturdaten der Verbindung 41	216
10.1.3 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_P,S_C)-77a	217
10.1.4 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_P,S_C)-98a	219
10.1.5 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_C)-100	221
10.1.6 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (4R,5S)-114	222
10.1.7 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_P)-112a	224
11. Gefahrstoffverzeichnis	227

1. Einleitung

Im Jahr 1981 wurde zum ersten Mal eine neue Krankheit diagnostiziert, die als erworbene Immunschwäche (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS) bezeichnet wurde. Die Ursache dieser Krankheit ist das sogenannte humane Immunschwächevirus (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV). Dieses gehört zur Familie der Retroviren, d.h. die genetische Information des Virus liegt in Form von RNA vor, welche zu Beginn der genetischen Expression mit Hilfe des ebenfalls im Viruspartikel enthaltenen Enzyms Reverse Transkriptase (RT) in komplementäre DNA transkribiert wird. Es sind bisher zwei verschiedene Arten von HI-Viren bekannt, die als HIV-1 und HIV-2 bezeichnet werden. Die Homologie zwischen HIV-1 und HIV-2 beträgt auf Aminosäuresequenzebene nur etwa 45 bis 50 Prozent. Sie können weiter in Subtypen unterteilt werden, die teilweise mit unterschiedlicher Häufigkeit in verschiedenen Regionen der Welt auftreten. In Europa, Nordamerika und Nordafrika befinden sich hauptsächlich HIV-1-Stämme, während HIV-2-Stämme vor allem in Westafrika und inzwischen in Indien Verbreitung finden.^[1, 2, 3] HIV-1 wurde von *Montagnier et al.*^[4] sowie *Gallo et al.*^[5] im Jahre 1983 identifiziert und isoliert, drei Jahre später gelang dies *Clavel et al.*^[6] für HIV-2.

Laut UNAIDS (*The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) und die WHO (*Weltgesundheitsorganisation*) stabilisiert sich die globale Epidemie zwar, aber auf einem inakzeptablen sehr hohen Niveau. Weltweit lebten Ende 2007 schätzungsweise 33 Millionen HIV-Infektionsträger, darunter 2 Millionen Kinder (Abb. 1).^[7]

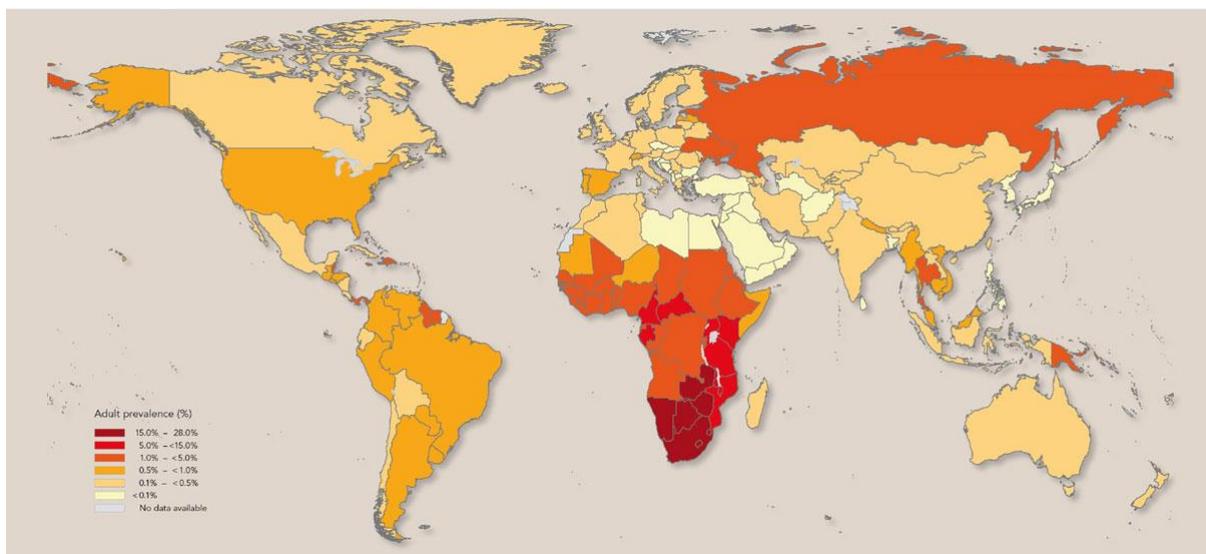


Abb. 1: Weltweite Verteilung der HIV-Infektion im Jahr 2007

1.1 Der Replikationszyklus des HI-Virus

Das HI-Virus befällt vor allem Zellen, die den Oberflächenrezeptor CD4 besitzen. Zu diesen CD4-positiven Zellen gehören unter anderem die T-Helferzellen, die zusammen mit anderen Leukozyten eine entscheidende Rolle bei der Erkennung und Zerstörung von Fremdkörpern spielen. Ihre Zerstörung führt zu einer grundlegenden Schwächung des Immunsystems, so dass selbst normalerweise harmlos verlaufende Krankheiten zum Tode führen können.

Der Replikationszyklus von HIV beginnt mit der Bindung der viralen gp120-Glykoproteine an die CD4-Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Es kommt zu einer Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran. Das RNA-Genom des Virus wird durch die Reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umgeschrieben. Im Zellkern vermittelt die virale Integrase die Integration der Virus-DNA in das Zellgenom. Die Provirus-DNA wird durch die RNA-Polymerase II der Zelle transkribiert, wobei anfangs mehrfach gespleißte mRNAs gebildet werden, die nach dem Export aus dem Zellkern in das Cytoplasma translatiert werden. Die unter den vielen Proteinen synthetisierten regulatorischen Proteine werden in den Zellkern transportiert und führen hier zur verstärkten Transkription und zur Bildung ungespleißter und einfach gespleißter mRNAs. Diese dienen nach dem Transport in das Cytoplasma sowohl zur Translation der viralen Strukturproteine und der akzessorischen Polypeptide wie auch als Virusgenome, die sich an der Cytoplasmamembran mit den Proteinkomponenten zusammenlagern. In der Folge kommt es zur Knospung und Freisetzung neuer Viruspartikel von der Zelloberfläche, die dann weitere Zellen infizieren können (Abb. 2).^[2, 8]

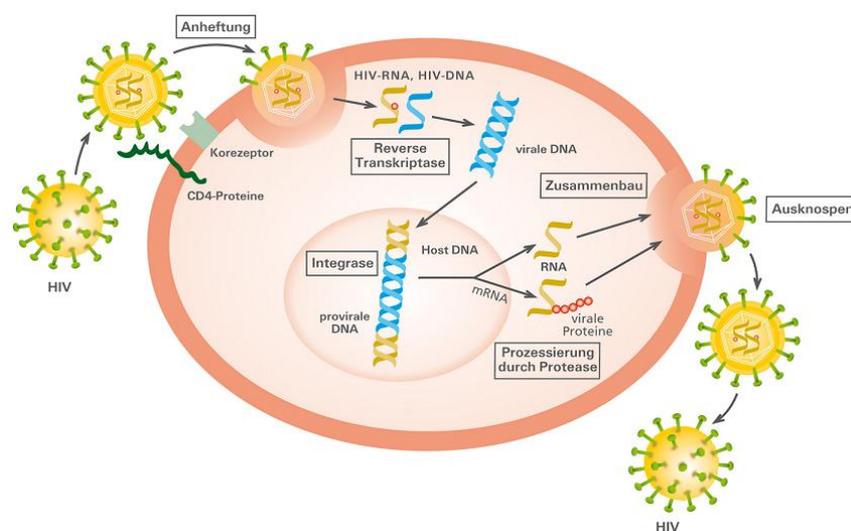


Abb. 2: HIV-Replikationszyklus

Die zahlreichen Entwicklungsphasen des Lebenszyklus des HI-Virus können mit Hilfe von unterschiedlich konzeptionierten therapeutischen Ansätzen unterbunden werden.^[9] Dazu wird seit einigen Jahren an der Entwicklung von effizienten Therapeutika gearbeitet. Die Wirkungsweise der untersuchten Substanzen beruht auf sehr unterschiedlichen Prinzipien und berührt dadurch sehr viele Bereiche chemischer und biochemischer Forschung. Hier soll aber lediglich auf die Reverse-Transkriptase-Hemmer als Therapieansatz eingegangen werden.

1.2 Antivirale Therapie

Trotz intensiver Forschung kann AIDS bis heute noch nicht geheilt werden. Aus diesem Grund ist eine HIV-Therapie darauf ausgerichtet, ein Fortschreiten der Krankheit zu verhindern bzw. zu verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten so weit wie möglich zu erhalten oder zu verbessern. Ziel der Therapie ist es, die Virusmenge im Körper zu senken, die Selektion resistenter Virusstämme zu verhindern sowie die opportunistischen Infektionen einzuschränken.^[10]

Reverse-Transkriptase-Hemmer verhindern, dass das virale Erbgut zu menschlicher DNA umgeschrieben wird. Dies ist aber eine Voraussetzung für den Einbau in die menschliche DNA und damit für die Vermehrung der Viren. Diese Inhibitoren lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: Nucleosidische- und nichtnucleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer. Nucleosidanaloga, wie 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidin **1** (AZT, Zidovudin, Retrovir[®]), 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin **2** (d4T, Stavudin, Zerit[®]) und 2',3'-Dideoxycytidin **3** (ddC, Zalcitabin, Hivid[®]) (Abb. 3), besitzen keine 3'-Hydroxygruppe. Werden sie in einen entstehenden DNA-Strang eingebaut, kann keine weitere Elongation in 3'-Richtung erfolgen. Die Transkription wird an dieser Stelle abgebrochen, so dass die Virusreplikation gehemmt wird.

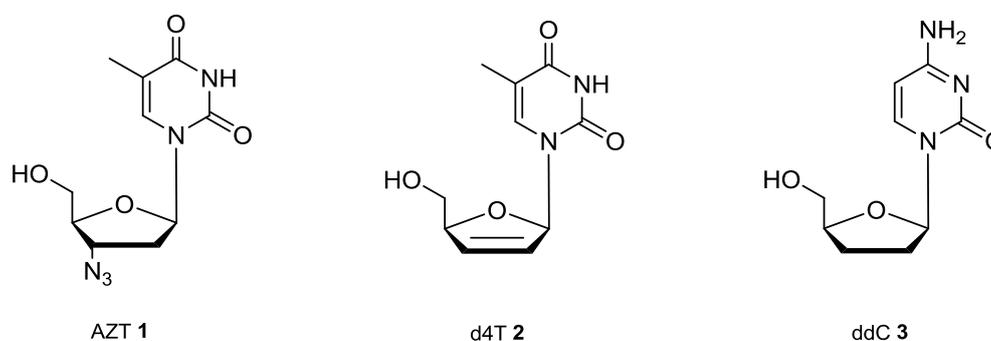


Abb. 3 Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Während der Effekt nucleosidischer RT-Inhibitoren auf deren hoher Affinität zur Bindungsstelle für das natürliche Substrat basiert, beruht die Wirkung von nichtnucleosidischen RT-Inhibitoren (NNRTIs) auf einer allosterischen Beeinflussung des Enzyms oder des zuvor gebildeten Enzym-Substrat-Komplexes. Einige Beispiele für NNRTIs sind Tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-thion **4** (TIBO), Nevirapin **5** und 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymin **6** (HEPT) (Abb. 4).^[11, 12]

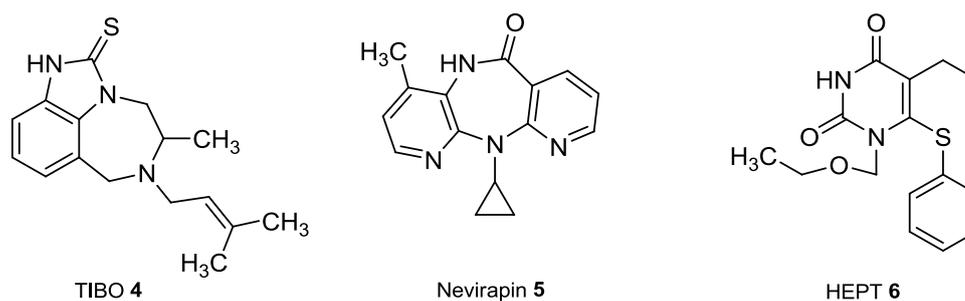


Abb. 4: Nichtnucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Im Gegensatz zur Reversen Transkriptase besitzen die körpereigenen DNA-Polymerasen ein „Proof-reading“-System (verwirklicht unter anderem durch die 3' → 5'-Exonucleaseaktivität der δ - und ϵ -DNA-Polymerasen), das die in den DNA-Strang eingebauten Nucleosidanaloga erkennt und eliminiert. Der Replikationszyklus der Wirtszelle sollte somit durch die Applikation der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren nicht negativ beeinflusst werden. Es handelt sich also weitgehend um selektive antiretrovirale Wirkstoffe.

Die Entwicklung neuer antiviraler Agenzien gegen die HIV-Erkrankung bleibt trotz der Therapieerfolge in den letzten Jahren unentbehrlich. Durch die lebenslange antivirale Behandlung sind Medikamentenumstellungen erforderlich. Dies ist einerseits aufgrund der extremen Nebenwirkungen nötig, die unter anderem aus den hohen Dosen der verabreichten Medikamente resultieren. Andererseits entwickelt das Virus schnell Resistenzen gegenüber einzelnen Medikamenten wegen der hohen Mutationsrate des HIV-Genoms. Aus diesem Grund hat sich die Therapie durch gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente durchgesetzt, die so genannte „Highly Active Antiretroviral Therapy“ (HAART). Auf diese Weise können insbesondere toxische Nebeneffekte durch die geringere Dosierung der einzelnen Wirkstoffe in der Kombination reduziert werden. Ferner kann einer

Resistenzbildung gegen einzelne Elemente der Kombination effektiv entgegengewirkt werden.

Alle diese Medikamente sind äußerst wirksam. Dank ihres Einsatzes haben sich seit 1996 sowohl die Erkrankungsrate als auch die Sterberate um mehr als 80 Prozent verringert. Weltweit werden allerdings nur knapp fünf Prozent aller HIV-Infizierten behandelt. Für die anderen Infizierten ist die Therapie unerschwinglich.^[13]

Die Wirksamkeit der HIV-Therapie hat sich in den letzten Jahren von Grund auf verändert und zu einer wesentlich höheren Lebenserwartung geführt. Außerdem konnte die Palette der zugelassenen Substanzen deutlich erweitert werden. Fortschritte in der HIV-Therapie werden ferner von künftigen Medikamenten erwartet, die verhindern, dass das Virus seine Zielzellen erkennt und daran andockt. Doch nicht nur an der Entwicklung neuer Medikamente, sondern auch an der eines Impfstoffes wird gearbeitet, was sich aufgrund der großen Wandlungsfähigkeit des Erregers jedoch schwierig gestaltet.^[10] Eine antiretrovirale Therapie kann die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten deutlich verlängern, jedoch keine vollständige Eradikation des Virus – und damit eine Heilung – bewirken.

2. Kennntnisstand

2.1 Wirkungsweise der Nucleosidanaloga

Nucleosidanaloga sowie natürliche Nucleoside müssen zuerst in Triphosphate überführt werden, damit sie in den wachsenden DNA-Strang eingebaut werden können. Dies geschieht durch zelleigene Kinasen.^[14-16] Die erste Phosphorylierung wird durch Nucleosid-Kinasen, die zweite durch Nucleotidyl-Kinasen und die Überführung in Triphosphate durch Nucleosid-Diphosphat-Kinasen katalysiert (Abb. 5).

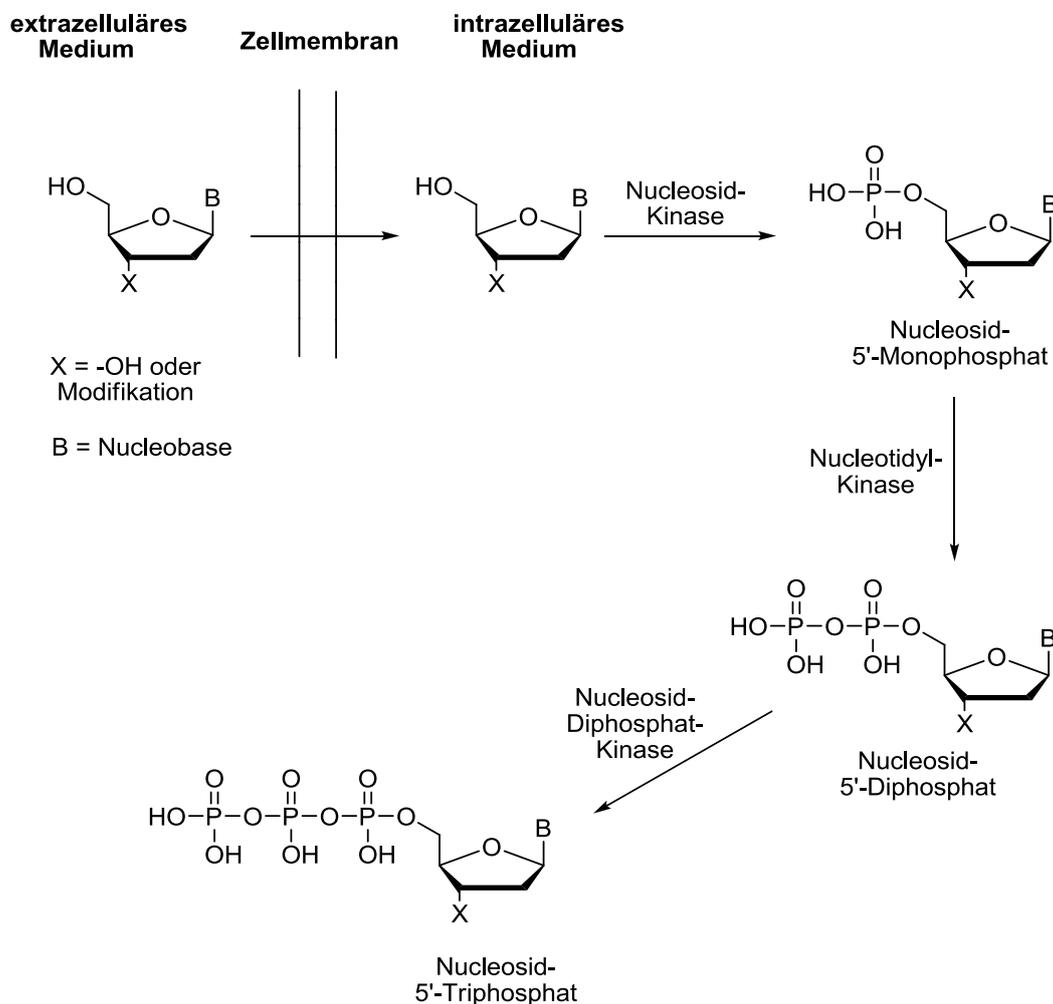


Abb. 5: Membrantransport und Phosphorylierung von Nucleosiden und Nucleosidanaloga

Da sich die Nucleosidanaloga an der 3'-Position von den natürlichen Nucleosiden unterscheiden, können bei den Phosphorylierungen Probleme auftreten.^[11, 14, 17]

Im Falle von d4T **2** ist auf Grund der hohen Substratspezifität der Thymidin-Kinase die erste Phosphorylierung zum d4TMP der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, was zu einer starken Verminderung der antiviralen Aktivität führt.^[18, 19] Die beiden folgenden Schritte laufen hingegen mit deutlich geringerer Limitierung ab. Daher ist es von besonderem Interesse, Monophosphate in die Zelle einzuschleusen.

2.2 Monophosphate der Nucleosidanaloga

Aufgrund der hohen Polarität des Nucleosidmonophosphates durch die zwei negativen Ladungen am Phosphat bei physiologischem pH-Wert (pH = 7.3), kann das Nucleotid nicht durch die hydrophobe Zellmembran in die Zelle gelangen. Darüber hinaus kann es im Blut durch unspezifische Phosphatasen zu Dephosphorylierungsreaktionen kommen. Um dieses Problem zu umgehen, wurden verschiedene Prodrug-Konzepte entwickelt, in denen die negativen Ladungen maskiert sind.^[17, 20-22] In der Zelle werden diese Masken entweder chemisch oder enzymatisch abgespalten (Abb 6).^[18]

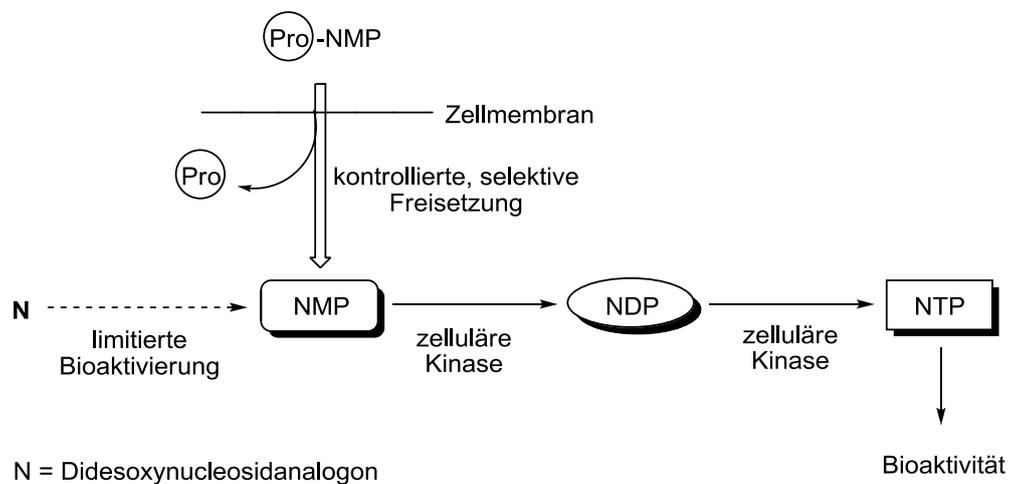


Abb. 6: Allgemeines Prinzip des Pro-Nucleotid-Konzepts von biologisch aktiven Didesoxynucleosidanaloga

Ein geeignetes Pronucleotid muss die folgenden Voraussetzungen erfüllen: (1) ausreichende Lipophilie für den passiven Transport von Zellmembranen und der Blut-Hirn-Schranke, (2) chemisch oder enzymatisch induzierte Freisetzung des Wirkstoffs am Zielort, (3) die freigesetzte Maske darf nicht toxisch sein sowie (4) ausreichende extrazelluläre Stabilität.^[23]

2.3 Prodrug-Konzepte

Als Prodrugs werden im Allgemeinen pharmakologisch inaktive oder wenig aktive Wirkstoffe bezeichnet, die erst nach Eindringen der Zelle durch chemische oder enzymatische Transformation in aktive Wirkstoffe überführt werden. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Strategien entwickelt, um geeignete Pro-Nucleotide zu synthetisieren, die die lipophile Zellmembran passieren können und das Nucleotid am Wirkungsort effizient freisetzen. Die Hauptunterschiede liegen in der Art der Freisetzungsmechanismen der entsprechenden Nucleotide. Erste Versuche zur intrazellulären Freisetzung von NMPs aus Dialkylphosphatestern waren jedoch erfolglos, da nach der ersten hydrolytischen Abspaltung der neutralen Phosphatdiester die entstandenen geladenen Phosphatdiester häufig extrem persistent gegenüber einer weiteren chemischen Hydrolyse sowie einer enzymatischen Spaltung waren. In Folge dessen konnte keine Freisetzung des Wirkstoffes erreicht werden.^[18, 21]

Es wurden neuere, so gennante dreiteilige Prodrug-Systeme entwickelt, die den Wirkstoff in zwei aufeinander folgenden, voneinander abhängigen Schritten freisetzen. Die erste Hydrolyse erfolgt durch eine chemische oder enzymatische Reaktion, die dann eine zweite, spontan verlaufende Reaktion aktiviert.^[18, 24]

Einige Beispiele für enzymatisch gesteuerte Pro-Nucleotid-Systeme sind:

- Bis-(POM)-Nucleotide [Bis-(**P**ivaloyloxymethyl)-]^[25-27]
- Bis-(POC)-Nucleotide [Bis-(*iso*-**P**ropyloxycarbonyloxymethyl)-]^[28, 29]
- Bis-(SATE)-Nucleotide [Bis-(*S*-**A**cylyl-2-**t**hioethyl)-]^[30, 31]
- Bis-(DTE)-Nucleotide [Bis-(**D**ithioethyl)-]^[32, 33]
- Bis-(AB)-Nucleotide [Bis-(4-**A**cyloxybenzyl)-]^[34, 35]
- APA-Nucleotide [**A**rylphosphoramidat-]^[36, 37]
- HepDirect[®]-Pronucleotidsysteme^[38]

In allen diesen enzymatisch gesteuerten Prodrug-Systemen werden die Monophosphate der jeweiligen Nucleoside bzw. deren Analoga effektiv intrazellulär freigesetzt. Gleichwohl ist darauf hinzuweisen, dass solche Systeme abhängig vom spaltenden Enzym (z.B. Carboxyesterasen) sind. Innerhalb von Zellen, in denen das Enzym nicht oder nur in geringer Konzentration vorliegt, kann der Wirkstoff dementsprechend nicht freigesetzt werden. Um die enzymabhängige Aktivierung zu umgehen, wurde 1996 von *Meier*^[39] ein auf ausschließlich

chemischer Hydrolyse basierendes Pronucleotid-Konzept entwickelt: die *cycloSaligenyl-Nucleosidmonophosphate* (*cycloSal-NMPs*).

Vielen diesen Pronucleotid-Konzepten ist gemein, dass sie aufgrund des neuen Stereozentrums am Phosphoratom als Diastereomere vorliegen, die sich oftmals nur schwer bzw. überhaupt nicht voneinander chromatographisch trennen lassen (Abb. 7).^[19, 40, 41] In den Fällen, wo beide Diastereomere der Prodrugs auch noch zusätzlich entgegengesetzte Wirkungen zeigen, ist eine Zulassung als pharmakologische Wirkstoffe aufgrund der hohen Beschränkungen erschwert.

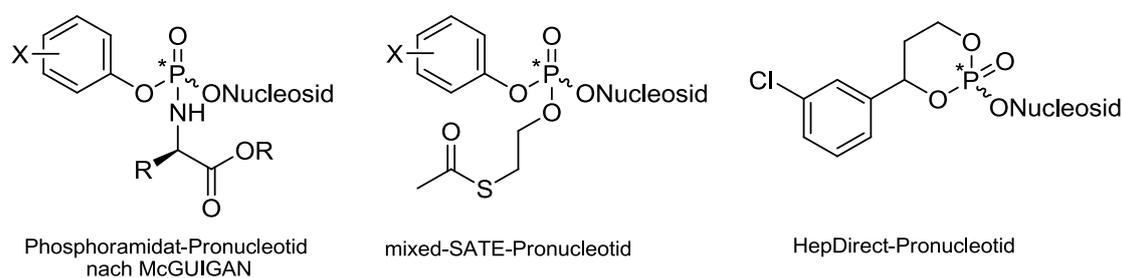
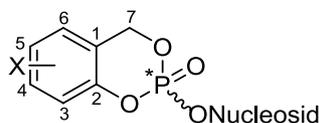


Abb. 7: Allgemeine Struktur einiger enzymatisch abhängiger Pronucleotide

2.4 Das *cycloSal*-Konzept

Das von Meier^[39] entwickelte Prodrug-Konzept für Nucleosidmonophosphate verwendet Derivate des Salicylalkohols als lipophile Maske (Abb. 8). Diese Substanzklasse wird systematisch als 4*H*-1,3,2-Benzodioxaphosphorin-2-nucleosyl-2-oxid bezeichnet, nachfolgend aber kurz als *cycloSal*-Nucleotid abgekürzt.



X = -H, -CH₃, -OCH₃, -NO₂, -Cl, -*tert*-Bu, -*iso*-Bu

Nucleosid = AZT **1** d4T **2**, ddC **3**

Abb. 8: Allgemeine Struktur der *cycloSal*-Nucleotide

Da die beiden Esterbindungen von einem Diol ausgehen, kann von einer zusammengesetzten Maske gesprochen werden. Die diesem Konzept zugrunde liegende Idee basiert auf den

unterschiedlichen Labilitäten der beiden Esterbindungen zum Salicylalkohol sowie der Bindung zum Nucleosidanalogen. Bei den Bindungen zum Salicylalkohol handelt es sich um eine phenylische und eine benzylische Phosphatester-Bindung. Die unterschiedlichen Hydrolyseeigenschaften dieser beiden Phosphatester sind Voraussetzung für die unterschiedliche Labilität der Esterbindungen. Der allgemeine Hydrolyseweg eines *cycloSal*-Nucleosid-Phosphattriesters ist in Abb. 9 dargestellt.

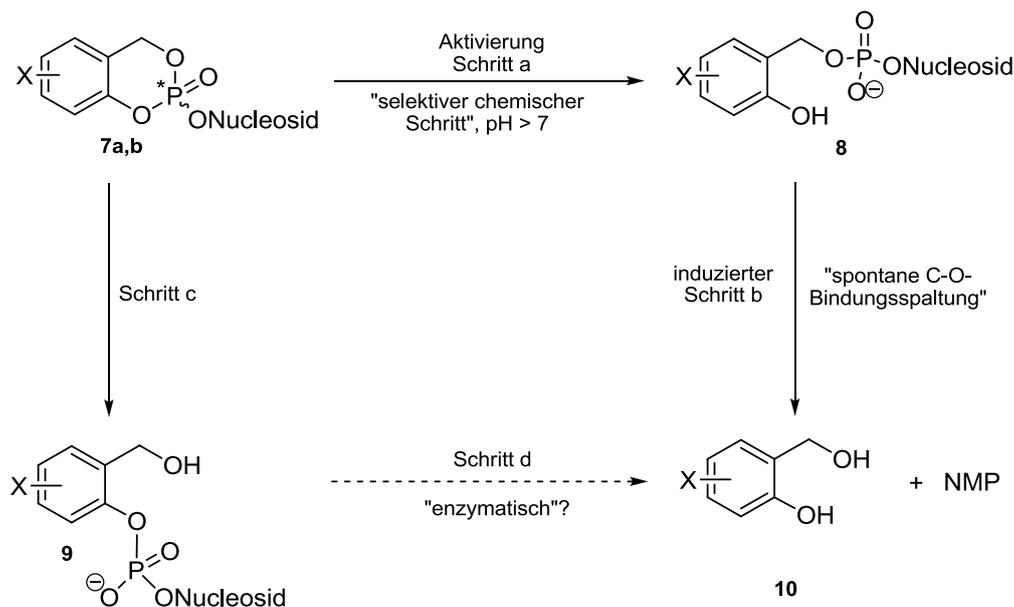


Abb. 9: Chemischer Hydrolyseweg von *cycloSal*-Nucleosid-Phosphattriestern

Die Freisetzung des Nucleotids aus dem Phosphattriester **7** wird durch eine selektive, unkatalsierte, hydrolytische Spaltung der phenylischen Phosphatesterbindung eingeleitet (Abb. 9, Schritt a). Die Phenylphosphat-Bindung ist die labilste der drei Phosphatester-Bindungen, da aufgrund der Mesomeriestabilisierung der negativen Ladung im 2-Hydroxybenzyl-phosphatdiester **8** die beste Austrittsgruppe vorliegt. Der alternative Bindungsbruch der Benzylesterbindung in **7** zum 2-Hydroxymethylphenylphosphatdiester **9** ist weniger begünstigt, da der Phosphatester als schwacher Elektronenacceptor in *ortho*-Position zum Benzylester diese Bindung nicht labilisiert. Außerdem wird der entstandene Phenylphosphatdiester aufgrund der negativen Ladung am Phosphat nicht erneut von einem Hydroxid-Ion angegriffen, so dass es aus dieser Verbindung nicht zur Freisetzung des NMPs kommt.

Durch die nicht-enzymatische Primärreaktion wird die Abspaltung der jetzt aktivierten Maske induziert (Abb. 9, Schritt b). Die elektronischen Eigenschaften des Benzylrestes werden durch

die erste Esterspaltung stark verändert: Stellt im Phosphattriester **7** der Phenylphosphatester noch einen Elektronenacceptor dar, so ist im Phosphatdiester **8** die freie Hydroxygruppe ein starker Donor-Substituent. Es findet also eine Umpolung statt. Durch den Elektronendonator wird der benzyliche Phosphatester spontan über einen O-C_{Benzyl}-Bindungsbruch gespalten und das Nucleotid sowie, nach der Reaktion mit Wasser, der Salicylalkohol **10** freigesetzt.^[18, 42, 43]

Dieses Konzept wurde bereits erfolgreich für die intrazelluläre Freisetzung von d4TMP angewendet, was zum Thymidin-Kinase-(TK)-Bypass in TK-defizienten Lymphozyten führte.

2.4.1 Synthese der *cycloSal*-Pronucleotide

Es gibt zwei Syntheserouten, über die die *cycloSal*-Pronucleotide dargestellt werden können. Bei der ersten Route wird ein Salicylalkohol-Derivat **10** mit Phosphortrichlorid zu einem cyclischen Saligenylchlorophosphan *rac*-**11** umgesetzt, das als Enantiomeregemisch vorliegt. Anschließend erfolgt die Kupplung mit einem Nucleosid, gefolgt von einer Oxidation zu dem entsprechenden Phosphattriester **7**. Bei der zweiten Route wird das Salicylalkohol-Derivat **10** mit Phosphorylchlorid zum Enantiomeregemisch *rac*-**12** umgesetzt und danach mit dem Nucleosid gekuppelt (Abb. 10).^[43, 44]

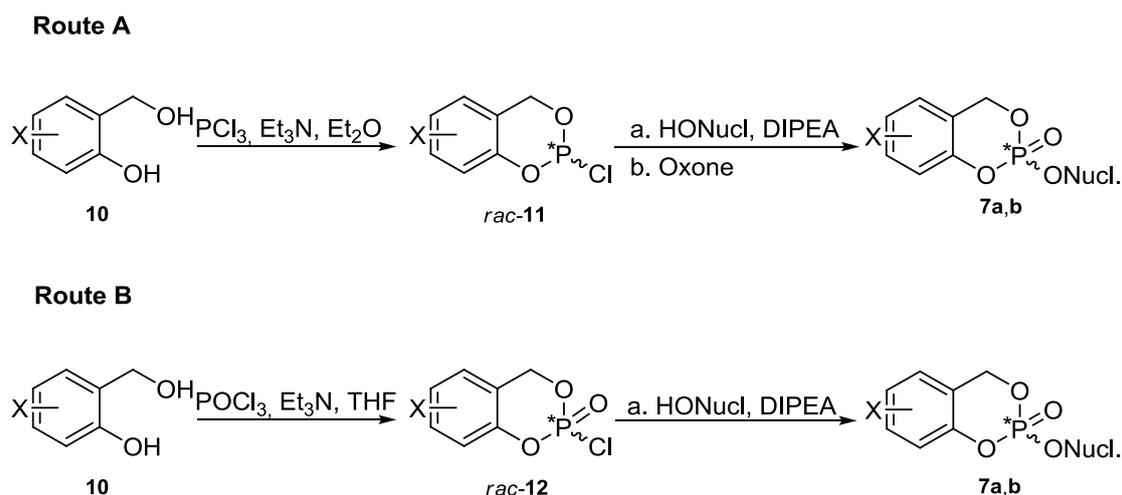


Abb. 10: Synthese von *cycloSal*-Pronucleotiden

2.4.2 Stereochemische Eigenschaften von *cycloSal*-Verbindungen

Aufgrund der vier verschiedenen Substituenten am Phosphoratom in den *cycloSal*-Verbindungen **7** liegen alle *cycloSal*-Prodrugs als Diastereomere vor, die sich nur in wenigen Fällen chromatographisch trennen lassen. Außerdem können sie verschiedene antivirale, toxische und chemische Eigenschaften besitzen. In einem Fall, bei dem es bereits möglich war, die Diastereomere zu trennen, zeigten Hydrolyseuntersuchungen mit 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (*R_p*)-**13a** und (*S_p*)-**13b** (Abb. 11), dass das (*R_p*)-Isomer **13a** eine 11-fach höhere antivirale Aktivität als das (*S_p*)-Isomer **13b** in (TK⁻)-CEM-Zellen aufweist (Tab. 1).^[19]

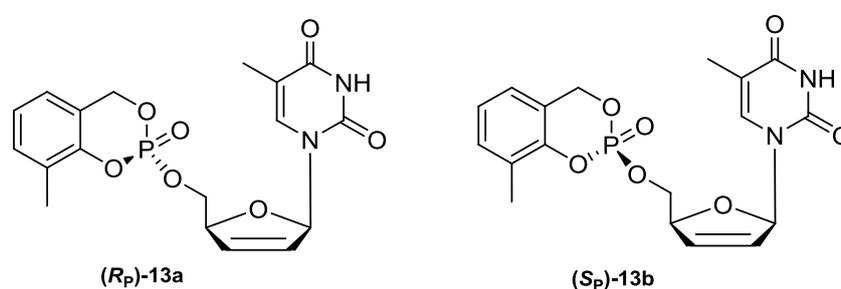


Abb. 11: 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (*R_p*)-**13a** und 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (*S_p*)-**13b**

Konfiguration	Antivirale Aktivität EC ₅₀ [μM] ^a			Cytotoxizität CC ₅₀ [μM] ^b
	CEM/0		CEM/TK ⁻	
	HIV-1	HIV-2	HIV-2	
(<i>R_p</i>)-13a	0.08	0.067	0.063	11
(<i>S_p</i>)-13b	0.42	1.1	0.70	76
(<i>R_p</i>/<i>S_p</i>)-13a,b	0.087	0.12	0.093	21

^a50% effektive Konzentration; ^b50% cytotoxische Konzentration

Tab. 1: Unterschiede in den antiviralen Aktivitäten bei 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (*R_p*)-**13a** und (*S_p*)-**13b** in Abhängigkeit der Konfiguration am Phosphoratom

Zellinkubationsuntersuchungen von Tritium-markierten 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs **13a,b** haben gezeigt, dass das (*R_p*)-Isomer **13a** mehr d4TMP in der Zelle freisetzt und so auch mehr d4TTP in der Zelle zur Verfügung steht (Tab. 2, S. 13).

Konfiguration	CEM/0 Zellen [pmol/10 ⁹ Zellen]		
	NMP	NDP	NTP
(R_P)^a-13a	91	7.6	151
(S_P)^a-13b	16	1.8	36
(R_P/S_P)^a-13a,b	49	5.1	101

^a Zellen wurden mit 0.17 μ M Triester inkubiert

Tab. 2: Freisetzung von d4TMP, d4TDP und d4TTP aus 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs (*R_P*)-**13a** und (*S_P*)-**13b** in Abhängigkeit der Konfiguration am Phosphoratom

Das Molekül besitzt außerdem strukturelle Ähnlichkeit mit Acetylcholinesteraseinhibitoren. Während weder das (*R_P*)-Isomer **13a** noch das (*S_P*)-Isomer **13b** die Acetylcholinesterase inhibieren, konnte festgestellt werden, dass nur das (*S_P*)-Isomer **13b** von 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP die Butyrylcholinesterase (BChE) inhibiert,^[45, 46] deren genaue Funktion allerdings noch nicht geklärt ist. Das (*S_P*)-Isomer **13b** besitzt eine mehr als 200-fach höhere Inhibitoraktivität als das (*R_P*)-Isomer **13a** (Tab. 3).

Konfiguration	IC ₅₀ [μ M] ^a	
	AChE	BChE
(R_P)-13a	>50	>50
(S_P)-13b	>50	0.24

^a 50% cytotoxische Konzentration

Tab. 3: Inhibitorische Eigenschaften von 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMPs (*R_P*)-**13a** und (*S_P*)-**13b** gegenüber Cholinesterasen

Da viele Diastereomeregemische nicht getrennt werden können und möglicherweise jedes Stereoisomer unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweist, wäre es aufgrund der rigiden pharmakologischen Zulassungsbeschränkungen essenziell, isomerenreine *cycloSal*-Pronucleotide darzustellen.

2.5 Optisch aktive Phosphorverbindungen

Analog zu dem Kohlenstoffatom kann das Phosphoratom chiral sein, wenn es vier unterschiedliche Substituenten besitzt. 1911 wurde die erste Phosphorverbindung von *Meisenheimer* und *Lichtenstadt* synthetisiert. Ihnen ist es gelungen, mit Hilfe von *d*-Bromcamphersulfonsäure eine Racematspaltung der beiden Enantiomere des Ethyl-methyl-phenyl-phosphinoxids *rac*-**14** durch Kristallisation durchzuführen (Abb. 12)^[47, 48, 49]

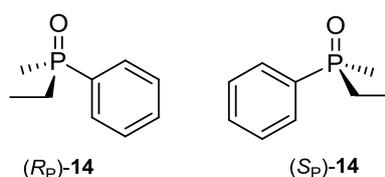


Abb. 12: Enantiomere des Ethyl-methyl-phenyl-phosphinoxids **14**

Die absolute Konfiguration am Phosphoratom wird nach den Sequenzregeln von *Cahn, Ingold* und *Prelog* (CIP-Konvention) bestimmt.^[50] Im Fall von P(III)-Verbindungen besitzt das freie Elektronenpaar die geringste Priorität. Bei P(V)-Derivaten hat die P=O-Gruppe eine geringere Priorität als die P-O-R-Gruppe, da Beiträge von *d*-Orbitalen an die Bindungen quadriliganter Atome vernachlässigt werden (Abb. 13).^[51]

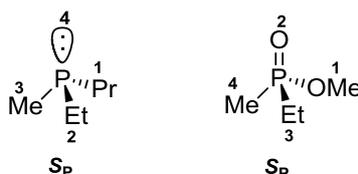


Abb. 13: Prioritäten der Liganden am Phosphoratom nach den CIP-Regeln

Im Gegensatz zu den meisten trivalenten, asymmetrisch substituierten Stickstoffverbindungen, sind viele P(III)-Verbindungen wegen der hohen Inversionsbarriere konfigurationsstabil und können als reine Stereoisomere erhalten werden. Die Inversionsbarriere nimmt allerdings mit steigendem elektronenziehenden Charakter der Substituenten ab.^[52]

2.6 Synthese isomerenreiner Phosphatriester

Der von *Eto* und *Casida* entwickelte Syntheseweg der getrennten Enantiomere des Insektizids Salithion® **15** kann als Basis für die Synthese isomerenreiner Phosphatriester verwendet werden. Die abgebildete Synthesemethode des enantiomerenreinen 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfids **16** (Abb. 14) kann später als Vorstufe für *cycloSal*-Verbindungen dienen.^[53, 54]

Der Salicylalkohol **17** wird mit Thiophosphorylchlorid zum Chlorphosphorinsulfid *rac*-**16** umgesetzt, das als Racemat vorliegt. Eine Trennung ist nach der weiteren Umsetzung mit dem chiralen Auxiliar L-Prolinmethylester (*S_C*)-**18** möglich. Anschließend werden die Diastereomere **19a,b** durch Methanolyse zum Salithion® **15** umgesetzt. Nach weiteren Syntheseschritten **20-21** wird schließlich das isomerenreine Chlorphosphorinsulfid **16** erhalten.

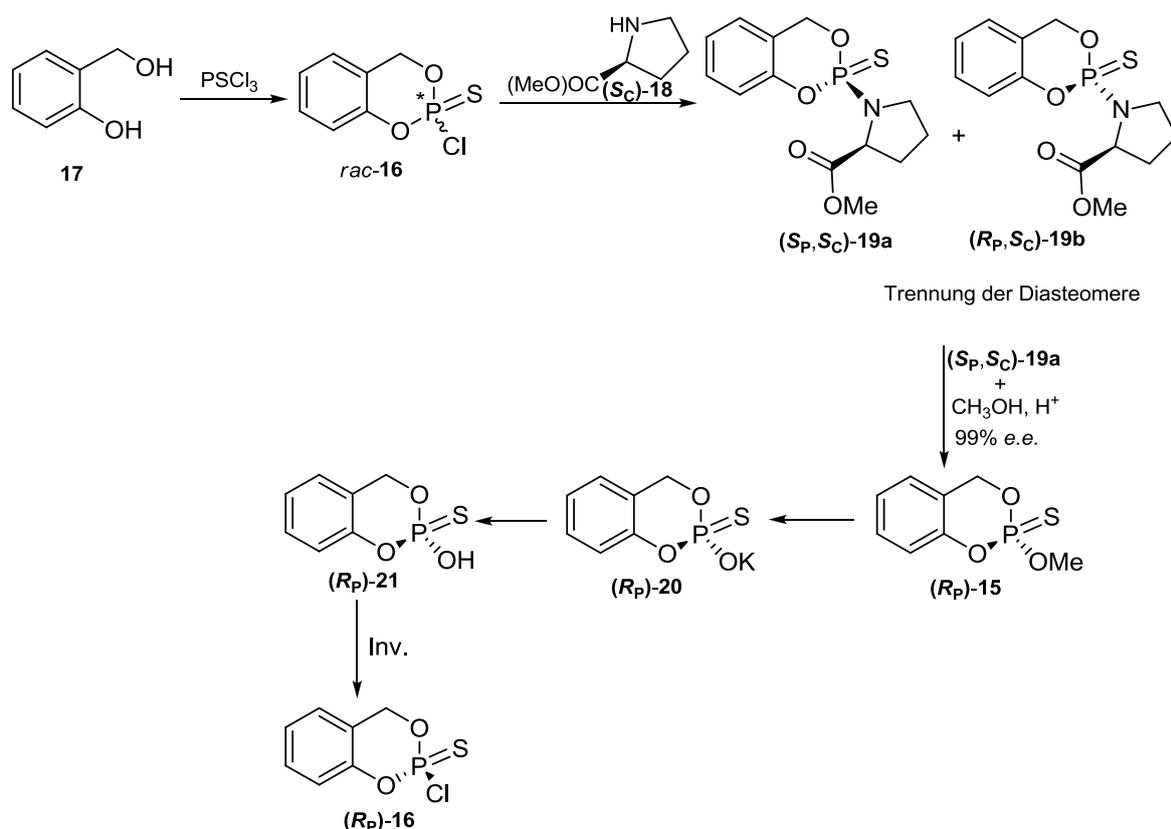


Abb. 14: Darstellung von enantiomerenreinem 2-Chlor-4*H*-1,2,3-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (*R_P*)-**16** nach *Eto* und *Casida*

Durch Umsetzung von (**R_P**)-**16** mit einem Alkohol entsteht das Produkt **22**. Der anschließende Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff soll den Phosphattriester **23** liefern (Abb. 15).

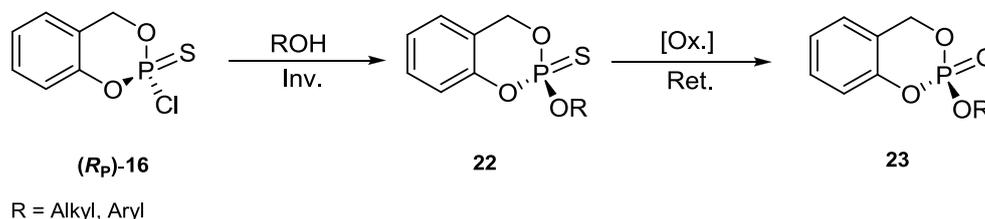


Abb. 15: Möglicher Syntheseweg zur Darstellung eines isomerenreinen Phosphattriesters **23**

Durch Kupplung von Nucleosiden bzw. Nucleosid-Analoga an (**R_P**)-**16**, gefolgt von einem Schwefel-Sauerstoff-Austausch, sollte es möglich sein, auf diesem Weg diastereomerenreine *cycloSal*-Phosphattriester zu synthetisieren.

2.6.1 Ausbeuteoptimierung bei der Darstellung des Diastereomerengemisches **19a,b**

Aufgrund des hohen Ausbeuteverlustes bei der Darstellung von *rac*-**16** (17%)^[53, 54] wurde ein neuer Syntheseweg von *Thomann*^[55] entwickelt, bei dem die Ausbeute deutlich verbessert werden konnte. Das Diastereomerengemisch **19** wurde über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 42% erhalten. Der neue Syntheseweg beinhaltet folgende Schritte: Zuerst wurde L-Prolinmethylester (**S_C**)-**18** mit Thiophosphorylchlorid zum Dichlor-(2-methoxycarbonylpyrrolidyl)-thiophosphoramidat (**S_C**)-**24** umgesetzt. Die anschließende Alkoholylse mit Salicylalkohol **17** liefert das entsprechende Diastereomerengemisch **19a,b** (Abb. 16).

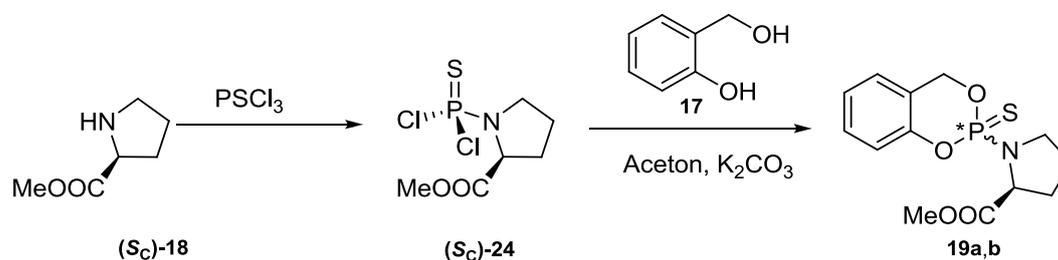


Abb. 16: Syntheseweg von (**S_C**,**S_P**)-und(**S_C**,**R_P**)-2-(2-Methoxycarbonylpyrrolidyl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid **19a,b**

2.7 Induktion am Phosphoratom

Bei der Umsetzung vom Dichlorthiophosphoramidat (S_C)-**24** mit Salicylalkohol **17** zu dem Diastereomerengemisch **19a,b** konnte eine Induktion am Phosphor beobachtet werden. Sowohl im $^1\text{H-NMR}$ als auch im $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum konnte durch Integration gezeigt werden, dass die Diastereomere (R_P/S_P) im Verhältnis von etwa 20:80 entstanden sind. Es wurden auch andere unterschiedlich substituierte Pyrrolidyllderivate umgesetzt und das Verhältnis der entstandenen Diastereomere **28a,b**, **29a,b** und **30a,b** bestimmt (Abb. 17). Der Diastereomerenüberschuss konnte auf 90% erhöht werden (Tab. 4).^[55]

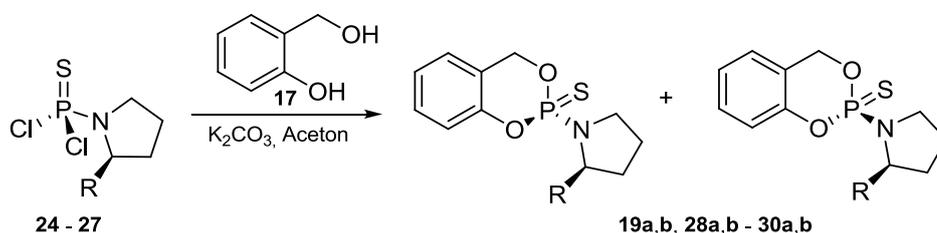


Abb. 17: Darstellung der Diastereomere

R		(S_C)(R_P)	(S_C)(S_P)	<i>d.e.</i>
-COOCH ₃	24	20	80	60
-COOCH ₂ CH ₃	25	20	80	60
-COOCH(CH ₃) ₂	26	20	80	60
-C(CH ₂ CH ₃) ₂ OCH ₃	27	5	95	90

Tab. 4: Substituenten am Pyrrolidinring

2.8 Reaktionsmechanismen

Es gibt zwei Überlegungen, welche die Induktion am Phosphor erklären können. In der ersten wird ein Metallion durch zwei Sauerstoffatome chelatisiert, so dass ein rigides Molekül entsteht, das bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen wird.^[56] Bei der zweiten Möglichkeit verursacht eine partielle P-N-Doppelbindung die Rigidität, so dass ein nucleophiler Angriff von einer Seite bevorzugt ist.^[55]

Die von *Nakayama* entwickelte Hypothese über die auftretende Diastereoselektivität bei der Umsetzung von **31a-c** mit Natrium- bzw. Lithiumbutanolat (Abb. 18, Schritt a) basiert auf der Chelatisierung des Metallions mit dem am Phosphoratom doppelt gebundenen Sauerstoffatom und dem Sauerstoffatom des Substituenten am Pyrrolidinring, wobei ein starres Intermediat entsteht (Abb. 19). Anschließend greift das Nucleophil das Phosphoratom von der sterisch weniger gehinderten Unterseite an. Die nachfolgende saure Methanolyse der Phosphoramidate **32a-c** (Abb. 18, Schritt b) lieferte den Phosphatriester (S_P)-**33** mit mäßigen bis hohen Enantiomerenüberschüssen (66% *e.e.* - >95% *e.e.*). Außerdem hatte die Art des Metallions keinen Einfluss auf die Stereoselektivitäten der dargestellten Verbindungen.

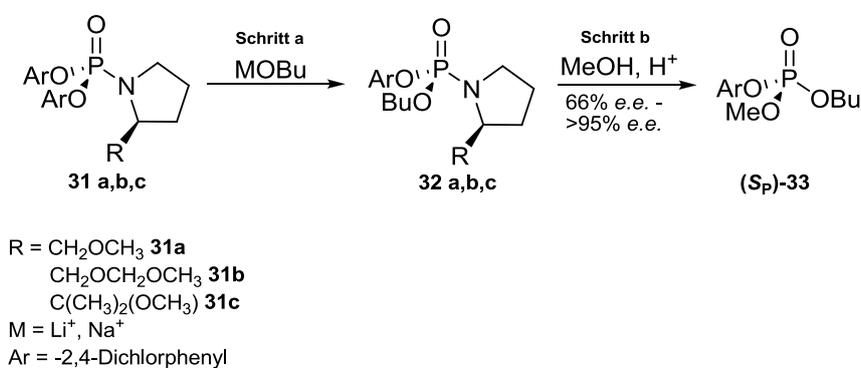


Abb. 18: Darstellung der Phosphatriester (S_P)-**33** nach *Nakayama*

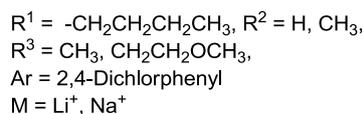
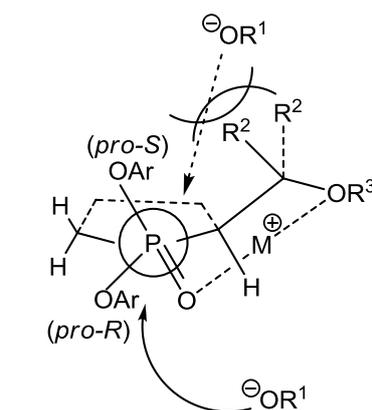


Abb. 19: Nakayama-Modell der Stereoselektivität

Um dies zu bestätigen, wurden mehrere Versuche mit strukturähnlichen Substanzen durchgeführt. Die ersten Experimente basierten auf der Verwendung von DBU als metallfreie Base, so dass es aufgrund des fehlenden Ions nicht zur Chelatisierung kommen kann und dementsprechend keine Stereoselektivität beobachtet werden sollte (Abb. 20). Allerdings konnten auch in diesen Fällen stereoselektive Reaktionen beobachtet werden.^[55]

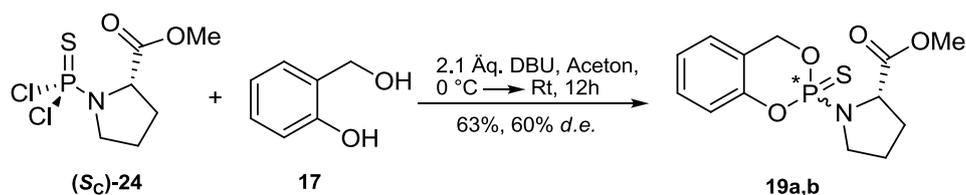


Abb. 20: Synthese der (S_P, S_C)- und (R_P, S_C)-2-[1-(2-Methoxycarbonylpyrrolidyl)]-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid **19a,b** mit DBU

Um auszuschließen, dass nicht katalytische Mengen an Metallionen, gelöst aus dem Glas des Reaktionsgefäßes oder als Verunreinigungen in das Reaktionsgemisch eingetragen, eine rigide Struktur verursachen, sollte die mögliche Chelatisierung durch Entfernen aller Heteroatome aus der Seitenkette verhindert werden.^[55] Zu diesem Zweck wurde das Dichlorthiophosphoramidat (S_C)-**34** mit dem Salicylalkohol **17** in Gegenwart von DBU als metallfreie Base umgesetzt (Abb. 21). Auch in diesem Fall wurde eine Induktion am Phosphor beobachtet. Dieses Ergebnis führte zu der Schlussfolgerung, dass die auftretende Stereoselektivität von anderen Faktoren bestimmt sein muss.

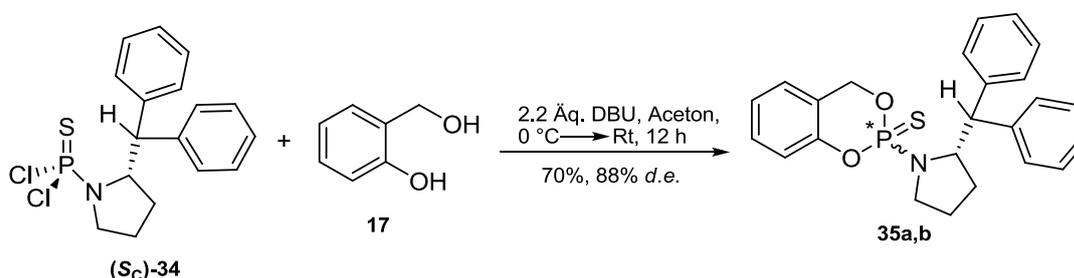


Abb. 21: Synthese der (S_P, S_C)- und (R_P, S_C)-2-(2-Diphenylmethylpyrrolidyl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid **35a,b**

Die andere mögliche Überlegung basiert auf Röntgenstrukturuntersuchungen.^[55] Die Rigidität des Moleküls kann auch auf einen partiellen Doppelbindungscharakter der P-N-Bindung

(161.1 pm) zurückgeführt werden. Die Länge der P-N-Bindung in den Dichlorthiophosphoramidat (S_C)-**24** liegt zwischen der einer P-N-Einfach- (176 pm)^[57] und der einer P=N-Doppelbindung (152 pm).^[57] Aus diesem Grund kann die Rotation um die P-N-Bindung, ähnlich wie bei Carbonsäureamiden, um die C-N-Bindung, gehindert sein, so dass das Dichlorthiophosphoramidat (S_C)-**24** eine Vorzugskonformation einnehmen kann (Abb. 22).^[55]

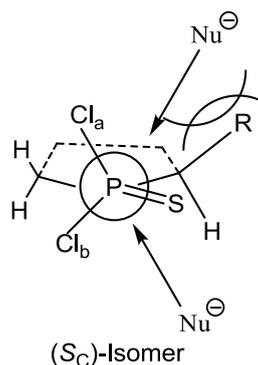


Abb. 22 : Rigidität aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der P-N-Bindung

Der nucleophile Angriff kann analog einer S_N2 -Reaktion *in-line* erfolgen (S_NP -Reaktion). Das Nucleophil greift bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Unterseite an. In einem konzertierten Schritt tritt das Chlorid Cl_a aus. Cl_b „klappt“ an die Stelle der Austrittsgruppe, so dass der zweite nucleophile Angriff ebenfalls von der sterisch weniger abgeschirmten Seite erfolgen kann.

Der nucleophile Angriff könnte auch nach einem Additions-Eliminierungs- oder Eliminierungs-Additions-Mechanismus ablaufen. Das Produkt kann bei allen drei möglichen Wegen das gleiche sein.

Bauermeister et al.^[58] berichteten, dass die Bindungslänge zwischen dem Phosphor- und dem Stickstoffatom in Phosphorylcarbonylimiden mit der Natur der Substituenten am Stickstoff variiert. Elektronenziehende Substituenten schwächen die N→P Rückbindung ab, so dass die Bindungslänge zwischen Phosphor und Stickstoff größer wird, während elektronenreiche Substituenten die N→P Rückbindung verstärken, die andererseits eine Verkürzung der Bindungslänge verursachen.

2.9 Darstellung von Phosphattriestern **36a** aus isomerenreinen Phosphatdiestern **37a** bzw. Thiophosphatdiestern **38a**

Der nächste Schritt bei der Darstellung der Phosphattriester **36a** wäre die Umsetzung der diastereomerenreinen Phosphatdiester **37a** bzw. Thiophosphatdiester **38a** mit dem entsprechenden Nucleosid bzw. Nucleosidanalogen (Abb. 23). Im Fall der Thiophosphattriester **39a** muss außerdem das Schwefelatom gegen ein Sauerstoffatom ausgetauscht werden.

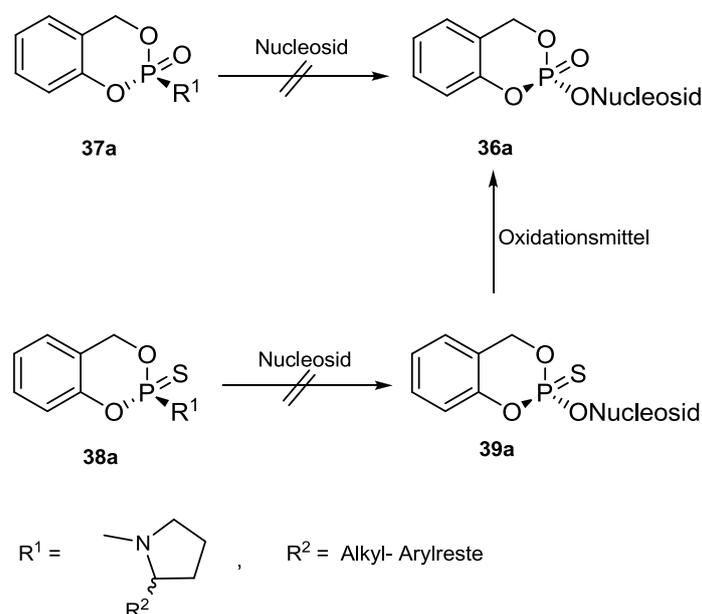


Abb. 23: Synthese isomerenreiner Phosphattriester

Die Synthese solcher Phosphattriester erfordert die Anwesenheit einer guten Abgangsgruppe, die die Kupplung des Nucleosids bzw. Nucleosidanalogs an das Phosphoratom unter milden Bedingungen ermöglicht.

In vorangegangenen Arbeiten^[55] wurden vor allem substituierte Pyrrolidine, die keine Heteroatome in Nachbarschaft zum Stickstoffatom besaßen, als Austrittsgruppen verwendet. Es hat sich jedoch erwiesen, dass derartige Verbindungen keine geeigneten Abgangsgruppen darstellen, da sie nur unter sehr stark sauren Bedingungen und bei Verwendung kleinerer Nucleophile (z.B. Methanol) abgespalten werden können. In Abb. 24 (S. 22) wird dies am Beispiel der Salithionsynthese *rac*-**15** gezeigt.

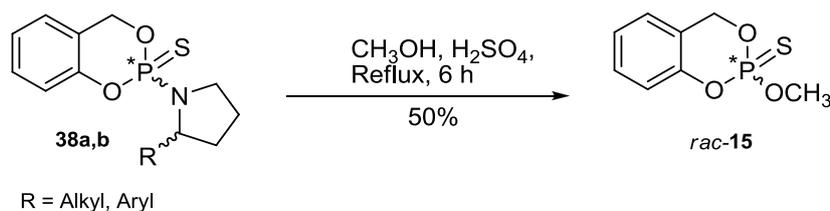


Abb. 24: Synthese von Salithion *rac*-15 aus Thiophosphatdiestern **38a,b**

Daher ist es von großem Interesse, ähnliche Fünfringsysteme zu entwickeln, die die Synthese isomerenreiner Phosphattriester unter milderen Reaktionsbedingungen ermöglichen.

2.10 *cycloSal*-Phosphattriester

Bei eigenen Vorarbeiten während meiner Diplomarbeit 2006^[59] wurden drei unterschiedliche Abgangsgruppen auf ihre Abspaltungsfähigkeit überprüft (Abb. 25, S. 23). Während das 2-Pyrrolidinon **40** kommerziell erhältlich war, mussten sowohl das 2-(*N*-Cyanimino)-thiazolidin **41** als auch das (*S*)-4-*iso*-Propyl-[1,2,3]-oxathiazolidin-2,2-dioxid (*S_C*)-**42** über eine bzw. fünf Stufen synthetisiert werden. Das 2-Pyrrolidinon **40** wurde anschließend über die Thiophosphorylmethode an Salicylalkohol **17** bzw. an 5-Chlorsalicylalkohol **43** zu den entsprechenden Thioverbindungen *rac*-**44** bzw. *rac*-**45** gekuppelt. Die anschließende Umsetzung mit 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** zu den Thiestern **47a,b** bzw. **48a,b** fand jedoch nicht statt. Sowohl das 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidin **41** als auch das (*S*)-4-*iso*-Propyl-[1,2,3]-oxathiazolidin-2,2-dioxid (*S_C*)-**42** konnten erfolgreich an den 5-Chlorsalicylalkohol **43** durch direkte Umsetzung mit dem entsprechenden Chloridat *rac*-**49** zu den Diestern *rac*-**50** bzw. **51a,b** gekuppelt werden. Durch Verwendung eines Salicylalkohols mit einem Acceptorsubstituenten sollte aufgrund des Elektronenzugs durch den Chlor-Substituenten die Elektrophilie des Phosphoratoms erhöht und infolgedessen eine Abspaltung der Abgangsgruppe bewirkt werden. Es konnte jedoch die Entstehung der gewünschten Produkte **52a,b** und **53a,b** unter den gezeigten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden.

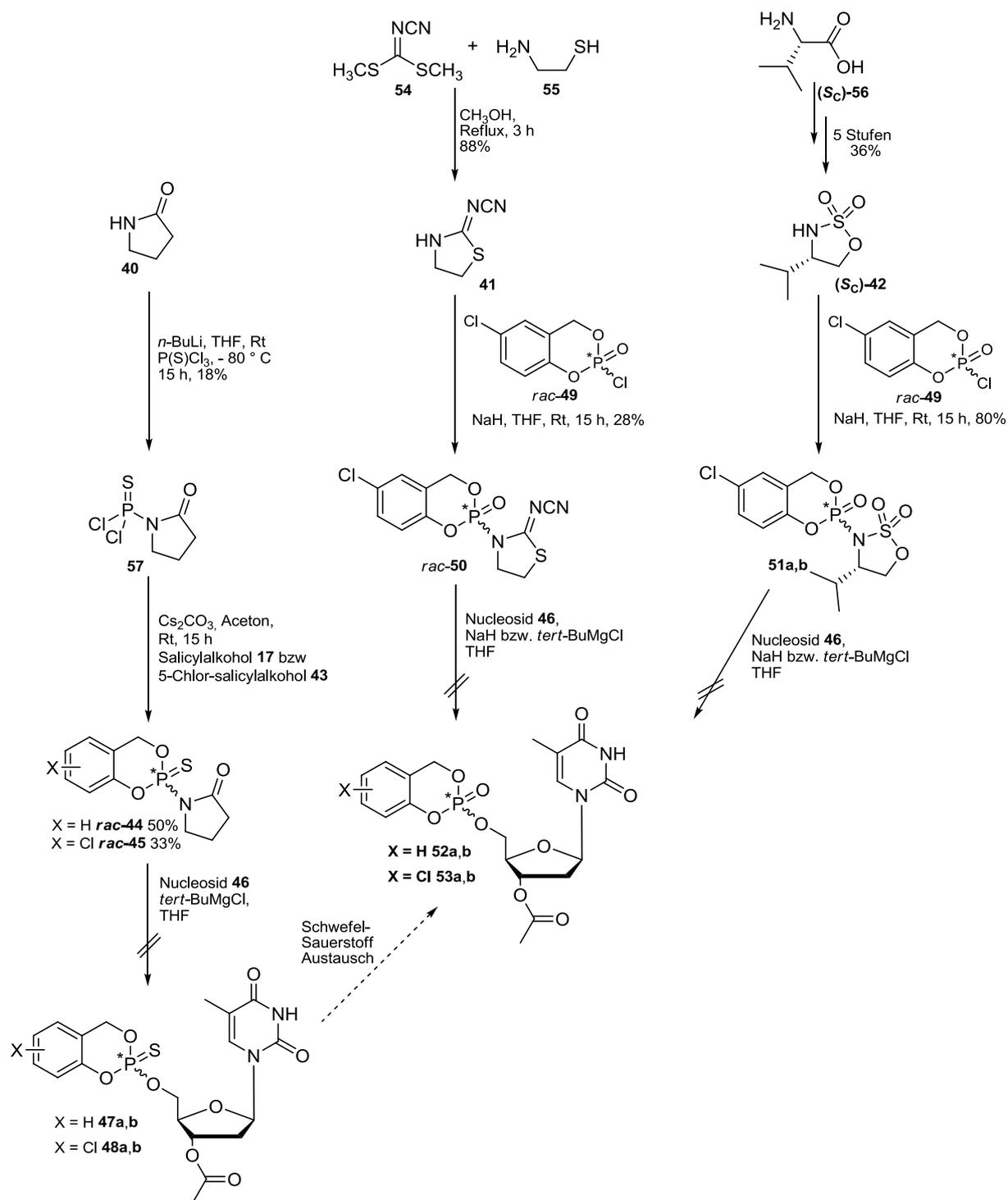


Abb. 25: Versuch zur Synthese der cycloSal-Phosphat triester **52a,b** und **53a,b**

2.11 Diastereoselektive Synthese von *cycloSal*-Phosphatriestern über die Phosphoryl-Methode

Thomann^[55] stellte 2008 eine lineare diastereoselektive Synthese von (*S_P*)-*cycloSal*-3'-*O*-acetyl-desoxythymidinmonophosphat **52b** über die Phosphorylmethode mit Hilfe von (*S_C*)-4-*iso*-Propyl-2-Mercapto-thiazolin (*S_C*)-**58** als chirales Auxiliar vor (Abb. 26). Diese Abgangsgruppe zeichnet sich durch eine elektronenziehende Gruppe in Nachbarschaft zum Stickstoffatom aus, welche in diesem Fall einen ausgeprägten Elektronenzug ausübt und somit eine Abspaltung des chiralen Auxiliars begünstigt.

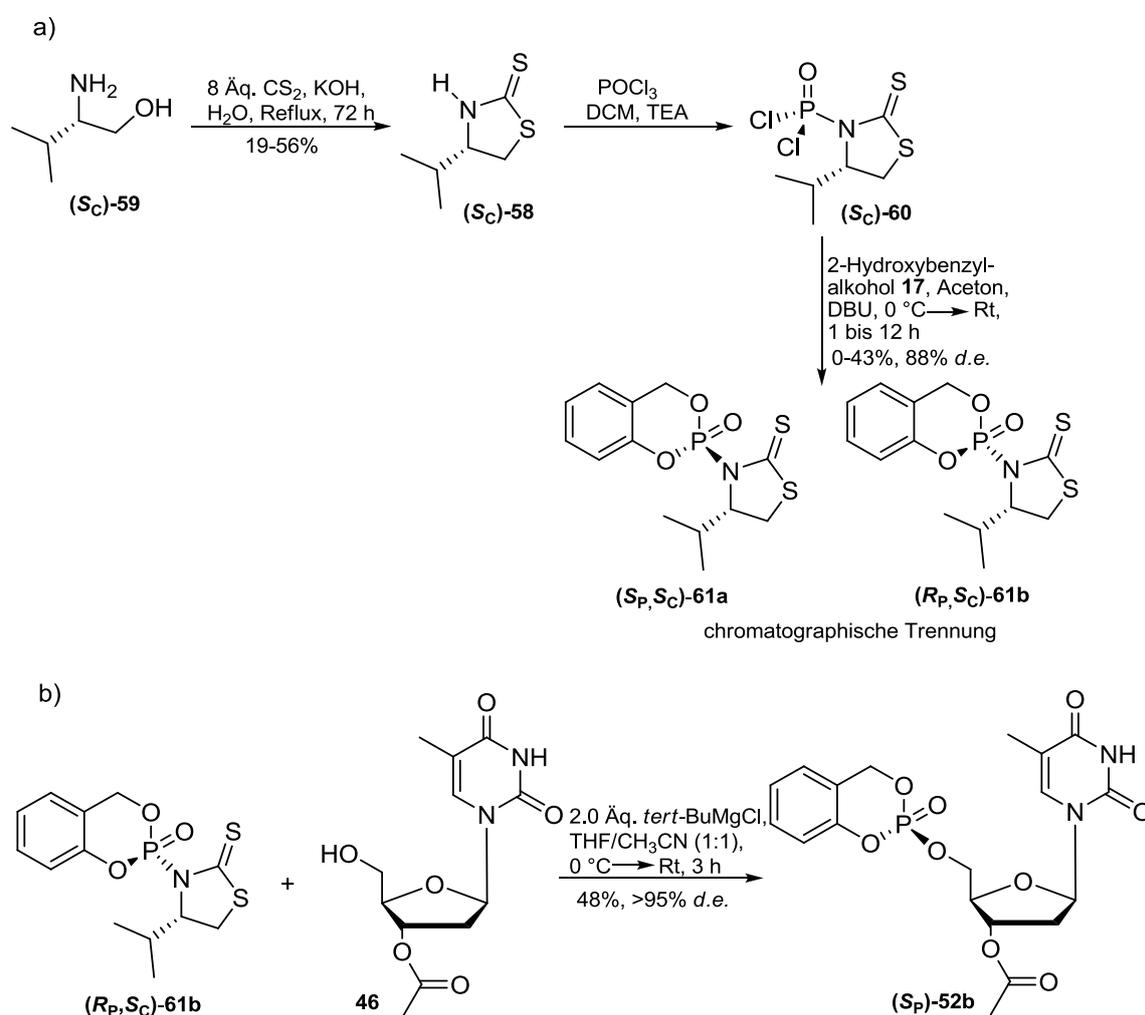


Abb. 26: Synthese des isomerenreinen *cycloSal*-Pronucleotids (*S_P*)-**52b**

Im ersten Schritt erfolgt die Umsetzung von (*S*)-Valinol (*S_C*)-**59** mit Kohlenstoffdisulfid. Die Ausbeuten lagen zwischen 19% und 56%. Die darauf folgende Phosphorylierung des

Mercaptothiazolins (S_C)-**58** liefert das luftempfindlich und thermisch instabile Dichlorintermediat (S_C)-**60**. Aus diesem Grund wurde auf eine chromatographische Reinigung verzichtet. Die anschließende Kupplung mit dem Salicylalkohol **17** liefert die Aktivimide (S_P, S_C)-**61a** und (R_P, S_C)-**61b** aufgrund der nicht immer stattfindende Cyclisierung in Ausbeuten von 0% bis zu 43%. Der Diastereomerenüberschuß betrug 88% *d.e.* Die beiden Diastereomere konnten durch chromatographische Reinigung voneinander getrennt werden (>95% *d.e.* durch NMR-Integration bestimmt). Das im Überschuss erhaltene isomerenreine Diastereomer (R_P, S_C)-**61b** wurde anschließend mit 3'-*O*-Acetyl-desoxythymidin **46** zu dem entsprechenden *cycloSal*-3'-*O*-acetyl-desoxythymidinmonophosphat (S_P)-**52b** umgesetzt. Die Ausbeute betrug 48%.

Der Versuch, diese Synthese auf die Darstellung von 3-substituierten *cycloSal*-Pronucleotiden wie 3-Methyl-*cycloSal*-3'-*O*-acetyl-desoxythymidinmonophosphat **62a,b** zu übertragen, ist jedoch fehlgeschlagen, da keine Cyclisierung zwischen dem Dichlorintermediat (S_C)-**60** und dem 3-Methylsalicylalkohol **63** beobachtet werden konnte (Abb. 27).

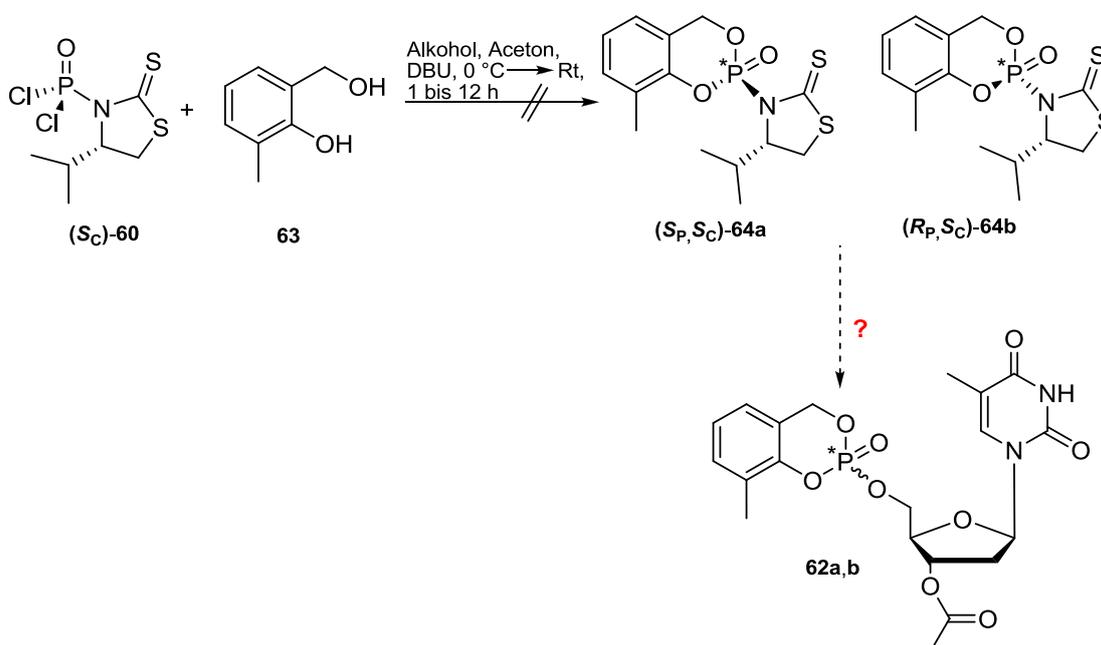


Abb. 27: Versuch zur Synthese der 3-Methyl-substituierten Aktivimide (S_P, S_C)-**64a** und (R_P, S_C)-**64b**

Die Relevanz von isomerenreinen 3-Methyl-*cycloSal*-Phosphatrestern spiegelt sich sowohl in ihren Hydrolysenhalbwertszeiten im physiologischen Milieu als auch in ihren antiviralen Eigenschaften als biologisch aktive Prodrugs gegenüber HIV wieder (vgl. Kapitel 2.4.2,

S. 12). Aufgrund ihrer Synthesemethode (Abb.10, Route A, S. 11) liegen diese Verbindungen immer als Diastereomeregemische vor, die sich nur in bestimmten Fällen trennen lassen. Es gibt bislang jedoch keine etablierte Syntheseroute, die die Darstellung isomerenreiner 3-Methyl-*cycloSal*-Pronucleotide ermöglicht.

3. Aufgabenstellung

Mit Hilfe von Hydrolyse- und anti-HIV-Aktivitätsstudien wurde bereits gezeigt, dass donorsubstituierte *cycloSal*-Pronucleotide, insbesondere 3-Methyl-*cycloSal*-Nucleotide, nicht nur eine hohe Hydrolysehalbwertszeit bei physiologischem pH-Wert (7.3) besitzen, sondern auch eine effiziente Freisetzung des Nucleotids bewirken, was sich in den hohen antiviralen Aktivitäten widerspiegelt.^[19] Außerdem zeigten die Diastereomere abhängig von der Konfiguration am Phosphoratom unterschiedliche Aktivitäten gegen Cholinesterasen. Dies wurde am Beispiel von 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (**R_P**)-**13a** und 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP (**S_P**)-**13b** gezeigt (vgl. Kapitel 2.4.2, S. 12-13).

Da es bisher keine Syntheseroute zur Darstellung von isomerenreinen 3-Methyl-*cycloSal*-Pronucleotiden gibt, sollte in der vorliegenden Arbeit ein neuer Syntheseweg für diese Verbindungen entwickelt werden. Dies sollte an der Synthese von isomerenreinem 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a,b** Anwendung finden. Die stereoselektiv dargestellten 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMPs **65a,b** sollen ebenfalls auf ihre antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2 infizierte CEM/0 und HIV-2 infizierte CEM/TK⁻ Zellen untersucht werden.

Die limitierenden Faktoren bei der in Abb. 26 (S. 24) dargestellten Syntheseroute sind zum Einen die nicht immer stattfindende Cyclisierung des Dichlor-Intermediats (**S_C**)-**60** mit dem Salicylalkohol **17** und zum Anderen ist aufgrund der nicht 100%igen auftretenden Diastereoselektivität immer mit einer Separation der entsprechenden Diastereomere zu rechnen, was bei der Verwendung unterschiedlich substituierter Masken zu Problemen führen kann. Gegenstand dieser Arbeit war daher die Entwicklung einer neuen, zusätzlichen chiralen Austrittsgruppe, welche, wie das bereits bekannte Mercaptothiazolin (**S_C**)-**58**, unter milden Reaktionsbedingungen durch Nucleosidanaloge ersetzt werden kann (Abb. 28).

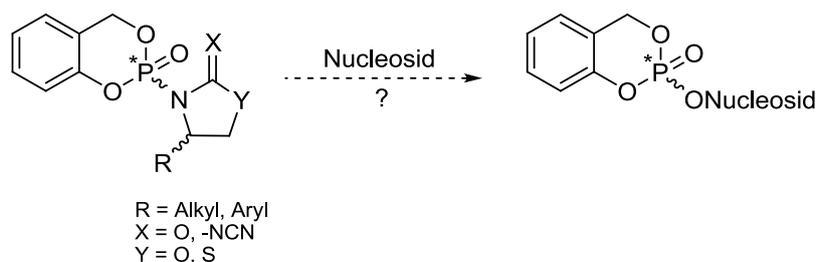


Abb.28: Synthese einer leicht abspaltbaren chiralen Austrittsgruppe

4. Resultate und Diskussion

4.1 Synthesestrategie zur Darstellung isomerenreiner *cycloSal*-Phosphatriester

Im Kapitel 2.11 (S. 24) wurde ein neuer linearer Syntheseweg zur Darstellung isomerenreiner *cycloSal*-Phosphatriester vorgestellt.^[55] Es wurde jedoch gezeigt, dass aufgrund der nicht immer stattfindenden Cyclisierung des Dichlor-Intermediats (*S_C*)-**60** mit dem Salicylalkohol **17** ein limitierender Zugang zu den entsprechenden Aktivimiden vorliegt und dementsprechend eine Beschränkung bei der stereoselektiven Phosphatriestersynthese darstellt. Zusätzlich konnte keine Cyclisierung des Intermediats (*S_C*)-**60** mit 3-Methylsalicylalkohol **63** beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde an der Entwicklung einer neuen Synthesestrategie gearbeitet, die einen allgemeinen Zugang zu isomerenreinen *cycloSal*-Phosphatriestern, unabhängig vom Substitutionsmuster des Alkohols, erlaubt. Insbesondere war die Synthese von 3-methylsubstituierten *cycloSal*-Triestern als potentielle antivirale Prodrugs von großer Bedeutung.

Zu diesem Zweck wurde eine konvergente Syntheseroute ausgewählt, die es möglich machen sollte, beide Diastereomere eines *cycloSal*-Phosphatriesters als isomerenreine Verbindungen in wenigen, aufeinanderfolgenden Syntheseschritten zu synthetisieren. Anders als das Mercaptothiazolin (*S_C*)-**58**, das aufgrund der Synthesestrategie nach Thomann^[55] als chirales Auxiliar fungierte, dienten bei der hier vorgestellten Syntheseroute chirale Austrittsgruppen als potenziell substituierbare Verbindungen.

4.1.1 Erläuterung des Konzeptes

Im Allgemeinen beinhaltet die konvergente Strategie folgende Schritte: Ausgehend von einem unsubstituierten bzw. substituierten Salicylalkohol **10** wird zunächst mittels Phosphorylchlorid das entsprechende Chloridat *rac*-**12** synthetisiert. Nach anschließender Kupplung mit der zuvor aus **66** und **67** dargestellten chiralen Austrittsgruppe **68** entstehen die beiden Isomere **69a** und **69b** als Diastereomerenmischung. Diese synthetischen Vorläufer werden dann getrennt und individuell mit einem Nucleosidanalogen zu dem entsprechenden *cycloSal*-Phosphatriester **7a** bzw. **7b** umgesetzt, wobei die chirale Austrittsgruppe substituiert wird (Abb. 29, S. 29).

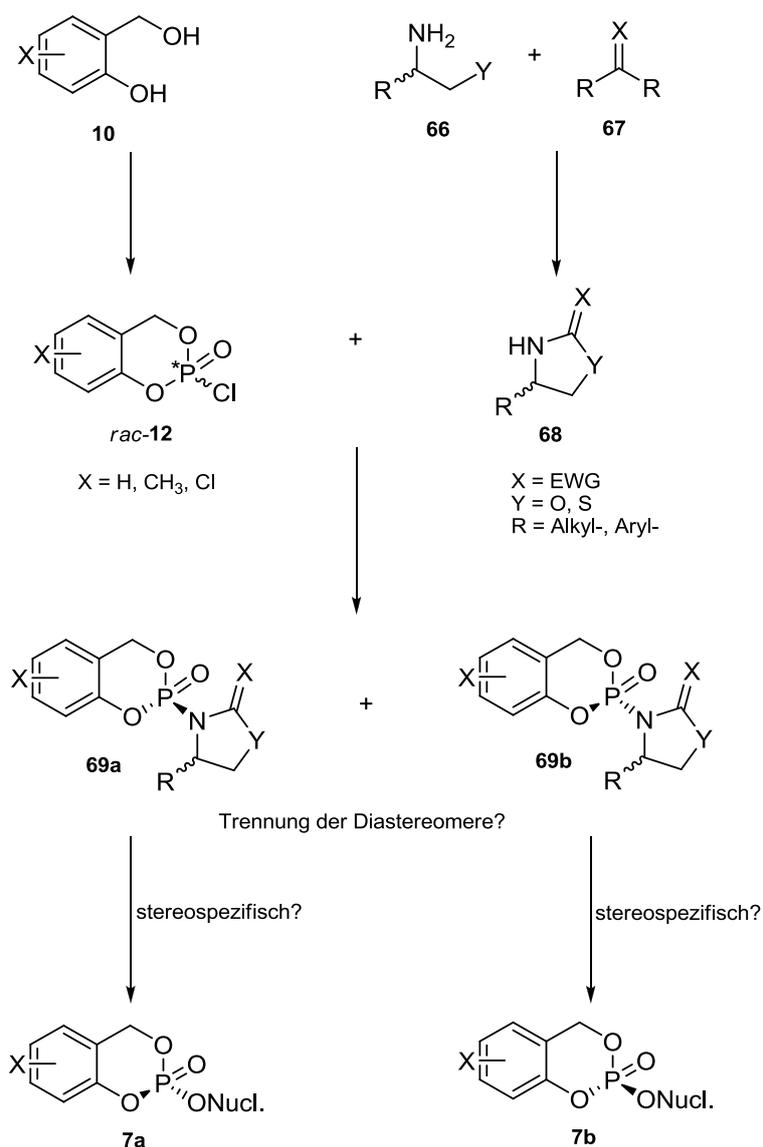


Abb. 29: Mögliche Darstellung isomerenreiner *cycloSal*-Phosphat triester

4.2 Auswahlkriterien für die Synthese der chiralen Austrittsgruppen

Analog zu dem 2-Mercaptothiazolin (S_C)-**41** (vgl. Kap. 2.11, S. 24) sollten Fünfringsysteme mit Heteroatomen als chirale Austrittsgruppen synthetisiert und nach Kupplung an die *cycloSal*-Maske auf ihre Abspaltungsfähigkeit überprüft werden. Diese sollten einerseits eine elektronenziehende Gruppe in Nachbarschaft zum Stickstoffatom besitzen, so dass die entstehende negative Ladung nach Abspaltung des Moleküls durch Mesomerie stabilisiert werden kann. Andererseits sollten sie eine chirale Information haben, um die entstehenden Diastereomere möglichst mittels einfachen Trennungsmethoden, wie Säulenchromatographie,

voneinander separieren zu können (Abb. 30). Diese sollten außerdem entweder preiswert und kommerziell erhältlich oder mit möglichst geringem synthetischen Aufwand darstellbar sein.

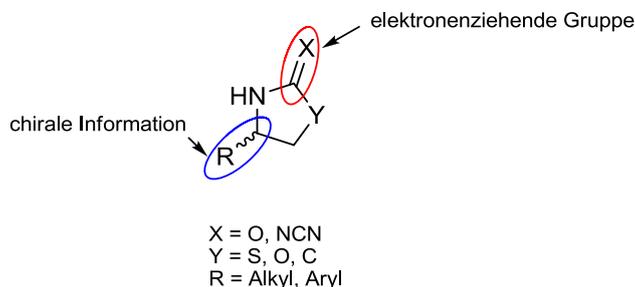


Abb. 30: Allgemeine Struktur der verwendeten chiralen Austrittsgruppen

4.3 Reaktionsverfolgung und Bestimmung der Diastereomerenüberschüsse mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie

Phosphor (^{31}P) kommt in der Natur als Reinelement vor, und besitzt eine im Vergleich zum Wasserstoff relative Empfindlichkeit von 6.6%, die aber für die NMR-Methode ausreichend ist. Daher sind ^{31}P -NMR-spektroskopische Daten bereits seit 1951 bekannt. Aufgrund der Tatsache, dass Phosphor ein wichtiges Element in der organischen Chemie sowie insbesondere in der Biochemie darstellt, gehört dieses Element zu den NMR-spektroskopisch am besten untersuchten. Von großer biochemischer und medizinischer Bedeutung sind außerdem die in neuerer Zeit durchgeführten „*In-vivo*“- ^{31}P -NMR-Untersuchungen. Als Bezugssubstanz wird im Allgemeinen 85%ige Phosphorsäure als externer Standard benutzt.^[60, 61, 62]

^{31}P Phosphor ist ein sehr interessanter Kern für Durchführungen von NMR-Analysen, da die chemische Verschiebung sich um einen großen Bereich verteilt (+200 - -200 ppm) und die aufgenommenen Spektren übersichtlicher und leichter auszuwerten sind als von anderen Kernen, vor allem wenn ein protonenentkoppeltes ^{31}P -NMR-Spektrum gemessen wird. In Folge dessen wurde während dieser Arbeit auf die hervorragenden Eigenschaften der ^{31}P -NMR-Spektroskopie zurückgegriffen, um den Reaktionsverlauf sowie die Diastereomerenüberschüsse, bei basisliniengetrennten Signalen, durch Integration zu bestimmen.

4.4 Synthese der Nucleosidanaloga

4.4.1 Synthese von 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46**

Das Nucleosidanaloga 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** wurde aufgrund der einfachen und effizienten Darstellung sowie des kostengünstigen Thymidins **70** als Modell für Vorversuche und Optimierungsreaktionen verwendet. Zur Darstellung von **46** sollte das in Abb. 31 dargelegte, etablierte Syntheschema Anwendung finden.^[63-65]

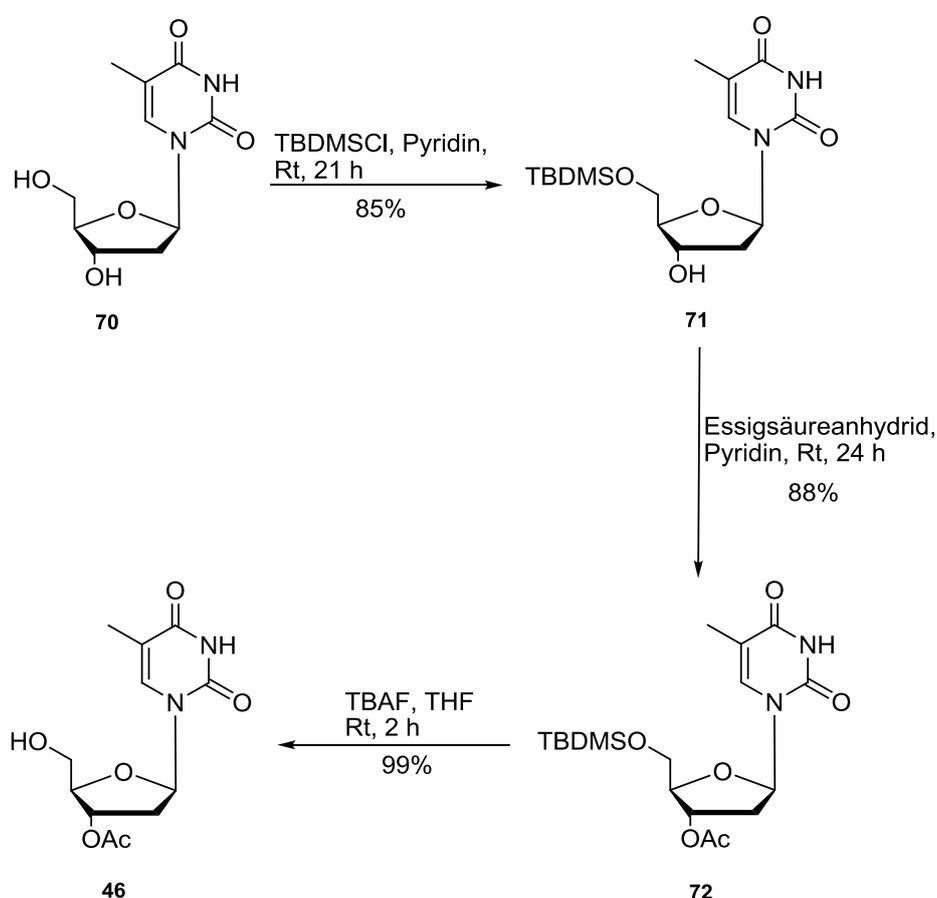


Abb. 31: Synthese von 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46**

Der erste Syntheseschritt bestand darin, die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe an der 5'-Hydroxylfunktion einzuführen. Hierfür wurde 2'-Desoxythymidin **70** dreimal mit abs. Pyridin coevaporiert, in Pyridin gelöst und mit einer 2.87 M *tert*-Butyldimethylchlorsilan-Lösung in Toluol versetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung wurde das Produkt in 85% Ausbeute erhalten.

Anschließend erfolgte die Schützung der 3'-Hydroxylfunktion von **71** durch Acetylierung mittels Essigsäureanhydrid. Hierbei wurde 5'-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2'-desoxythymidin **71** in Pyridin gelöst und mit Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 88% isoliert werden. Die Entschützung der 5'-Hydroxylgruppe mittels Tetrabutylammoniumfluorid in THF lieferte das Produkt **46** in 99%iger Ausbeute.

Eine Alternative wäre, das Thymidin **70** doppelt zu acetylieren und mittels des Enzyms Subtilisin die 5'-Position selektiv zu entschützen.^[66] Dies wurde jedoch nicht in dieser Arbeit durchgeführt.

Die Verbindung **72** konnte aus Petrolether/Ethylacetat kristallisiert werden (Abb. 32). Die farblosen Kristalle sind orthorhombisch. Obwohl aus der Kristallstruktur keine relevanten Informationen für diese Arbeit zu entnehmen sind, stehen allerdings von nun an neue Erkenntnisse über Bindungslängen sowie Bindungswinkel dieses Moleküls zur Verfügung. Die Orientierung der Base sowie der beiden Schutzgruppen um den Fünfring ist dabei deutlich zu erkennen.

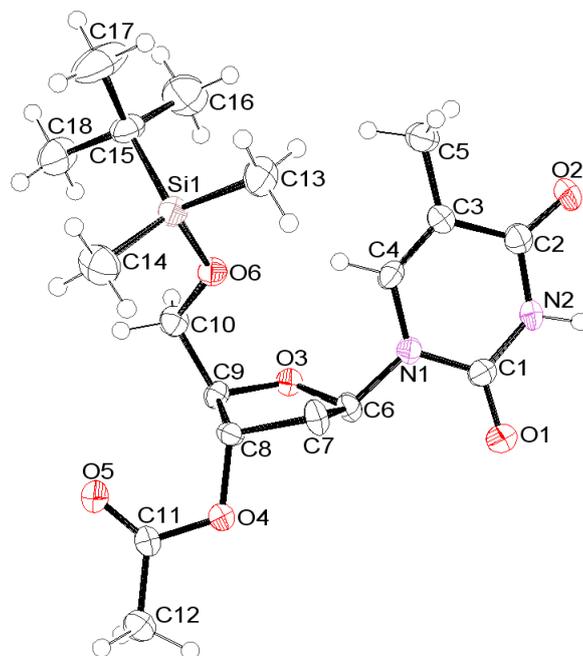


Abb. 32: Einkristallstruktur von **72**

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
Si1	O6	165.0(3)	O6	Si1	C14	109.9(2)
Si1	C14	185.3(5)	C6	O3	C9	111.5(3)
O1	C1	122.5(5)	C10	O6	Si1	127.6(2)
O3	C6	141.9(5)	C1	N2	C2	128.2(4)
O3	C9	143.8(5)	O1	C1	N1	123.3(4)
O4	C11	134.0(5)	O3	C6	N1	106.8(3)
O4	C8	145.7(5)	C8	C7	C6	102.8(3)
O6	C10	142.7(5)	O4	C8	C9	110.2(3)
N1	C6	146.9(5)	O3	C9	C10	110.3(3)
N2	C1	137.1(5)	O2	C2	N2	120.9(4)

Tab. 5: Bindungslängen (pm) und Winkel (°) von **72**

4.4.2 Darstellung von 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin (d4T) **2**

Zur Synthese von d4T **2** wurde ebenfalls auf eine bereits etablierte Syntheseroute zurückgegriffen (Abb. 33, S. 34).^[67, 68]

Zunächst fand die Überführung der 3'- und 5'-Hydroxylgruppen von 2'-Desoxythymidin (dT) **70** durch Umsetzung mit Methansulfonylchlorid in eine bessere Abgangsgruppe statt, wobei das 3',5'-Di-*O*-mesyl-Derivat **73** in 75%iger Ausbeute entstanden ist. Die anschließende Behandlung mit Natronlauge lieferte das Epoxid **74** in 77%iger Ausbeute. Zuletzt erfolgte eine E2-Eliminierung mittels Kalium-*tert*-butanolat als nicht-nucleophile starke Base, die zu dem gewünschten Nucleosidanalogon d4T **2** mit einer Ausbeute von 44% führte.

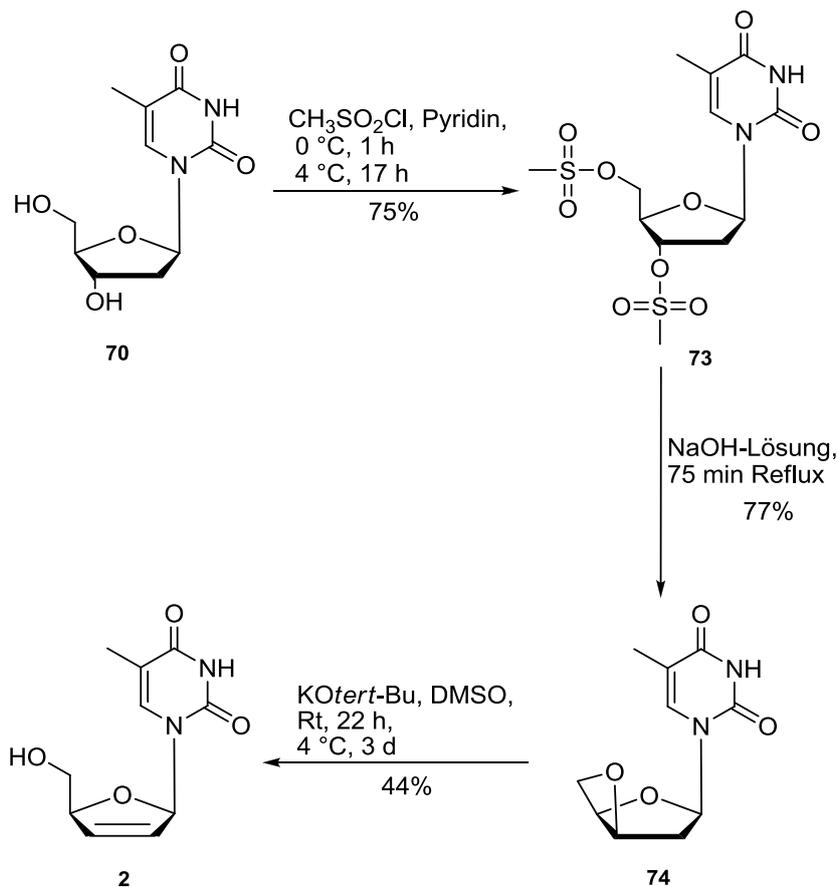


Abb. 33: Synthese von 2',3'-Dideoxy-2',3'-dideoxythymidin (d4T) **2**

4.5 Verwendung von Phosphorylverbindungen statt Thiophosphorylverbindungen als Vorstufen für die Synthese von *cycloSal*-Triestern

Neutrale Phosphoryl- und Thiophosphorylverbindungen unterscheiden sich beträchtlich in folgenden Aspekten: 1) In den verschiedenen Elektronegativitäten von Sauerstoff (3.5) und Schwefel (2.5); 2) in der um ca. 35-65 kcal/mol geringeren Dissoziationsenergie der P=S-Bindung (ca. 90 kcal/mol) verglichen mit der P=O-Bindung (125-155 kcal/mol); 3) im verglichen mit der P=O-Bindung geringeren π -Bindungsanteil der P=S-Bindung. Dies folgt aus den Valenzkraftkonstanten, den unterschiedlichen Kürzungen der Bindungslängen, der Differenz zwischen den Dissoziationsenergien der P=O- und P=S-Einfach- und Doppelbindungen, der Elektronegativitäts-Differenz zwischen P und O bzw. P und S sowie aus den ^{31}P -NMR-Signalen, die für Thiophosphorylverbindungen stets bei niedrigerem Feld liegen als für Phosphorylverbindungen und 4) in der Verfügbarkeit leerer 3d-Orbitale des Thiophosphoryl-Schwefels, die in einzelnen Fällen die größere Stabilität von Thiophosphoryl-

Komplexen erklären kann.^[69] In Folge dessen ist das Phosphoratom bei den Phosphorylverbindungen im Gegensatz zu den Thioanaloga elektrophiler und kann dementsprechend von einem Nucleophil leichter angegriffen werden.

4.5.1 Erste Versuche zur Darstellung von *cycloSal*-Verbindungen unter Verwendung von Thiophosphorderivaten als Vorstufen

Die Kupplung einiger chiraler Auxiliare an den Salicylalkohol **17** über die Thiophosphorylmethode wurde von *Thomann*^[55] gründlich untersucht und die erfolgreiche Darstellung anhand von vielen Beispielen gezeigt (vgl. Kap. 2.7, S. 17). In Abb. 34 sind die entsprechenden Syntheschritte am Beispiel der Darstellung des Imidgemisches (*R_P,S_C*)-**77a** und (*S_P,S_C*)-**77b** zusammengefasst.

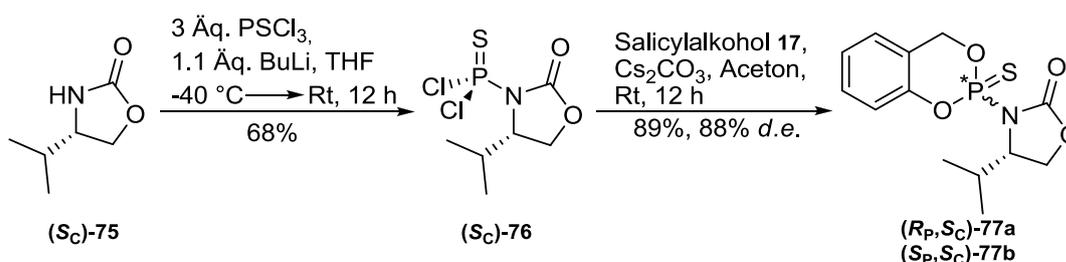


Abb. 34: Kupplung des chiralen Auxiliars (*S_C*)-**75** an Salicylalkohol **17** über die Thiophosphorylmethode

Im Gegensatz zu den Sauerstoffanaloga konnte das Dichlorthiophosphor-Intermediat (*S_C*)-**76** aufgrund seiner Stabilität isoliert und vollständig charakterisiert werden. Die nachfolgende Kupplung mit dem Salicylalkohol **17** lieferte die entsprechenden Thiophosphorverbindungen (*R_P,S_C*)-**77a** und (*S_P,S_C*)-**77b** mit einem Diastereomerenüberschuss von 88% *d.e.* und einer Ausbeute von 89%. Die anschließende Alkoholyse verlief im Gegensatz zu dem 3'-*O*-Methyl-Thymidin **78** nur bei Verwendung von Methanol als Nucleophil erfolgreich (Abb. 35, S. 36).

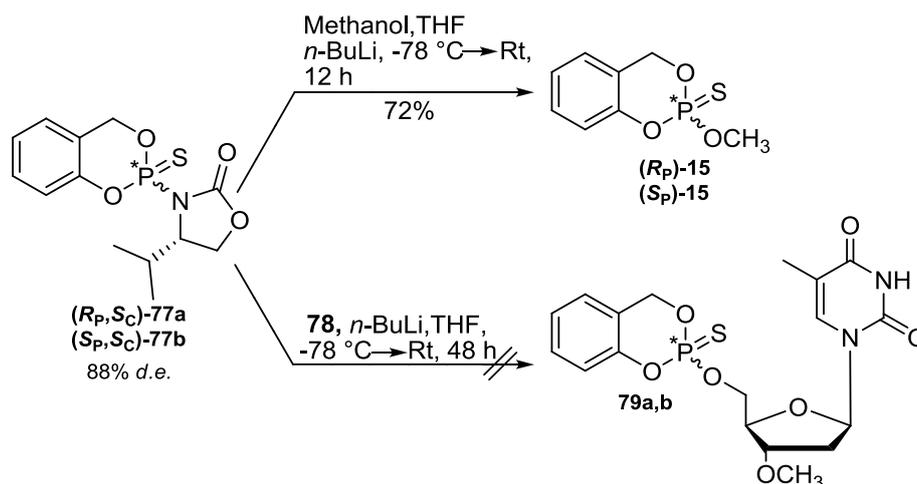


Abb. 35: Alkoholysen der Thiophosphorverbindungen (R_P, S_C) -77a und (S_P, S_C) -77b

Es ist anzunehmen, dass das Nucleosidanalogen **78** aufgrund seines sterischen Raumanspruchs im Gegensatz zu Methanol eine zu geringe Reaktivität besitzt. Außerdem könnte die niedrige Reaktivität der Thiophosphordiester (R_P, S_C) -77a und (S_P, S_C) -77b auf die geringe Elektrophilie des Phosphoratoms aufgrund des schwachen elektronenziehenden Effekts durch das Schwefelatom zurückgeführt werden.

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit grundsätzlich Phosphoryl- statt Thiophosphorylverbindungen als mögliche reaktivere Vorstufen für die Synthese von *cycloSal*-Phosphatriestern in Betracht gezogen.

4.6 Überprüfung der Abspaltungsfähigkeit der Austrittsgruppen

Die erste Herausforderung bestand in der Darstellung bzw. Suche einer leicht abspaltbaren Austrittsgruppe. Da es in erster Linie um die Abspaltungsfähigkeit der Abgangsgruppen ging, wurden erste Versuche aus wirtschaftlichen Gründen mit preiswerten und kommerziell erhältlichen bzw. leicht synthetisierbaren achiralen Gruppen durchgeführt. Die Abwesenheit eines chiralen Zentrums sollte keinen Einfluss auf das Austrittsvermögen haben.

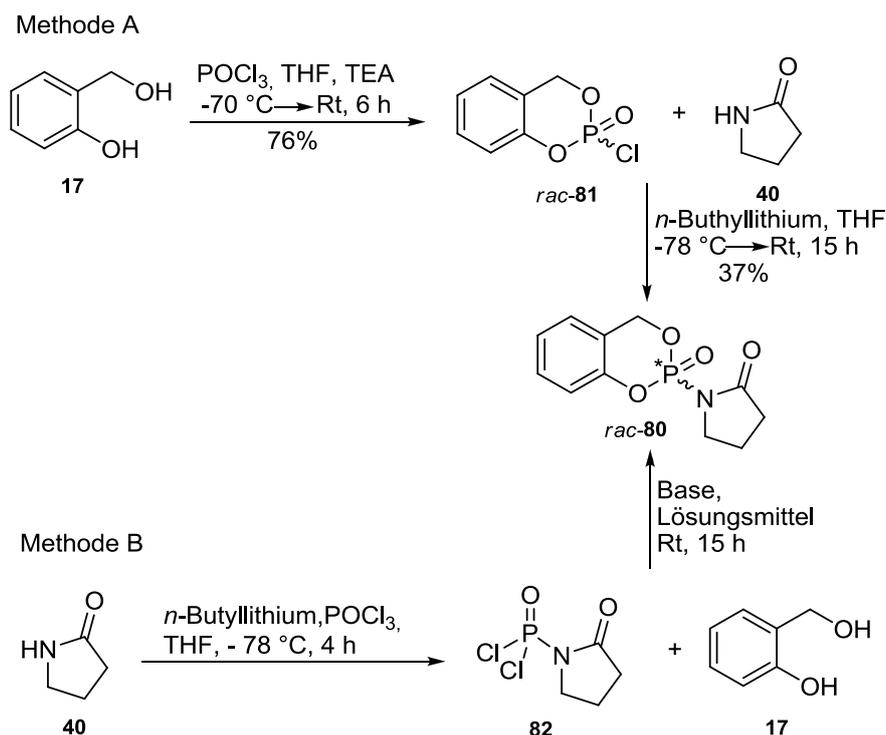
4.6.1 Synthese von (R_P) - und (S_P) -2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-80

Die Abspaltungsfähigkeit von 2-Pyrrolidinon **40** wurde in eigenen Vorarbeiten^[59] getestet. Diese Austrittsgruppe konnte nur über die Thiophosphorylmethode an den Salicylalkohol **17**

gekuppelt werden. Die folgende Umsetzung des Thiophosphordiesters *rac*-**44** mit dem Nucleosidanalogen **46** lieferte jedoch nicht die entsprechenden Thiophosphorester **47a,b** (vgl. Kap. 2.10, S. 23). Aus den oben genannten Gründen wurde versucht, das 2-Pyrrolidinon **40** an den Salicylalkohol **17** sowohl durch direkte Umsetzung mit dem Chloridat *rac*-**81** als auch über die Phosphorylmethode zu kuppeln (Abb. 36, S. 38) und das entsprechende Produkt *rac*-**80** mit dem Nucleosidanalogen **46** umzusetzen.

Die Synthese des Chloridats *rac*-**81** erfolgte etwas abweichend von der Original-Vorschrift.^[44] Dazu wurde der Salicylalkohol **17** zusammen mit Triethylamin in abs. THF gelöst und zu dem in abs. THF gelösten Phosphorylchlorid bei -70 °C innerhalb 1 h zugetropft. Anschließend wurde der Reaktionsansatz noch 1 h bei -50 °C gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Lösungsmittel nicht mit dem Rotationsverdampfer eingengt, sondern im Ölpumpenvakuum entfernt, da das Produkt sich beim Erwärmen auf 40 °C in vielen Fällen von beige zu braun verfärbte. Nach chromatographischer Reinigung konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 76% erhalten werden. Die anschließende Kupplung des Chloridats *rac*-**81** mit dem kommerziell erhältlichen 2-Pyrrolidinon **40** lieferte das gemischte Imid *rac*-**80** mit einer Ausbeute von 37% (Abb. 36, Methode A, S. 38).

Analog zu den von Thomann^[55] dargestellten gemischten Imiden verlief die zweite Synthese von *rac*-**80** über die Phosphorylmethode (Abb. 36, Methode B, S. 38). Dazu wurde das 2-Pyrrolidinon **40** bei tiefer Temperatur mit *n*-Butyllithium in THF deprotoniert und danach mit Phosphorylchlorid zum Dichlor-Intermediat **82** umgesetzt. Dieses konnte aufgrund seiner Instabilität nicht gereinigt werden. Die Bildung von **82** konnte jedoch mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Nach Entfernen des entstandenen Lithiumchlorids wurde das Intermediat **82** mit Salicylalkohol **17** im Sinne einer Cyclisierung umgesetzt. Dazu wurden verschiedene Basen und Lösungsmittel ausprobiert, wobei nur bei Verwendung von Triethylamin als Base und einem Toluol/THF-Gemisch 1:1 (v/v) das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 43% erhalten werden konnte (Tab. 6, S. 38).


 Abb. 36: Synthese der gemischten Imide *rac-80*

Base	Lösungsmittel	Ausbeute
DBU	Aceton	-
Pyridin	THF	-
DBU	THF	-
NaH	THF	-
TEA	Toluol/THF	43%

 Tab. 6 : Reaktionsbedingungen zur Darstellung der gemischten Imide *rac-80* (Methode B, Schritt 2)

Abb. 37 und 38 (S. 39) zeigen jeweils die ^{31}P -NMR-Spektren des gemischten Imids *rac-80* und dessen Schwefelanaloga *rac-44*. Während die chemische Verschiebung vom Phosphoratom des Schwefelanalogs *rac-44* bei +55.2 ppm liegt, liegt das Phosphorsignal vom gemischten Imid *rac-80* bei -9.44 ppm, was auf die größere Elektronegativität des Sauerstoffatoms zurückzuführen ist. Aufgrund des starken Elektronenzugs, der durch das Sauerstoffatom im Gegensatz zu dem Schwefelatom verursacht wird, wird die Elektrophilie des Phosphoratoms auf diese Weise erhöht und dementsprechend sollte der nucleophile Angriff durch das Nucleosidanaloga **46** begünstigt werden.

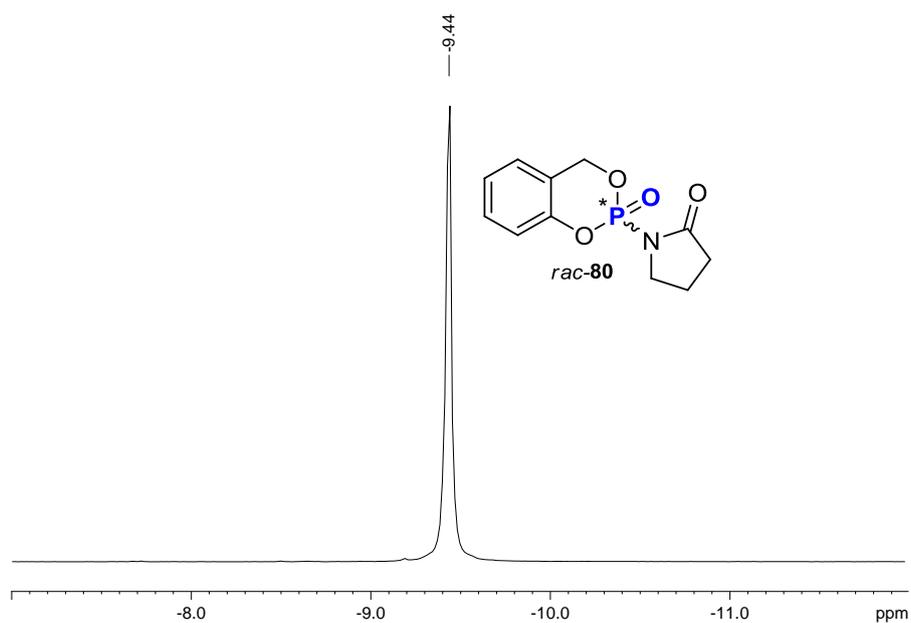


Abb. 37: chemische Verschiebung des Phosphoratoms im *rac-80*

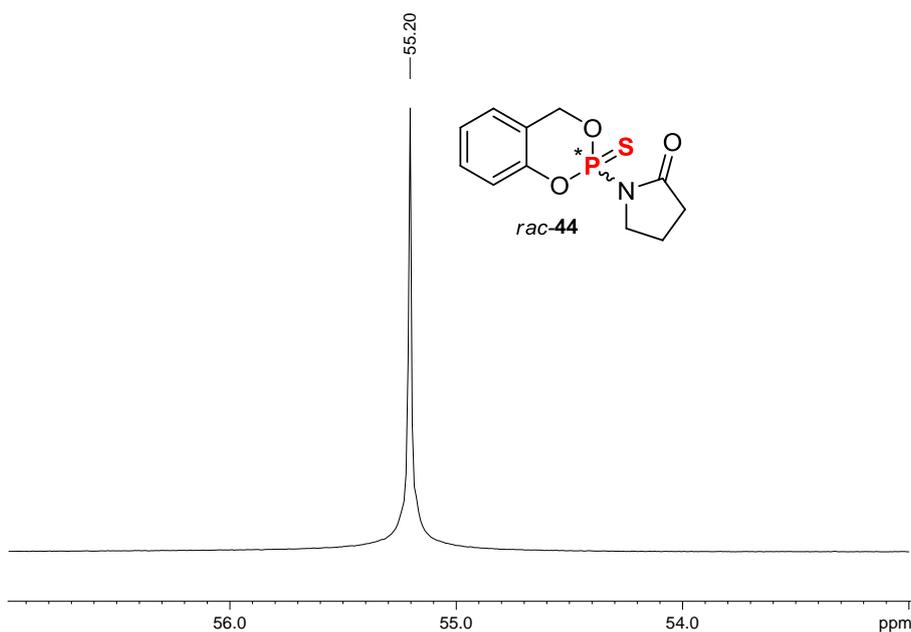


Abb. 38: chemische Verschiebung des Phosphoratoms im *rac-44*

Die gemischten Imide *rac-80* wurden anschließend mit 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** als Nucleosidanalogen (Abb. 39, S. 40) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tab. 7, S. 40). Nach sieben Tagen Rühren bei Raumtemperatur konnte die Entstehung der entsprechenden *cycloSal*-Verbindungen **52a,b** mittels Dünnschichtchromatographie nicht

nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurden die verschiedenen Ansätze 24 h unter Rückfluss erhitzt. Es konnte jedoch keine Entstehung der Produkte **52a,b** beobachtet werden.

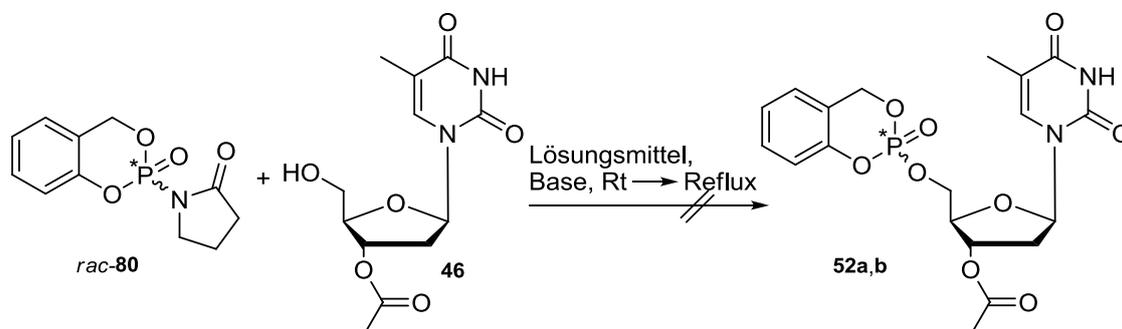


Abb. 39: Versuch zur Darstellung der *cycloSal*-Phosphat triester **52a,b**

	Base	Lösungsmittel
1	<i>tert</i> -BuMgCl	THF
2	TEA	DCM
3	NaH	THF

Tab. 7 : Eingesetzte Basen und Lösungsmittel

Da möglicherweise das Phosphoratom im *rac*-**80** nicht electrophil genug ist, um durch das Nucleosidanalogue **46** nucleophil angegriffen zu werden, wurde ein Sauerstoffatom in den Fünfring eingeführt, so dass eine mögliche zusätzliche Aktivierung des Phosphoratoms durch den elektronenziehenden Effekt des Heteroatoms erfolgen kann.

4.6.2 Synthese von (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(Oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**83**

Zur Darstellung des *rac*-**83** wurde die preiswerte und kommerziell erhältliche achirale Austrittsgruppe 2-Oxazolidinon **84** verwendet. Dieses Auxiliar sollte aufgrund seines stärkeren elektronenziehenden Effekts im Vergleich zu Pyrrolidin-2-on **40** die Elektrophilie des Phosphoratoms erhöhen und somit den nucleophilen Angriff durch das Nucleosidanalogue **46** erleichtern. Die Kupplung von 2-Oxazolidinon **84** an die *cycloSal*-Maske verlief über dem in Abb. 40 (S. 41) vorgestellten Syntheseweg. Hierfür musste ebenfalls *n*-Butyllithium als starke Base verwendet werden, um das 2-Oxazolidinon **84**

deprotonieren zu können. Auf diese Weise wurde das Produkt *rac*-**83** mit einer Ausbeute von 67% erhalten.

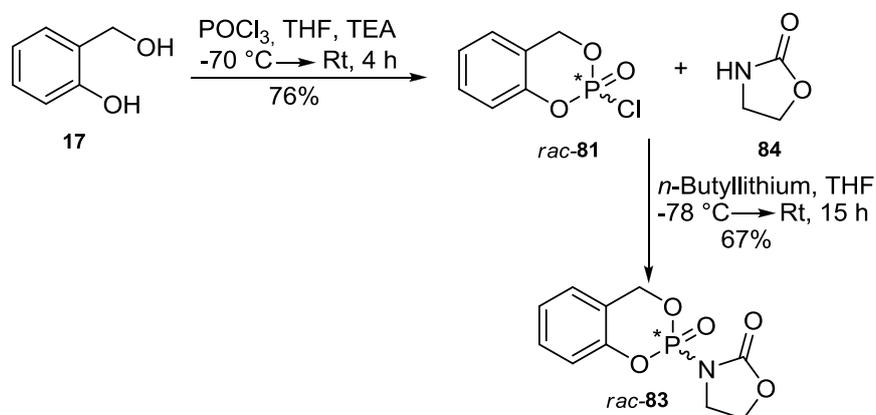


Abb. 40: Synthese der gemischten Imide *rac*-**83**

Der stärkere Elektronenzug der Austrittsgruppe **84** spiegelt sich in der chemischen Verschiebung des Phosphoratoms der gemischten Imide *rac*-**83** ($\delta = -10.45$ ppm), die verglichen mit der chemischen Verschiebung der gemischten Imide *rac*-**80** ($\delta = -9.44$ ppm) um ca. 1 ppm zum höheren Feld verschoben wird, wider (Abb. 41).

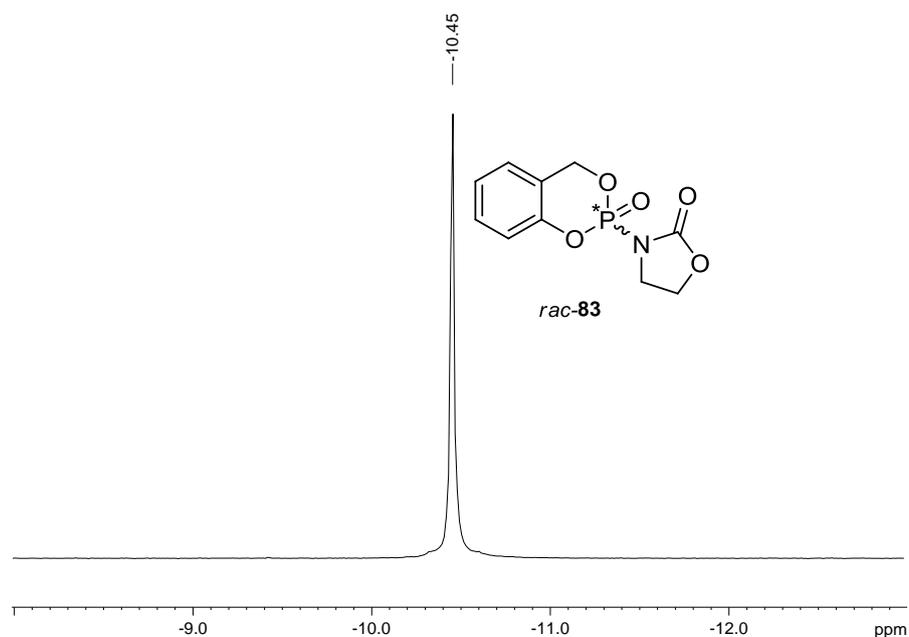


Abb. 41: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im *rac*-**83**

Die gemischten Imide *rac*-**83** wurden anschließend unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Tab. 8) mit dem Nucleosidanalogen **46** umgesetzt (Abb. 42). Zuerst wurde das Reaktionsgemisch eine Woche bei Raumtemperatur und anschließend 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie und Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Entstehung der *cycloSal*-Phosphatriester **52a,b** konnte jedoch in keinem der Fälle beobachtet werden.

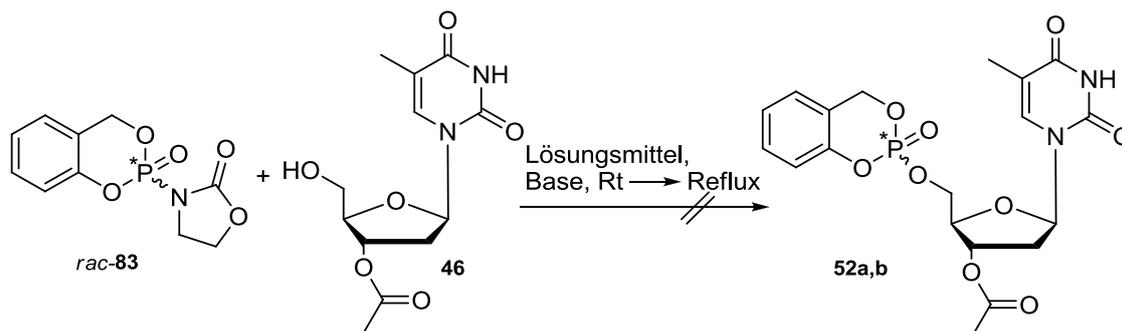


Abb. 42: Versuch zur Darstellung der *cycloSal*-Phosphatriester **52a,b**

	Base	Lösungsmittel
1	<i>tert</i> -BuMgCl	THF
2	TEA	DCM
3	NaH	THF

Tab. 8: Eingesetzte Basen und Lösungsmittel

Vermutlich war die Aktivierung durch das zusätzliche Heteroatom im Ring immer noch nicht stark genug, um eine Substitution des Auxiliars durch das Nucleosidanalogen **46** zu ermöglichen. Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, dass die Einführung eines Heteroatoms im Fünfring keinen erheblichen Einfluss auf die Reaktivität des Phosphoratoms zur Folge hat. In Folge dessen bestand der nächste Schritt in dem Austausch des Sauerstoffatoms der Carbonylgruppe durch einen stärkeren elektronenziehenden Substituenten, der die Abspaltung der Austrittsgruppe begünstigt.

4.6.3 Synthese von (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-85

In vorangegangenen Arbeiten von *Tanaka et al.*^[70] wurde das 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidin **41** bei Phosphorylierungsreaktionen von Alkoholen verwendet, wobei es als gute Abgangsgruppe fungierte (Abb. 43).

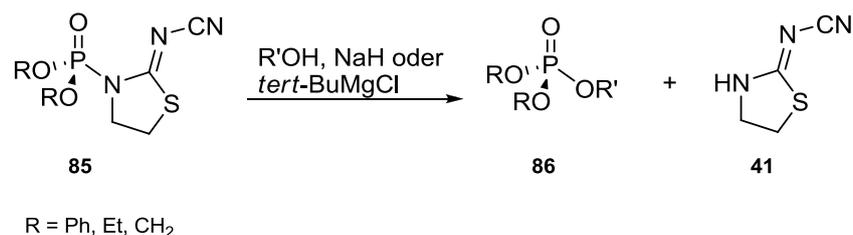


Abb. 43: Phosphorylierung von Alkoholen nach *Tanaka et al.*

Bei eigenen Vorarbeiten^[59] wurde die Austrittsgruppe **41** synthetisiert und dessen Effizienz als Abgangsgruppe bei der Synthese von 5-Chlor-*cycloSal*-Phosphatriestern **53a,b** getestet. Es konnte jedoch unter den verwendeten Reaktionsbedingungen keine Entstehung des Produktes **53a,b** beobachtet werden (vgl. Kap. 2.10, S. 22). Dennoch wurde auf die Verbindung **41** zurückgegriffen und weitere Versuche zu seiner Abspaltung durchgeführt.

Das Thiazolidin **41** war nicht kommerziell erhältlich, konnte aber analog zu *Maienfisch et al.*^[71] in einer einstufigen Reaktion synthetisiert werden. Dazu wurde Dimethylcyanothio-carboimidat **54** in Methanol gelöst und mit 2-Aminoethanthiolhydrochlorid **55**, in Natronlauge gelöst, versetzt (Abb. 44). Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 85% erhalten.

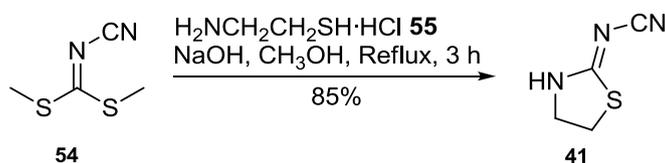


Abb. 44: Synthese von 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidin **41**

Die Verbindung **41** konnte aus Dichlormethan/Methanol in Form von farblosen triklinischen Kristallen kristallisiert werden. In Abb. 45 ist die Kristallstruktur dargestellt, wobei die Briefumschlagkonformation des Fünfrings zu erkennen ist.

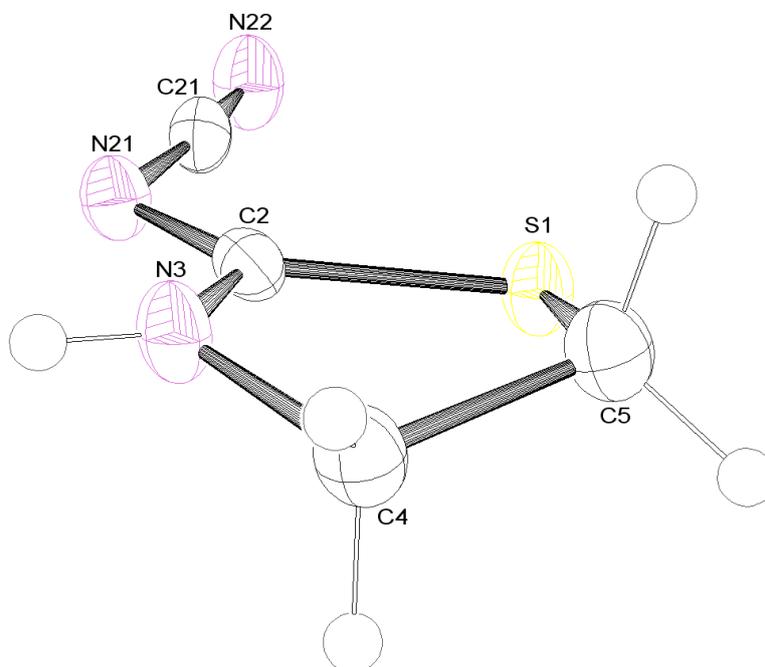


Abb. 45: Einkristallstruktur von **41**

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 9 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
S1	C2	175.35(18)	C2	S1	C5	91.35(8)
S1	C5	181.85(19)	C2	N21	C21	117.81(16)
N21	C2	132.0(2)	C2	N3	C4	116.86(17)
N21	C21	132.7(2)	N21	C2	N3	122.13(17)
N3	C2	132.7(2)	N21	C2	S1	125.91(13)
N22	C21	115.8(2)	N3	C2	S1	111.96(14)
C5	C4	152.9(3)	N22	C21	N21	173.4(2)
N3	C4	145.5(2)	C4	C5	S1	105.39(13)

Tab. 9: Bindungslängen (pm) und Winkel (°) von **41**

Der nächste Syntheseschritt bestand darin, das Thiazolidin **41** an das Chloridat *rac*-**81** zu kuppeln. Hierzu wurde das Thiazolidin **41** zusammen mit Triethylamin in abs. Dichlormethan

gelöst und mit dem in abs. Dichlormethan gelösten Chloridat *rac*-**81** versetzt. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt *rac*-**85** mit einer Ausbeute von 57% erhalten (Abb. 46).

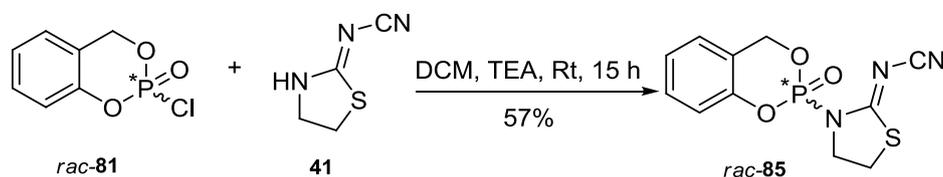


Abb. 46: Synthese von (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyaniminothiazolidin-3-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85**

Im *rac*-**85** bewirkt das Thiazolidin **41**, im Vergleich zu Pyrrolidin-2-on **40** im *rac*-**80** und 2-Oxazolidinon **84** im *rac*-**83**, einen stärkeren elektronenziehenden Effekt auf das Phosphoratom, was sich in der chemischen Verschiebung des Phosphorsignals zum höheren Feld (-13.94 ppm) widerspiegelt (Abb. 47).

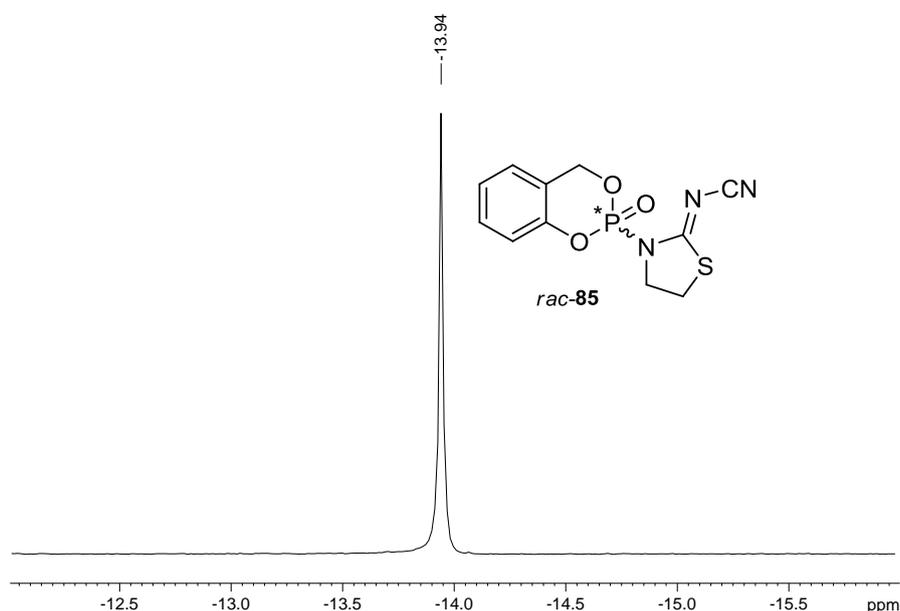


Abb. 47: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im *rac*-**85**

Um die Abspaltungsfähigkeit des Thiazolidins **41** zu überprüfen, wurde *rac*-**85** mit dem Nucleosidanalogen **46** umgesetzt (Abb. 48, S. 46). Die Umsetzung erfolgte analog den in Tab. 7 (S. 40) beschriebenen Reaktionsbedingungen. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur konnte

die Entstehung des Produktes **52a,b** im Fall von *tert*-BuMgCl/THF und NaH/THF nur in Spuren beobachtet werden. Aus diesem Grund wurden die beiden Ansätze unter Rückfluss erhitzt, was zu einer Zersetzung von *rac*-**85** führte. Der Versuch wurde wiederholt, aber in diesem Fall wurde das Reaktionsgemisch insgesamt fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Laut Dünnschichtchromatographie entstand eine sehr kleine Menge der Triester **52a,b** schon nach zwei Tagen. Das Produkt **52a,b** hat sich jedoch nach weiterem Rühren bei Raumtemperatur unter den oben erwähnten Reaktionsbedingungen zersetzt. Bei Verwendung von TEA/DCM wurde unerklärlicherweise nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur die Entstehung nicht nur des Produktes **52a,b**, sondern auch von unzähligen phosphorhaltigen Nebenprodukten beobachtet (Abb. 49). Die gewünschten Produkte **52a,b** konnten nicht isoliert werden, stattdessen wurde ein untrennbares Produktgemisch erhalten, das nicht näher charakterisiert wurde.

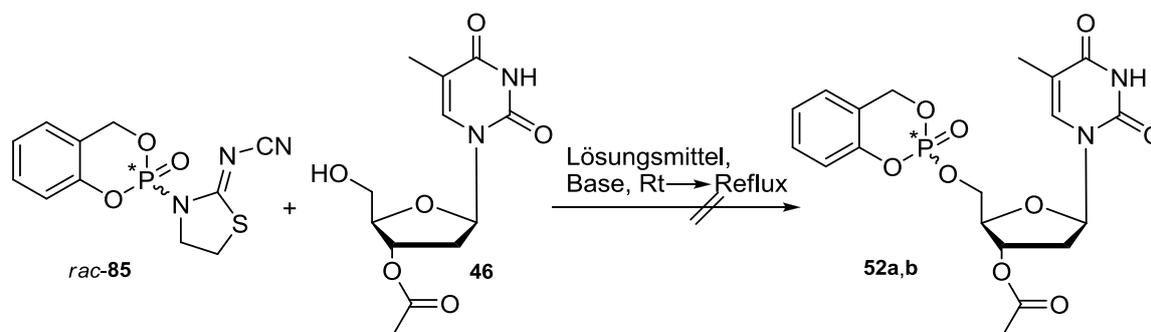


Abb. 48: Versuch zur Darstellung der *cycloSal*-Phosphatetriester **52a,b**

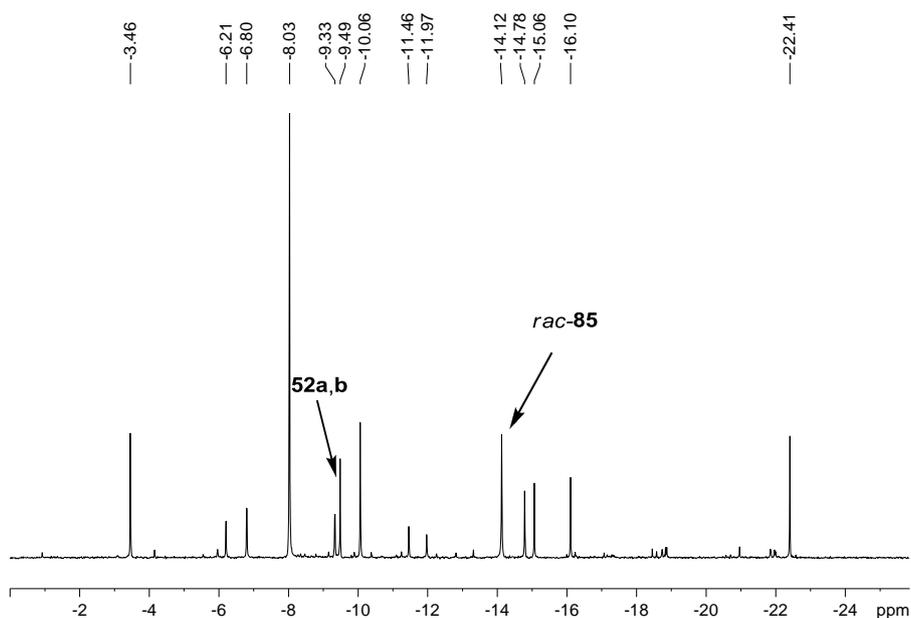


Abb. 49: Zersetzung von *rac*-**85** unter Verwendung von TEA/DCM

4.6.4 Verwendung von Lewis-Säuren in der organischen Synthese

Die Erforschung neuer Lewis-Säuren zielt auf die Entwicklung sowohl von vielfältigeren, selektiveren als auch reaktiveren Katalysatoren ab (Abb. 50). Diese einzelnen Gebiete beeinflussen und fördern sich synergistisch. Obwohl dieser Bereich in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt wurde, ist das Potenzial von Lewis-Säuren als essentielle Hilfsmittel für synthetische Umsetzungen noch nicht vollständig realisiert.

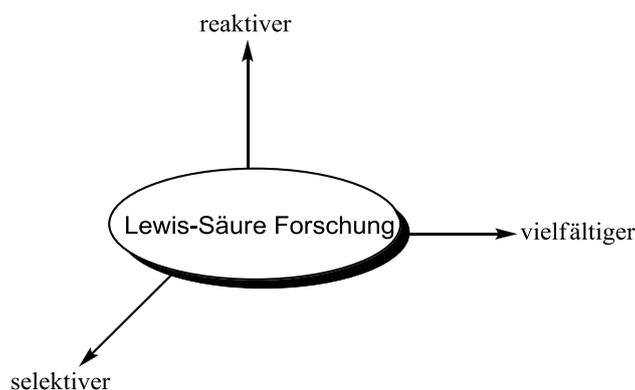
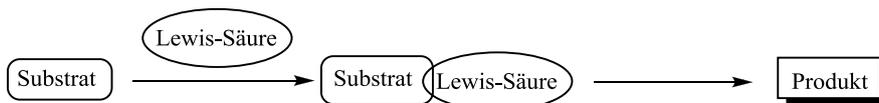
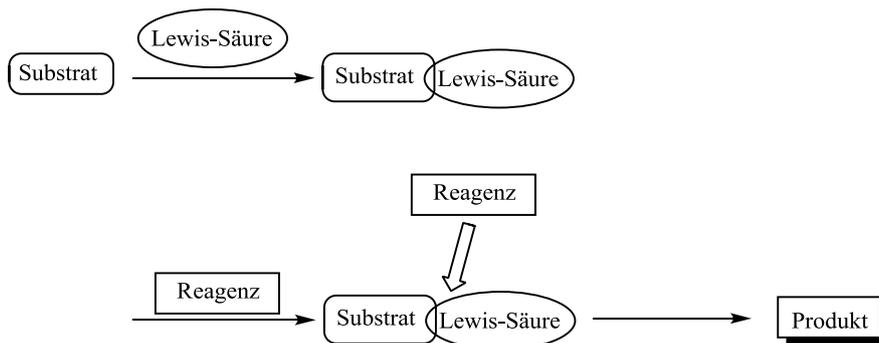


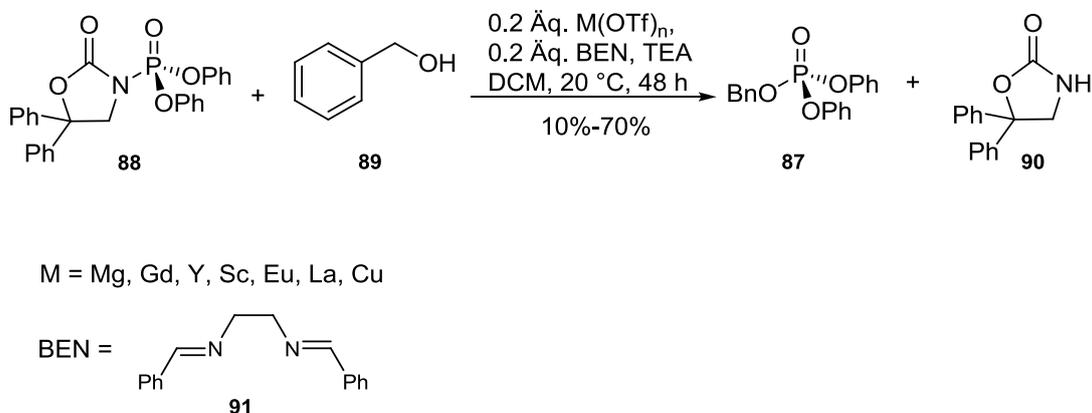
Abb. 50: Entwicklung von Lewis-Säure-Reagenzien

Lewis-Säure vermittelte Reaktionen können in zwei Gruppen klassifiziert werden (Abb. 51, S. 48). Bei der ersten Variante bildet der Komplex zwischen Substrat und Lewis-Säure-Reagenz das Produkt. Die durch Lewis-Säure-Katalysatoren begünstigten Claisen-Umlagerungen sind ein typisches Beispiel. Einige dieser Komplexe sind allerdings ausreichend stabil, um mit einer großen Auswahl von externen Reagenzien zu reagieren (Variante 2). Beispielhaft sei die Diels-Alder-Reaktion zwischen Lewis-Säure aktivierten ungesättigten Carbonyl-verbindungen und Dienen erwähnt.^[72]

Variante 1

Variante 2

Abb. 51: Lewis-Säure vermittelte Reaktionen

4.6.4.1 Phosphorylierung von Alkoholen unter Lewis-Säure-Katalyse

Jones *et al.*^[73, 74, 75] berichteten von einer acyclischen Phosphatriestersynthese **87**, bei der repräsentative primäre, sekundäre, tertiäre, phenolische und allylische Alkohole unter Lewis-Säure-Katalyse phosphoryliert werden. Als Phosphorylierungsreagenzien wurden *N*-Phosphoryl-oxazolidinone **88** verwendet. In Abb. 52 ist die entsprechende Reaktion am Beispiel der Phosphorylierung von Benzylalkohol gezeigt.


Abb. 52: Phosphotriester-Synthese **87** unter Lewis-Säure-Katalyse

Jones *et al.* konnten auch zeigen, dass die Phosphorylierung von ungeschützten Nucleosiden, wie Adenosin und Guanosin, mit sowohl guter Chemoselektivität als auch guter Regioselektivität bei Verwendung von Kupfer(II)-Triflat als Katalysator abläuft. Er fand auch, dass die Anwesenheit eines Liganden bei den Phosphorylierungsreaktionen notwendig ist. In den Fällen, in denen nur die Lewis-Säuren ohne Ligand verwendet wurden, konnte die Entstehung der entsprechenden Produkte nicht beobachtet werden.^[73] Kupfer(II)-Triflat als Katalysator im Zusammenspiel mit BEN als Ligand hat sich bei diesen Phosphorylierungsreaktionen bewährt.

Um dieses Konzept auf die im Abb. 48 (S. 46) vorgestellte Synthese übertragen zu können, musste zuerst *N,N'*-Ethylenbis(benzaldehyd) **91** als Ligand synthetisiert werden. Dieser wurde gemäß den Arbeiten von Kise *et al.*^[76] aus Benzaldehyd **92** und Ethylendiamin **93** synthetisiert (Abb. 53). Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden.

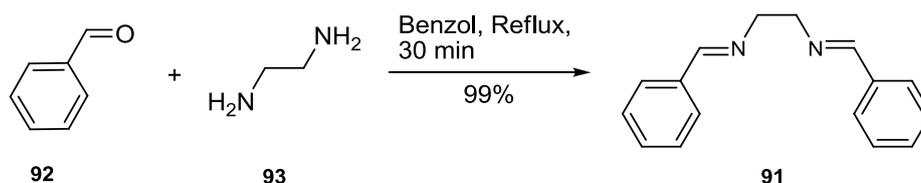


Abb. 53: Synthese des Liganden BEN **91**

Der nächste Syntheseschritt bestand darin, *rac*-**85** erneut mit dem Nucleosidanalogen **46** unter den von Jones vorgestellten Reaktionsbedingungen umzusetzen (Abb. 54).

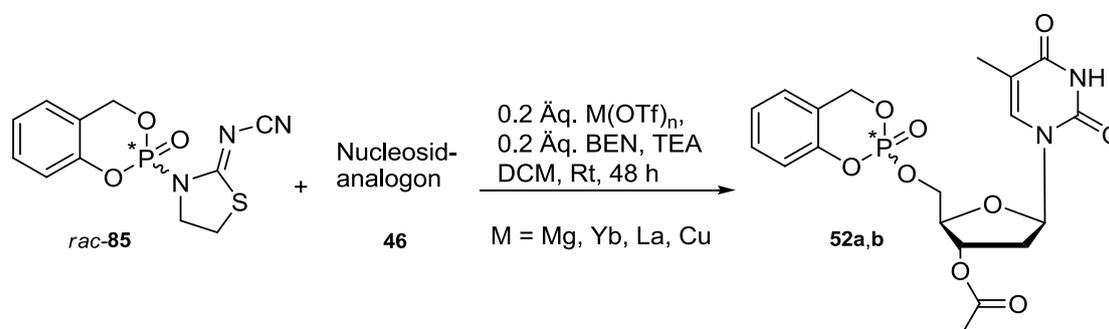


Abb. 54: *cyclo*Sal-Phosphatriester-Synthese **52a,b** unter Lewis-S\u00e4ure-Katalyse

Es wurden vier verschiedene Metall-Triflate (Mg, Yb, La, Cu) als Katalysatoren verwendet. Dabei wurde das Nucleosidanalogue **46** zusammen mit Triethylamin in Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung aus *rac*-**85**, BEN und dem jeweiligen Metall-Triflat in Dichlormethan versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. In allen Fällen konnte die Entstehung des gewünschten Produktes **52a,b** sowohl dünnschichtchromatographisch als auch mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie ($\delta = -9.05$ ppm und $\delta = -9.20$ ppm) beobachtet werden. Während die Entstehung von nichtphosphorhaltigen Nebenprodukten in allen Fällen beobachtet wurde, war die Entstehung von vielen phosphorhaltigen Nebenprodukten bei Verwendung von Magnesium(II)-, Ytterbium(III)- und Lanthan(III)-Triflat zu beobachten (Abb. 55 - Abb. 57, S. 50 - S. 51). Die entsprechenden ^{31}P -NMR-Spektren sehen interessanterweise ähnlich. In keinem der Fälle wurde eine nähere Charakterisierung der entstandenen Nebenprodukte durchgeführt.

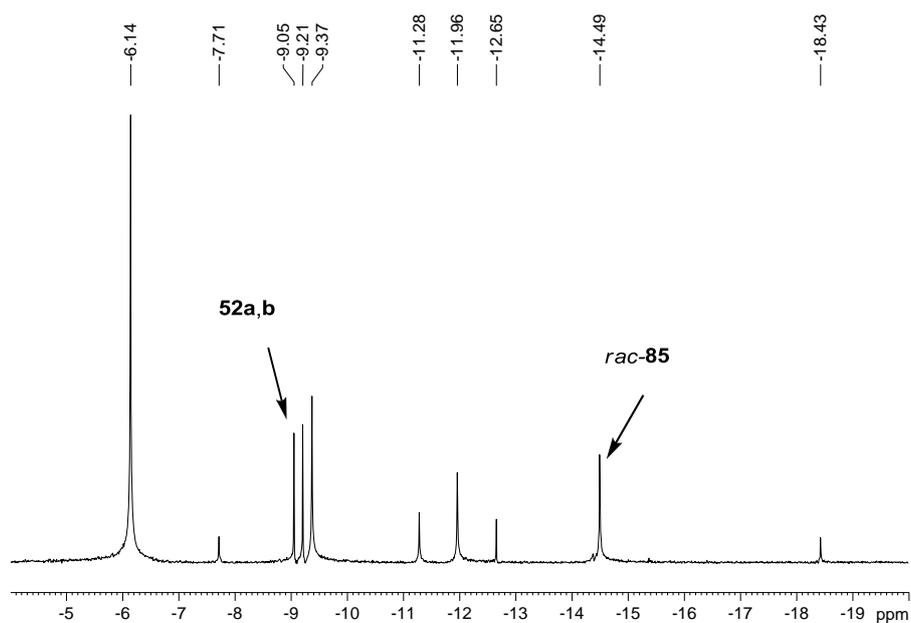


Abb. 55: ^{31}P -NMR des Rohgemisches bei Verwendung von Magnesium(II)-Triflat als Lewis-Säure

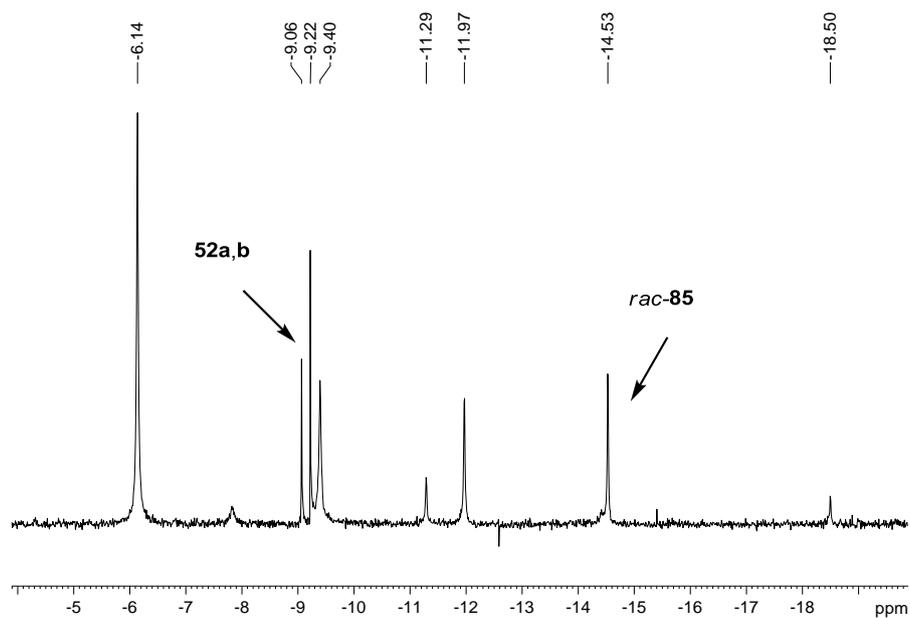


Abb. 56: ^{31}P -NMR des Rohgemisches bei Verwendung von Ytterbium(III)-Triflat als Lewis-Säure

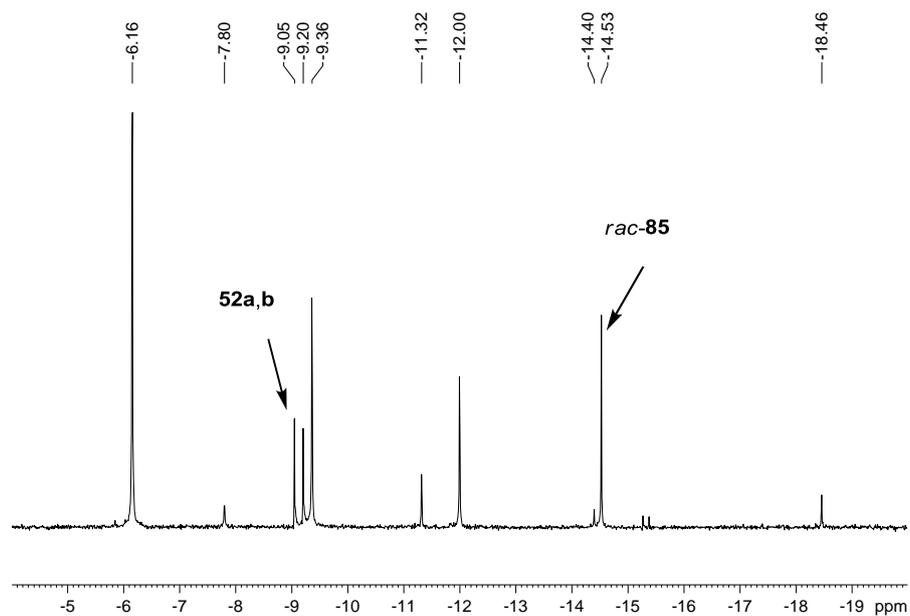


Abb. 57: ^{31}P -NMR des Rohgemisches bei Verwendung von Lanthan(III)-Triflat als Lewis-Säure

Bei Verwendung von Kupfer(II)-Triflat als Lewis-Säure waren auf dem ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches nur die Signale der entsprechenden *cycloSal*-Phosphatriester **52a,b** zu sehen (Abb. 58, S. 52). Aus diesem Grund wurde nur dieser Ansatz aufgearbeitet. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 43% erhalten werden (Abb. 59, S. 52).

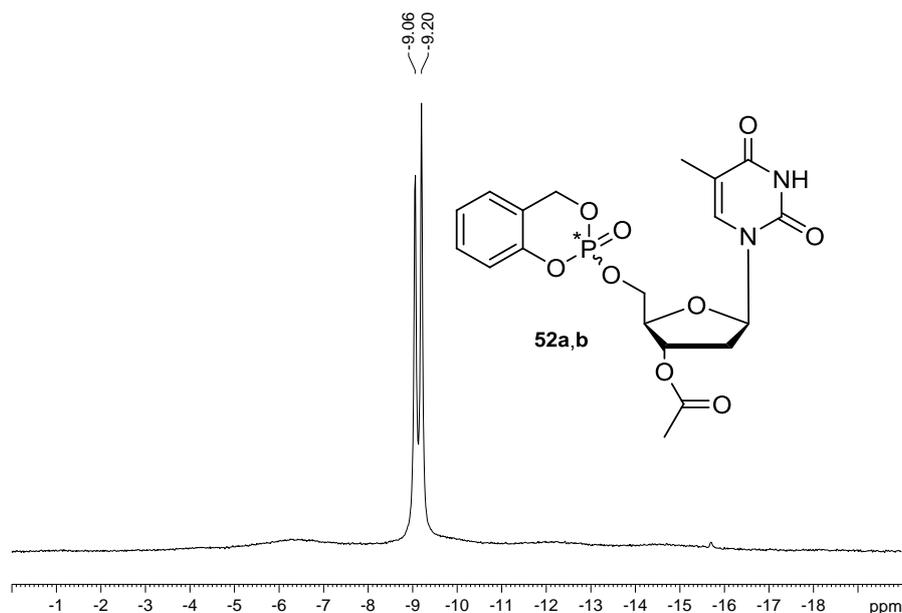


Abb. 58: ^{31}P -NMR des Rohgemisches bei Verwendung von Kupfer(II)-Triflat als Lewis-Säure



Abb. 59: *cycloSal*-Phosphatriester-Synthese **52a,b** unter Kupfer(II)-Triflat-Katalyse

Im Einklang mit den von Jones^[73] durchgeführten ähnlichen Phosphorylierungsreaktionen katalysierte das Kupfer(II)-Triflat unter all den verwendeten Metall-Triflaten die in Abb. 59 vorgestellte Reaktion am Besten.

4.6.4.2 Möglicher Aktivierungsmechanismus durch den Kupfer(II)-Triflat/BEN-Komplex

Der genaue Aktivierungsmechanismus dieser Reaktion ist nicht bekannt. Es lässt sich jedoch vermuten, dass der Lewis-Säure/BEN-Komplex sowohl an das Sauerstoffatom der P=O-Bindung als auch an das Heteroatom der Austrittsgruppe koordiniert. Dadurch wird die P=O-Bindung aktiviert, so dass ein nucleophiler Angriff des Nucleosidanalogons **46** auf das

electrophile Phosphoratom erleichtert wird. Das Thiazolidin **41** fungiert in diesem Fall als Abgangsgruppe (Abb. 60).^[73, 77]

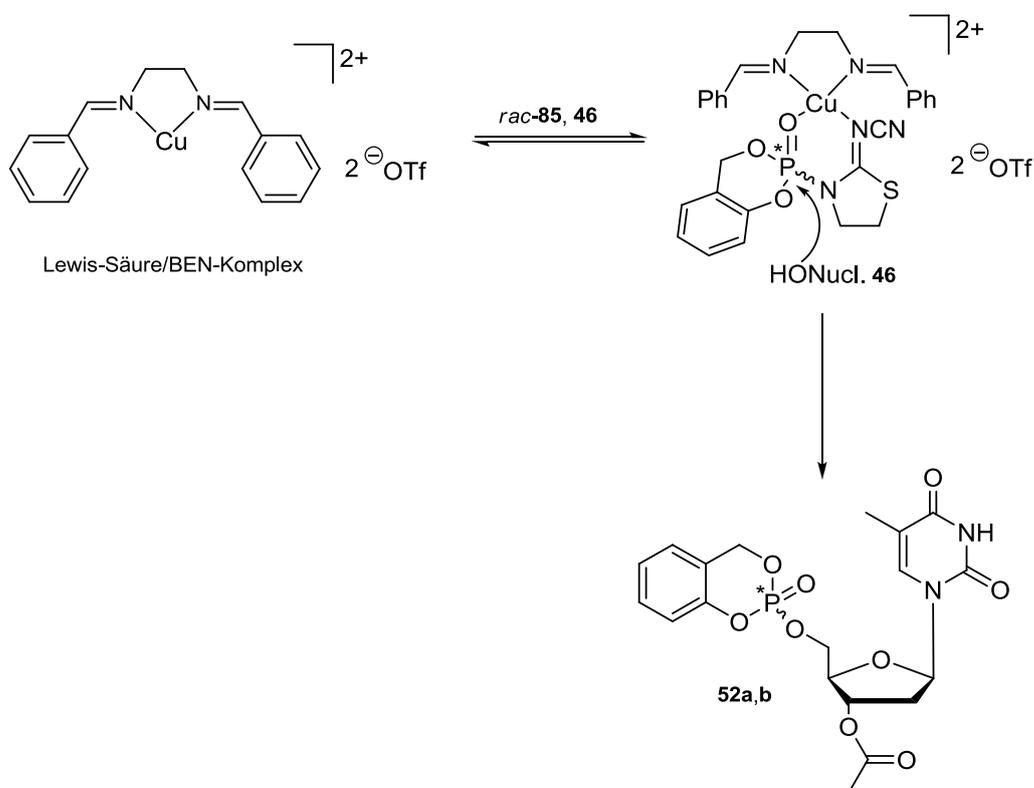


Abb. 60: Potentieller Aktivierungsmechanismus durch den Kupfer(II)-Triflat/BEN-Komplex

Der Kupfer(II)-Triflat/BEN-Komplex wurde ebenfalls als möglicher Aktivator für die Reaktion zwischen dem *rac*-**80** bzw. *rac*-**83** mit dem Nucleosidanalogon **46** eingesetzt (Abb. 61, S. 54). Die Reaktionsgemische wurden zuerst vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da es in beiden Fällen sowohl dünnschichtchromatographisch als auch auf dem ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches nur wenig Produkt zu sehen war, wurden die Reaktionsgemische 20 h unter Rückfluss erhitzt. Es konnte jedoch unerklärlicherweise keine weitere Bildung des Produktes **52a,b** beobachtet werden, obwohl die Edukte *rac*-**80** bzw. *rac*-**83** noch vorhanden waren (Abb. 62, S. 54 und Abb. 63, S. 55). Eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 1.0 Äq. führte zu keiner weiteren Bildung des Produktes **52a,b**. Aufgrund der geringen Menge an entstandenem Produkt **52a,b** wurde auf eine Reinigung verzichtet.

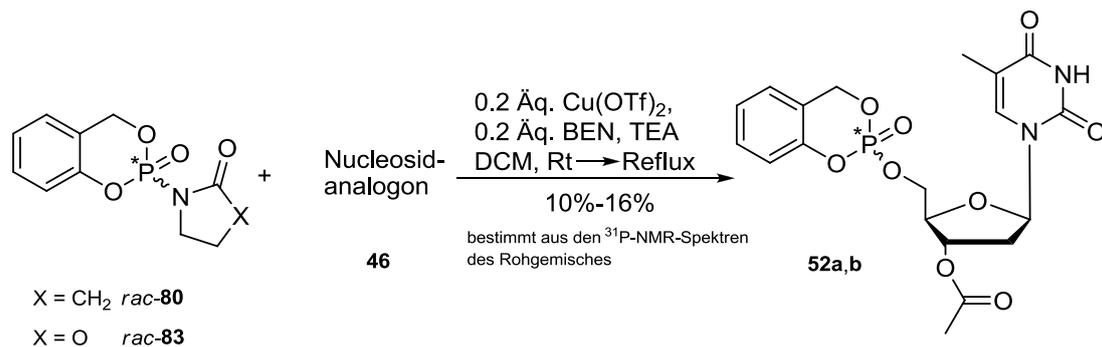


Abb. 61: Umsetzung der *rac*-80 und *rac*-83 unter Jones Bedingungen

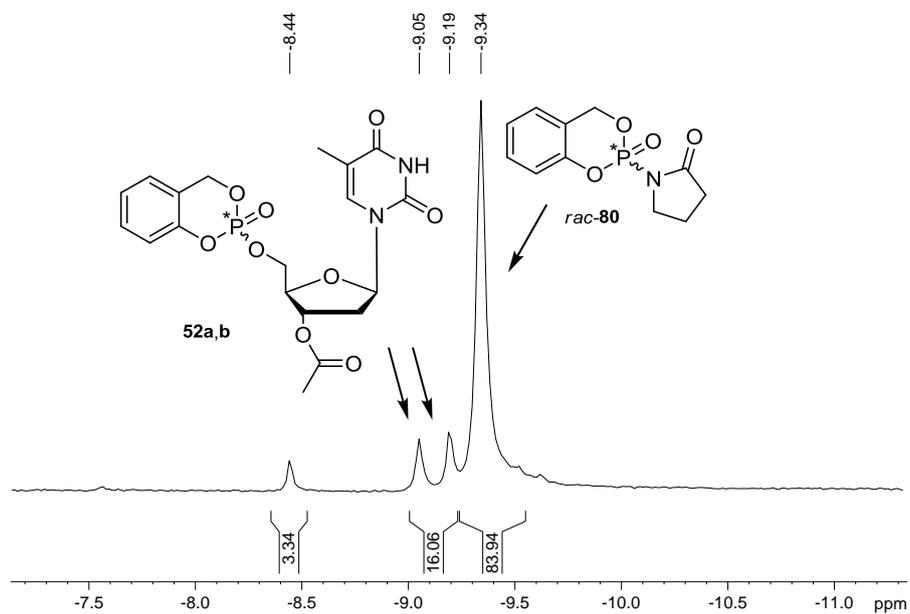


Abb. 62: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches von 52a,b mit *rac*-80 als Edukt

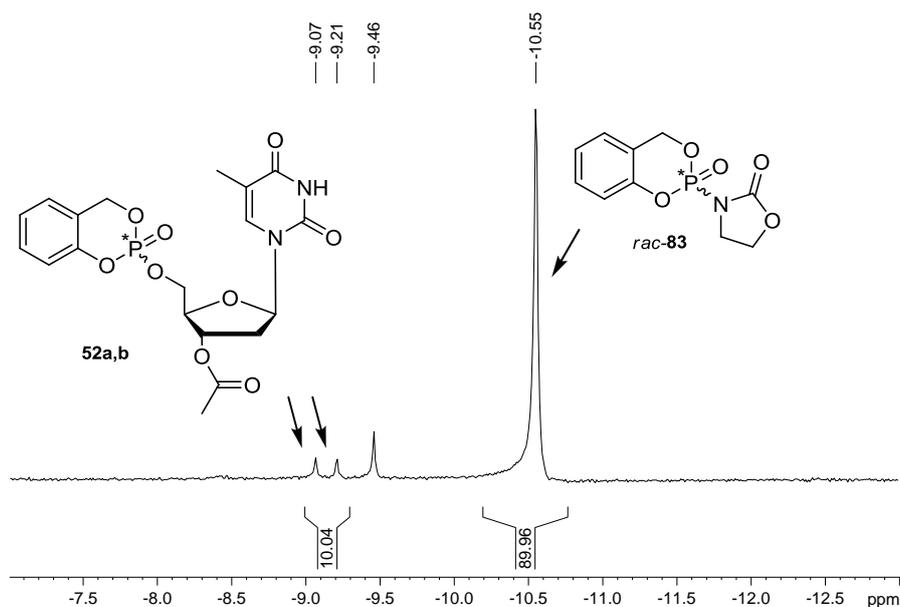


Abb. 63: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches von **52a,b** mit *rac*-**83** als Edukt

Aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches ist deutlich zu erkennen, dass sich im Gegensatz zu *rac*-**85** die gemischten Imide *rac*-**80** und *rac*-**83** trotz des langen Erhitzens nicht zersetzen. Die große Stabilität der *rac*-**80** und *rac*-**83** beruht möglicherweise auf der niedrigen Abspaltungstendenz der Austrittsgruppen **40** und **84**.

Bevor die Synthesen der chiralen Austrittsgruppen sowie der nachfolgenden Diastereomergemische erläutert und diskutiert werden, wird an dieser Stelle die Synthese von Phosphorverbindungen aus den entsprechenden Thioanaloga durch einen Schwefel-Sauerstoff-Austausch sowie der Versuch, diese Phosphorverbindungen als potentieller Vorläufer für die stereoselektive Synthese von *cycloSal*-Phosphatriestern einzusetzen, beschrieben.

4.6.5 Umwandlung von Thiophosphorverbindungen in Phosphorverbindungen als möglicher Bypass zur Darstellung isomerenreiner *cycloSal*-phosphatriester

Im Kapitel 2.11 (S. 25) wurde die Synthese von *cycloSal*-Diestern nach Thomann^[55] über die Phosphorylmethode vorgestellt. Es ist jedoch anzumerken, dass die Kupplung des Dichlor-Intermediats (*S_C*)-**60** an den Salicylalkohol **17** den limitierenden Faktor aufgrund der nicht immer stattfindenden Cyclisierung darstellt (Ausbeuten von 0%-43%). Im Gegensatz dazu konnte in eigenen Vorarbeiten^[59] die erfolgreiche Kupplung von Dichlor-Intermediaten über

die Thiophosphorylmethode an den Salicylalkohol **17** gezeigt werden (vgl. Kap. 2.10, S. 22). Durch Kombination der beiden Strategien (Abb. 64) wurde versucht, aus den Thiophosphorverbindungen (Schritt c) durch einen Schwefel-Sauerstoff-Austausch die entsprechenden Phosphorverbindungen darzustellen, die anschließend mit dem Nucleosidanalogen **46** umgesetzt werden sollten.

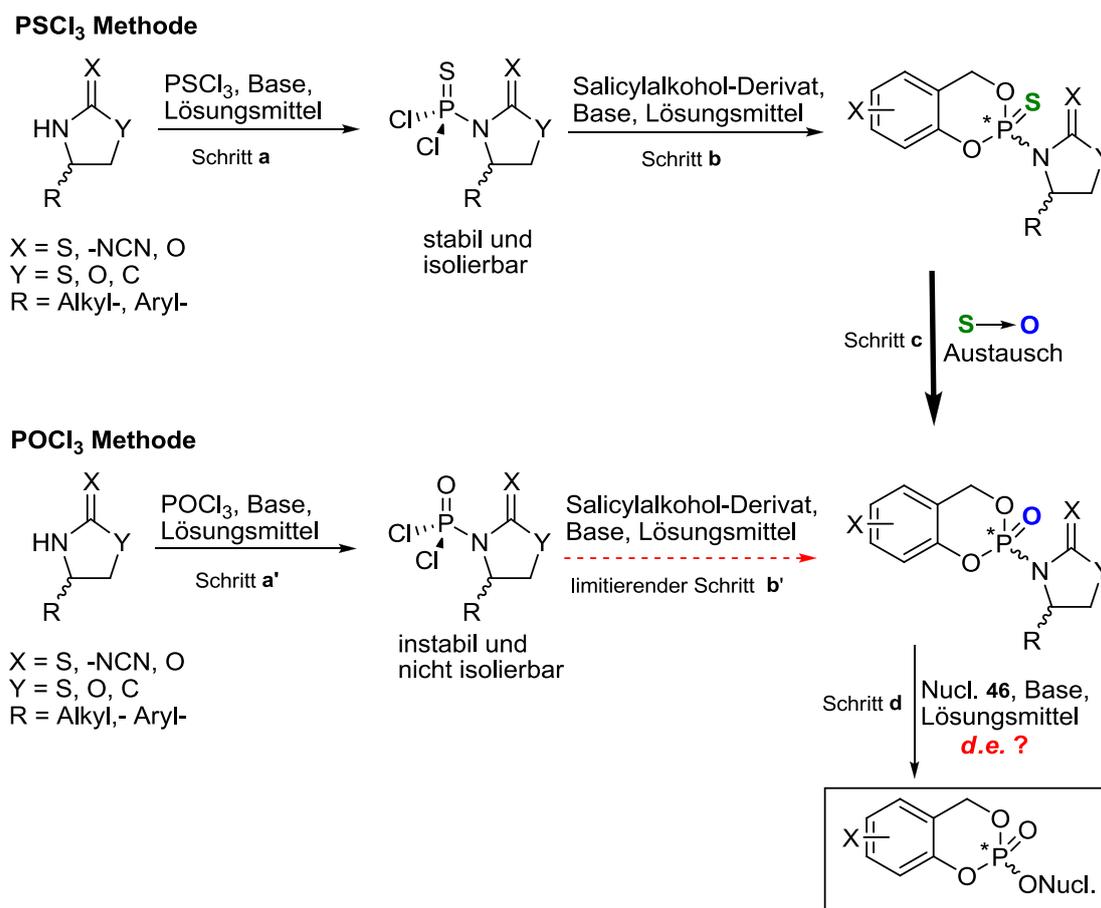


Abb. 64: Allgemeines Syntheschema zur möglichen Darstellung von Phosphorverbindungen aus den entsprechenden Thionaloga sowie ihr anschließender Umsatz mit einem Nucleosidanalogen

Um das passende Oxidationsmittel für den Schwefel-Sauerstoff-Austausch (Abb. 64, Schritt c) zu finden, wurden zuerst Experimente mit einer schnell synthetisierbaren und strukturähnlichen Thiophosphorverbindung durchgeführt. Der einfachste Vertreter dieser Klasse stellte 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid *rac*-**16** dar, das zur Darstellung vom Pestizid Salithion[®] verwendet wird (vgl. Kap. 2.6, S. 15). Dies kann nach *Wu et al.*^[53] aus einfach erhältlichen Reagenzien synthetisiert werden, wobei die Ausbeute jedoch sehr gering ausfällt (17%).

Thomann^[55] führte außerdem eine große Anzahl von Versuchen durch, um die Ausbeute dieser Cyclisierung zu optimieren. Es konnte jedoch in keinem Fall eine Verbesserung beobachtet werden.

Die Darstellung von *rac*-**16** erfolgte in dieser Arbeit allerdings unter den für die Synthese des entsprechenden Sauerstoffanalogons verwendeten Reaktionsbedingungen. Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt *rac*-**16** mit einer Ausbeute von 46% erhalten werden (Abb. 65).

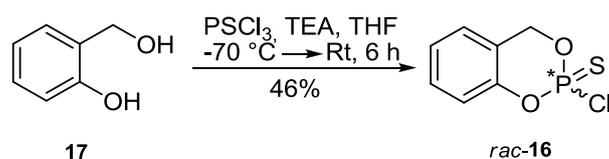


Abb. 65: Synthese des Thiochloridats *rac*-**16**

Anschließend wurde *rac*-**16** mit verschiedenen Oxidationsmitteln umgesetzt, um einen Schwefel-Sauerstoff-Austausch zu bewirken.

Lu *et al.*^[78] zeigten die erfolgreiche oxidative Entschwefelung des Phosphoramidothioats **94** mittels Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP) (Abb. 66).



Abb. 66: Schwefel-Sauerstoff-Austausch mittels MMPP

Analog wurde das MMPP als Oxidationsmittel für die Umsetzung von *rac*-**16** zu dem Sauerstoffanalogon *rac*-**81** verwendet. Hierfür wurde das Thiochloridat *rac*-**16** in Dichlormethan gelöst, mit MMPP versetzt und 6 h unter Rückfluss erhitzt (Abb. 67).

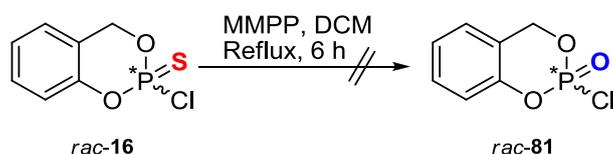


Abb. 67: Versuch zur Darstellung des Chloridats *rac*-**81**

Laut ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches fand jedoch kein Schwefel-Sauerstoff-Austausch statt. Das Edukt *rac*-**16** war trotz langen Erhitzens sehr stabil und führte weder zur Bildung des Produktes *rac*-**81** noch zur Bildung von Nebenprodukten (Abb. 68).

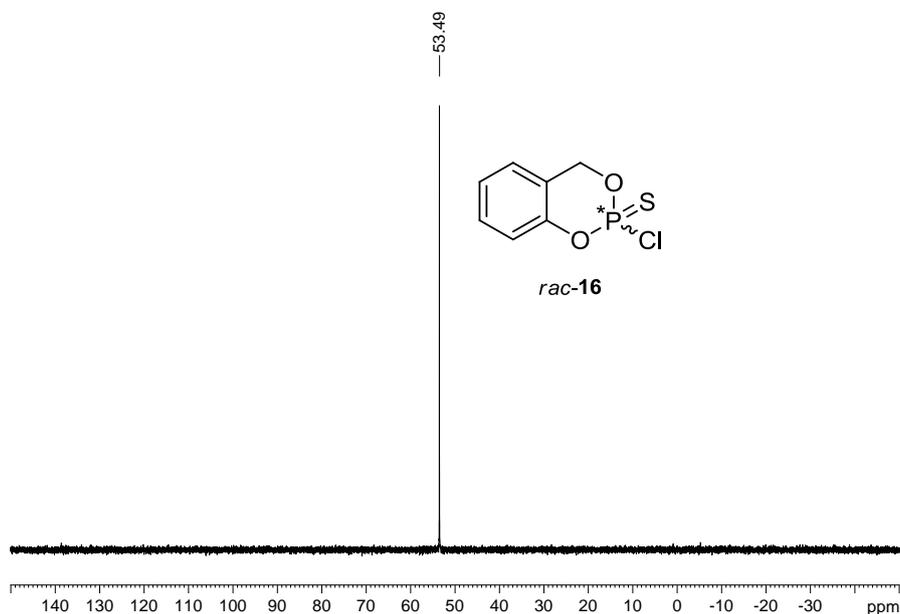


Abb. 68: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches der Umsetzung von *rac*-**16** mit MMPP nach 6 h Refluxieren

Guga et al.^[79] setzten Selenioxid in Acetonitril zur oxidativen Entschwefelung von Oxathiaphosholanen des Typs **96** zu den entsprechenden Sauerstoffanaloga **97** ein (Abb. 69).

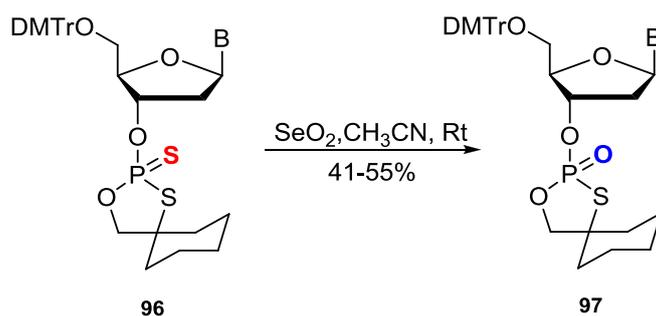


Abb. 69: Schwefel-Sauerstoff-Austausch mittels SeO_2

Analog wurde das Thiochloridat *rac-16* mit Selendioxid in Acetonitril umgesetzt (Abb. 70).

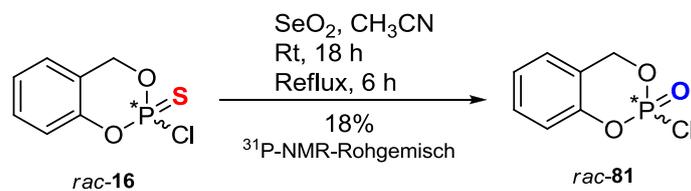


Abb. 70: Darstellung des Chloridats *rac-81* mittels SeO_2

Zuerst wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Im $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum des Rohgemisches hat sich das Edukt *rac-16* um nur 7% umgesetzt, wobei hauptsächlich ein Nebenprodukt bei $\delta = -8.5$ ppm entstanden ist, das nicht näher charakterisiert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann 3 h unter Rückfluss erhitzt. Es entstand jedoch gemäß $^{31}\text{P-NMR}$ des Rohgemisches nicht nur das Produkt *rac-81* ($\delta = -6.22$ ppm, 18%), sondern auch mehrere Nebenprodukte bei $\delta = 1.58$ ppm (2%), bei $\delta = -23.8$ ppm (12%) und insbesondere bei $\delta = -8.5$ ppm (66%) (Abb. 71). Aufgrund der großen Anzahl an Nebenprodukten und der kleinen Menge an Produkt *rac-81* wurde auf eine Reinigung verzichtet.

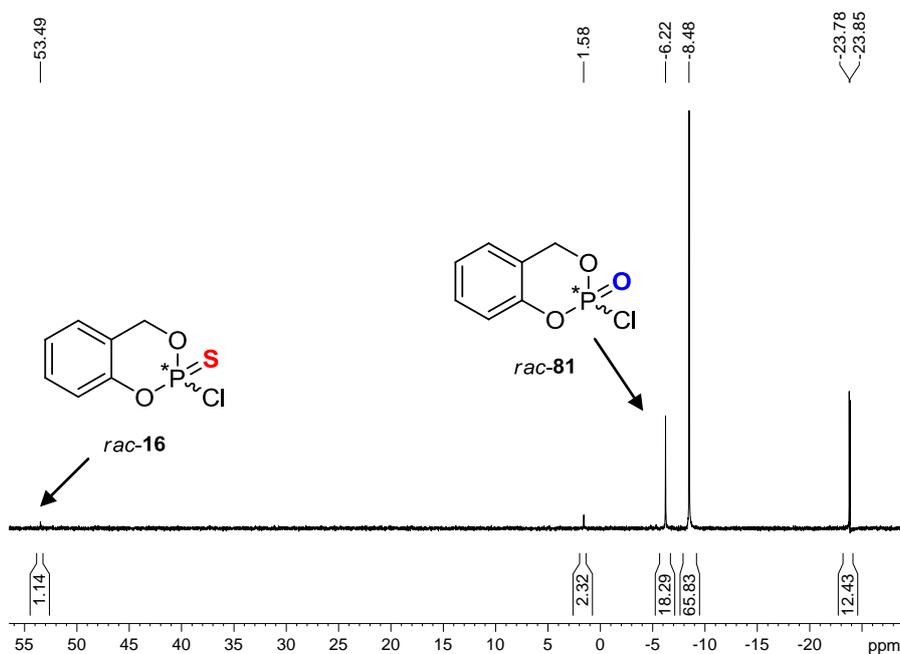


Abb. 71: $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum des Rohgemisches der Umsetzung von *rac-16* mit SeO_2 nach 3 h Refluxieren

Eine Alternative war die Verwendung von Chloral als Oxidationsmittel. Chloral wurde von *Okruszek und Stec*^[80] unter anderem für die Überführung von cyclischen Phosphorthioaten des Typs **98** in die entsprechenden Phosphaten **99** eingesetzt (Abb. 72). Sie fanden außerdem heraus, dass dieses Reagenz chirale Phosphorverbindungen in die entsprechenden Oxo-Derivate unter Retention der Konfiguration am Phosphoratom umwandelt.

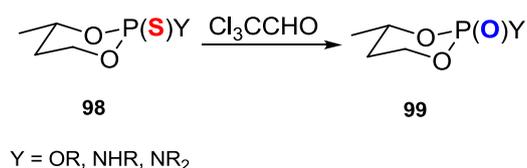


Abb. 72: Schwefel-Sauerstoff-Austausch mittels Chloral

Chloral wurde für den Schwefel-Sauerstoff-Austausch sowohl als Reagenz wie auch als Lösungsmittel verwendet. Hierfür wurde das Thiochloridat *rac*-**16** in Chloral gelöst und zuerst 15 h bei Raumtemperatur gerührt (Abb. 73). Da das Produkt *rac*-**81** nicht entstanden ist, wurde das Reaktionsgemisch 21 h unter Rückfluss erhitzt. Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist das gewünschte Produkt *rac*-**81** ($\delta = -4.67$ ppm) neben kleineren Mengen von Nebenprodukten entstanden (Abb. 74). Nach chromatographischer Reinigung konnte das Produkt *rac*-**81** mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden.

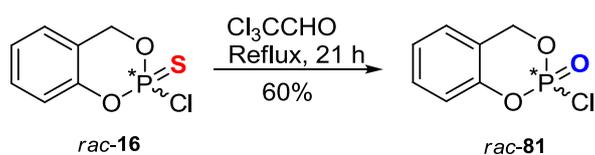


Abb. 73: Darstellung des Chloridates *rac*-**81** mittels Chloral

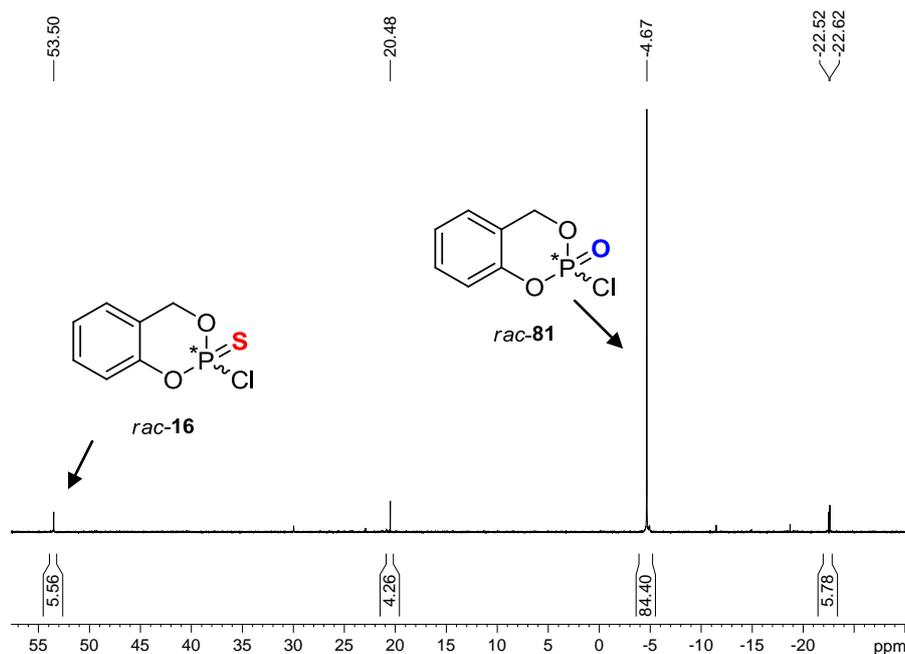


Abb. 74: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches der Umsetzung von *rac*-**16** mit Chloral nach 21 h Refluxieren

Als nächstes sollte die Übertragung dieses Konzepts auf die Schwefelanaloga der Verbindungen **61a,b** und *rac*-**85** stattfinden. Aufgrund der thermischen Instabilität der Phosphorverbindungen **61a,b** und *rac*-**85** war es jedoch nicht möglich, sie auf diese Weise darzustellen. Stattdessen sollte eine andere Austrittsgruppe verwendet werden, das nach der Kupplung mit dem Salicylalkohol **17** über die Phosphoryl-Methode (vgl. Abb. 64, S. 56) thermisch stabilere Phosphorverbindungen liefert. Diese sollten aus den entsprechenden Thioanaloga durch oxidative Entschwefelung mittels Chloral dargestellt werden.

Zur Darstellung der Thiophosphorverbindungen (R_P,S_C)-**77a** und (S_P,S_C)-**77b** sollte das in Abb. 75 dargelegte, etablierte Syntheschema Anwendung finden. Als chirales Auxiliar wurde das (*S*)-4-*iso*-Propyl-oxazolidin-2-on (S_C)-**75** verwendet. Es ist zwar kommerziell erhältlich, wurde aber in dieser Arbeit aus (*S*)-Valinol (S_C)-**59** und Diethylcarbonat nach Evans^[81] mit einer Ausbeute von 68% dargestellt. (*S*)-Valinol (S_C)-**59** wurde nach der Methode von Giannis und Sandhoff^[82] durch Reduktion von (*S*)-Valin **56** mittels Lithiumborhydrid in einer Ausbeute von 90% synthetisiert. Das chirale Auxiliar (S_C)-**75** wurde dann mit *n*-Butyllithium in THF deprotoniert und mit Thiophosphorylchlorid zum Dichlor-Intermediat (S_C)-**76** umgesetzt, das im Gegensatz zu dem Sauerstoffanalogon stabil ist und konnte problemlos chromatographisch gereinigt werden. Die Ausbeute betrug 78%. Die anschließende Kupplung von (S_C)-**76** mit dem Salicylalkohol **17** lieferte die

entsprechenden Thiophosphorverbindungen (R_P,S_C)-77a und (S_P,S_C)-77b mit einer Ausbeute von 72% und einem Diastereomerenüberschuss von 94% *d.e.*

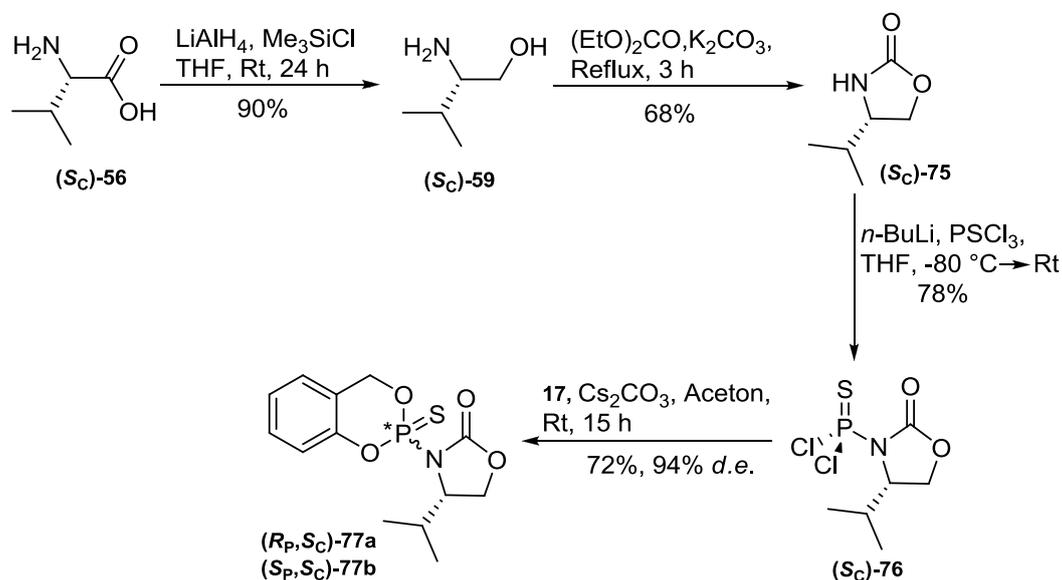


Abb. 75: Darstellung der Thiophosphorverbindungen (R_P,S_C)-77a und (S_P,S_C)-77b

Während in der Literatur^[55] bei der Cyclisierung ein Diastereomerenüberschuss von 88% *d.e.* erreicht wurde, konnte in diesem Fall ein Diastereomerenüberschuss von ca. 94% *d.e.* erzielt werden (Abb. 76), wobei nach chromatographischer Reinigung das Diastereomer (R_P,S_C)-77a weiter angereichert werden konnte (Abb. 77). Der Diastereomerenüberschuss wurde durch Integration der entsprechenden Phosphorsignale ($\delta = 53.24$ ppm, $\delta = 53.44$ ppm) im ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bestimmt.

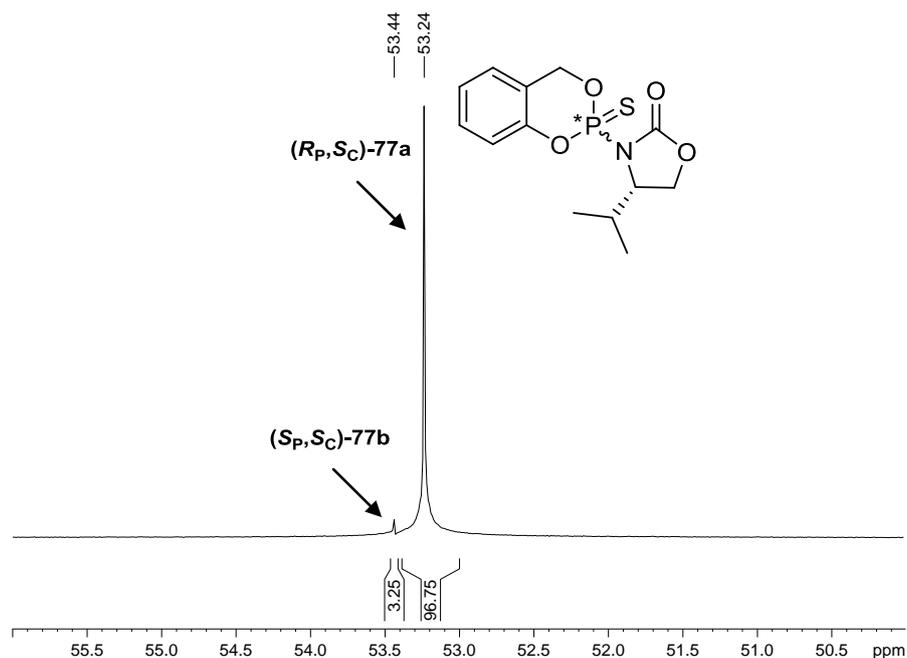


Abb. 76: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung der Thiophosphorverbindungen (R_P, S_C) -77a und (S_P, S_C) -77b

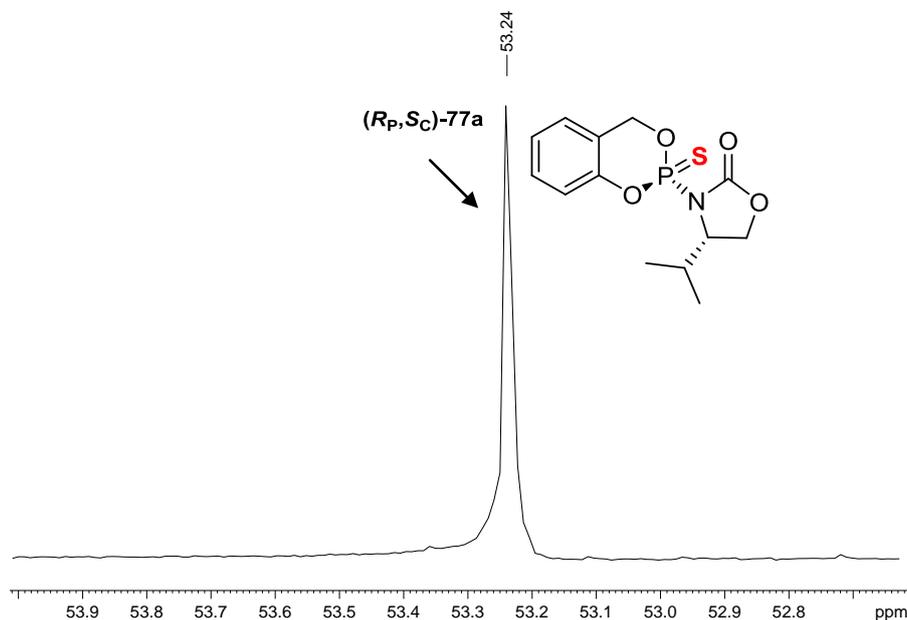
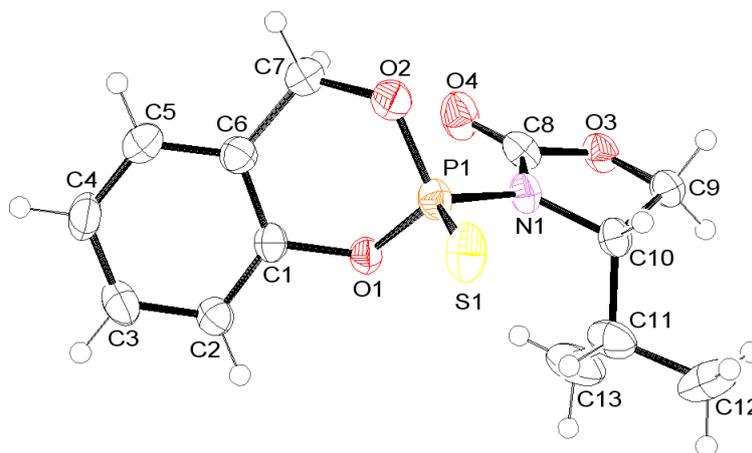


Abb. 77: ^{31}P -NMR-Spektrum von (R_P, S_C) -77a nach chromatographischer Reinigung

Die Thioverbindung (R_P, S_C) -77a konnte aus Dichlormethan kristallisiert werden. Es handelt sich um farblose tetragonale Kristalle. Aus der Kristallstruktur ist die (R_P) -Konfiguration am Phosphoratom sowie die (S_C) -Konfiguration des Kohlenstoffatoms zu erkennen (Abb. 78, S. 64).


Abb. 78: Einkristallstruktur des (R_p)-Isomers (R_p,S_C)-77a

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 10 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
S1	P1	190.46(11)	O2	P1	O1	104.41(10)
P1	O2	156.6(2)	O2	P1	N1	107.35(11)
P1	O1	159.59(18)	O1	P1	N1	100.81(10)
P1	N1	167.2(2)	O2	P1	S1	113.44(9)
O1	C1	141.0(3)	O1	P1	S1	117.20(8)
O2	C7	146.6(3)	N1	P1	S1	112.43(8)
O3	C8	134.4(3)	C1	O1	P1	118.56(15)
O4	C8	119.9(3)	C7	O2	P1	123.35(16)
N1	C8	138.7(3)	C8	N1	P1	123.25(19)
N1	C10	147.4(3)	O4	C8	N1	127.3(3)

Tab. 10: Bindungslängen (pm) und Winkel ($^\circ$) des (R_p)-Isomers (R_p,S_C)-77a

Das gereinigte Thiophosphoramidat (R_p,S_C)-77a wurde anschließend einer oxidativen Entschwefelung mittels Chloral unterzogen. Hierfür wurde (R_p,S_C)-77a in Chloral gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Der Schwefel-Sauerstoff-Austausch verlief erfolgreich und die Produkte (R_p,S_C)-98a sowie (S_p,S_C)-98b konnten mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden (Abb. 79, S. 65). Der Diastereomerenüberschuss betrug 91% *d.e.*, was auf eine mögliche Isomerisierung zurückgeführt werden kann (Abb. 80, S. 65). Laut Okruszek und Stec^[80] verlaufen solche Reaktionen unter Retention der Konfiguration am Phosphoratom, so dass das

Produkt **(*R_P,S_C*)-98a** die (*R_P*)-Konfiguration haben sollte, was später mittels einer Kristallstruktur von **(*R_P,S_C*)-98a** bestätigt werden konnte.

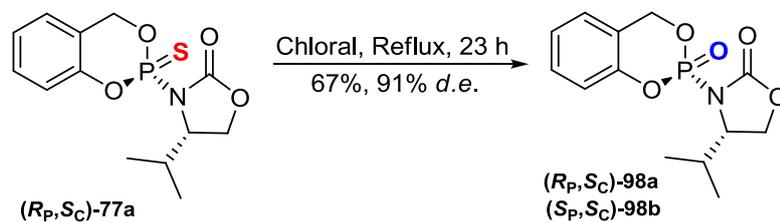


Abb. 79: Schwefel-Sauerstoff-Austausch bei **(*R_P,S_C*)-77a** mittels Chloral

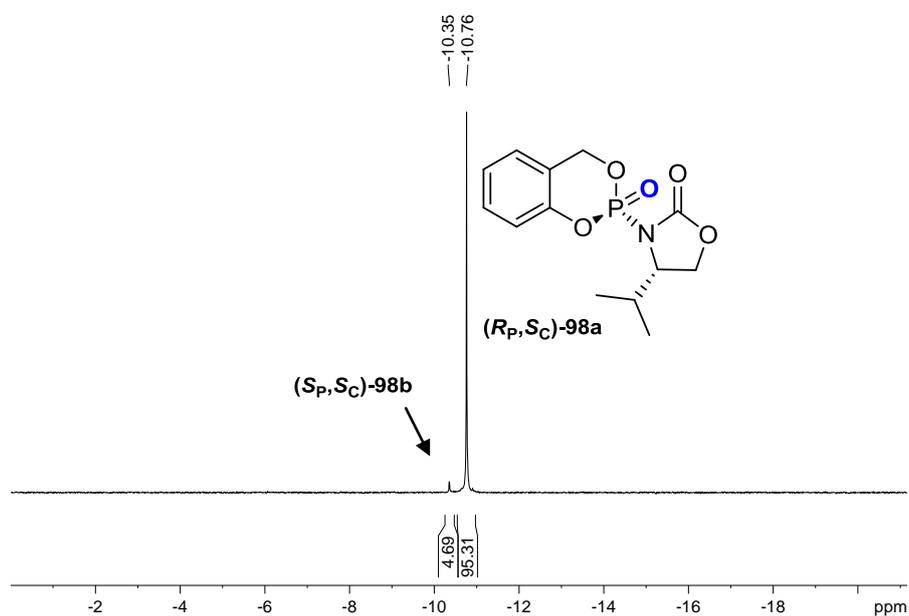


Abb. 80: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches von **(*R_P,S_C*)-98a** und **(*S_P,S_C*)-98b**

Nach chromatographischer Reinigung konnte das Hauptdiastereomer **(*R_P,S_C*)-98a** weiter angereichert werden (Abb. 81, S. 66).

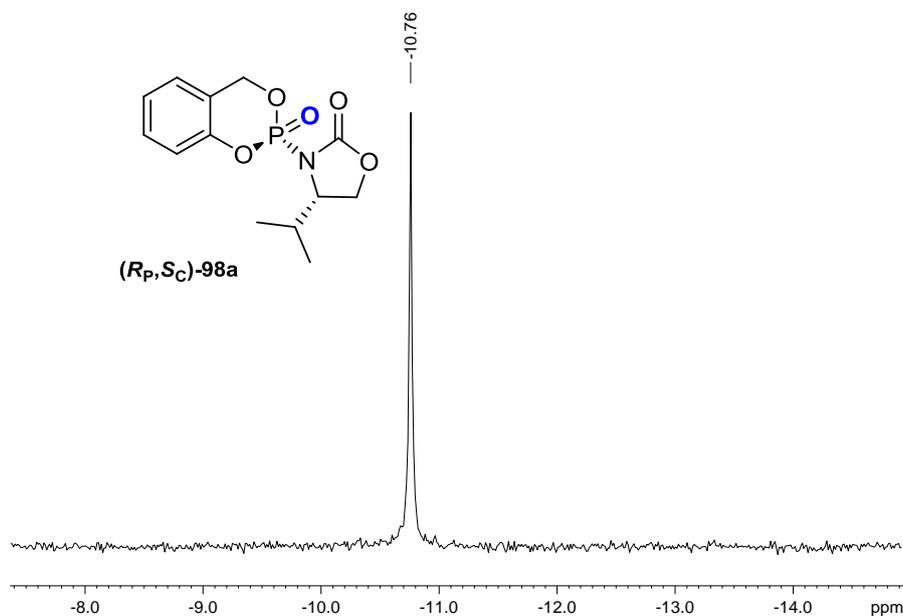
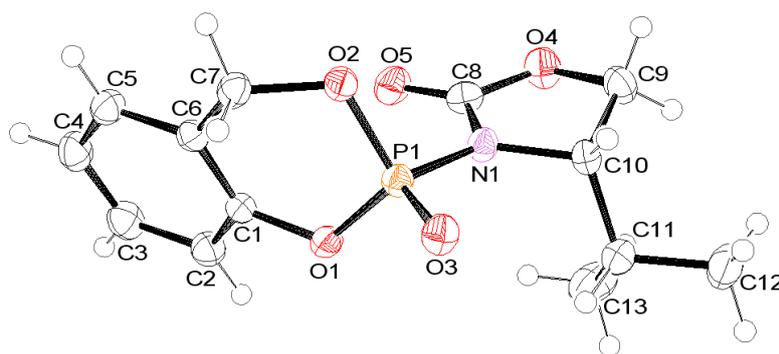


Abb. 81: ^{31}P -NMR-Spektrum von (R_P, S_C) -**98a** nach chromatographischer Reinigung

Der stärkere elektronenziehende Effekt des Sauerstoffatoms im Vergleich zum Schwefelatom auf das Phosphoratom spiegelt sich in der chemischen Verschiebung des entsprechenden Phosphorsignals auf dem ^{31}P -NMR-Spektrum beim höheren Feld wider (Abb. 81). Der Schwefel-Sauerstoff-Austausch bewirkte eine Änderung der chemischen Verschiebung um ca. 64 ppm, was eine enorme Erhöhung der Elektrophilie am Phosphoratom verursacht und dementsprechend zu einer signifikanten Reaktivitätssteigerung gegenüber einem Nucleophil führen sollte.

Wie oben erwähnt, konnte die Verbindung (R_P, S_C) -**98a** aus Deuteriochloroform kristallisiert werden. Es handelt sich um farblose orthorhombische Kristalle. Aus der Kristallstruktur ist die (R_P) -Konfiguration des Phosphoratoms sowie die (S_P) -Konfiguration des Kohlenstoffatoms zu erkennen (Abb. 82, S. 67).


Abb. 82: Einkristallstruktur des (R_P)-Isomers (R_P,S_C)-**98a**

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 11 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
P1	O3	145.96(16)	O3	P1	O2	117.87(9)
P1	O2	157.78(15)	O3	P1	O1	112.85(9)
P1	O1	158.66(14)	O2	P1	O1	104.71(8)
P1	N1	166.33(19)	O3	P1	N1	109.94(9)
O1	C1	141.0(2)	O2	P1	N1	102.86(9)
O2	C7	147.1(2)	O1	P1	N1	107.75(9)
O5	C8	120.6(3)	C1	O1	P1	123.86(13)
O4	C8	134.7(3)	C7	O2	P1	117.77(12)
N1	C8	138.4(3)	C8	N1	P1	123.50(15)
N1	C10	148.6(2)	O5	C8	N1	127.3(2)

Tab. 11: Bindungslängen (pm) und Winkel ($^{\circ}$) des (R_P)-Isomers (R_P,S_C)-**98a**

Es ist ersichtlich, dass die P=O-Bindungslänge (145.96 pm) von (R_P,S_C)-**98a** verglichen mit der P=S-Bindungslänge (190.46 pm) von (R_P,S_C)-**77a** um 45 pm kürzer ist. Sowohl die P-N-Bindungslänge von (R_P,S_C)-**77a** (167.2 pm) als auch von (R_P,S_C)-**98a** (166.3 pm) liegen zwischen einer P-N-Einfach- (176 pm) und einer P=N-Doppelbindung (152 pm).^[57] Dies verleiht ihnen einen Doppelbindungscharakter analog der Peptidbindung bei Proteinen.

Nun sollte das isomerenreine Diastereomer (R_P, S_C)-**98a** als Vorstufe für die Darstellung isomerenreiner *cycloSal*-Phosphatriester dienen. Hierfür wurde das Diastereomer (R_P, S_C)-**98a** anschließend mit dem Nucleosidanalogen **46** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Abb. 83). Bei den Durchführungen der in Tab. 12 aufgeführten Reaktionen fanden Variationen in Bezug auf Lösungsmittel, Base und Lewis-Säure-Aktivierung Anwendung. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, es konnte jedoch in keinem der Fälle die Entstehung des Produktes beobachtet werden.

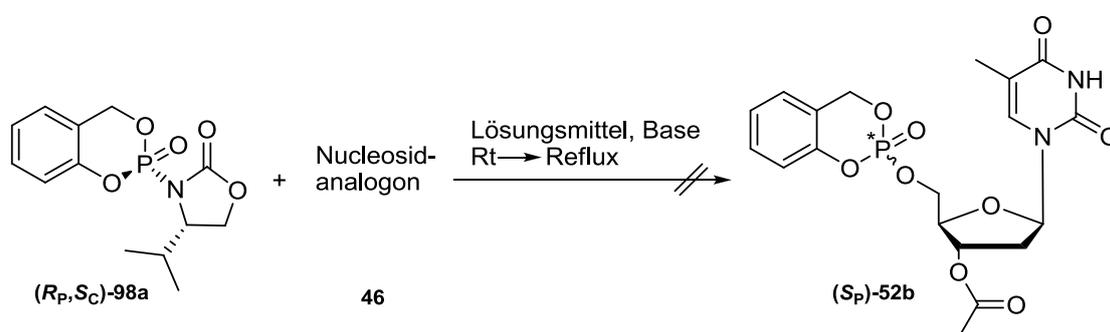


Abb. 83: Versuch zur Darstellung des Diastereomers (S_P)-**52b**

	Base	Lösungsmittel	Katalysator/Ligand	Zeit [Rt-Reflux]
1	TEA	DCM	Cu(OTf) ₂ /BEN (0.2 Äq.)	8 d - 20 h
2	TEA	DCM	Cu(OTf) ₂ /BEN (1.0 Äq.)	8 d - 20 h
3	<i>tert</i> -BuMgCl	CH ₃ CN/THF	----	8 d - 4 h
4	<i>tert</i> -BuMgCl	CH ₃ CN/THF	Cu(OTf) ₂ /BEN (1.0 Äq.)	8 d - 4 h
5	<i>iso</i> -ProMgCl	CH ₃ CN/THF	Zn(OTf) ₂ /BEN (1.0 Äq.)	15 d - 15 h

Tab. 12: Reaktionsbedingungen zum Syntheseversuch des *cycloSal*-Phosphatriesters (S_P)-**52b**

Alle Reaktionsansätze wurden zuerst bei Raumtemperatur und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Während das Edukt (R_P, S_C)-**98a** bei Verwendung von Triethylamin als Base sogar nach dem Erhitzen beständig war, hat es sich bei Anwesenheit von Grignard-Reagenzien vollständig zersetzt.

Obwohl das Sauerstoffatom eine Erhöhung der Elektrophilie des Phosphoratoms bewirkt hat, war möglicherweise das Phosphoratom nicht ausreichend reaktiv und zusätzlich durch den

großen *iso*-Propyl-Rest so stark sterisch gehindert, dass ein nucleophiler Angriff des Nucleosidanalogs **46** erschwert war. Dies zeigt, dass Oxazolidinone des *Evans*-Typs sich nicht für die Darstellung von *cycloSal*-Phosphattriestern eignen, da sie sehr stabile gemischte Imide wie (R_P, S_C)-**98a** bilden. Das chirale Auxiliar (S_C)-**75** kann vermutlich als Abgangsgruppe nur unter sehr starken Reaktionsbedingungen fungieren, bei denen es vorher z.B. durch Protonierung des Stickstoffatoms durch Mineralsäuren aktiviert wird. Dies würde andererseits zu einer Zersetzung des Nucleosidanalogs **46** führen. Aus diesem Grund wurden bei den folgenden Versuchen 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidinen bzw. 2-(*N*-Cyanimino)oxazolidinen verwendet, da der *N*-Cyanimino-Rest als elektronenziehende Gruppe eine noch stärkere Aktivierung des Phosphoratoms im Vergleich zur Carbonylgruppe von 2-Oxazolidinonen bewirkt, was sich in der chemischen Verschiebung des Phosphorsignals zum höheren Feld widerspiegelt (-13.94 ppm vs. -10.76 ppm).

4.6.6 Darstellung von chromatographisch trennbaren Diastereomeren als mögliche Vorstufen der *cycloSal*-Phosphattriester-Synthese

Um isomerenreine *cycloSal*-Phosphattriester darstellen zu können, müssen die entsprechenden Vorstufen als isomerenreine Verbindungen vorliegen. Da sich das achirale Thiazolidin **41** als Abgangsgruppe für die *cycloSal*-Phosphattriester-Synthese **52a,b** sehr gut eignete, sollte anschließend ein Stereozentrum im Molekül eingeführt werden. Die auf diese Weise entstehenden Diastereomere werden nach ihrer Trennung, falls es möglich ist, mit dem Nucleosidanalogon **46** zu isomerenreinen *cycloSal*-Verbindungen umgesetzt (vgl. Abb. 29 S. 29).

4.6.6.1 Synthese von ($R_P, 4'R_C$)- und ($S_P, 4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b**

Als erste chirale Austrittsgruppe wurde (*R*)-4-Methylcarboxyl-2-(*N*-cyanimino)thiazolidin (R_C)-**100** aus (*R*)-Cysteinmethylesterhydrochlorid (R_C)-**101**, das nicht nur preiswert, sondern auch kommerziell erhältlich war, und Dimethylcyanothiocarboimidat **54** dargestellt (Abb. 84, S. 70). Nach einer Reaktionszeit von 15 h unter Rückfluss und anschließender chromatographischer Reinigung konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden.

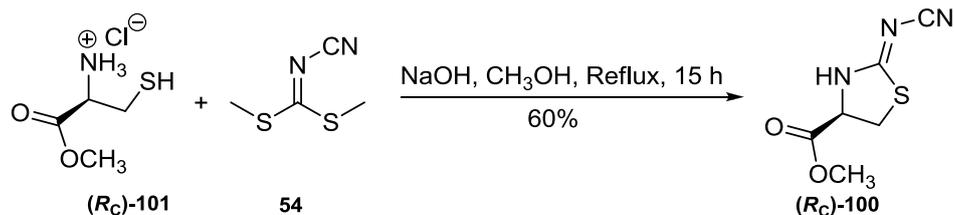


Abb. 84: Synthese von (*R*)-4-Methoxycarbonyl-2-(*N*-cyanimino)thiazolidin (*R_C*-100)

Die chirale Austrittsgruppe (*R_C*)-100 konnte aus Petrolether/Ethylacetat kristallisiert werden. Es handelt sich um farblose orthorhombische Kristalle. Aus der Kristallstruktur ist die (*R_C*)-Konfiguration des Kohlenstoffatoms sowie die Briefumschlagkonformation des Fünfrings zu erkennen (Abb. 85). Der beträchtliche Raumanpruch des Methylcarboxylat-Restes ist ebenso deutlich zu erkennen, was in späteren Reaktionen eine potentielle sterische Hinderung für einen nucleophilen Angriff darstellen könnte.

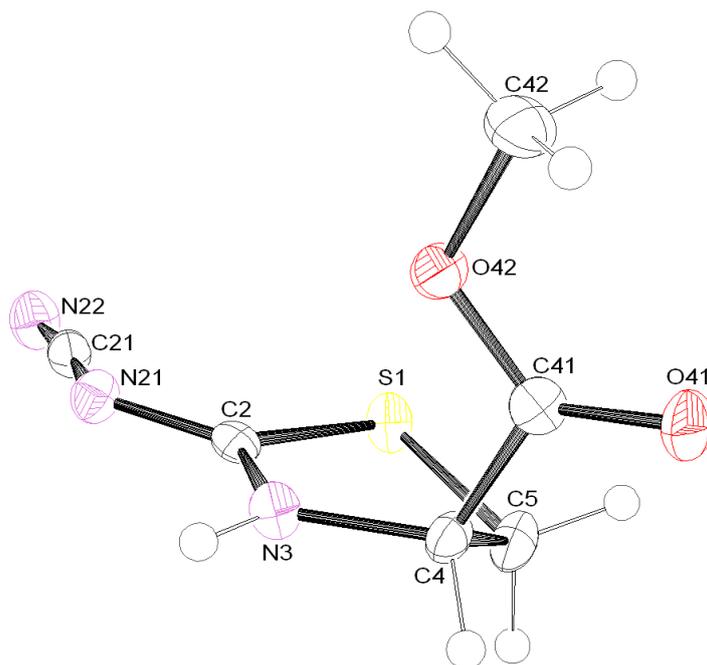


Abb. 85: Einkristallstruktur des Thiazolidins (*R_C*-100)

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 13 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
S1	C2	175.6(3)	C2	S1	C5	91.02(13)
S1	C5	183.1(3)	C2	N21	C21	118.5(2)
N21	C2	131.3(3)	C2	N3	C4	117.5(2)
N21	C21	133.0(3)	N21	C2	N3	121.1(2)
N3	C2	132.2(3)	N21	C2	S1	126.6(2)
N22	C21	115.2(3)	N3	C2	S1	112.3(2)
C4	C5	154.2(4)	N22	C21	N21	173.4(3)
N3	C4	145.4(3)	C4	C5	S1	105.34(19)
O42	C41	132.7(3)	O42	C41	C4	113.1(2)
O42	C42	145.1(3)	C41	O42	C42	115.3(2)

Tab. 13: Bindungslängen (pm) und Winkel (°) von (*R_C*)-**100**

Die chirale Austrittsgruppe (*R_C*)-**100** wurde anschließend an das unsubstituierte Chloridat *rac*-**81** gekuppelt. Hierbei wurde das Thiazolidin (*R_C*)-**100** in Dichlormethan gelöst und mit Triethylamin versetzt. Das ebenfalls in Dichlormethan gelöste Chloridat *rac*-**81** wurde zuge tropft und das Reaktionsgemisch 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das entsprechende Diastereomergemisch **99a,b** mit Ausbeuten zwischen 28% und 72% erhalten (Abb. 86).

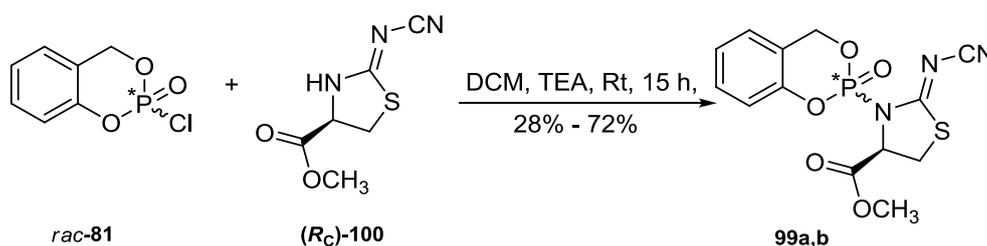


Abb. 86: Synthese der Diastereomere **99a,b**

Das ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches ist in Abb. 87 gezeigt. Aufgrund des Stereozentrums von (*R_C*)-**100** entstanden die Diastereomere **99a,b** nicht im Verhältnis 1:1 sondern in Verhältnis 1:1.3 (11% *d.e.*).

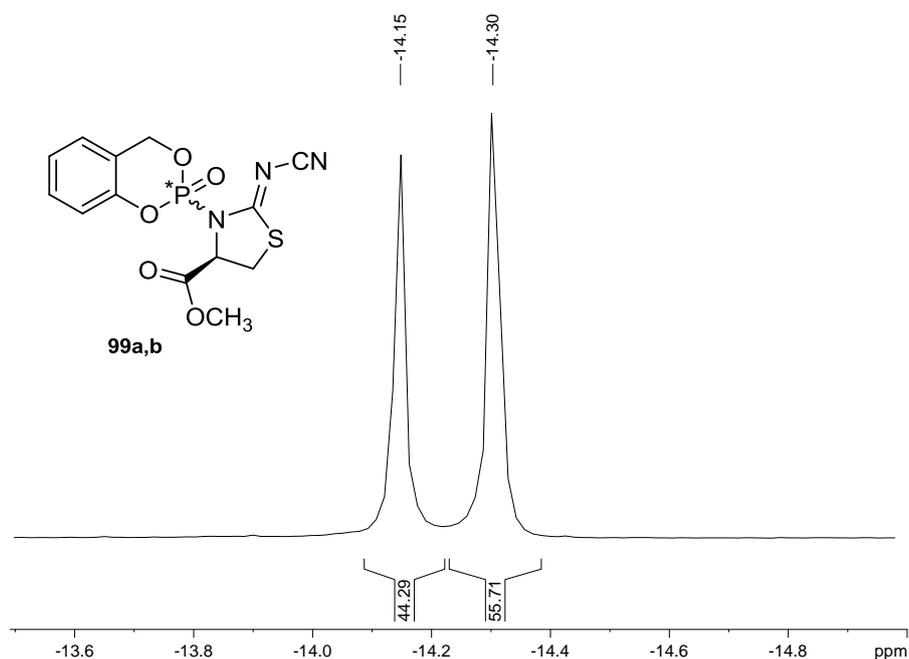


Abb. 87: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung der Diastereomere **99a,b**.

Bevor das Diastereomergemisch **99a,b** einer chromatographischen Trennung unterzogen wurde, musste zuerst ein geeignetes Lösungsmittelgemisch gefunden werden, in dem beide Diastereomere **99a,b** getrennt laufen. Obwohl beide Diastereomere **99a,b** in keinem der benutzten Lösungsmittelgemische komplett auseinander liefen, zeigte ein Gemisch aus Petrolether/Ethylacetat (1:2 v/v) das beste Ergebnis. Trotzdem konnte keine vollständige Trennung der Diastereomere **99a,b** weder mittels Säulenchromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (1:2 v/v) noch am Chromatotron mit einem Petrolether/ Ethylacetat-Gradienten erzielt werden. Die Trennung mit dem Chromatotron erwies sich als schwierig, obwohl die entsprechenden Banden unter dem UV-Licht ca. 1 cm voneinander getrennt waren. Es wurde vermutet, dass möglicherweise das Trennproblem an der Fließgeschwindigkeit der Diastereomere **99a,b** lag. In Folge dessen wurde versucht, die Wanderungsgeschwindigkeit der Diastereomere **99a,b** durch geringeren Zusatz von Ethylacetat zu verlangsamen, um auf diese Weise eine bessere Trennung erzielen zu können. Die chromatographische Reinigung dauerte bis zu zwölf Stunden für eine kleine Menge der Produkte **99a,b**. Außerdem konnte nur im besten Fall eine Anreicherung eines der Diastereomere bis ca. 80% erreicht werden. Die Ausbeute betrug in diesem Fall 28%, was auf die partielle Zersetzung der Diastereomere zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurden die

Diastereomere **99a,b** als Gemisch mit dem Nucleosidanalogen **46** umgesetzt (Abb. 88). Es wurden genauso wie bei den letzten Reaktionen 0.2 Äquivalente Kupfer(II)-Triflat und BEN verwendet. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da die Produkte **52a,b** nicht entstanden waren, wurde es unter Rückfluss erhitzt. Es sind jedoch neben den Produkten **52a,b** auch einige unbekannte Verbindungen entstanden (Abb. 89). Gleichwohl wurden die Produkte **52a,b** chromatographisch gereinigt, wobei die Ausbeute lediglich 3% betrug.

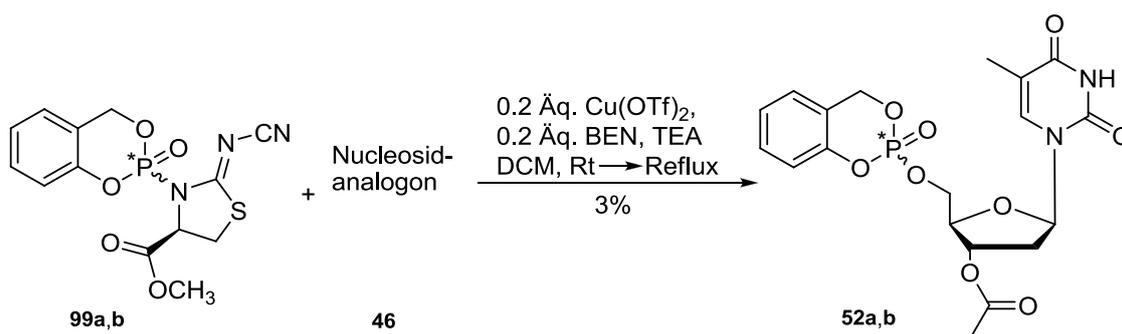


Abb. 88: Synthese der *cycloSal*-Phosphat triester **52a,b**

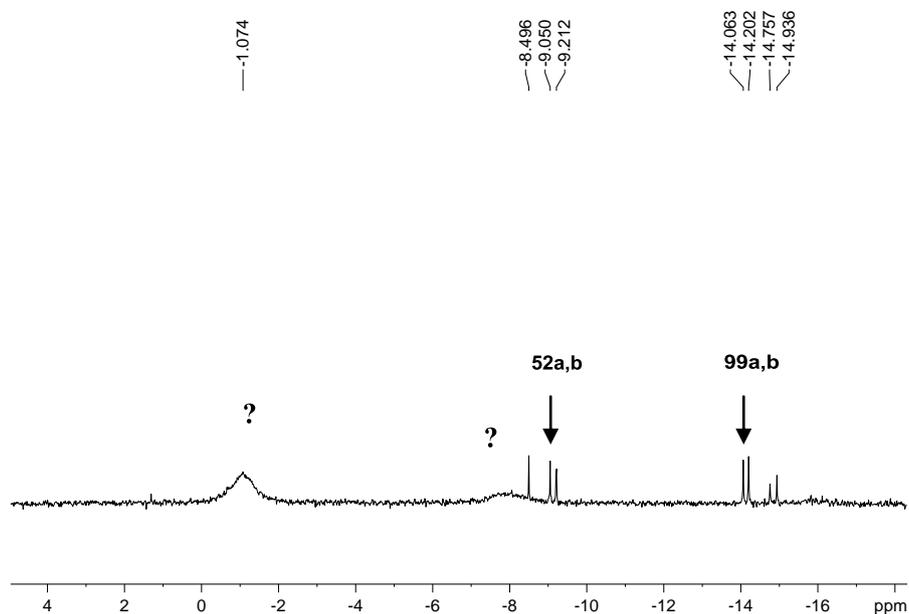


Abb. 89: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Synthese der *cycloSal*-Phosphat triester **52a,b**

Es wurde vermutet, dass ein Teil des Kupfer(II)-Triflats möglicherweise an das Sauerstoffatom der Esterfunktion der chiralen Austrittsgruppe (R_C)-**100** koordiniert und nicht an das Sauerstoffatom der P=O-Bindung, so dass nur wenige Moleküle für den nucleophilen

Angriff aktiviert werden. Die dadurch bedingte Verzögerung der Reaktion sollte durch Erhöhung der eingesetzten Menge an Kupfer(II)-triflat und an Liganden aufgehoben werden. Aus diesem Grund wurde die in Abb. 88 dargestellte Reaktion wiederholt, aber in diesem Fall wurde 1.0 Äq. des Katalysators sowie des Liganden verwendet. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach vier Tagen Rühren bei Raumtemperatur ist etwas Produkt **52a,b** entstanden, so dass die Reaktion abgebrochen und das Produkt **52a,b** isoliert wurde. Die Ausbeute betrug jedoch nur 5%. Eine außerordentliche Ausbeuteverbesserung durch Erhöhung der Katalysatormenge konnte in diesem Fall nicht erreicht werden. In Folge dessen wurde anschließend die Aktivierungsfähigkeit anderer Lewis-Säuren überprüft sowie andere Reaktionsbedingungen getestet. Diese sind in Tab. 14 zusammengefasst.

	Reaktionsbedingungen	Zeit	Ausbeute
1	Nickel(II)-Acetylacetonat/BEN, DCM/TEA	8 d	---
2	AlCl ₃ /BEN/THF/CH ₃ CN(1:1) <i>tert</i> -BuMgCl	14 d	---
3	Mg(OTf) ₂ /BEN/DCM/TEA	3 d	---
4	BCl ₃ /DCM/TEA	14 d	---
5	Zn(OTf) ₂ /BEN/THF/CH ₃ CN (1:1) <i>tert</i> -BuMgCl	4 d	---
6	<i>tert</i> -BuMgCl/CH ₃ CN	3 d	---
7	<i>tert</i> -BuMgCl/THF/CH ₃ CN (1:1)	3 d	20%
8	<i>iso</i> -PropylMgCl/THF/CH ₃ CN (1:1)	3 d	21%

Tab. 14: Reaktionsbedingungen bei der Synthese der *cyclo*Sal-Phosphatriester **52a,b**

Der Einsatz von Nickel(II)-acetylacetonat und AlCl₃ führte weder zu den Produkten **52a,b** noch zu Nebenprodukten. Gemäß ³¹P-NMR des Rohgemisches sind die Edukte **99a,b** intakt geblieben. Die Reaktion mit Magnesiumtriflat führte zur Bildung von vielen Nebenprodukten, was im Einklang mit den in Kap. 4.6.4.1 (S. 48) gemachten Beobachtungen steht. Bei Verwendung sowohl von Bortrichlorid als auch von Zinktriflat ist als Hauptprodukt eine phosphorhaltige Verbindung bei $\delta = -15.7$ ppm entstanden, die weder isoliert noch charakterisiert wurde. Die Produkte **52a,b** konnten nur bei Verwendung von Grignard-

Reagenzien ohne Zusatz von Lewis-Säuren erhalten werden. In diesen Fällen spielte nicht nur die Wahl des Lösungsmittels sondern auch die Reaktionszeit eine wichtige Rolle. Bei Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel verlief die Reaktion sehr langsam und führte gemäß Dünnschichtchromatographie zu einer kleinen Produktbildung. Aus diesem Grund wurde das Reaktionsgemisch nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur weitere drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Edukte **99a,b** zersetzten sich und es konnte kein Produkt **52a,b** isoliert werden. Die gewünschten Produkte **52a,b** konnten nur bei Verwendung von einem Gemisch aus Tetrahydrofuran/Acetonitril (1:1 v/v) und mit *tert*-BuMgCl oder *iso*-PropylMgCl als Base erhalten werden. Die Ausbeuten betragen jeweils 20% und 21%. Die Produkte **52a,b** mussten allerdings, obwohl noch Edukt **99a,b** vorhanden war, innerhalb von zwei bis drei Tagen isoliert werden, da sie sich bei längerem Rühren unter diesen Reaktionsbedingungen vollständig zersetzt hatten.

Nicht nur das Trennproblem der beiden Diastereomere **99a,b** sondern auch die große sterische Hinderung durch den Methylcarboxylat-Rest für einen nucleophilen Angriff machen aus der Verbindung (**R_C**)-**100** eine ungeeignete chirale Austrittsgruppe zur Darstellung von isomerenreinen *cyclo*Sal-Phosphatriestern. In Folge dessen sollte eine neue chirale Verbindung synthetisiert werden, die einen weniger sperrigeren Substituenten besitzt und insbesondere das nach der Kupplung mit der *cyclo*Sal-Maske chromatographisch trennbare Diastereomere liefert.

4.6.6.2 Synthese von (**R_P**,4'**S_C**)- und (**S_P**,4'**S_C**)-2-(4'-Methyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **102a,b**

Eine mögliche Alternative war (*S*)-4-Methyl-2-(*N*-cyanimino)-oxazolidin (**S_C**)-**103**, das aufgrund seines kleinen Methylrestes eine kleinere sterische Hinderung für den nucleophilen Angriff durch das Nucleosidanalogen **46** darstellen sollte. Zu seiner Synthese wurde das Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in Methanol gelöst und mit L-Alaninol (**S_C**)-**104** versetzt. Das gewünschte Produkt (**S_C**)-**103** konnte mit einer Ausbeute von 84% erhalten werden (Abb. 90).

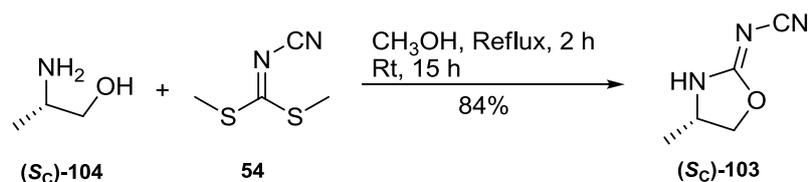


Abb. 90: Synthese von (*S*)-4-Methyl-2-(*N*-cyanimino)-oxazolidin (*S_C*-103)

Interessanterweise fing das Produkt (*S_C*-103) an, nach 20 min. aus der klaren Reaktionslösung als farbloser Niederschlag auszufallen. Um eine möglichst vollständige Umsetzung zu gewährleisten, wurde das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und im Vakuum getrocknet. In den Fällen, wo eine rote Färbung des Niederschlags auftrat, konnte diese durch Waschen mit kaltem Petrolether entfernt werden. Eine abschließende Reinigung des Produktes (*S_C*-103) war nicht erforderlich, da gemäß ¹H-NMR-Spektrum die Verbindung rein vorlag (Abb. 91).

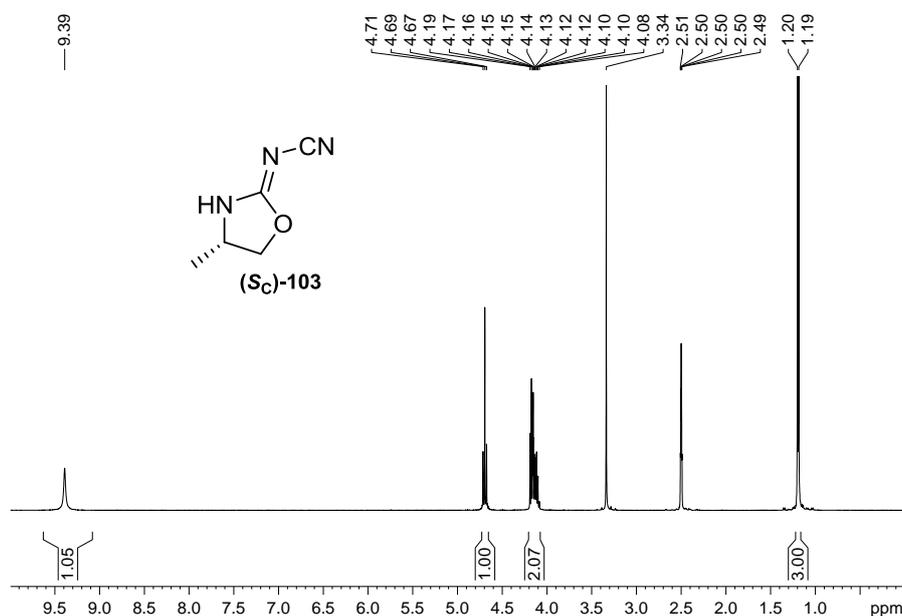


Abb. 91: ¹H-NMR-Spektrum von (*S_C*-103) in DMSO-*d*₆ ohne vorherige Reinigung

Das Oxazolidin (*S_C*-103) wurde anschließend mit dem Chloridat *rac*-81 gekuppelt. Dazu wurde (*S_C*-103) in Dichlormethan suspendiert und mit Triethylamin versetzt. Das in Dichlormethan gelöste *rac*-81 wurde langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach chromatographischer Reinigung konnten die Diastereomere **102a,b** in 48% Ausbeute erhalten werden (Abb. 92, S. 77).

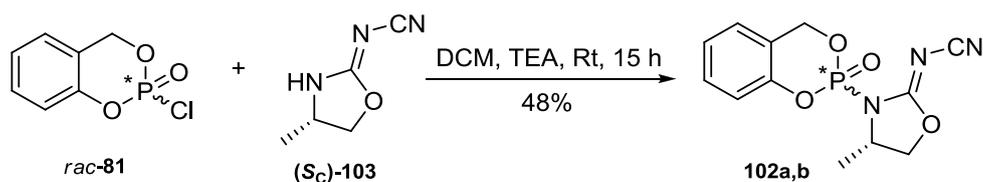


Abb. 92: Synthese von ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-2-(4'-Methyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **102a,b**

Als problematisch erwies sich die Trennung der beiden Diastereomere **102a,b**, da es nicht möglich war, die Diastereomere säulenchromatographisch oder am Chromatotron voneinander zu trennen. Gemäß Dünnschichtchromatographie ließen sich in keinem der benutzten Lösungsmittelgemische die Diastereomere **102a,b** trennen. Die nachfolgende Umsetzung mit dem Nucleosidanalogen **46** wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Um festzustellen, ob andere *cycloSal*-Masken genauso wie *rac-81* untrennbare Diastereomere nach der Kupplung mit (S_C)-**103** liefern, wurden sowohl der 3-Methyl-salicylalkohol **63** als auch der 5-Chlor-salicylalkohol **43**, analog dem unsubstituierten Salicylalkohol **17**, an die chirale Austrittsgruppe (S_C)-**103** gekuppelt. Hierfür mussten zuerst die Alkohole **63** und **43** aus den jeweiligen Carbonsäuren durch Reduktion synthetisiert werden.

3-Methyl-salicylalkohol **63** wurde aus 3-Methyl-salicylsäure **105** durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in THF dargestellt (Abb. 93).^[44]

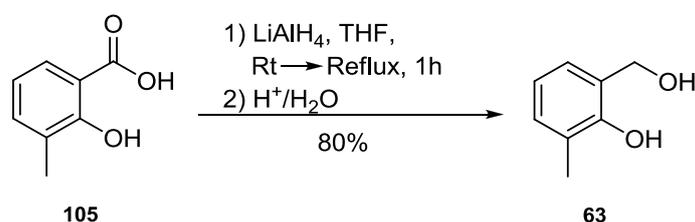


Abb. 93: Synthese von 3-Methyl-salicylalkohol **63**

Um das entsprechende Chloridat *rac-106* darzustellen, wurde der 3-Methyl-salicylalkohol **63** zusammen mit Triethylamin in THF gelöst und zu einer Lösung aus Phosphorylchlorid in THF getropft. Das Produkt *rac-106* konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 61% in reiner Form isoliert werden (Abb. 94).

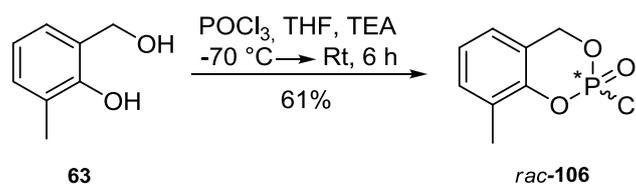


Abb. 94: Synthese von 2-Chlor-8-methyl-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac-106*

5-Chlor-salicylalkohol **43** konnte nach der Methode von Yoon *et al.*^[83] durch Reduktion von 5-Chlor-salicylsäure **107** mittels Boran-THF-Komplex in 93%iger Ausbeute dargestellt werden (Abb. 95). Anders als in der Literatur vorgegeben, wurde auf eine Reinigung des Produktes **43** durch Umkristallisation aus Benzol verzichtet, da gemäß ¹H-NMR-Spektrum das Produkt **43** rein vorlag.

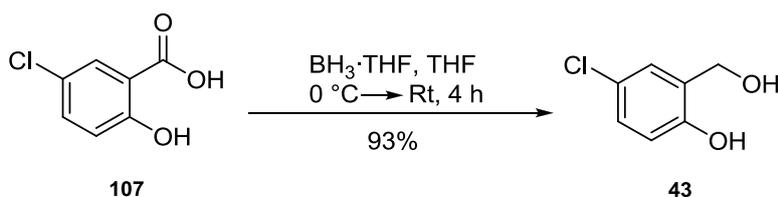


Abb. 95: Synthese von 5-Chlorsalicylalkohol **43**

Die anschließende Kupplung des Alkohols **43** mit Phosphorylchlorid in THF führte zu dem entsprechenden Chloridat *rac-49* mit einer Ausbeute von 82% (Abb. 96).

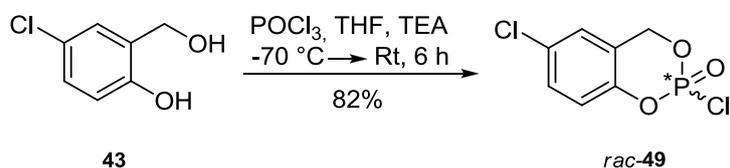


Abb. 96: Synthese von 2,6-Dichlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac-49*

Die Chloridate *rac-106* und *rac-49* wurden jeweils an (*S_C*)-**103** gekuppelt. Dazu wurde das Oxazolidin (*S_C*)-**103** in Dichlormethan suspendiert, mit Triethylamin versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Chloridate *rac-106* bzw. *rac-49*, gelöst in

Dichlormethan, zugegeben. Die entsprechenden Diastereomerengemische **108a,b** und **109a,b** konnten jeweils mit einer Ausbeute von 71% bzw. 61% erhalten werden (Abb. 97).

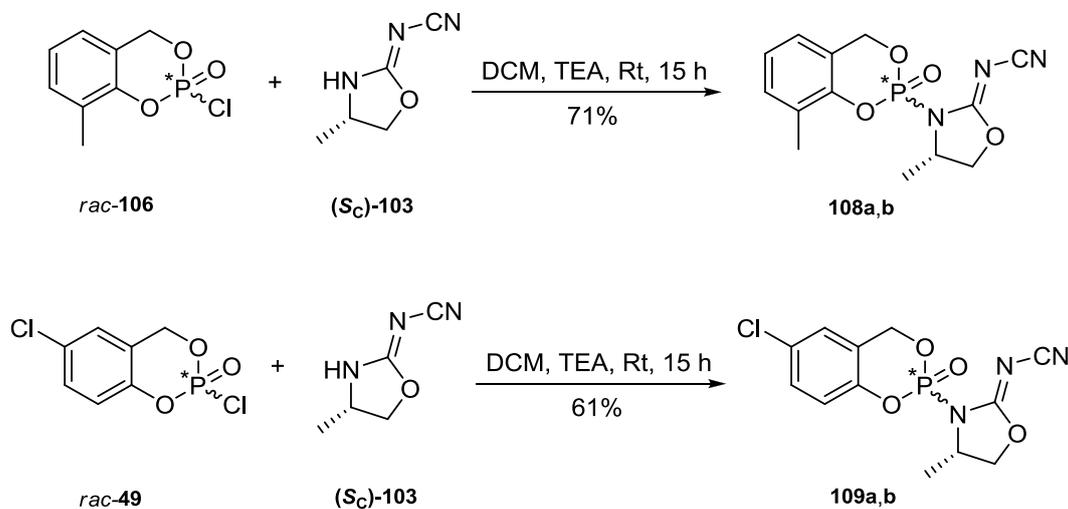


Abb. 97: Synthese der Diastereomerengemische **108a,b** und **109a,b**

Es wurde versucht, die Diastereomere **108a,b** bzw. **109a,b** chromatographisch voneinander zu trennen. Obwohl bei der Dünnschichtchromatographie viele Lösungsmittelgemische ausprobiert wurden, konnte ebenfalls keine vollständige Trennung beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung mit einem isokratischen Lösungsmittelgemisch verzichtet. Stattdessen wurde versucht, die Diastereomere am Chromatotron mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gradienten zu trennen. Aufgrund der UV-Licht Absorption sind die Verbindungen **108a,b** bzw. **109a,b** UV-aktiv und können während der gesamten Reinigung visualisiert werden. Durch eine kontrollierte Zugabe des polaren Lösungsmittels sollte eine Trennung der Diastereomere erfolgen. Es konnte jedoch keine vollständige Trennung der Diastereomere erreicht werden. Im Fall von **109a,b** konnte eine Anreicherung von ca. 80:20 eines der beiden Diastereomere erzielt werden. Dies beruhte allerdings nicht auf der Wirksamkeit der Separation mittels Chromatotron sondern eher auf der Zersetzung eines der Diastereomere **109a,b** auf dem Kieselgel, da das instabilere Diastereomer nicht erhalten werden konnte. Sowohl eine zweite chromatographische Trennung des angereicherten Gemisches als auch der Versuch, beide Diastereomere mittels Chromatotron langsamer zu trennen, führten zur vollständigen Zersetzung beider Diastereomere **109a,b**.

Da die 3-Methyl-*cycloSal*-Maske für spätere Arbeiten die relevanteste Rolle spielt, wurde das Diastereomergemisch **108a,b** trotzdem mit dem Nucleosidanalogue **46** zu den *cycloSal*-Phosphatriestern **62a,b** umgesetzt, um die Abspaltungsfähigkeit von (*S_C*)-**103** zu testen (Abb. 98). Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 36% erhalten werden. Auf eine Umsetzung des Diastereomergemisches **109a,b** mit dem Nucleosidanalogue **46** wurde jedoch verzichtet.

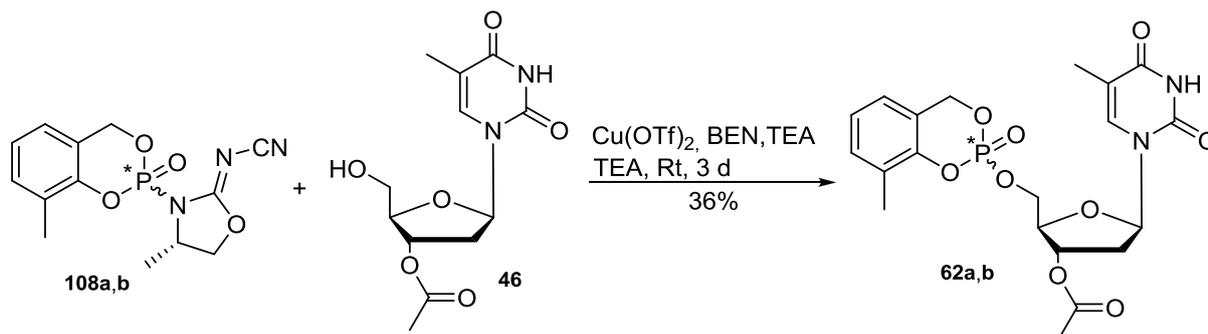


Abb. 98: Umsetzung des Diastereomergemisches **108a,b** mit dem Nucleosidanalogue **46**

Obwohl die Abgangsgruppe (*S_C*)-**103** leicht synthetisierbar ist, in sehr guten Ausbeuten erhalten werden kann und durch das Nucleosidanalogue **46** ersetzt wird, eignete sie sich nicht zur Darstellung der Zielverbindungen. Es musste daher nach einer anderen chiralen Austrittsgruppe gesucht werden, die nach Kupplung an die *cycloSal*-Maske chromatographisch trennbare Diastereomere liefert.

4.6.6.3 Synthese von (*R_P*,4'*S_C*)- und (*S_P*,4'*S_C*)-2-(4'-*iso*-Propyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **110a,b**

Der Methyl-Rest des Oxazolidins (*S_C*)-**103** wurde deswegen durch einen *iso*-Propyl-Rest ersetzt, um eventuell voneinander chromatographisch trennbare Diastereomere darzustellen. Das (*S*)-4-*iso*-Propyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (*S_C*)-**111** wurde aus L-Valinol (*S_C*)-**59** und Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in Methanol im Sinne einer Cyclisierung dargestellt (Abb. 99, S. 81). Im Gegensatz zu (*S_C*)-**103** ist die Abgangsgruppe (*S_C*)-**111** nicht aus der Reaktionslösung ausgefallen und musste chromatographisch gereinigt werden. Die Ausbeute betrug 62%.

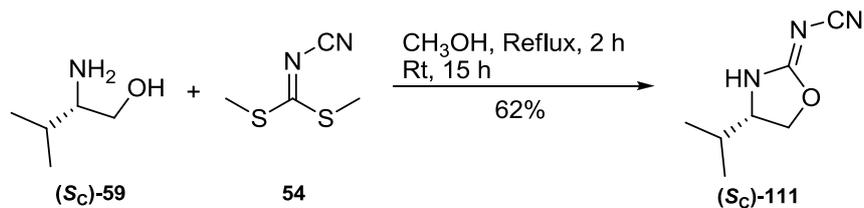


Abb. 99: Synthese von (*S*)-4-*iso*-Propyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (*S_C*)-111

Die nachfolgende Kupplung von (*S_C*)-111 mit dem Chloridat *rac*-81 in Dichlormethan lieferte das entsprechende Diastereomergemisch **110a,b** mit einer Ausbeute von 41% und einem Diastereomenüberschuss von 13% *d.e.* (Abb. 100). Die auftretende Stereoselektivität wird durch den *iso*-Propyl-Rest von (*S_C*)-111 verursacht, der für eine kleine Stereodifferenzierung im *rac*-81 sorgt.

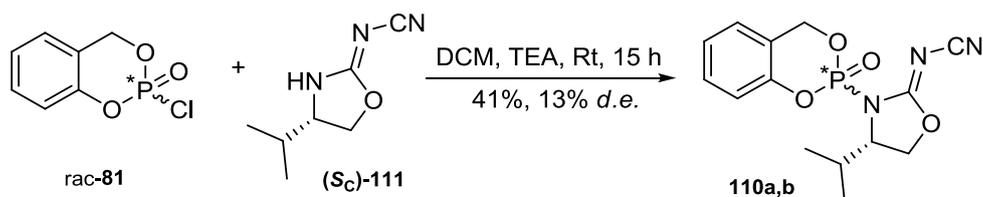


Abb. 100: Synthese von (*R_p*,4'*S_C*)- und (*S_p*,4'*S_C*)-2-(4'-*iso*-Propyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **110a,b**

Die Trennung der Diastereomere **110a,b** mittels Chromatotron ist nicht gelungen. Es konnte jedoch mittels Säulenchromatographie mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gemisch (1:2 v/v) eine gute Trennung erzielt werden (Abb. 101-103, S. 82-83). Es wurde außerdem beobachtet, dass beide Diastereomere unterschiedliche Stabilitäten im Kieselgel aufweisen. Obwohl das Diastereomer **110a** gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches im Überschuss entstanden ist, wurde nach der chromatographischen Trennung das Diastereomer **110b** in einer größeren Menge erhalten, was auf eine Zersetzung von **110a** zurückzuführen ist.

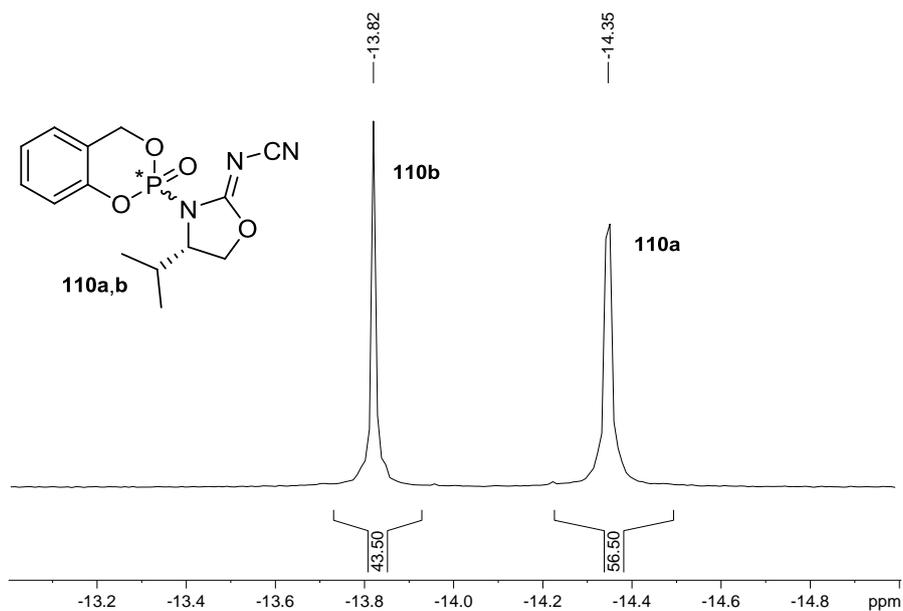


Abb. 101: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung der Diastereomere **110a,b**.

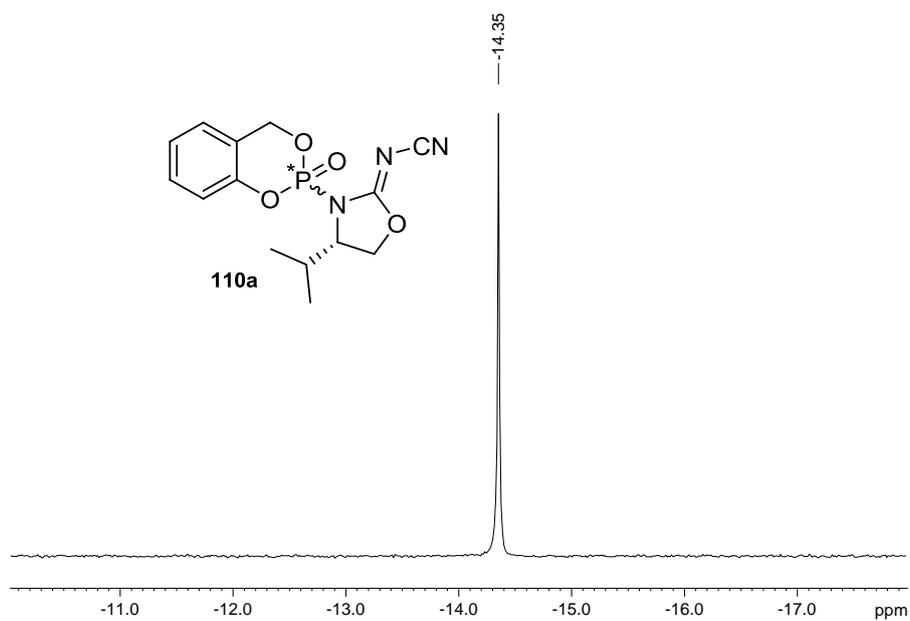


Abb. 102: ^{31}P -NMR-Spektrum des isomerenreinen Diastereomers **110a**

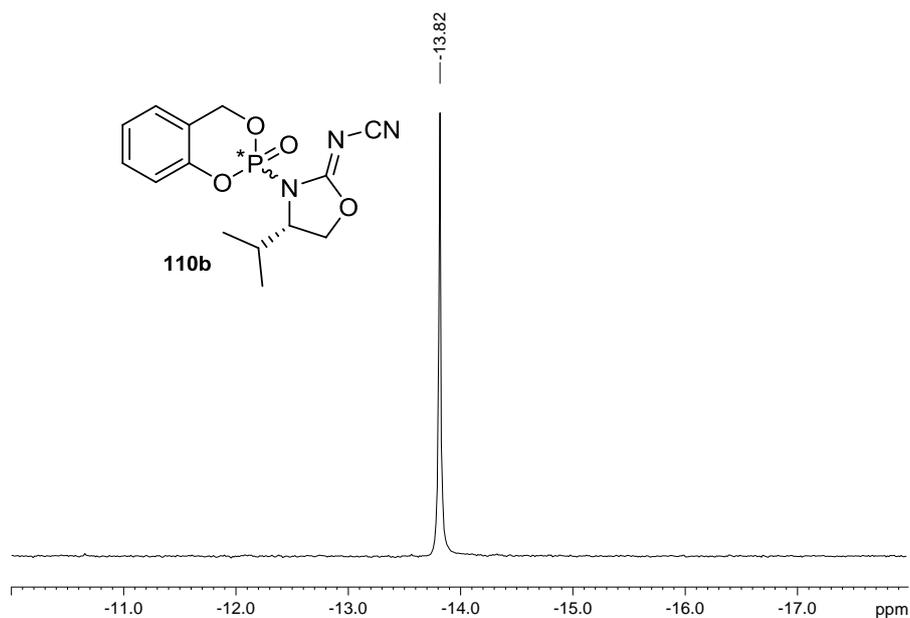


Abb. 103: ^{31}P -NMR-Spektrum des isomerenreinen Diastereomers **110b**

Anschließend wurde das Diastereomer **110b** sowie das Diastereomergemisch **110a,b** mit dem Nucleosidanalogue **46** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Abb. 104, Tab. 15).

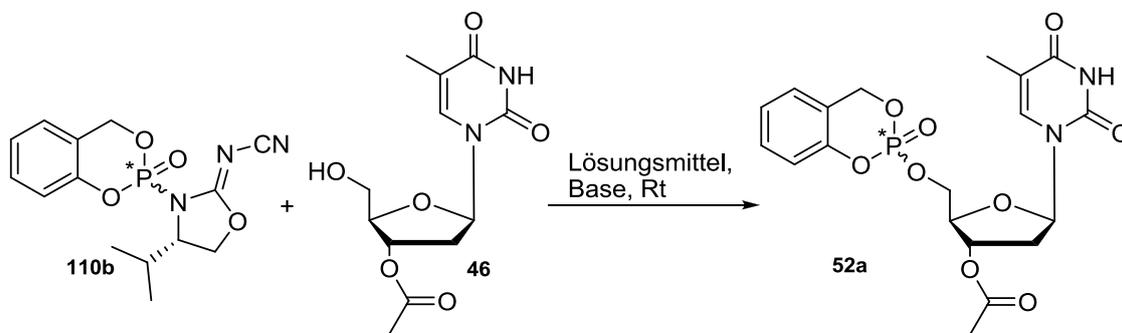


Abb. 104: Synthese des *cycloSal*-Phosphat triesters **52a**

	Edukt	Base	Lösungsmittel	Katalysator/Ligand	Zeit	Ausbeute
1	110a,b	TEA	DCM	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BEN}$ (0.2 Äq.)	4 d	3%
2	110b	MeMgBr	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$	----	6 d	---
3	110b	TEA	DCM	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BEN}$ (1.0 Äq.)	36 d	11%

Tab. 15: Reaktionsbedingungen bei der Synthese des *cycloSal*-Phosphat triesters **52a**

Bei dem ersten Ansatz wurde das Diastereomergemisch **110a,b** eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da nur wenig Produkt dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden konnte, wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt. Aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches war nicht nur Produkt **52a**, sondern auch viel Edukt **110a,b** zu sehen. Die Reaktion wurde abgebrochen und das Produkt **52a** chromatographisch gereinigt, wobei die Ausbeute 3% betrug. Bei dem zweiten Ansatz wurde das isomerenreine Diastereomer **110b** eingesetzt. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur konnte sowohl die Entstehung des Produktes **52a**, unumgesetztes Edukt **110b** als auch viele Nebenprodukte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. In Folge dessen wurde das Reaktionsgemisch zusätzlich drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es konnte jedoch kein Produkt **52a** mehr detektiert werden, was auf eine Zersetzung von **52a** unter den oben erwähnten Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist. Bei dem dritten Ansatz verlief die Reaktion sehr langsam, obwohl 1.0 Äq. des $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BEN}$ -Komplexes zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bis zu 36 Tagen bei Raumtemperatur gerührt, wobei gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches neben dem Produkt **52a** noch viel Edukt **110b** zu sehen war (Abb. 105, S. 85). Die niedrige Reaktionsgeschwindigkeit beruht möglicherweise auf der sterischen Hinderung bei dem nucleophilen Angriff des Nucleosidanalogs **46** auf das Phosphoratom durch den raumanspruchsvollen *iso*-Propyl-Rest der chiralen Austrittsgruppe. Im Gegensatz zu den im zweiten Ansatz verwendeten Reaktionsbedingungen war der entstandene *cycloSal*-Phosphattriester **52a** stabil und konnte nach chromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 11% isoliert werden. Es wurde außerdem eine teilweise Isomerisierung beobachtet. Der Diastereomenüberschuss konnte aufgrund der nicht basisgetrennten Phosphorsignale nicht genau bestimmt werden, er wurde jedoch auf 88% bis 90% *d.e.* geschätzt. Die breiten Phosphorsignale sind auf das Vorhandensein des Kupfer-Ions zurückzuführen. Eine Reisolierung des unumgesetzten Eduktes **110b** war nicht möglich.

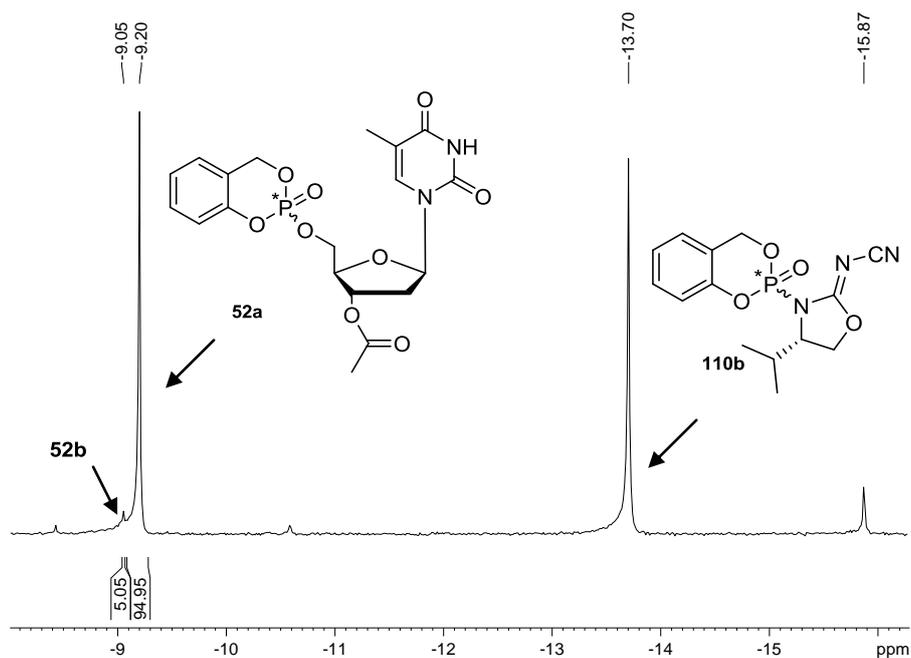


Abb. 105: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Synthese des Phosphat triesters **52a**

Das isomerenreine Diastereomer **110a** wurde ebenfalls mit dem Nucleosidanalogen **46** unter Verwendung von Kupfer(II)-Triflat/BEN-Komplex als Aktivator umgesetzt (Abb. 106). Erwartungsgemäß sollte der *cycloSal*-Phosphat triester **52b** erhalten werden. Es ist jedoch gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches ein Gemisch aus vielen Substanzen, die nicht charakterisiert werden konnten. Dies deutete auf eine Zersetzung des Edukts **110a** hin.

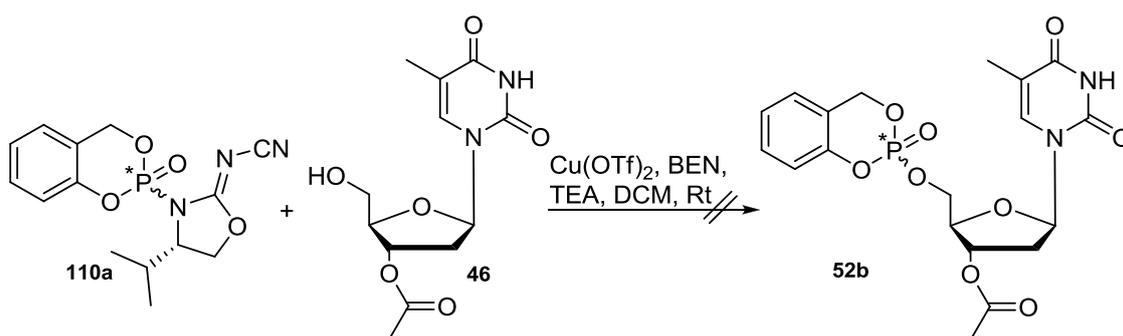


Abb. 106: Versuch zur Darstellung des *cycloSal*-Phosphat triesters **52b**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die chirale Austrittsgruppe (S_C)-**111** nach der Kupplung an *rac*-**81** chromatographisch trennbare Diastereomere liefert, von denen eines stabiler ist als das Andere und die stereoselektive Darstellung eines *cycloSal*-Phosphat triesters **52a** ermöglicht (ca. 90% *d.e.*). Aufgrund der sehr langen Reaktionszeiten der Diastereomere **110a,b** mit dem Nucleosidanalogen **46** wurde (S_C)-**111** jedoch nicht weiter als

Abgangsgruppe verwendet und stattdessen andere chirale Aminoalkohole, die sich besser für die *cycloSal*-Triestersynthese eignen, an das Dimethylcyanothiocarboimidat **54** gekuppelt.

4.6.6.4 Synthese von ($R_P,4'R_C,5'S_C$)- und ($S_P,4'R_C,5'S_C$)-2-(4'-Methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **112a,b**

Während der Methyl-Rest von (S_C)-**103** offensichtlich zu klein war, um trennbare Diastereomere zu bilden, war der *iso*-Propyl-Rest von (S_C)-**111** vermutlich sterisch sehr anspruchsvoll, so dass der nucleophile Angriff des Nucleosidanalogs **46** erschwert wurde. Durch Einführung eines neuen Stereozentrums neben dem kleinen Methyl-Rest war es möglich eine geeignete chirale Austrittsgruppe zu synthetisieren. Dazu bot sich an, das preiswerte und kommerziell erhältlich ($1S,2R$)-2-Amino-1-phenyl-propanol (**1S,2R**)-**113** zu verwenden. Im Sinne einer Cyclisierung wurde Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in Methanol gelöst und mit dem Aminoalkohol (**1S,2R**)-**113** versetzt (Abb. 107). Analog zur Darstellung von (S_C)-**103** fiel das Produkt (**4R,5S**)-**114** aus der Reaktionslösung als farbloser Niederschlag aus. Um eine möglichst vollständige Umsetzung zu gewährleisten, wurde das Reaktionsgemisch ebenfalls zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und im Vakuum getrocknet. In den Fällen, in denen eine rote Färbung des Niederschlags auftrat, konnte diese durch Waschen mit kaltem Petrolether entfernt werden. Eine abschließende Reinigung des Produktes (**4R,5S**)-**114** war nicht erforderlich, da gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Verbindung fast rein vorlag (Abb. 108, S. 87). Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 95% erhalten werden.

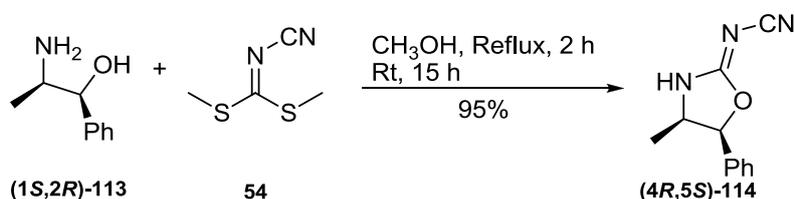


Abb. 107: Synthese von ($4R,5S$)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (**4R,5S**)-**114**

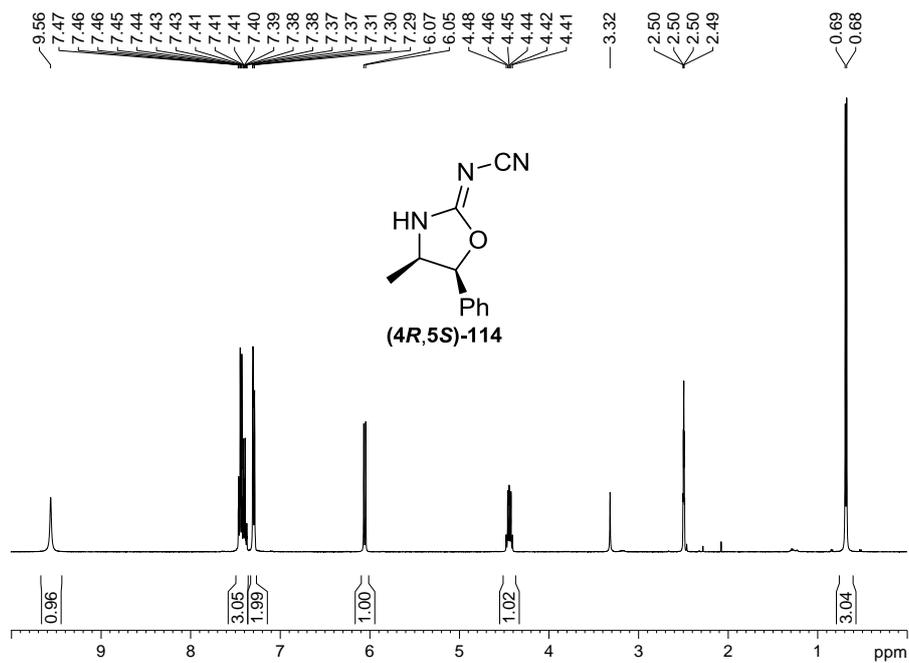


Abb. 108: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (4R,5S)-114 in DMSO- d_6 ohne vorherige Reinigung

Die chirale Austrittsgruppe (4R,5S)-114 konnte aus Dichlormethan/Methanol kristallisiert werden. Es handelt sich um orthorhombische Kristalle. Aus der Kristallstruktur ist die absolute Konfiguration der beiden Stereozentren zu erkennen (Abb. 109).

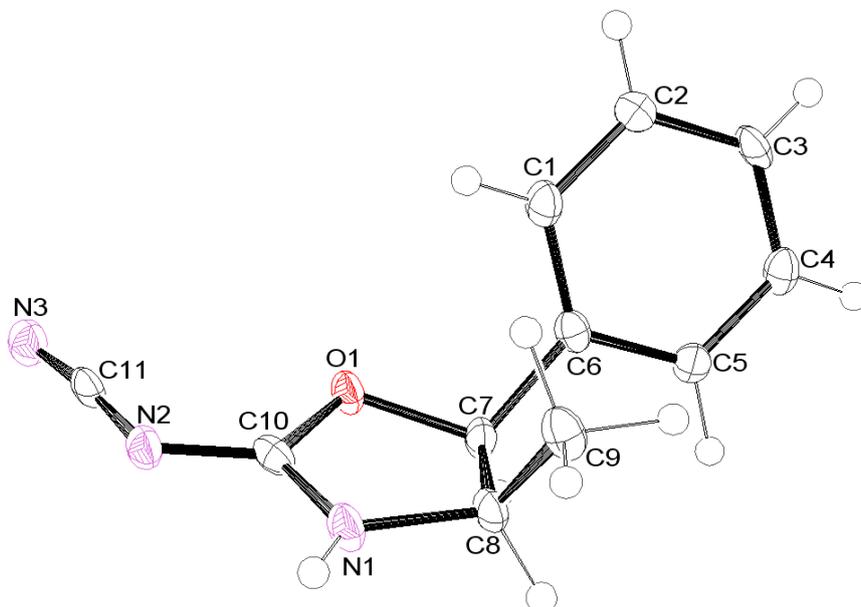


Abb. 109: Einkristallstruktur von (4R,5S)-114

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 16 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
O1	C10	134.6(3)	C10	O1	C7	108.1(2)
O1	C7	147.8(4)	C10	N1	C8	113.0(3)
N1	C10	131.8(4)	C10	N2	C11	119.2(3)
N1	C8	146.9(4)	O1	C7	C6	111.0(3)
N2	C10	131.8(4)	N1	C10	N2	124.2(3)
N2	C11	132.7(4)	C5	C6	C1	119.3(3)
N3	C11	116.3(4)	C5	C6	C7	117.4(3)
C1	C6	140.0(4)	N1	C10	O1	112.0(3)
C6	C7	150.6(4)	N2	C10	O1	123.8(3)
C8	C9	152.2(5)	N3	C11	N2	172.0(3)

Tab. 16: Bindungslängen (pm) und Winkel (°) der chiralen Austrittsgruppe (**4R,5S**)-**114**

Das Oxazolidin (**4R,5S**)-**114** wurde anschließend an das Chloridat *rac*-**81** zum Diastereomergemisch **112a,b** gekuppelt (Abb. 110). Bei den Durchführungen der in Tab. 17 aufgeführten Reaktionen fanden Variationen in Bezug auf Lösungsmittel und Basen statt.

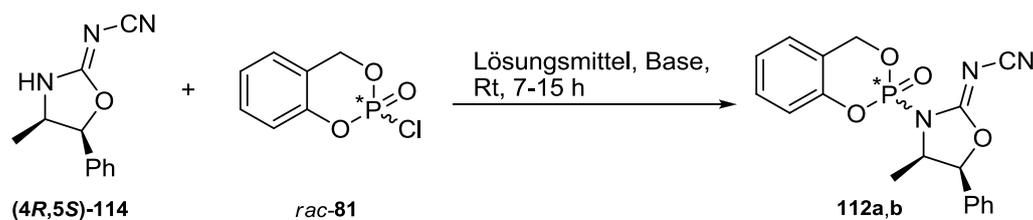


Abb. 110: Darstellung der Diastereomere **112a,b**

	Base	Lösungsmittel	Ausbeute
1	TEA	DMSO	---
2	TEA	DMF	19%
3	NaH	THF	0-48%
3	TEA	Acetonitril	20%
5	TEA	Dichlormethan	45-59%

Tab. 17: Reaktionsbedingungen bei der Synthese der Diastereomere **112a,b**

Obwohl das Oxazolidin (**4R,5S**)-**114** sich in DMSO vollständig gelöst hat, fand keine Umsetzung stattgefunden. Bei Verwendung von DMF als Lösungsmittel konnte die Bildung des Produktes **112a,b** beobachtet werden. Die niedrige Ausbeute kann möglicherweise auf die partielle Zersetzung der thermisch instabilen Produkte **112a,b** zurückgeführt werden, da zur Entfernung des Lösungsmittels das Reaktionsgemisch auf 40 °C erwärmt werden musste. Die vollständige Entfernung von DMF war nicht nur mühsam, sondern nahm auch viel Zeit in Anspruch, was den Nachteil bei der Verwendung dieses Lösungsmittels darstellte. Bei Verwendung von NaH in THF konnten die Produkte **112a,b** aus unbekanntem Gründen in einigen Fällen nicht erhalten werden. Gleichwohl konnte auf diese Weise eine Ausbeute von bis zu 48% erreicht werden. Die besten Ergebnisse lieferte die Kombination aus Triethylamin und Dichlormethan, die sich auch für vorherige und bereits vorgestellte Kupplungen eignete. Das Oxazolidin (**4R,5S**)-**114** bildete in diesem Lösungsmittel eine Suspension, die allmählich, möglicherweise durch Bildung des Produktes, in eine klare Lösung übergegangen ist. Wegen der thermischen und hydrolytischen Instabilität von **112a,b** wurde zur Entfernung des entstandenen Triethylammoniumchlorids auf das Waschen mit wässrigen Lösungen und das nachfolgende Einengen der organischen Phase mittels Rotationsverdampfer verzichtet. Bessere Ergebnisse wurden erzielt, indem das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingeengt und in Ethylacetat, in dem die Produkte **112a,b** löslich sind, aufgenommen wurde. Dabei fiel das Triethylammoniumchlorid als farbloser Niederschlag aus. Die Suspension wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 h bei - 27 °C im Tiefkühlschrank gelagert. Dadurch sollte ein möglichst vollständiges Ausfallen des Triethylammoniumchlorids als farbloser Niederschlag gewährleistet werden. Nach Filtration des Niederschlages wurde die Lösung erneut im Hochvakuum solange eingeengt, bis ein klares Öl zurückblieb.

Das ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist in Abb. 111 (S. 90) gezeigt. Die Diastereomere **112a,b** sind im Verhältnis 1:1.2 entstanden. Unter allen erprobten Lösungsmittelgemischen hat sich die Verwendung von Petrolether/Ethylacetat 1:2 (v/v) als bester Eluent erwiesen, da beide Produkte **112a,b** dünnschichtchromatographisch so weit auseinanderlagen, dass eine säulenchromatographische Trennung möglich war (Abb. 112-113, S. 90-91). Eine vollständige Trennung am Chromatotron konnte jedoch nicht erzielt werden, obwohl beide Produktbanden unter der UV-Lampe ungefähr 1 cm voneinander getrennt waren. Auf diese Weise konnten gemäß ³¹P-NMR-Spektrum nur mit einem Diastereomer angereicherte Fraktionen erhalten werden. Obwohl die Diastereomere **112a,b** UV-aktiv sind, war die Detektion dieser Verbindungen **112a,b** unter dem UV-Licht in manchen Fällen etwas

schwierig, so dass die Produkte **112a,b** mit einer 10%igen KMnO_4 -Lösung in Natronlauge und anschließender Wärmebehandlung sichtbar gemacht werden mussten.

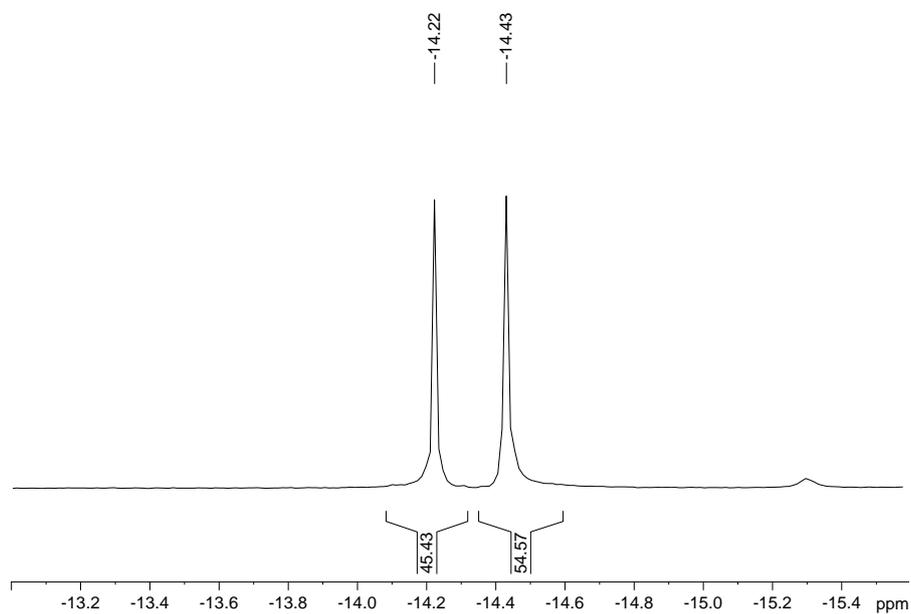


Abb. 111: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im Diastereomergemisch **112a,b**

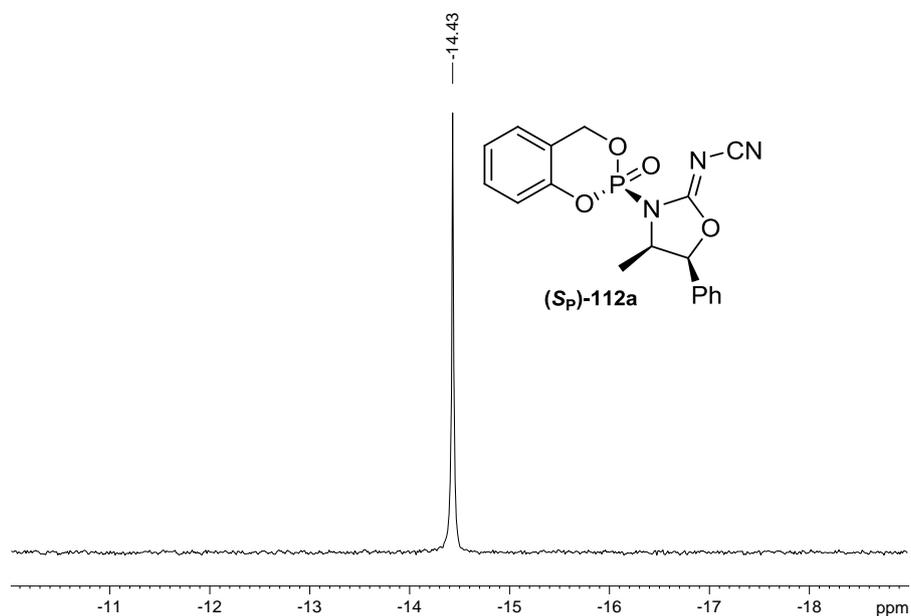


Abb. 112: Chemische Verschiebung des getrennten Diastereomers **(S_P)-112a**

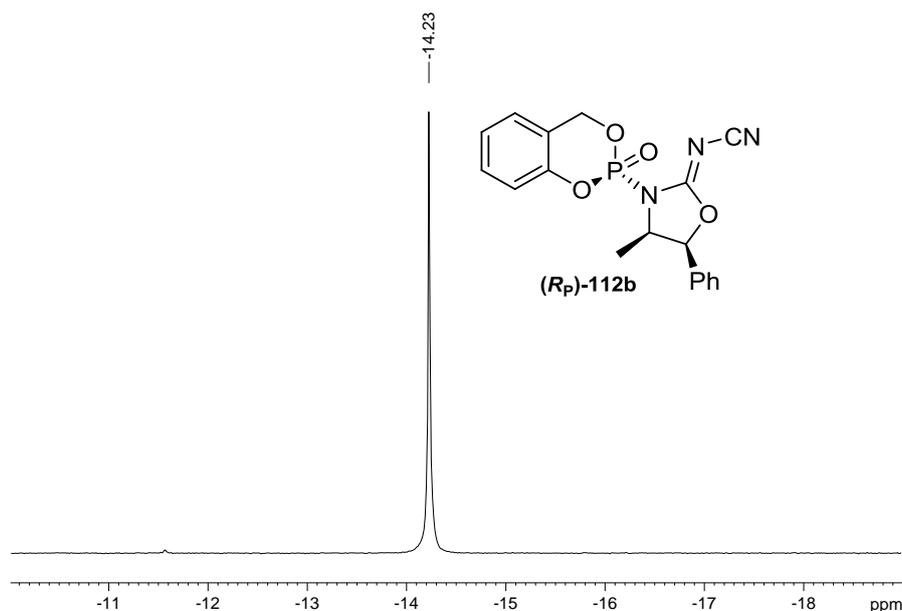


Abb. 113: ^{31}P -NMR-Spektrum des getrennten Diastereomers (R_P)-112b

Das Diastereomer (S_P)-112a konnte aus Petrolether/Ethylacetat kristallisiert werden. Es handelt sich um farblose monokline Kristalle. Aus der Kristallstruktur ist die (S_P)-Konfiguration des Phosphoratoms zu erkennen (Abb. 114). Die zugeordnete Konfiguration wurde auf Basis der CIP-Regeln^[50, 51] bestimmt. Dabei besitzt das Stickstoffatom die niedrigste Priorität und zeigt dementsprechend nach hinten. Unter den sauerstoffhaltigen Substituenten besitzt die P-O-Doppelbindung die niedrigste Priorität (vgl. Kap. 2.5, S. 14). Demzufolge wurde der P-O1-Bindung die höchste, der P-O2-Bindung die zweite und der P-O3-Bindung die dritte Priorität zugeordnet.

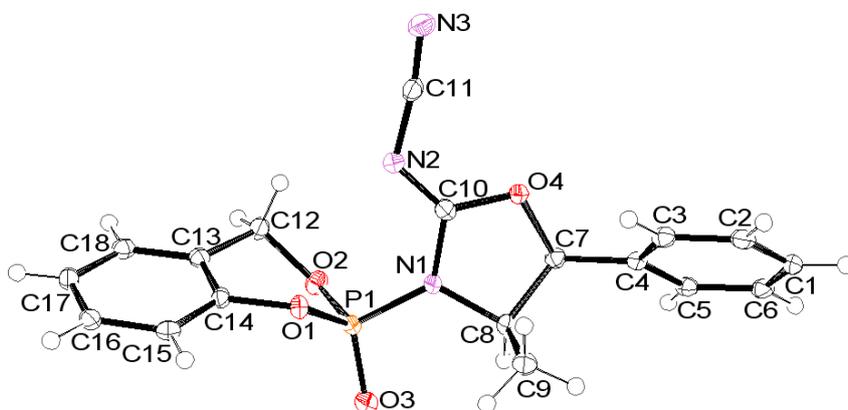


Abb. 114: Einkristallstruktur des Isomers (S_P)-112a

Einige Bindungslängen und Winkel sind in Tab. 18 zusammengefasst.

Atom 1	Atom 2	Länge	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
P1	O3	145.96(14)	O3	P1	O2	113.34(10)
P1	O2	156.94(16)	O3	P1	O1	117.25(8)
P1	O1	159.34(14)	O2	P1	O1	104.85(8)
P1	N1	167.26(17)	O3	P1	N1	108.88(8)
O4	C10	133.9(2)	C10	N1	P1	128.14(13)
O2	C12	145.9(2)	C8	N1	P1	122.29(12)
N1	C10	137.5(2)	C10	N2	C11	118.36(17)
N2	C10	128.4(2)	N3	C11	N2	172.8(2)
N2	C11	134.6(2)	N2	C10	O4	125.22(17)
N3	C11	115.3(3)	O4	C10	N1	110.63(16)

Tab. 18: Bindungslängen (pm) und Winkel (°) des Isomers (*S_P*)-**112a**

Interessanterweise wurde das Diastereomer (*S_P*)-**112a** nach jeder chromatographischen Reinigung immer im Überschuss erhalten, was auf eine Zersetzung des instabileren Isomers (*R_P*)-**112b** während der Trennung zurückzuführen ist.

Anschließend wurde das getrennte Diastereomer (*S_P*)-**112a** mit dem Nucleosidanalogen **46** unter den von Jones^[73] vorgestellten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Abb. 115). Da es nicht möglich war, das Diastereomer **52a** zu kristallisieren, können keine genauen Angaben über die Konfiguration am Phosphoratom gegeben werden, aber unter der Annahme, dass die Reaktion unter Inversion am Phosphoratom erfolgt, sollte das Diastereomer **52a** die (*R_P*)-Konfiguration besitzen.

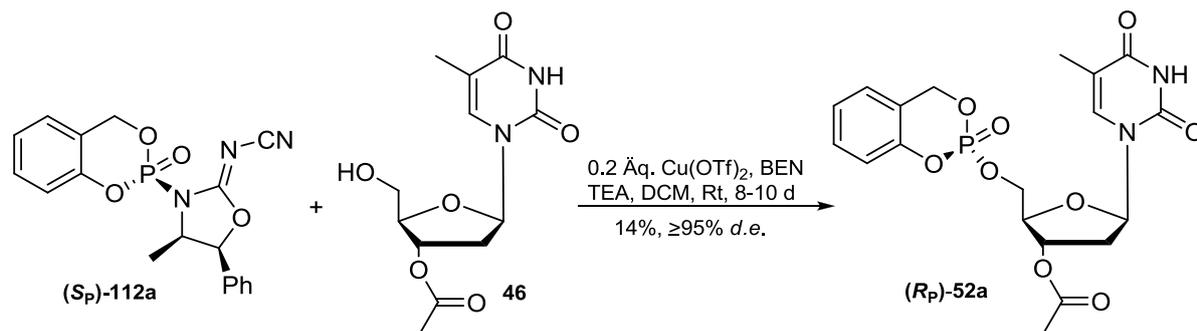


Abb. 115: Umsetzung des isomerenreinen Isomers **(S_P)-112a** mit dem Nucleosidanalogon **46**

Der Reaktionsverlauf wurde sowohl dünnschichtchromatographisch als auch mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgt. Die Reaktion verlief sehr langsam und die Entstehung des Produktes **52a** konnte erst nach zwei bis drei Tagen dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Im ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches waren nur die Signale des Produktes und des Eduktes zu sehen. Es konnte jedoch dünnschichtchromatographisch die Entstehung von zwei nicht phosphorhaltigen Nebenprodukten beobachtet werden, die allerdings nicht charakterisiert werden konnten. Der Diastereomerenüberschuss betrug ≥95% *d.e.*, da gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches interessanterweise eine ca. 2%ige Isomerisierung stattfand (Abb. 116). Eine chromatographische Trennung des Minderdiastereomers konnte nicht erzielt werden. Dies ermöglichte somit als Vergleich die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses aus dem ¹H-NMR-Spektrum des gereinigten Produktes **(R_P)-52a** durch Integration der Protonensignale des Methyl-Restes von Thymin. Dieser stimmte mit dem aus dem ³¹P-NMR-Spektrum ermittelten Wert überein.

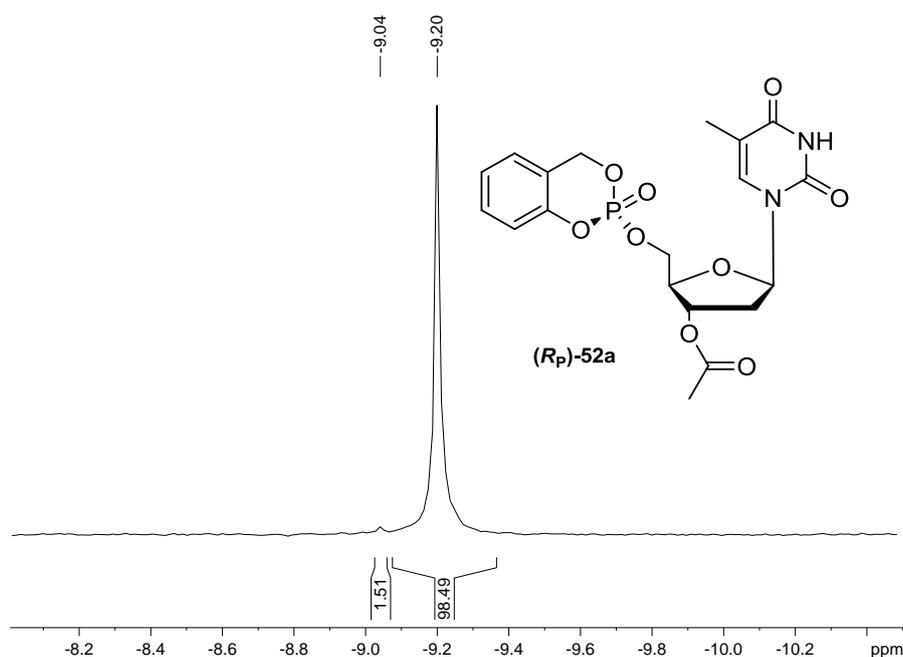


Abb. 116: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung des *cycloSal*-Phosphat triesters (***R_P***-52a) unter Verwendung des $\text{Cu}[(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplexes ($\geq 95\%$ *d.e.*)

Da nach acht bis zehn Tagen noch unumgesetztes Edukt (***S_P***-112a) im ^{31}P -NMR-Spektrum nachzuweisen war, wurde die Menge an Katalysator erhöht, um die Reaktion zu beschleunigen. Durch Verwendung von 1.0 Äq. $\text{Cu}[(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplex und 3.0 Äq. des Nucleosidanalogons konnte nicht nur die Geschwindigkeit der Reaktion (4-5 Tage), sondern auch die Ausbeute bis zu 53% erhöht werden. Der Reaktionsverlauf konnte mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt werden. Es sind jedoch die Phosphorsignale der beiden Diastereomere (***R_P***-52a) und (***S_P***-52b) aufgrund der größeren Menge an Katalysator zusammengefallen, so dass eine direkte Bestimmung des Diastereomerenüberschusses nicht gemacht werden konnte. Dies wurde allerdings durch kurzes Waschen mit einer gesättigten Ammonium-Chlorid-Lösung behoben. Der Diastereomerenüberschuss war ebenfalls $\geq 95\%$ *d.e.*. Bei Verwendung von 2.0 Äq. $\text{Cu}[(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplex konnte die Entstehung des Produktes (***R_P***-52a) schon nach 21 h Rühren bei Raumtemperatur nachgewiesen werden. Der Verlauf der Reaktion konnte jedoch nicht mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt werden, da fast nur Signalrauschen zu erkennen waren. Außerdem musste das Reaktionsgemisch drei- bis fünfmal mit Ammonium-Chlorid-Lösung gewaschen werden, um den Komplex zu entfernen, was nicht nur ein Problem für die genaue Bestimmung des Diastereomerenüberschusses, sondern auch für die Ausbeute darstellen kann. Nach vier Tagen wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt (***R_P***-52a) in einer Ausbeute von 12% ($\geq 95\%$ *d.e.*) isoliert.

Um den Einfluss anderer Lewis-Säuren auf die Diastereospezifität sowie auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu bestimmen, wurde die in Abb. 115 (S. 93) vorgestellte Reaktion wiederholt, allerdings unter Verwendung von $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ bzw. $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ als Lewis-Säuren. Erstaunlicherweise konnte in beiden Fällen eine größere Isomerisierung als bei der Verwendung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ beobachtet werden. Während der Diastereomerenüberschuss der Reaktion unter $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ -Katalyse 63% *d.e.* betrug (Abb. 117), konnte bei Verwendung von $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ fast eine vollständige Isomerisierung (8% *d.e.*) beobachtet werden (Abb. 118, S. 96).

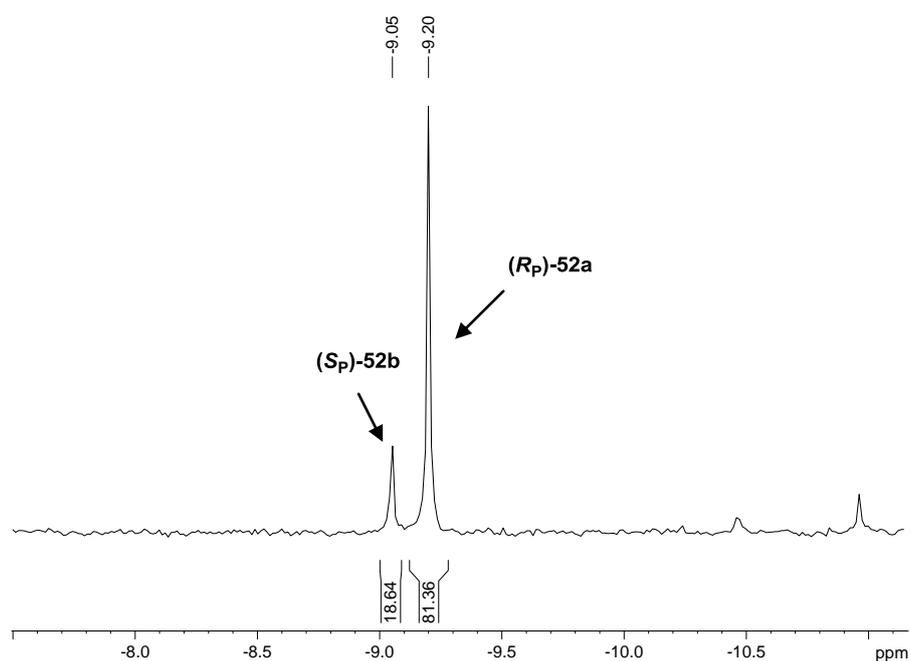


Abb. 117: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung des *cycloSal*-Phosphatriesters (**R_p** -52a) unter Verwendung des $\text{Mg}[(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplexes (63% *d.e.*)

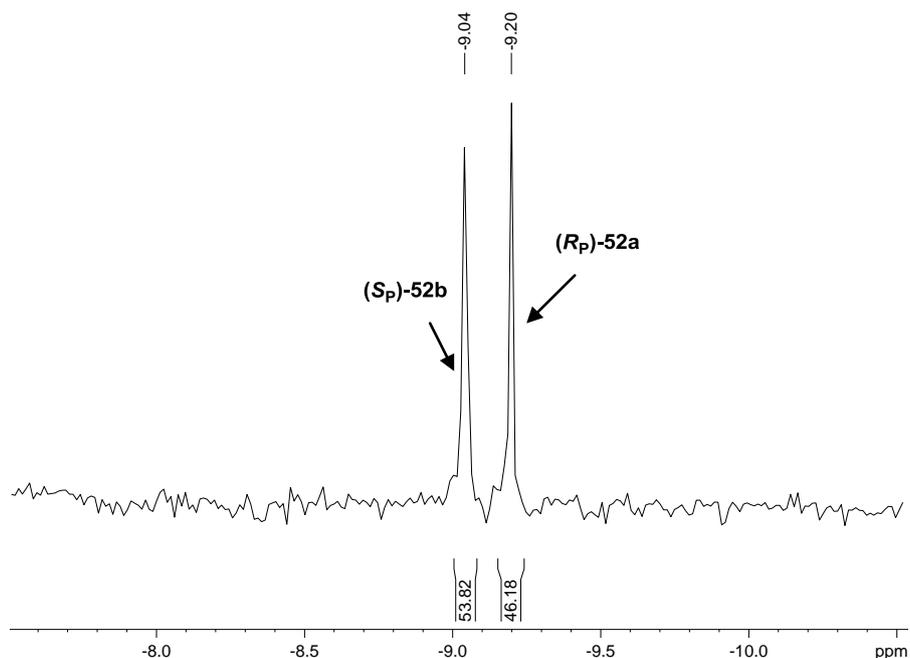


Abb. 118: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung des *cycloSal*-Phosphattriesters (**R_P**)-52a unter Verwendung des $\text{Eu}[(\text{BEN})](\text{OTf})_3$ -Komplexes (8% *d.e.*)

In Tab. 19 (S. 97) sind sowohl die Diastereomerenüberschüsse als auch die verschiedenen Reaktionsbedingungen, unter denen die in Abb. 115 (S. 93) vorgestellte Reaktion durchgeführt wurde, zusammengefasst. Da es sich um Testreaktionen handelte und in vielen Fällen eine signifikante Isomerisierung beobachtet wurde, wurde auf eine Aufarbeitung der meisten Ansätze verzichtet. Bei Verwendung von Grignard-Reagenzien als Basen wurde beim langen Rühren bei Raumtemperatur (4-6 Tage) eine Zersetzung des bereits entstandenen *cycloSal*-Phosphattriesters (**R_P**)-52a beobachtet. Das zuvor gebildete Produkt (**R_P**)-52a konnte nach dieser Zeit weder mittels Dünnschichtchromatographie noch mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Ein rechtzeitiger Abbruch der Reaktion erwies sich in diesen Fällen daher als essentiell.

	Aktivator (1.0 Äq.)	Base	Lösungsmittel	<i>d.e.</i>
1	Cu(OTf) ₂ /BEN	TEA	DCM	≥95%
2	Cu(OTf) ₂ /BEN	TEA	DCM/CH ₃ CN	≥95%
3	Cu(OTf) ₂ /BEN	TEA	THF	≥95%
4	Cu(OTf) ₂ /BEN	TEA	CDCl ₃	94%
5	Mg(OTf) ₂ /BEN	TEA	DCM	63%
6	Eu(OTf) ₃ /BEN	TEA	DCM	8%
7	Cu(OTf) ₂ /BEN	<i>iso</i> -ProMgCl	THF/CH ₃ CN	83%
8	Cu(OTf) ₂ /BEN/DCI	TEA	DCM/CH ₃ CN	47%
9	---	<i>tert</i> -BuMgCl	THF/CH ₃ CN	86%-90%
10	---	<i>tert</i> -BuMgCl	CH ₃ CN	77%
11	---	<i>iso</i> -ProMgCl	THF/CH ₃ CN	76%
12	---	TEA	DCM	58%
13	---	<i>tert</i> -BuMgCl	THF	n.b

n.b.: konnte nicht bestimmt werden

Tab. 19: Reaktionsbedingungen bei der Synthese des Diastereomers (**R_P**)-**52a** und die zugehörigen berechneten Diastereomerenüberschüsse (*d.e.*)

Wie in Tab. 19 zu sehen ist, gibt es viele Faktoren, die den stereoselektiven Verlauf der Reaktion bestimmen können. Es ist jedoch unklar, welchen assistierenden Effekt jede einzelne Komponente bei der oben gezeigten Phosphorylierung ausübt. Eine mögliche Erklärung für die beobachtete Isomerisierung wird im Kapitel 4.6.6.6 vorgestellt.

Um den *cycloSal*-Phosphattriester (**S_P**)-**52b** zu synthetisieren, wurde das isomerenreine Diastereomer (**R_P**)-**112b** mit dem Nucleosidanalogen **46** umgesetzt (Abb. 119, S. 98). Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches betrug der Diastereomerenüberschuss 93% *d.e.* (Abb. 120). Die höchste erreichte Ausbeute betrug 6%, da sich in den meisten Fällen das Edukt (**R_P**)-**112b** zersetzt hat, was an einer Farbveränderung des Reaktionsgemisches von grün nach gelb erkennbar war und mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurde. Dies könnte auf die niedrige Stabilität des Isomers (**R_P**)-**112b** zurückgeführt werden. Eine solche Zersetzung konnte im Fall vom Diastereomer (**S_P**)-**112a** nie beobachtet werden.

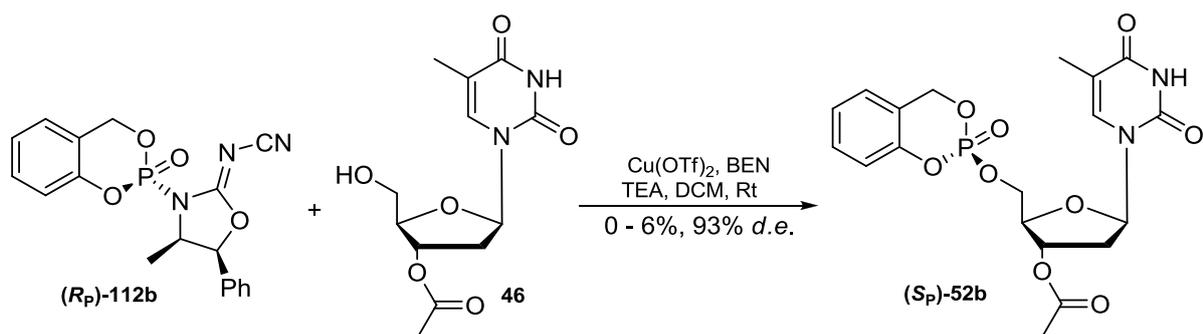


Abb. 119: Umsetzung des isomerenreinen (R_P)-Isomers (R_P)-112b mit dem Nucleosidanalog 46

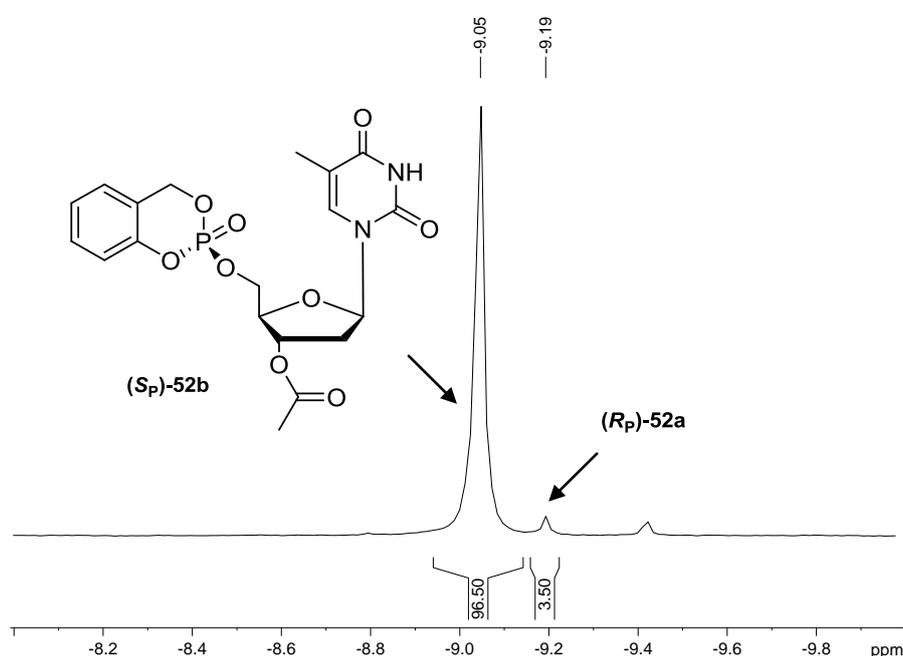


Abb. 120: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung des *cycloSal*-Phosphatriesters (S_P)-52b

Die in Abb. 119 vorgestellte Reaktion wurde ebenfalls unter den in Tab. 20 (S. 99) aufgeführten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Alle Reaktionsansätze wurden bei Raumtemperatur gerührt. Es konnte jedoch in keinem der Fälle eine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden. Das Diastereomer (R_P)-112b war in Pyridin und Dichlormethan erstaunlicherweise stabil und zerfiel sogar nach vier Tagen Rühren bei Raumtemperatur nicht. Die Entstehung des Produktes (S_P)-52b konnte allerdings nicht beobachtet werden. Nach Zugabe von 1.0 Äq. Cu(OTf)_2 und BEN zu diesem Reaktionsgemisch ist das Produkt (S_P)-52b gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches in einer Ausbeute von nur ca. 3% entstanden. Auf eine Reinigung wurde daher verzichtet.

	Aktivator	Base	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute
1	Cu(OTf) ₂ /BEN	Pyridin	DCM	15 d	---
2	---	<i>tert</i> -BuMgCl	THF/CH ₃ CN	40 h	Zersetzung
3	---	TEA	DCM	40 h	Zersetzung
4	---	DBU	Aceton	40 h	Zersetzung
5	---	Pyridin	DCM	4 d	---

Tab. 20: Reaktionsbedingungen bei der Synthese des Diastereomers (*S_P*)-**52b**

Aus den oben vorgestellten Gründen war die Suche nach einer anderen geeigneten chiralen Austrittsgruppe, welche die stereoselektive Darstellung von (*S_P*)-**52b** ermöglicht, essenziell. Dieses sollte nicht nur leicht darstellbar sein, sondern auch nach Kupplung an die *cycloSal*-Masken chromatographisch trennbare Diastereomere liefern. Bevor die nächste synthetisierte und geeignete chirale Austrittsgruppe vorgestellt wird, werden anschließend einige theoretische Konzepte beschrieben, die die besonderen Eigenschaften des Kupfer-Ions sowie die auftretende Isomerisierung des (*S_P*)-Isomers (*S_P*)-**112a** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erklären könnten.

4.6.6.5 Kupfer(II) als wirkungsvolle Lewis-Säure

Angesichts der angestellten Beobachtungen ergab sich die Frage, wieso sich Kupfersalze als wirkungsvolle Lewis-Säuren besonders für diese und ähnliche Reaktionen eignen. Entsprechend der *Irving-Williams-Reihe*^[84, 85] bildet Kupfer unter den zweiwertigen Ionen der Übergangsmetalle der vierten Periode die stabilsten Ligand-Metall-Komplexe (Mn < Fe < Co < Ni < **Cu** > Zn). Sie zeigten darüber hinaus anhand einer langen Versuchsreihe unter Verwendung verschiedener Liganden wie Ethylendiamin, Propylendiamin, 1,2,3-Triaminopropan, 2,2'-Bipyridin etc., dass diese Stabilitätsreihe unabhängig von der Natur und der Zahl der koordinierten Liganden erhalten bleibt. *Johnson* und *Evans*^[77] fanden ebenfalls in Cu(II) eines der besten katalytischen Metallzentren unter anderen für stereoselektive Diels-Alder Reaktionen und Michael-Additionen. All dies könnte das außerordentliche Verhalten des Cu(II)-Ions zusammen mit BEN als Ligand in den oben aufgeführten Reaktionen erklären.

4.6.6.6 Mögliche Erklärung für die auftretende Isomerisierung

Obwohl es keine aussagekräftige Erklärung für die beobachtete Isomerisierung gibt, kann anhand der verschiedenen Substitutionsmechanismen am Phosphoratom eine plausible Hypothese darüber gemacht werden.

4.6.6.6.1 Nucleophile Substitution am Phosphoratom

Im Allgemeinen sind drei Reaktionsmechanismen bekannt, die die nucleophile Substitution am tetrakoordinierten pentavalenten Phosphorzentrum erklären können: $S_N2(P)$, Addition-Eliminierung und Eliminierung-Addition ($S_N1(P)$)(Abb. 121).^[60, 86]

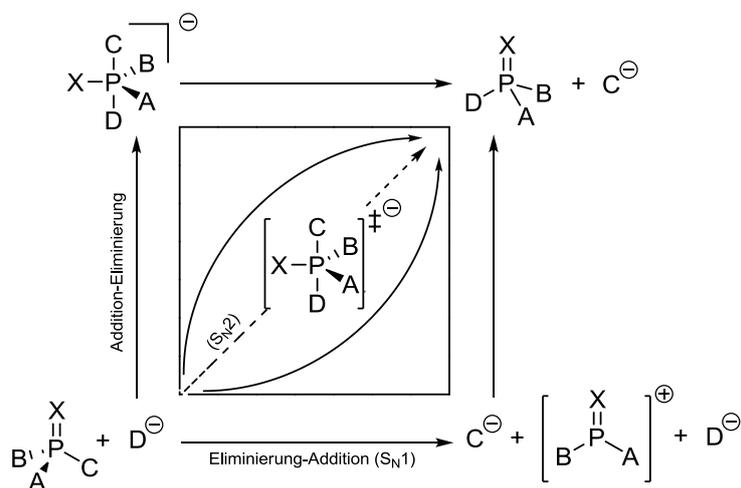
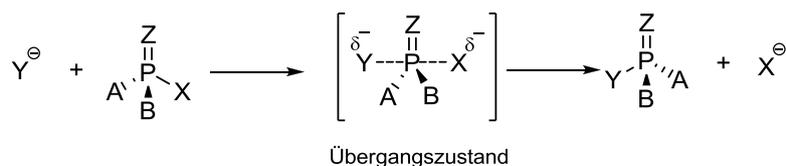


Abb. 121: More O'Ferrall-Jencks-Diagramm

4.6.6.6.2 Konzertierter Mechanismus ($S_N2(P)$)

Dieser Mechanismus ist analog der nucleophilen Substitution am Kohlenstoff und verläuft eher über einen trigonal-bipyramidalen Übergangszustand als über eine trigonal-bipyramidale Zwischenstufe (Abb. 122). Da sowohl das Nucleophil als auch die Abgangsgruppe apikale Positionen einnehmen, findet hier eine Inversion am Phosphoratom statt.^[60]


 Abb. 122: Schema zum $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ -Mechanismus

4.6.6.3 Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Der Additions-Eliminierungs-Mechanismus bei der nucleophilen Substitution am Phosphoratom verläuft unter Bildung einer pentacovalenten Zwischenstufe mit trigonal-bipyramidaler Geometrie (TBP). Da sowohl das Nucleophil als auch die Abgangsgruppe apikale Positionen einnehmen, führt dieser Mechanismus ebenfalls zu einer Inversion am Phosphoratom (Abb. 123).^[60]

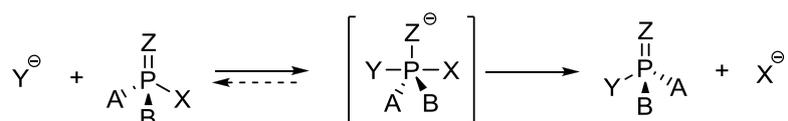


Abb. 123: Schema zum Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Im Gegensatz zum $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ -Mechanismus stellt die TBP eher eine Zwischenstufe dar und nicht einen Übergangszustand. Wenn dieser langlebig ist, kann durch Pseudorotation eine Reorganisation der Liganden zwischen apikalen und äquatorialen Positionen auftreten, wobei eine Retention beobachtet werden kann.

Eine vollständige Unterscheidung des $\text{S}_{\text{N}}2(\text{P})$ -Mechanismus vom Additions-Eliminierungs-Mechanismus ist sehr schwer, da beide Mechanismen in Bezug sowohl auf das Nucleophil als auch auf die Phosphorspezies 1. Ordnung sind (also insgesamt eine Reaktion 2. Ordnung) und einen trigonal-bipyramidalen Übergangszustand bzw. eine trigonal-bipyramidale Zwischenstufe durchlaufen.^[60, 86, 87]

4.6.6.4 Eliminierungs-Additions-Mechanismus ($\text{S}_{\text{N}}1(\text{P})$)

Der $\text{S}_{\text{N}}1(\text{P})$ -Mechanismus ist dem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus beim Kohlenstoff analog. Hierbei wird zuerst die Abgangsgruppe abgespalten, wobei eine hochreaktive trikoordinierte Phosphor-

Zwischenstufe entsteht, die als Metaphosphat bezeichnet wird (Abb. 124). Die Bildung eines solchen Intermediats ist jedoch umstritten und bisher war es noch nicht möglich, dieses als Monomer zu isolieren.

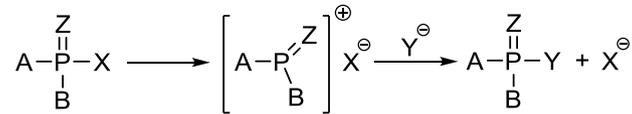


Abb. 124: Schema zum Eliminierungs-Addition-Mechanismus

Dies führte zu zahlreichen Durchführungen von kinetischen und stereochemischen Experimenten, die die Entstehung des Monophosphats als kurzlebiges Intermediat beweisen sollten. Ein Experiment davon basiert auf Isotop-Austausch-Studien, die sogenannten **Positional Isotope Exchange (PIX)**. *Midelfort* und *Rose*^[88] verwendeten isotopenmarkiertes Adenosintriphosphat (ATP), mit ¹⁸O zwischen den β- und γ-Phosphoratomen, um die Beteiligung eines Intermediats an die durch Glutamin-Synthetase katalysierte Reaktion zu belegen (Abb. 125).

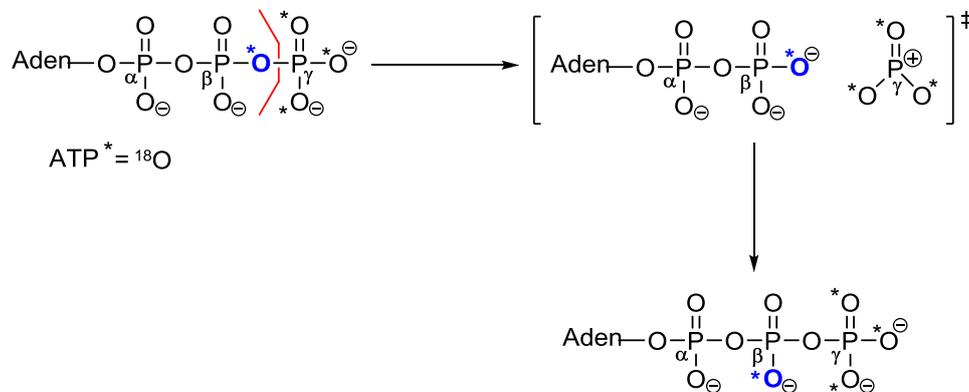


Abb. 125: Positional Isotope Exchange am Beispiel von ATP

Die Spaltung der Bindung zwischen dem γ-Phosphoratom und dem verbrückenden isotopenmarkierten Sauerstoffatom bildet Adenosindiphosphat (ADP) mit einem von seinen drei Sauerstoffatomen markiert. Aufgrund der freien Rotation um die P_αO-P_β sind die drei Sauerstoffatome äquivalent und können mit gleicher Wahrscheinlichkeit wieder an das P_γ-Atom binden, um ATP zurückzubilden. Tatsächlich wurde markierter nicht verbrückender

Sauerstoff an P_{β} gefunden, was *Midelfort* und *Rose* ermöglichte, die Existenz eines Intermediats zu beweisen, welches möglicherweise das Metaphosphat-Ion sein kann.

Eine andere Möglichkeit, die Entstehung von Metaphosphat als Intermediat zu beweisen, wäre die Verwendung von chiralen Phosphaten. Diese würden in racemische Produkte übergehen, falls ein trikoordiniertes achirales Metaphosphat-Ion im Laufe der Reaktion entstehen würde. *Freeman et al.*^[89] berichteten von einer Alkohololyse an ein isomerenreines Phosphat. Hierfür setzten sie *tert*-Butylalkohol mit dem Bis(tetrabutylammonium)-Salz von (*R_p*)-*p*-Nitrophenyl-[¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O]-Phosphat um (Abb. 126).

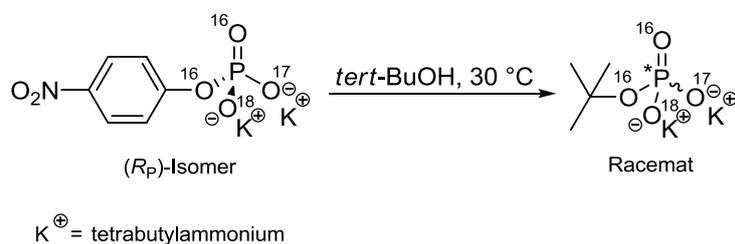


Abb. 126: Alkohololyse von (*R_p*)-*p*-Nitrophenyl-[¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O]-Phosphat

Statt einer Inversion bzw. einer Retention der Konfiguration am Phosphoratom beobachteten sie eine vollständige Racemisierung. Dieses Ergebnis beweist die Bildung eines freien symmetrisch solvatisierten Metaphosphat-Monomers als Intermediat bei der Phosphorylierung eines sterisch gehinderten Nucleophils in einem protischen Lösungsmittel.

Ähnliche Beobachtungen, die während eigener Arbeiten gemacht werden konnten, wurden ebenfalls von *Arbelo*^[90] durchgeführt. Bei der Reaktion zwischen dem isomerenreinen Isomer (**R_p**)-**115** mit **d4T 2** zu den Produkten **116a,b** wurden unterschiedliche Diastereomerenüberschüsse bei Verwendung verschiedener Basen erzielt. (Abb, 127, Tab. 21, S. 104). Dies könnte genauso auf die Bildung eines Metaphosphat-Ions als Intermediat zurückgeführt werden.

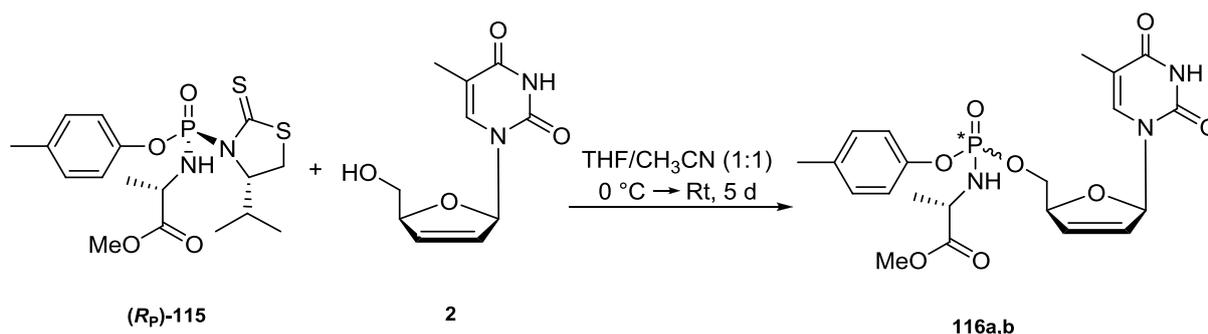


Abb. 127: Umsetzung des isomerenreinen Isomer (*R_P*)-115 mit d4T 2

	Base	<i>d.e.</i>
1	<i>tert</i> -BuMgCl	≥95%
2	NaH	25%
3	DBU	25%
4	NaH, [15]-Krone-5	7%

Tab. 21: Einfluss der Base auf den Diastereomenüberschuss

Allgemein lässt sich sagen, dass die auftretende Isomerisierung bei der Darstellung von *cycloSal*-Phosphatriestern möglicherweise auf die Bildung eines planaren Metaphosphat-Ions zurückgeführt werden kann, dessen Entstehung durch verschiedene Faktoren wie Lösungsmittel, Katalysatoren, Basen etc. favorisiert wird. Eine andere Möglichkeit könnte das Ergebnis vieler Pseudorotationen von einer relativ stabilen pentakoordinierten Zwischenstufe sein, wobei das Nucleophil von der apikalen Position angreift, aber die durch Pseudorotation äquatorial stehende Abgangsgruppe von dieser Position abgespalten wird.

4.6.6.7 Darstellung einer weiteren chiralen Austrittsgruppe zur Synthese des isomerenreinen *cycloSal*-Phosphatriesters (*S_P*)-52b

Zufälligerweise lieferten die stabileren isomerenreinen Diastereomere **110b** und (*S_P*)-**112a** den gleichen *cycloSal*-Phosphatriester (*R_P*)-**52a** mit hohen Diastereomenüberschüssen. Da es aber keinen etablierten Syntheseweg gibt, um den anderen *cycloSal*-Phosphatriester (*S_P*)-**52b** synthetisieren zu können, musste zwingend nach einer anderen, chiralen Austrittsgruppe gesucht werden. Die Anforderungen für die neue, chirale Austrittsgruppe waren nicht nur die Bildung chromatographisch trennbarer Diastereomere nach der Kupplung

Der Aminoalkohol (S_C)-**118** wurde anschließend mit dem Dimethylcyanothiocarboimidat **54** zu der chiralen Austrittsgruppe (S_C)-**121** im Sinne einer Cyclisierung umgesetzt (Abb. 130). Hierfür wurde **54** in Methanol gelöst und mit (S_C)-**118** versetzt. Vergleichbar mit der Darstellung der chiralen Austrittsgruppe (S_C)-**103** und ($4R,5S_C$)-**114** fiel das Produkt (S_C)-**121** aus der Reaktionslösung als farbloser Niederschlag aus. Um eine möglichst vollständige Umsetzung zu gewährleisten, wurde das Reaktionsgemisch ebenfalls zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und im Vakuum getrocknet. Gemäß $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lag die Verbindung rein vor (Abb. 131). Das gewünschte Produkt (S_C)-**121** konnte mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden.

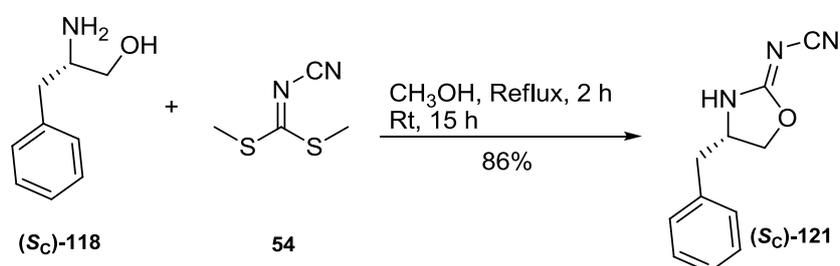


Abb. 130: Synthese von (S)-4-Benzyl-2-(N -cyanimino)oxazolidin (S_C)-**121**

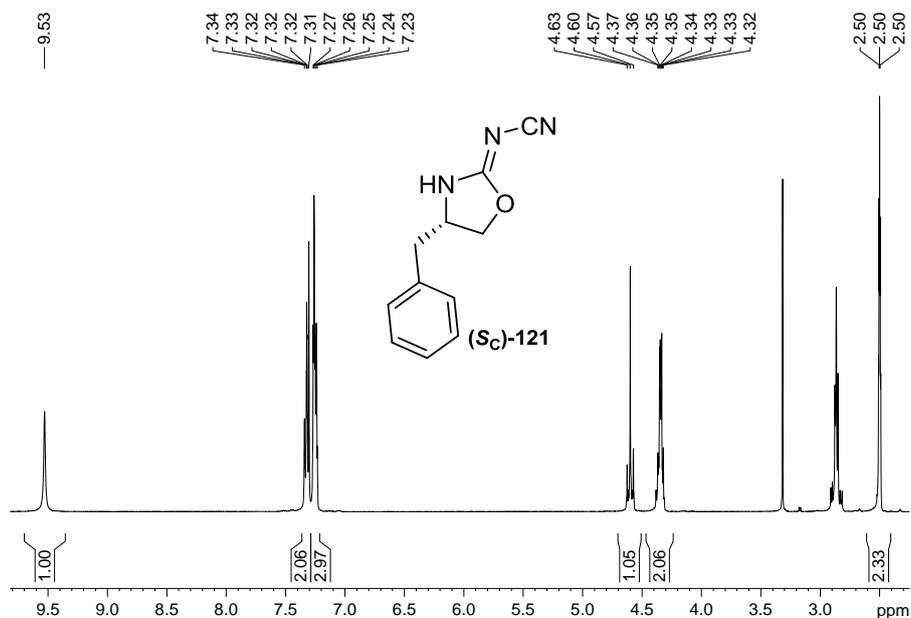


Abb. 131: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (S_C)-**121** in $\text{DMSO-}d_6$ ohne vorherige Reinigung

Die chirale Austrittsgruppe (*S_C*)-**121** wurde anschließend an das Chloridat *rac*-**81** in Dichlormethan gekuppelt. Die entstandene Diastereomere **117a,b** konnten mit einer Ausbeute von 67% erhalten werden (Abb. 132).

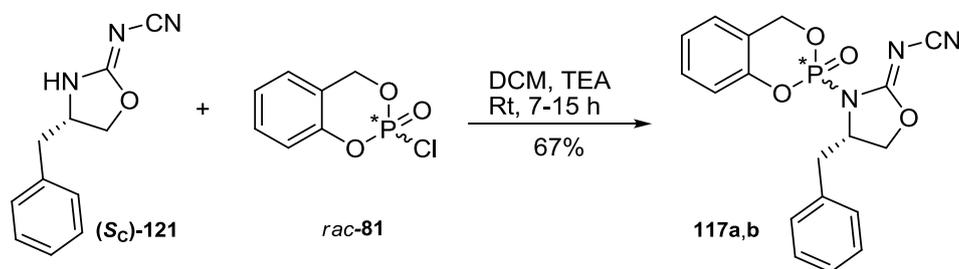


Abb. 132: Darstellung der Diastereomere **117a,b**

Beide Diastereomere **117a,b** zeigten nicht nur getrennte Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum (Abb. 133), sondern liefen auch bei der Dünnschichtchromatographie mit Petrolether/Ethylacetat 1:2 (v/v) soweit auseinander, dass sie ähnlich wie das Diastereomerengemisch **112a,b** mittels Säulenchromatographie getrennt werden konnten (Abb. 112, Abb. 113, S. 90-91). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration am Phosphoratom von jedem einzelnen Diastereomer war aufgrund von fehlenden Kristallstrukturen nicht möglich.

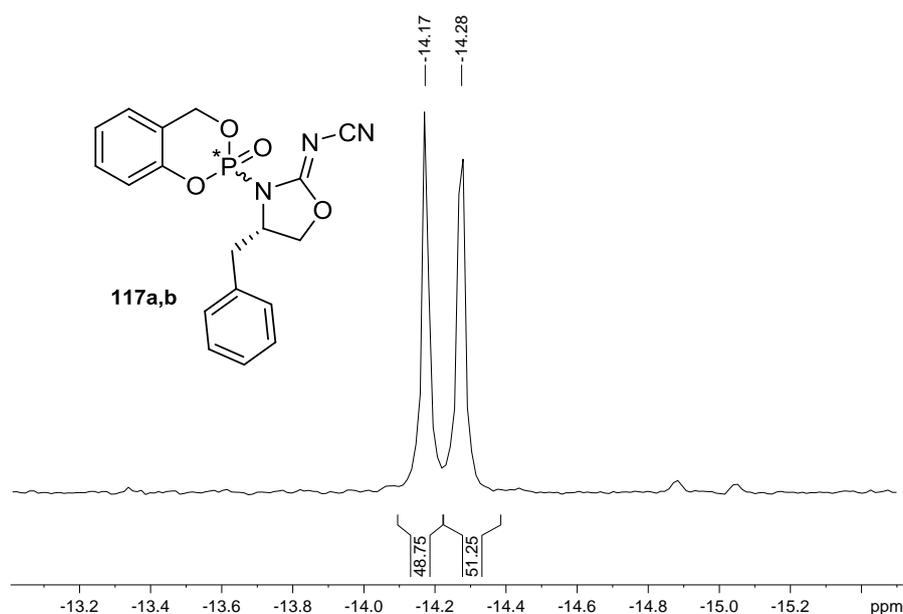


Abb. 133: ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches der Diastereomere **117a,b**

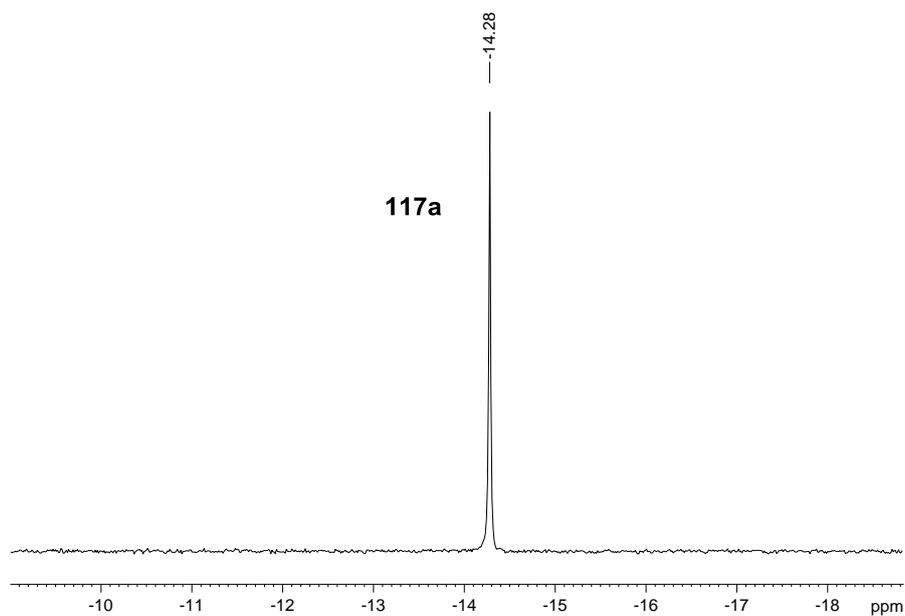


Abb. 134: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **117a**

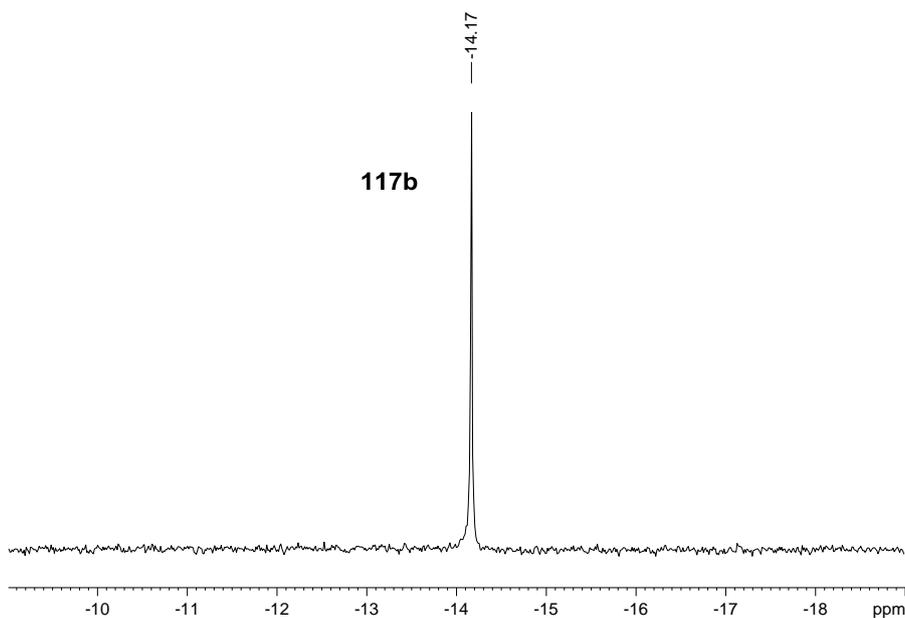


Abb. 135: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **117b**

Interessanterweise wurde das Diastereomer **117a** nach jeder chromatographischen Reinigung im Überschuss erhalten, was auf die Zersetzung des instabileren Diastereomers **117b** während der Trennung zurückzuführen ist.

Anschließend wurde das isomerenreine Diastereomer **117a** mit dem Nucleosidanalogen **46** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zum *cycloSal*-Phosphattriester (**S_P**)-**52b** umgesetzt (Abb. 136, Tab. 22). Unter der Annahme, dass die Reaktion unter Inversion am Phosphoratom erfolgt, sollte das stabile Diastereomer **117a** die (*R_P*)-Konfiguration besitzen.

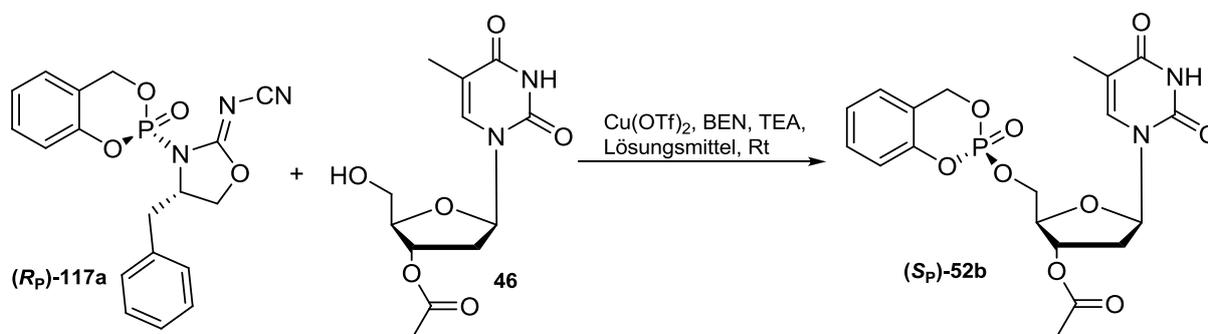


Abb. 136: Umsetzung des isomerenreinen Diastereomers (*R_P*)-**117a** mit dem Nucleosidanalogen **46**

	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BEN}$	Lösungsmittel	Reaktionszeit	<i>d.e.</i>	Ausbeute
1	---	DCM	2 d	24%	n.b.
2	0.2 Äq.	DCM	7 d	83%	9%
3	0.5 Äq.	DCM/ CH_3CN 1:1	5 d	85%	12%
4	1.0 Äq.	DCM	5-7 d	91%	17-24%
3	1.0 Äq.	CH_3CN	8 d	$\geq 95\%$	13-18%

n.b.: nicht bestimmt

Tab. 22: Reaktionsbedingungen bei der Synthese des Diastereomers (*S_P*)-**52b** und die entsprechenden Diastereomerenüberschüsse (*d.e.*)

Erfreulicherweise lieferte das stabile Diastereomer (*R_P*)-**117a** den gewünschten *cycloSal*-Phosphattriester (*S_P*)-**52b**. Der Reaktionsverlauf wurde sowohl dünnschichtchromatographisch als auch mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt. In diesem Fall konnten erstaunlicherweise bessere Diastereomerenüberschüsse mit Acetonitril statt Dichlormethan als Lösungsmittel erzielt werden ($\geq 95\%$ *d.e.* Abb 137). Die Reaktion verlief jedoch viel langsamer. Im ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches waren keine Signale außer denen des Produktes und Eduktes zu sehen. Zusätzlich wurde jedoch dünnschichtchromatographisch die Entstehung von zwei nicht phosphorhaltigen Nebenprodukten beobachtet, die nicht

charakterisiert werden konnten. Interessanterweise spielte die Menge an $[\text{Cu}(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ Komplex eine entscheidende Rolle bei dem Isomerisierungsprozess, da bei Verwendung von 1.0 Äq. $[\text{Cu}(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ Komplex eine kleinere Isomerisierung als bei Verwendung von 0.2 Äq. beobachtet wurde.

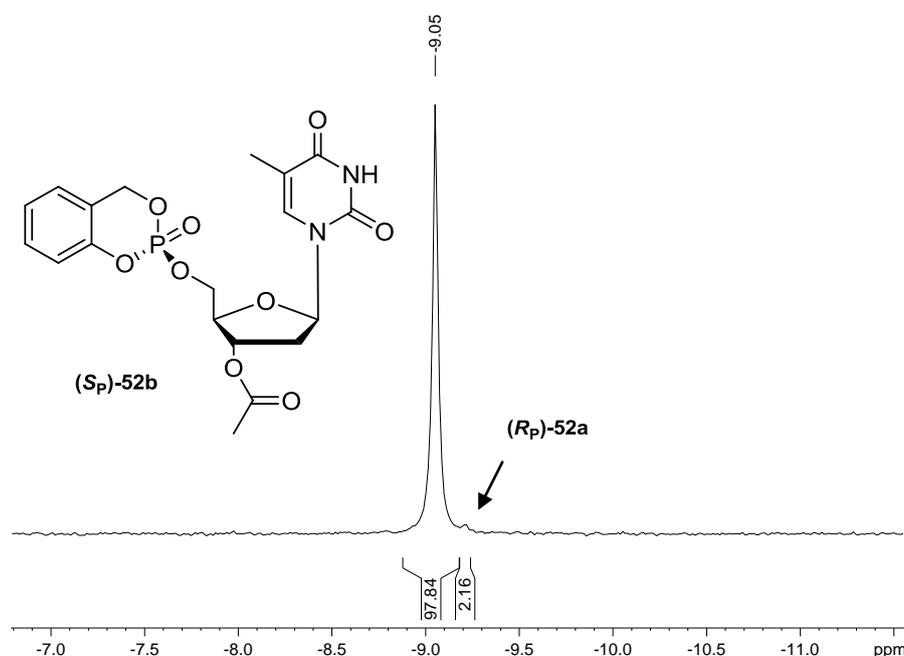


Abb. 177: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung des *cycloSal*-Phosphat triesters (S_P) -52b

Die Umsetzung des instabileren Diastereomers (S_P) -117b mit dem Nucleosidanalogen **46** führte nicht nur zur Bildung des Produktes (R_P) -52a sondern auch zu anderen, nicht näher identifizierten phosphorhaltigen Nebenprodukten.

Als kurze Zusammenfassung der bisher relevanten und behandelten Reaktionen lässt sich sagen, dass mit Hilfe der chiralen Austrittsgruppen (S_P) -112a und (R_P) -117a die unsubstituierten *cycloSal*-Phosphat triester (R_P) -52a bzw. (S_P) -52b stereoselektiv dargestellt werden konnten. Bevor die stereoselektive Synthese von acceptor- sowie von donor-substituierten *cycloSal*-Phosphat triestern erklärt und diskutiert wird, wird aufgrund der beobachteten chemischen Verschiebungen im ^{31}P -NMR-Spektrum, durch die unterschiedlich substituierten Austrittsgruppen, eine mögliche Korrelation mit ihrem Austrittsvermögen ermittelt.

4.6.6.8 Mögliche Korrelation zwischen der chemischen Verschiebung des Phosphoratoms auf dem ^{31}P -NMR-Spektrum und dem Austrittsvermögen der Abgangsgruppen

Nachdem eine große Anzahl an Austrittsgruppen auf ihr Austrittsvermögen getestet wurden, wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen diesem mit der entsprechenden chemischen Verschiebung des Phosphoratoms auf dem ^{31}P -NMR-Spektrum, die die Austrittsgruppen nach der Kupplung mit dem Chloridat *rac*-**81** zeigen, zu finden (Abb. 138). Hier wurde zuerst nur die Natur des elektronenziehenden Substituenten im chiralen Auxiliar betrachtet.

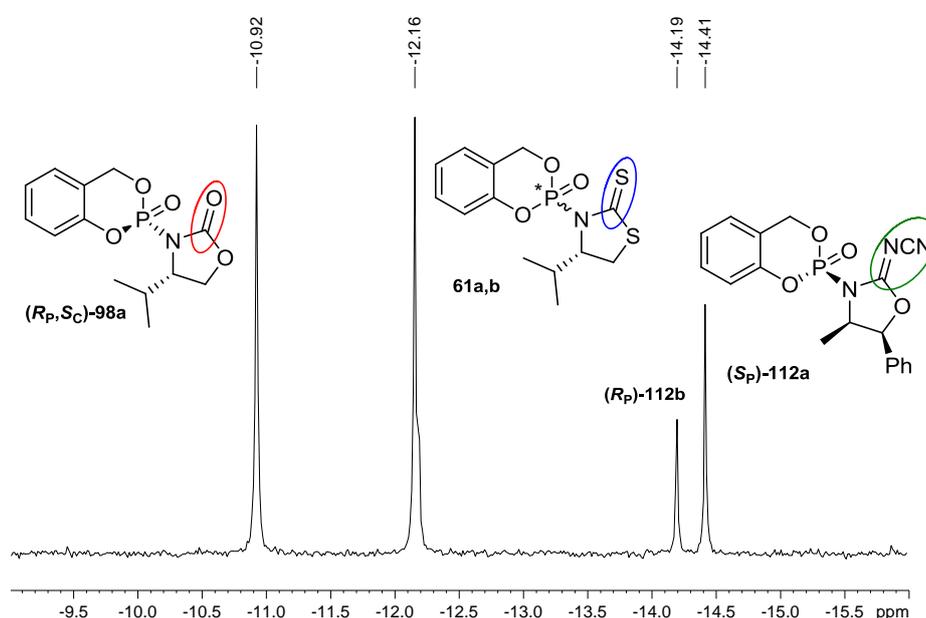


Abb. 138: Chemische Verschiebung des Phosphorsignals einiger Diastereomere

Während das 2-Oxazolidinon (S_C)-**75** in (R_P, S_C)-**98a** eine schlechte Abgangsgruppe darstellt und ungeeignet für die Darstellung von *cycloSal*-Phosphatriestern ist, zeichnen sich die anderen chiralen Auxiliare **61a,b** und **112a,b** durch ihren größeren elektronenziehenden Effekt aus, der gleichzeitig zu einer stärkeren Aktivierung des Phosphoratoms gegenüber einem nucleophilen Angriff führt. Dies spiegelt sich in der beim höheren Feld auftretenden chemischen Verschiebung im ^{31}P -NMR-Spektrum wider. Möglicherweise liegt eine unscharfe Aktivierungsgrenze zwischen -11.0 ppm und -12.0 ppm vor. Bemerkenswert ist die große Differenz in der chemischen Verschiebung des Phosphorsignals in **112a,b** von ca. 3.5 ppm, die durch den Austausch des Carbonylsauerstoffatoms in (R_P, S_C)-**98a** gegen die Cyanimino-Gruppe verursacht wird. Dagegen bewirkt der Sauerstoff-Schwefel-Austausch in (R_P, S_C)-**98a**

eine viel kleinere chemische Verschiebung (ca. 1.2 ppm) zum höheren Feld, die aber ausreichend ist, um das chirale Auxiliar (S_C)-**58** durch das Nucleosidanalogen **46** zu ersetzen. Es wurde jedoch erwartet, dass aufgrund der größeren Elektronegativität des Sauerstoffatoms, verglichen mit der des Schwefelatoms, das 2-Oxazolidinon (S_C)-**75** in (R_P, S_C)-**98a** eine bessere Abgangsgruppe als das 2-Mercapto-2-thiazolin (S_C)-**58** in **61a,b** darstellt. Dies liegt vermutlich an der besseren Stabilisierung der negativen Ladung durch das größere Schwefelatom.

Die Natur des Heteroatoms im Fünfring spielt ebenfalls eine besondere Rolle, da es auch zu einer kleinen zusätzlichen Aktivierung des Phosphoratoms durch seinen Elektronenzug beiträgt. Während das 2-Pyrrolidinon **40** in *rac*-**80** eine chemische Verschiebung des Phosphorsignals auf - 9.44 ppm bewirkt, wird diese bis auf - 10.45 ppm durch Verwendung von 2-Oxazolidinon **84** als Austrittsgruppe in *rac*-**83** verschoben (vgl. Kap. 4.6, S. 36). Dies ist nichts anderes als eine Substitution des Kohlenstoffatoms neben der Carbonylgruppe durch ein Sauerstoffatom. Obwohl das Phosphorsignal in *rac*-**83** durch das stärker elektronenziehende 2-Oxazolidinon **84** um 1 ppm zum höheren Feld verschoben wurde, reichte es nicht, um den nucleophilen Angriff durch das Nucleosidanalogen **46** zu erleichtern und dementsprechend die Abspaltung der Austrittsgruppe zu bewerkstelligen.

Ein anderes Beispiel, bei dem gezeigt werden konnte, dass das Heteroatom im Fünfring eine zusätzliche Aktivierung des Phosphoratoms bewirkt, ist in Abb. 139 (S. 113) illustriert. Der Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel im Fünfring bewirkt eine sehr kleine chemische Verschiebung des Phosphorsignals zum höheren Feld von ca. 0.1 ppm. Dies macht jedoch keinen großen Unterschied, da beide Auxiliare durch Nucleophile leicht substituiert werden können.

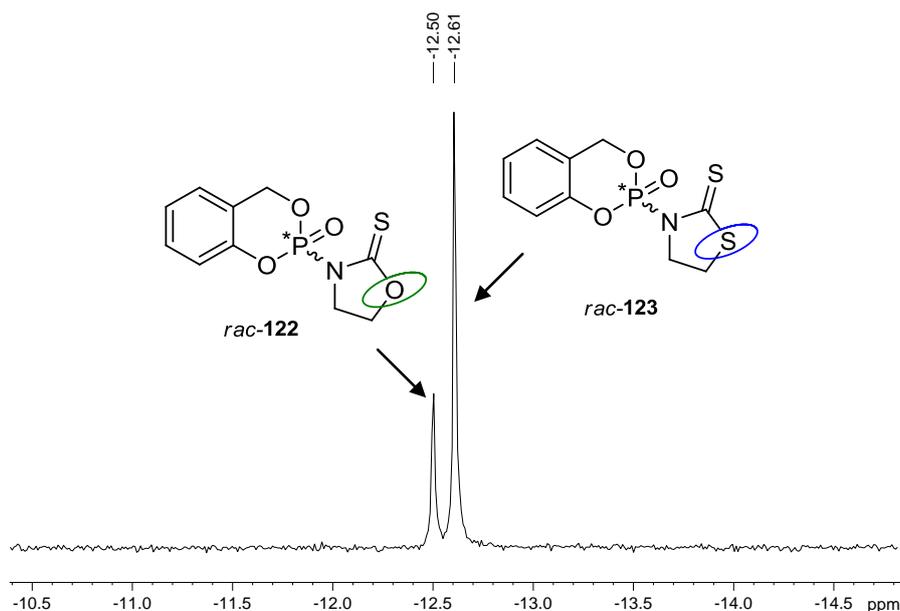


Abb. 139: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms in *rac*-122 und *rac*-123

Es wurde außerdem beobachtet, dass der Substituent am Fünfring auch einen Einfluss auf die chemische Verschiebung des Phosphorsignals hat. Dies wird am Beispiel von *rac*-83 und (*R_P*,*S_C*)-98a gezeigt, bei denen das 2-Oxazolidinon 84 und (4*S*)-*iso*-Propyl-2-oxazolidinon (*S_C*)-75 als Austrittsgruppen fungieren (Abb. 140, S. 114). Es ist zu erkennen, dass das mit dem Alkyl-Rest substituierte 2-Oxazolidinon (*S_C*)-75 das Phosphorsignal ca. 0.20 ppm zum höheren Feld verschiebt. Erwartungsgemäß sollte aber der Alkyl-Rest aufgrund des positiven induktiven Effekts (+I-Effekt) zur Senkung der Elektrophilie am Phosphoratom beitragen und dementsprechend eine Verschiebung des Phosphorsignals zum tieferen Feld verursachen. Für diese überraschende Beobachtung konnte allerdings keine plausible Erklärung gefunden werden.

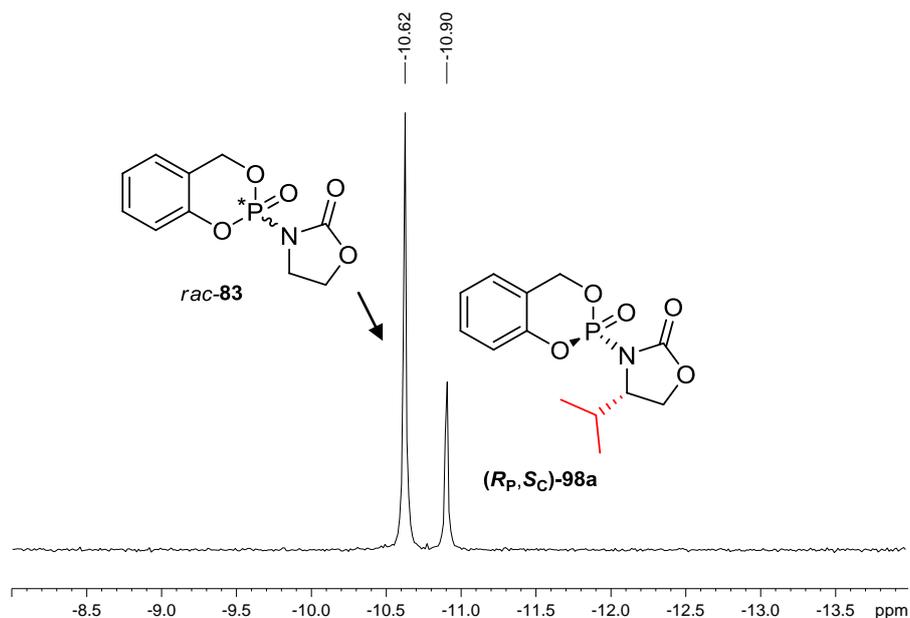


Abb. 140: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms in *rac*-83 und (R_P, S_C) -98a

Aus diesen Erkenntnissen könnte es zukünftig möglich sein, neue geeignete Austrittsgruppen für stereoselektive Synthesen von *cycloSal*-Phosphatriestern im Voraus darzustellen. Es wäre durchaus denkbar, das Austrittsvermögen einer neu synthetisierten Abgangsgruppe nach seiner Kupplung an das Chloridat *rac*-81 mittels ^{31}P -NMR-Untersuchung des Rohgemisches vorherzusagen. Auf diese Weise könnte entschieden werden, ob die Reinigung des entsprechenden Produktes sowie die nachfolgende Umsetzung mit einem Nucleosidanalogon erfolgversprechend ist oder nicht.

4.6.6.9 Synthese von acceptor-substituierten *cycloSal*-Phosphatriestern

Nachdem gezeigt wurde, dass die stereoselektive Synthese von unsubstituierten *cycloSal*-Phosphatriestern durch Verwendung der chiralen Austrittsgruppen $(4R, 5S)$ -114 bzw. (S_C) -121 möglich war, wurde versucht, die oben vorgestellte Synthesemethode auf die stereoselektive Darstellung von acceptor-substituierten *cycloSal*-Phosphatriestern zu übertragen. Als acceptor-substituierte Maske diente 5-Chlor-salicylalkohol 43.

Zuerst wurde aus der chiralen Austrittsgruppe $(4R, 5S)$ -114 und dem Chloridat *rac*-49 das entsprechende Diastereomergemisch 124a,b synthetisiert (Abb. 141, S. 115).

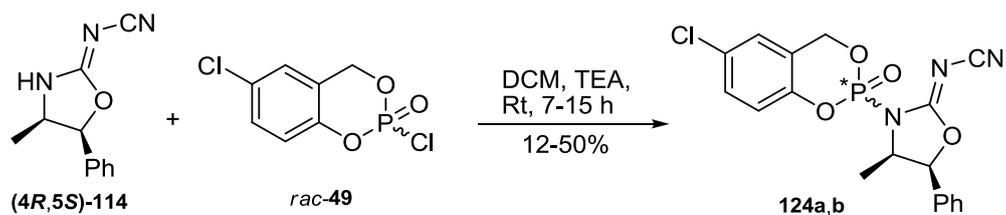


Abb. 141: Synthese des Diastereomergemisches **124a,b**

Beide Diastereomere **124a,b** konnten mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden (Abb. 142 und Abb. 143, S. 116), wobei das Diastereomer **124a** aufgrund seiner Stabilität immer im Überschuss erhalten wurde.

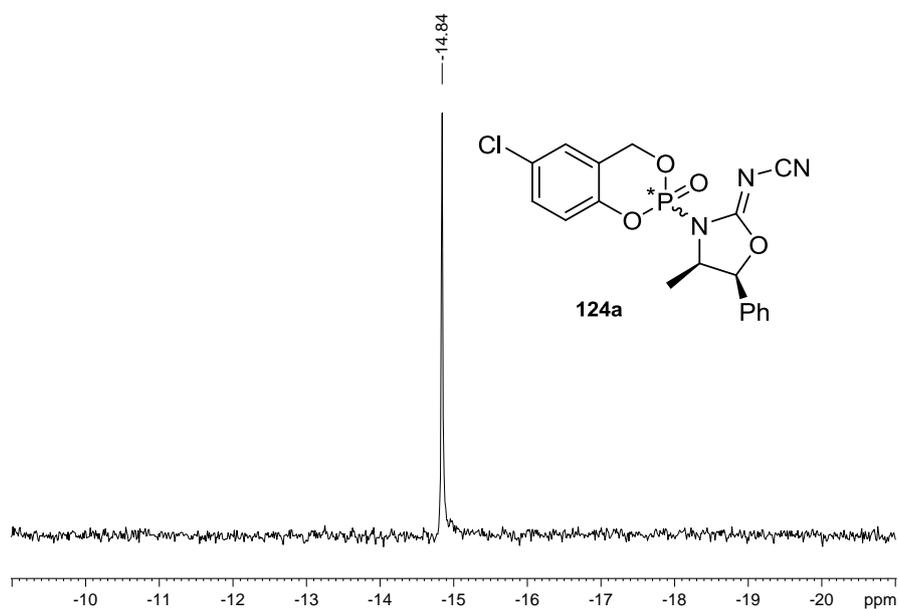


Abb. 142: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **124a**

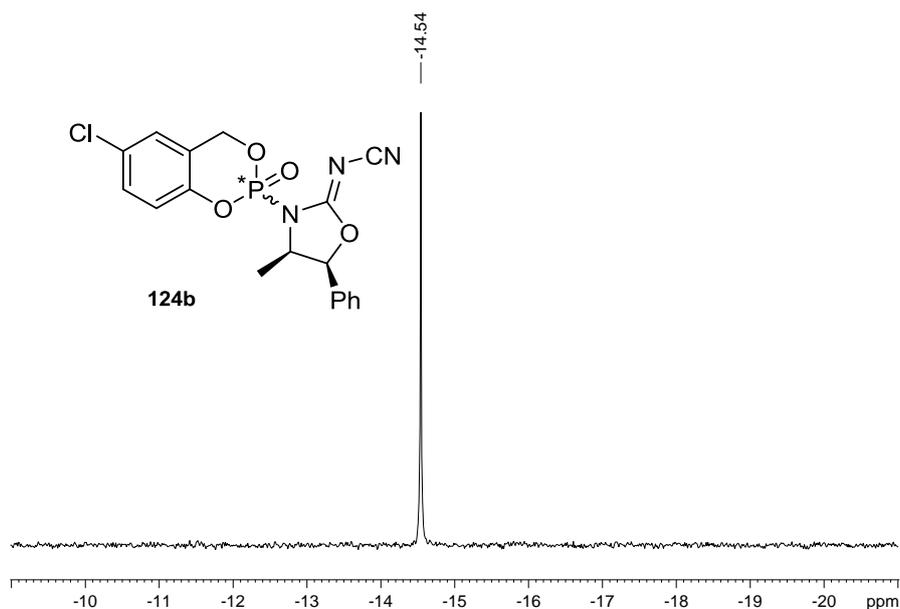


Abb. 143: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **124b**

Im Gegensatz zu den unsubstituierten Derivaten waren die Verbindungen **124a,b** sehr labil und zersetzten sich teilweise bereits während der chromatographischen Trennung, was in vielen Fällen zu niedrigen Ausbeuten führte. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration am Phosphoratom von jedem einzelnen Diastereomer **124a** bzw. **124b** war aufgrund von fehlenden Kristallstrukturen nicht möglich.

Das getrennte stabilere Diastereomer **124a** wurde anschließend mit dem Nucleosidanalogen **46** zum 5-Chlor-*cycloSal*-Phosphattriester **53a** unter den in Tab. 23 (S. 117) aufgeführten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Abb. 144).

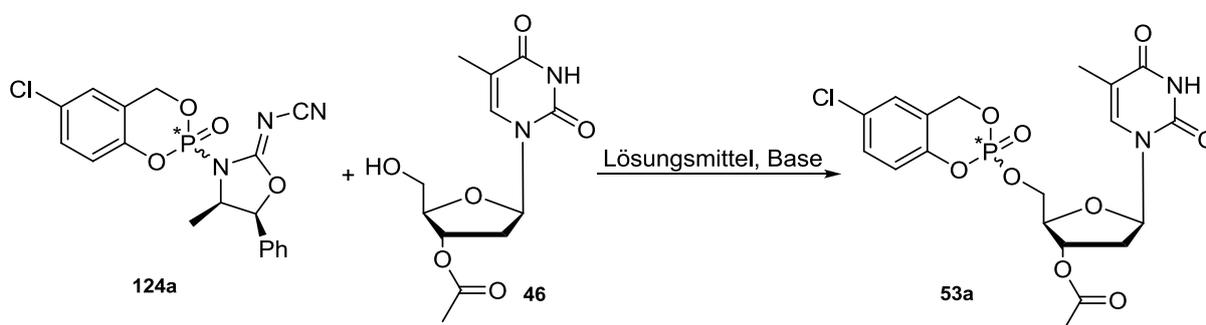


Abb. 144: Umsetzung des isomerenreinen Diastereomers **124a** mit dem Nucleosidanalogen **46**

	Cu(OTf) ₂ /BEN	Lösungsmittel	Base	<i>d.e.</i>	Ausbeute
1	---	THF/CH ₃ CN	<i>tert</i> -BuMgCl	---	---
2	1.0 Äq.	CH ₃ CN	TEA	---	---
3	1.0 Äq.	DCM	TEA	80%	20%

Tab. 23: Reaktionsbedingungen bei der Synthese des Diastereomers **53a**

Der Diastereomenüberschuss war mit ca. 80% *d.e.* im Vergleich zu den unsubstituierten *cycloSal*-Verbindungen **52a,b** viel kleiner und kann möglicherweise auf den starken elektronenziehenden Effekt des Chloratoms im Aromaten zurückgeführt werden. Vermutlich begünstigt der ausgeübte Elektronenzug die Bildung des trigonalplanaren Metaphosphat-Ions und auf diese Weise die Isomerisierung. Im ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches sind die entsprechenden Phosphorsignale für **53a** und **53b** sowie das Diastereomenverhältnis gezeigt (Abb. 145). Gemäß Dünnschichtchromatographie konnte in den anderen Fällen das Produkt **53a** nicht erhalten werden.

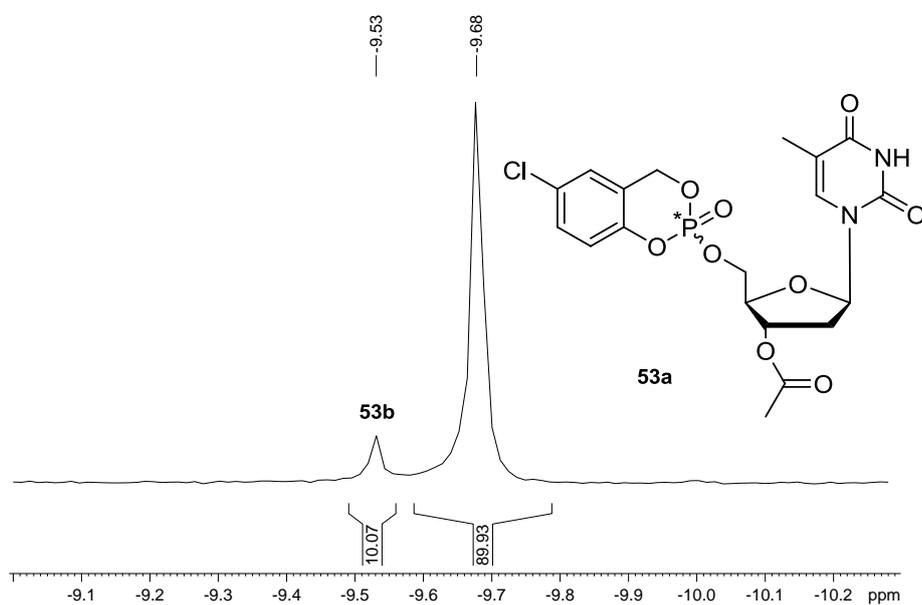


Abb. 145: ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung des *cycloSal*-Phosphotriesters **53a**

Das instabilere Diastereomer **124b** wurde ebenfalls mit dem Nucleosidanalogon **46** umgesetzt. Die Umsetzung erfolgte sowohl unter Verwendung des [Cu(BEN)](OTf)₂-Komplexes, TEA und Dichlormethan als auch in Abwesenheit des Komplexes. In beiden

Fällen sind gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches viele Produkte entstanden, unter anderem das **53b**. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung verzichtet.

Weitere Versuche wurden aufgrund der Irrelevanz von acceptor-substituierten *cycloSal*-Phosphatriestern als potentiell antivirale Prodrugs sowie wegen der Instabilität der synthetischen Vorläufer nicht durchgeführt. Stattdessen wurde die oben dargelegte Syntheseroute auf donor-substituierte *cycloSal*-Phosphatriester übertragen, da solche Verbindungen aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften als potentiell antivirale Prodrugs vielversprechender sind und für zukünftige Studien eine zentrale Rolle spielen könnten.

Es ist allerdings erforderlich anzumerken, dass die stabileren Diastereomere (*S_P*)-**112a** und **117a** als chirale Phosphorylierungsreagenzien für andere Alkohole, Thiole, Amine etc. verwendet werden könnten, so dass ihre Synthese nicht vergebens durchgeführt wurde.

4.6.6.10 Synthese von donor-substituierten *cycloSal*-Phosphatriestern

Als donor-substituierte Maske wurde 3-Methyl-salicylalkohol **63** verwendet. Dieser wurde zuerst mit Phosphorylchlorid im Sinne einer Cyclisierung zum *rac*-**106** umgesetzt. Die anschließende Kupplung von *rac*-**106** mit der chiralen Austrittsgruppe (*4R,5S*)-**114** lieferte das Diastereomergemisch **125a,b**, das nach chromatographischer Reinigung mit Ausbeuten zwischen 42% und 51% erhalten werden konnte (Abb. 146)

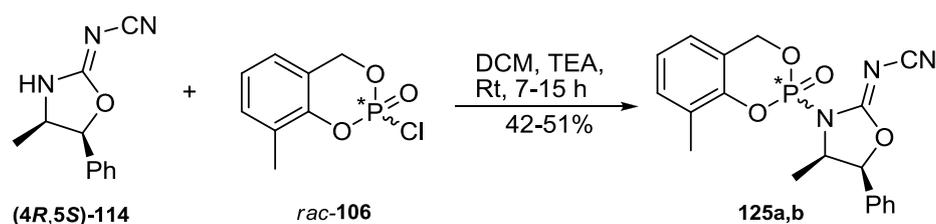


Abb. 146: Darstellung der Diastereomere **125a,b**

Beide Diastereomere **125a,b** konnten ebenfalls mittels Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Petrolether/Ethylacetat (1:2 v/v) voneinander getrennt werden, wobei das Diastereomer **125a** nach jeder Trennung immer im Überschuss erhalten wurde. Die ^{31}P -NMR-Spektren sowohl des Rohgemisches als auch der getrennten Diastereomere **125a** und **125b** sind in Abb. 147-149 (S. 119-120) gezeigt.

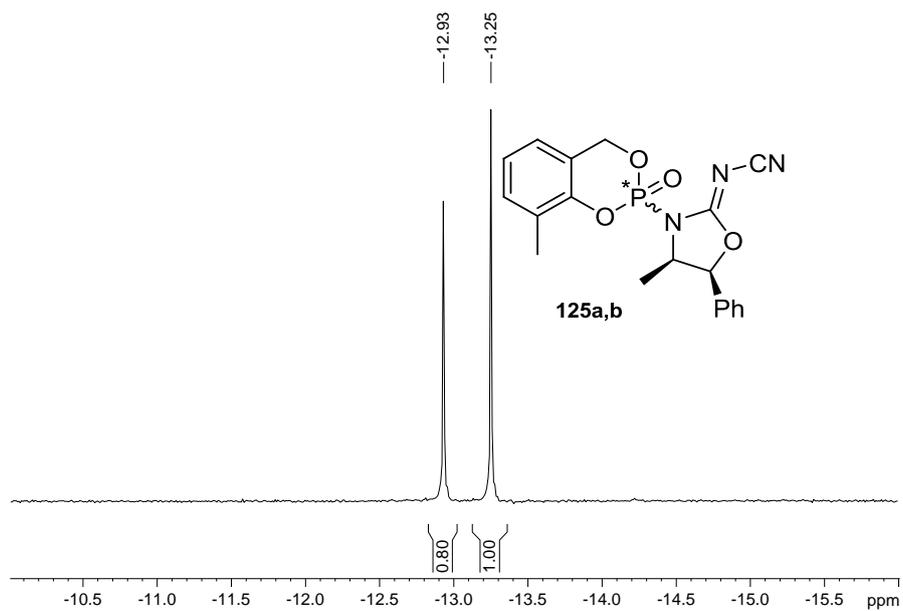


Abb. 147: ^{31}P -NMR-Spektrum des Reaktionsrohgemisches der Diastereomere **125a,b**

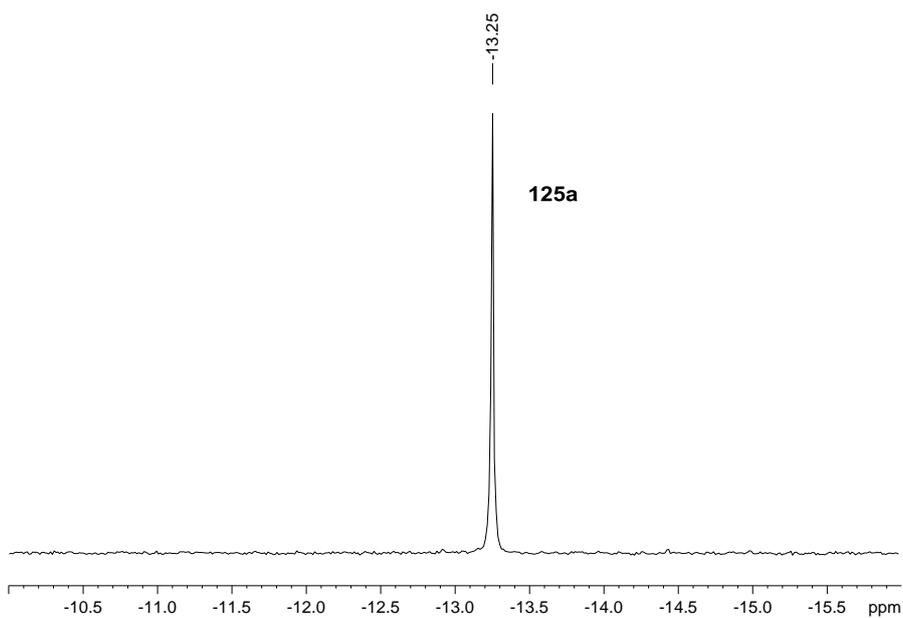


Abb. 148: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **125a**

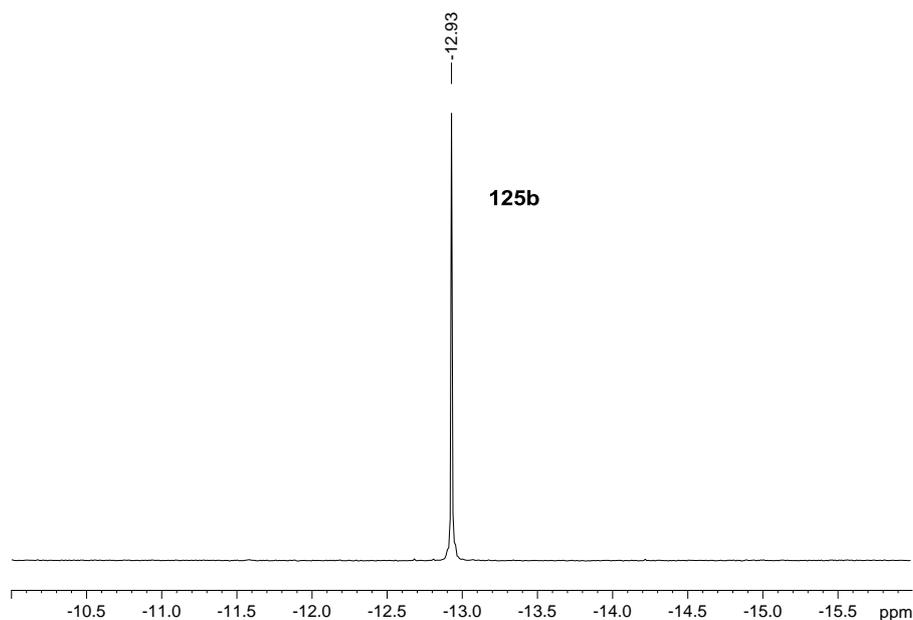


Abb. 149: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **125b**

Anschließend wurde das getrennte stabilere Diastereomer **125a** mit dem Nucleosidanalogen **46** unter Verwendung des $[\text{Cu}(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplexes umgesetzt (Abb. 150). In diesem Fall konnte die Ausbeute bis auf 60% erhöht werden.

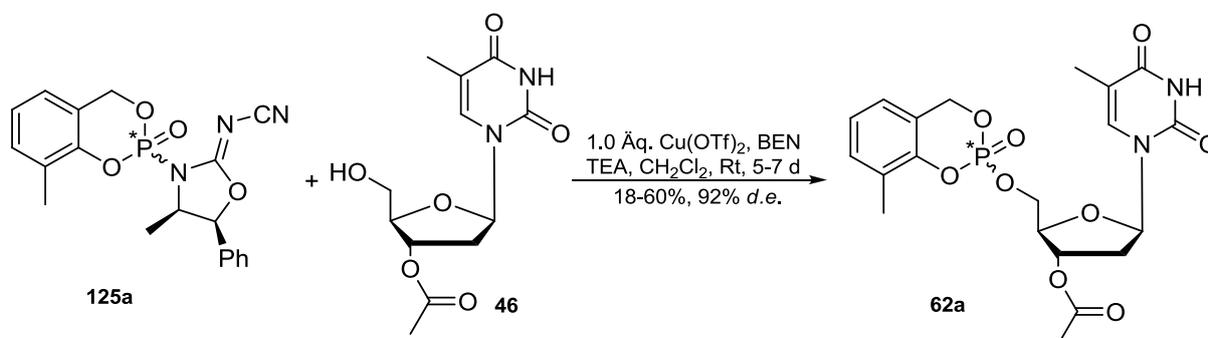


Abb. 150: Umsetzung des isomerenreinen Diastereomers **125a** mit dem Nucleosidanalogen **46**

Aufgrund der partiellen Überlappung der Phosphorsignale der beiden Diastereomere **62a,b** in CDCl_3 , C_6D_6 und in $\text{DMSO}-d_6$ konnte der Diastereomerenüberschuss durch Integration der entsprechenden Signale nicht bestimmt werden. Da es nicht möglich ist, beide Diastereomere **62a,b** mittels Chromatographie voneinander zu trennen, konnte der Diastereomerenüberschuss aus dem ^1H -NMR-Spektrum des gereinigten Produkts ermittelt werden. Da die Protonensignale in CDCl_3 nicht genug getrennt erschienen, wurde der Diastereomerenüberschuss aus dem in $\text{DMSO}-d_6$ aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum

ermittelt (Abb. 151). Hierfür wurden die entsprechenden Signale der Methylgruppe am Aromaten integriert.

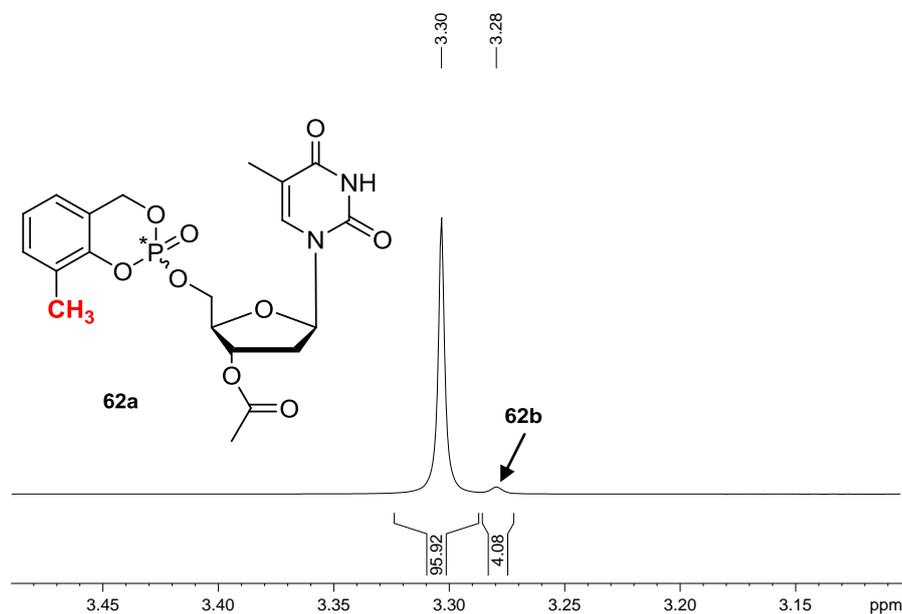


Abb. 151: Bestimmung des Diastereomerenüberschusses von **62a** aus dem ^1H -NMR-Spektrum

Die stereoselektiv dargestellten *cycloSal*-Verbindungen **52a**, **52b** und **62a** wurden im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht weiter verwendet, stehen aber für zukünftige Anwendungen des hier vorgestellten Synthesekonzeptes nun mehr zur Verfügung. Da für die oben dargestellten Modellreaktionen die Variante mit 1.0 Äq. $\text{Cu}[(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplex in Dichlormethan bzw. Acetonitril das beste Ergebnis geliefert hat, wurden genau dieselben Bedingungen für die Synthese der Zielverbindungen verwendet.

4.6.6.10.1 Synthese der Zielverbindungen

In früheren Arbeiten^[92] wurden die 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMPs **65a,b** als Diastereomergemisch synthetisiert, konnten aber weder mittels Säulenchromatographie noch semipräparativer HPLC in die einzelnen Diastereomere **65a** bzw. **65b** getrennt werden. Da diese Verbindungen sowie andere 3-Methyl-*cycloSal*-nucleosidmonophosphate besonders hohe Hydrolysestabilitäten im physiologischen pH-Milieu ($\text{pH} = 7.3$) aufweisen, stellen sie wichtige *cycloSal*-Pronucleotide dar. Aus diesem Grund wurde die in Abb. 150 (S. 120) vorgestellte stereoselektive Synthese sowohl mit AZT **1** als auch mit d4T **2** als Nucleosidanaloga durchgeführt.

Das isomerenreine Diastereomer **125a** wurde zuerst mit AZT **1** umgesetzt (Abb. 152). Die Ausbeute betrug 30% und der Diastereomerenüberschuss $\geq 95\%$ *d.e.* Die entsprechenden Phosphorsignale sowie das Verhältnis beider Diastereomere **65a** und **65b** sind in Abb. 153 gezeigt. Um den Diastereomerenüberschuss bestimmen zu können, musste das Reaktionsgemisch kurz mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen werden, um eine möglichst große Menge des störenden Kupfer(II)-Triflats zu entfernen. Auch in diesem Fall konnte keine genaue Angabe über die absolute Konfiguration am Phosphoratom gemacht werden, da die Verbindung **65a** nicht kristallisiert werden konnte.

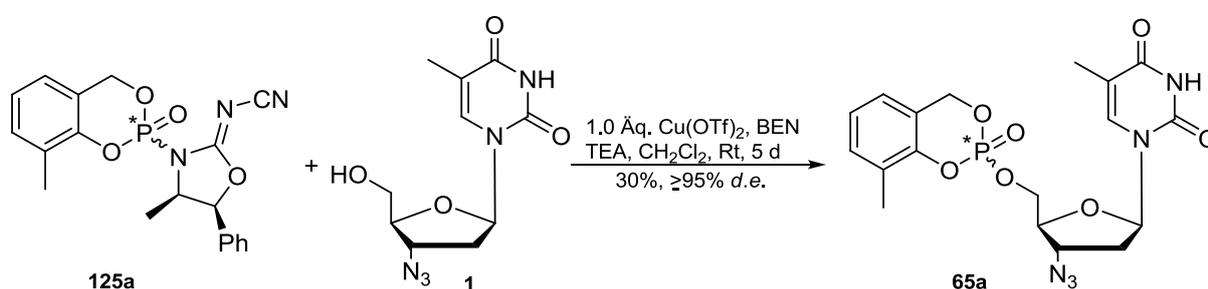


Abb. 152: Stereoselektive Synthese der Zielverbindung 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a**

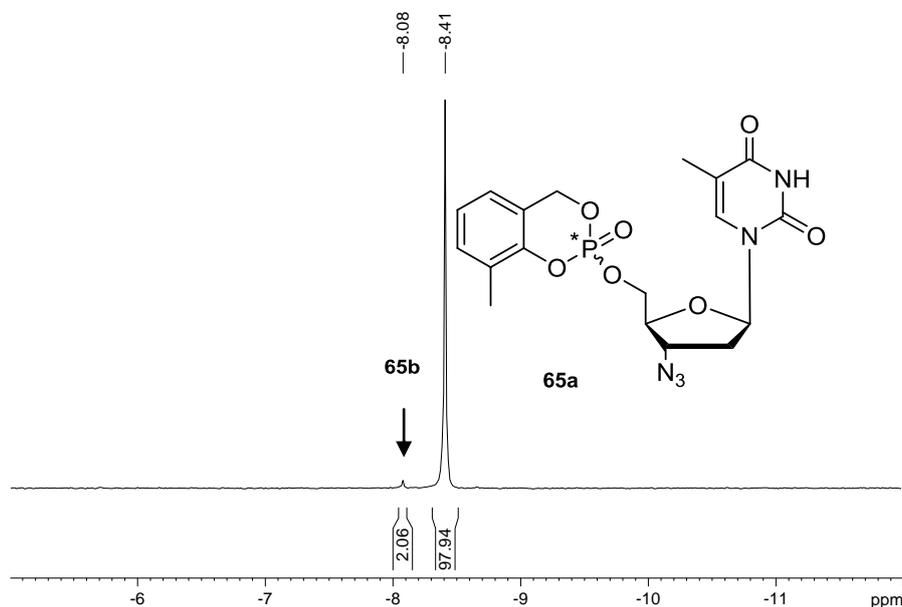


Abb. 153: ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung von 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a**

Das stabile Diastereomer **125a** wurde außerdem mit d4T **2** als Nucleosidanalogen zu 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP **13a** umgesetzt (Abb. 154). Obwohl beide Diastereomere **13a** und **13b** in vorherigen Arbeiten^[42] mittels semipräparativer HPLC voneinander getrennt werden konnten, wurden sie in dieser Arbeit genau wie die *cycloSal*-AZTMP **65a** und **65b** zum ersten Mal stereoselektiv dargestellt.

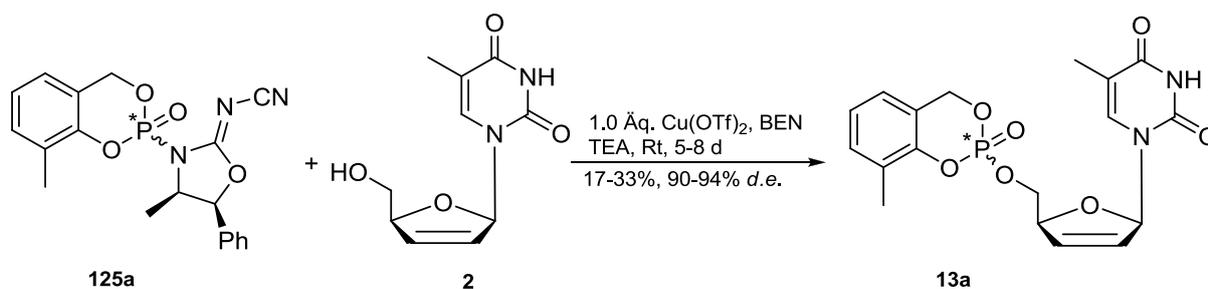


Abb. 154: Stereoselektive Synthese von 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP **13a**

Hier wurde ebenfalls beobachtet, dass das Lösungsmittel einen Einfluss auf die Stereoselektivität hat. Während bei Verwendung von Dichlormethan ein Diastereomenüberschuss von ca. 90% erhalten wurde, konnte dieser in einem Gemisch aus Dichlormethan/Acetonitril (1:1 v/v) bis auf ca. 94% erhöht werden. Die Ausbeuten betragen jeweils 33% und 17%. Die Reaktion verlief in Acetonitril viel langsamer. Selbst nach fünf Tagen Rühren bei Raumtemperatur war gemäß ³¹P-NMR des Rohgemisches noch ein Drittel des Eduktes zu sehen. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt **13a** isoliert. Im Fall von Dichlormethan waren noch ca. 8% des unumgesetzten Eduktes **125a** nach vier Tagen vorhanden. Es wurde ebenfalls mittels Dünnschichtchromatographie die Entstehung zweier, nichtphosphorhaltiger Verbindungen beobachtet, von denen eine mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden konnte. Hierbei handelt es sich um einen Komplex **126** aus jeweils zwei Molekülen der abgespaltenen Austrittsgruppe und dem Nucleosidanalogen **2**, die an ein Kupfer-Ion koordinieren (Abb. 155, S. 124).

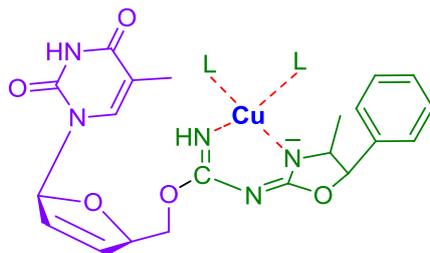


Abb. 155: Einkristallstruktur des Komplexes **126**

In Abb. 156 sind die entsprechenden Phosphorsignale sowie das Verhältnis beider Diastereomere **13a** und **13b**, aus dem Rohgemisch gemessen, dargestellt.

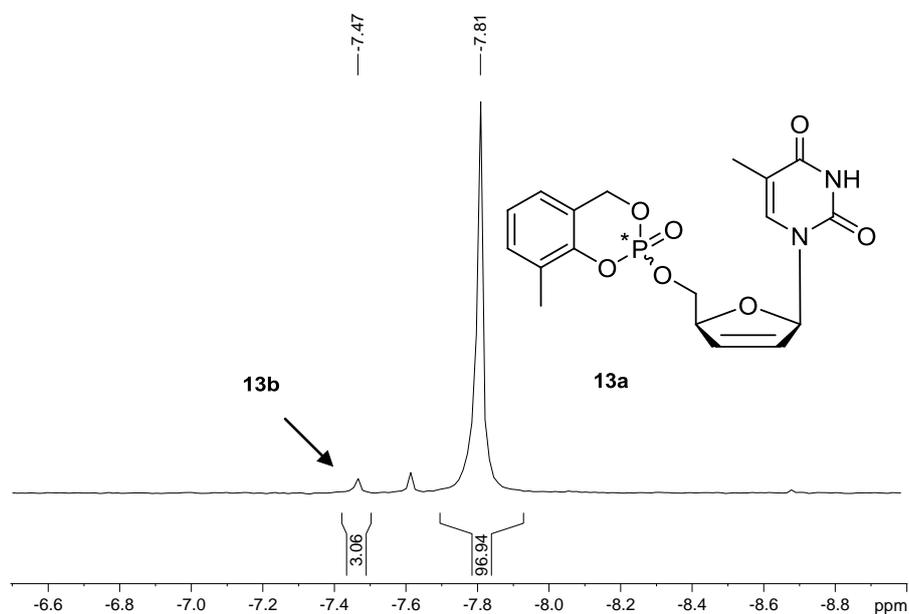


Abb. 156: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches bei der Darstellung von 3-Methyl-cycloSal-d4TMP **13a**

Es ist darauf hinzuweisen, dass das Nebenprodukt bei ca. -7.6 ppm in Abb. 156 nach chromatographischer Reinigung des Produktes **13a** getrennt wurde. Hingegen konnte das Diastereomer **13b** nicht separiert werden.

Weder 3-Methyl-cycloSal-AZTMP **65b** noch 3-Methyl-cycloSal-d4TMP **13b** konnten aus dem labilen Diastereomer **125b** synthetisiert werden, da dieses nicht nur zur Bildung der gewünschten Produkte **13b** bzw. **65b** sondern auch anderer phosphorhaltigen Nebenprodukte, gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches, geführt hat. Diese konnten jedoch aus dem

stabilen Diastereomer **127a** dargestellt werden, das wiederum aus der chiralen Austrittsgruppe (*S_C*)-**121** und dem Chloridat *rac*-**106** synthetisiert wurde (Abb. 157).

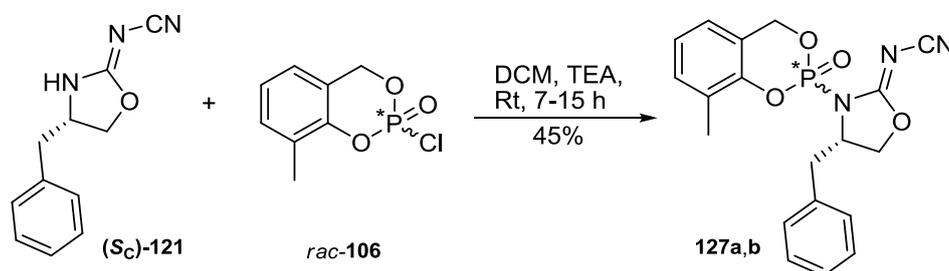


Abb. 157: Darstellung der Diastereomere **127a,b**

Die beiden Diastereomere **127a,b** konnten ebenfalls mittels Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Petrolether/Ethylacetat (1:2 v/v) voneinander getrennt werden, wobei das Diastereomer **127a** nach jeder Trennung im Überschuss erhalten wurde. Da sowohl das Diastereomer **127a** als auch unumgesetztes oder durch Zersetzung von **127a,b** wieder erhaltene chirale Austrittsgruppe (*S_C*)-**121** den gleichen Retentionsfaktor (R_f -Wert) hatten, war eine vollständige Trennung zwischen dem Produkt **127a** und der chiralen Austrittsgruppe (*S_C*)-**121** nicht möglich. Dies beeinflusste jedoch nicht die folgende Umsetzung mit den Nucleosidanaloga. In Abb. 158-159 sind die ^{31}P -NMR-Spektren der getrennten Diastereomere **127a** und **127b** abgebildet. Eine Bestimmung der Konfiguration am Phosphoratom bei beiden Diastereomeren **127a,b** war aufgrund fehlender Kristallstrukturen nicht möglich.

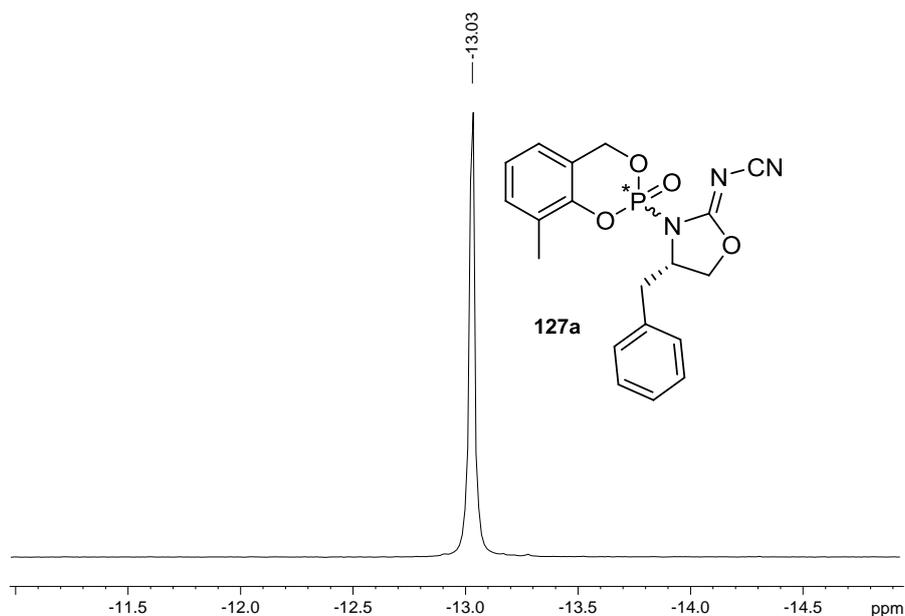


Abb. 158: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **127a**

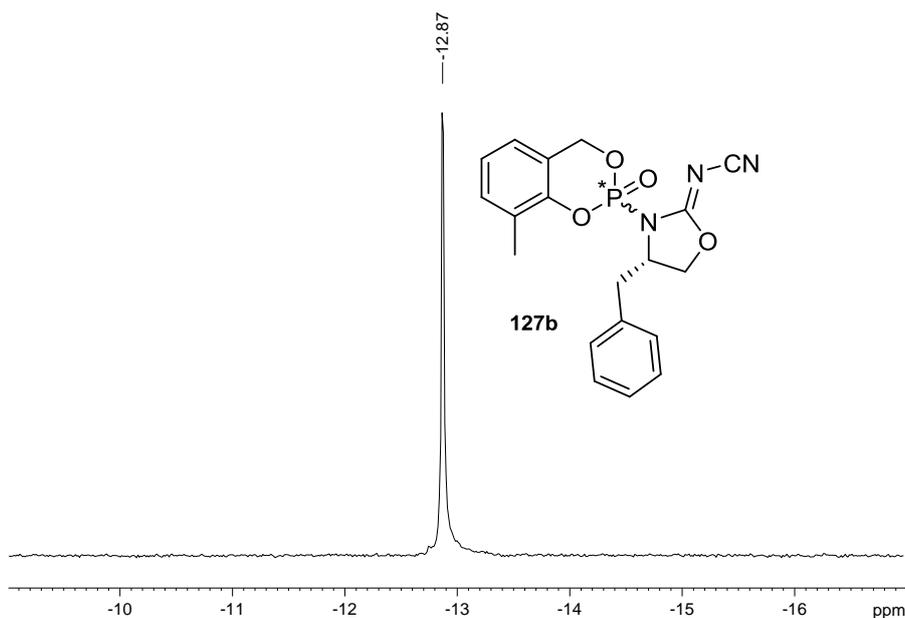


Abb. 159: Chemische Verschiebung des Phosphoratoms im getrennten Diastereomer **127b**

Anschließend wurde das isomerenreine Diastereomer **127a** mit AZT **1** zum 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65b** umgesetzt (Abb. 160). Die Ausbeute betrug 21% und der Diastereomerenüberschuss $\geq 95\%$ *d.e.* Die entsprechenden Phosphorsignale sowie das Verhältnis beider Diastereomere **65a** und **65b**, aus dem Rohgemisch bestimmt, sind in Abb. 161 dargestellt. Eine Trennung des Minderdiastereomers **65a** nach chromatographischer Reinigung war nicht möglich.

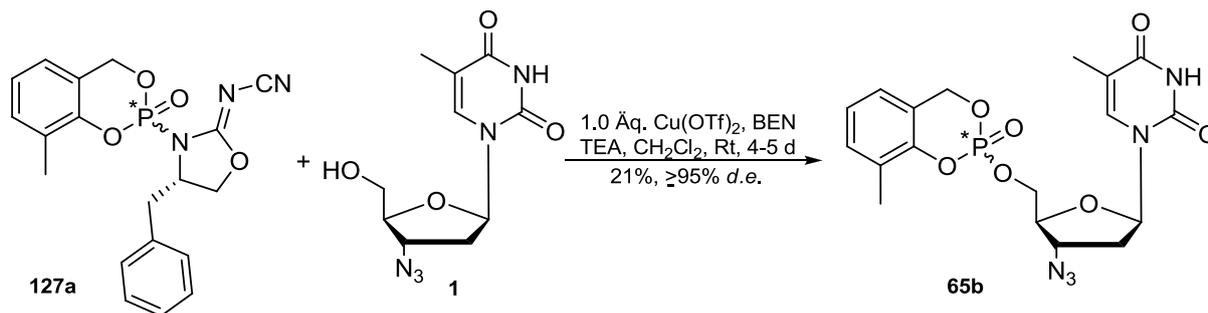


Abb. 160: Stereoselektive Synthese von 3-Methyl-cycloSal-AZTMP **65b**

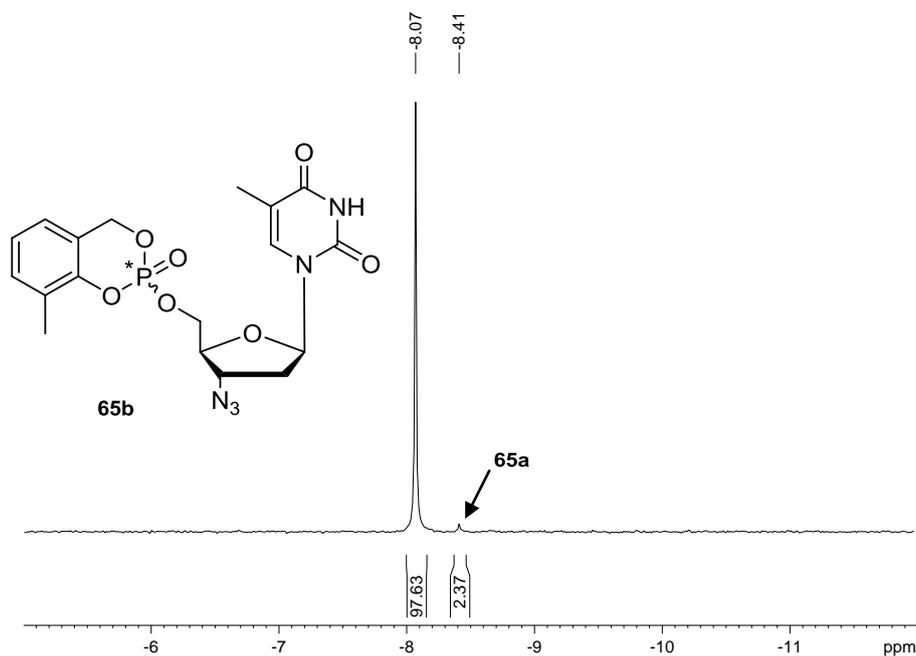


Abb. 161: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches der stereoselektiven Synthese von **65b**

Analog wurde das isomerenreine Diastereomer **127a** mit d4T **2** zum 3-Methyl-cycloSal-d4TMP **13b** umgesetzt (Abb. 162). Die Synthese von **13b** verlief dabei mit 28% in nahezu identischer Ausbeute wie die cycloSal-Triester **65a** und **65b**. Der Diastereomerenüberschuss betrug $\geq 95\%$ d.e.. Die entsprechenden Phosphorsignale sowie das Verhältnis beider Diastereomere **13a** und **13b**, aus dem Rohgemisch ermittelt, sind in Abb. 163 dargestellt.

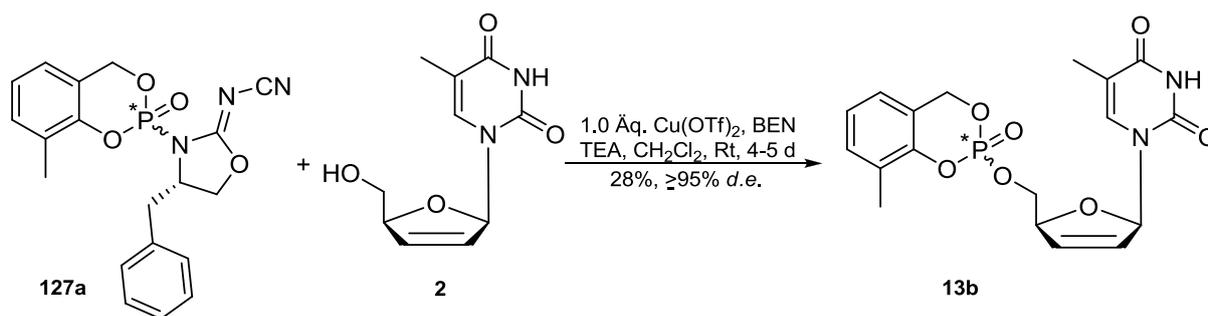
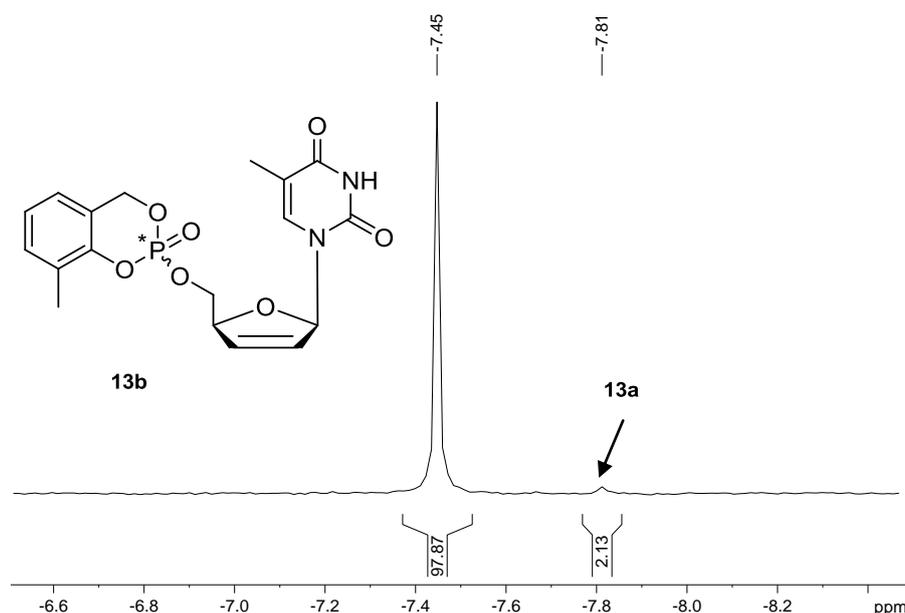


Abb. 162: Stereoselektive Synthese von 3-Methyl-cycloSal-d4TMP 13b


 Abb. 163: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches der stereoselektiven Synthese von 13b

Auf diese Weise war es möglich mit Hilfe der isomerenreinen Diastereomere **125a** und **127a** sowohl die 3-Methyl-cycloSal-AZTMPs **65a** und **65b** als auch die 3-Methyl-cycloSal-d4TMPs **13a** und **13b** stereoselektiv darzustellen.

Im Gegensatz zu den anderen Diastereomeren führte die Umsetzung des Diastereomers **127b** mit einem Nucleosidanalogon, in diesem Fall d4T **2**, nicht zu einem Produktgemisch. Die Reaktion verlief jedoch so langsam, dass sogar nach sieben Tagen Rühren bei Raumtemperatur gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches nur ca. 20% des Eduktes umgesetzt wurden. Der Diastereomerenüberschuss betrug in diesem Fall 87%. Aufgrund der kleinen Menge an Produkt und der großen Isomerisierung wurde keine Reinigung durchgeführt.

Da der Fokus auf der stereoselektiven Synthese der Zielverbindungen **65a** und **65b** sowie der Analyse ihrer antiviralen Eigenschaften lag, wurde an dieser Stelle auf eine weitere Optimierung des letzten Syntheseschrittes verzichtet.

Es ist nicht klar, wieso das eine Diastereomer von jedem Diastereomerengemisch instabiler ist als das Andere. Es ist jedoch auffallend, dass fast alle stabilere Diastereomere, die zu den gewünschten Produkten führen, eine zum höheren Feld tendierende chemische Verschiebung des entsprechenden Phosphorsignals auf dem ^{31}P -NMR-Spektrum haben.

Bevor die antiviralen Aktivitäten der beiden stereoselektiv dargestellten 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMPs **65a** und **65b** gemessen wurden, musste als Vergleichsprobe das Diastereomerengemisch **65a,b** durch direkte Umsetzung des Chloridats *rac*-**106** mit AZT **1** synthetisiert werden (Abb. 164). Das Produkt konnte nach chromatographischer Reinigung in 61% Ausbeute erhalten werden.

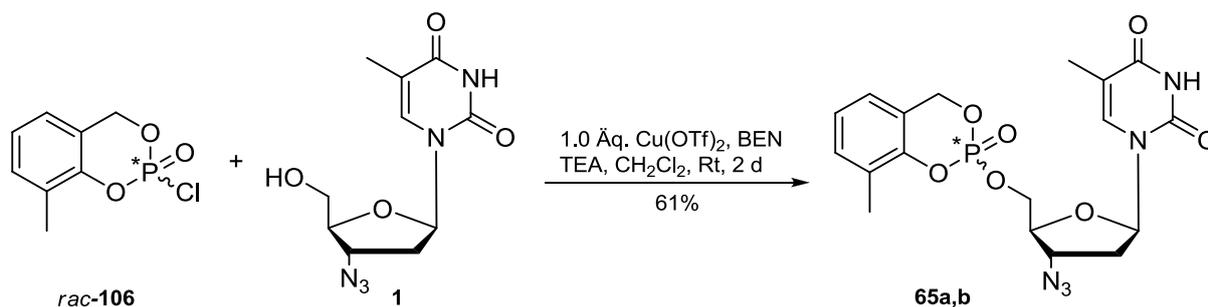


Abb. 164: Synthese von 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a,b**

4.6.6.10.2 Antivirale *in vitro*-Tests der 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a** und **65b**

Sowohl die beiden stereoselektiv dargestellten 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a** und **65b** als auch das Diastereomerengemisch **65a,b** wurden in Kooperation mit Prof. Dr. J. Balzarini, Universität Leuven, Belgien, hinsichtlich ihrer antiviralen Aktivität untersucht. In Tab. 24 sind die Daten der *in vitro*-Tests gegen HIV-1 und HIV-2 infizierte CEM/0 und HIV-2 infizierte CEM/TK Zellen angegeben, wobei AZT **1** als Referenzsubstanz ebenfalls getestet wurde.

Isomer	Antivirale Aktivität EC ₅₀ [μM] ^a			Cytotoxizität
	CEM/0		CEM/TK ⁻	CC ₅₀ [μM] ^b
	HIV-1	HIV-2	HIV-2	
65a	0.065 ± 0.021	0.14 ± 0.0071	20 ± 3.5	119 ± 2.8
65b	0.091 ± 0.070	0.16 ± 0.028	>50	109 ± 2.1
65a,b	0.11 ± 0.035	0.080 ± 0.0	11 ± 8.1	126 ± 4.2
AZT 1	0.016 ± 0.0	0.084 ± 0.080	>250	>250

^a50% effektive Konzentration zur Unterdrückung der Virusreplikation; ^b50% cytotoxische Konzentration

Tab. 24: Antivirale *in vitro*-Aktivitäten der 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a** und **65b** sowie des entsprechenden Diastereomerengemisches **65a,b** und der Referenzsubstanz AZT **1**

Die antiviralen Aktivitäten sowohl von den beiden getrennten Diastereomeren **65a** und **65b** als auch von der Mischung der beiden **65a,b** waren in Wildtyp-CEM-Zellen (CEM/0) sowohl gegen HIV-1 als auch gegen HIV-2 mit denen von AZT **1** im Rahmen der Meßfehler vergleichbar. Aus den Vorarbeiten über *cycloSal*-AZTMPs^[92] war bereits bekannt, dass 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a,b** und insbesondere AZT **1** in Thymidin-Kinase-defizienten CEM-Zellen (CEM/TK⁻) deutlich an Aktivität verlieren, was auch hier wieder bestätigt werden konnte. Dieses Phänomen lässt sich durch die Abwesenheit der Thymidin-Kinase in den Zellen erklären, die für die Phosphorylierung von AZT **1** zu AZTMP zuständig ist. Es ist jedoch zu erkennen, dass das Diastereomer **65b** in (CEM/TK⁻) Zellen viel weniger effizient zur Freisetzung des AZTMP in der Zelle ist als das Diastereomer **65a**. Dies könnte bedeuten, dass die beobachtete Aktivität (EC₅₀= 11 μM) des Diastereomerengemisches **65a,b** gegen HIV-2 in CEM-Zellen (CEM/TK⁻) nur auf die Aktivität des Diastereomers **65a** zurückgeführt werden kann. Die Cytotoxizitäten des Diastereomerengemisches **65a,b** sowie der einzelnen Diastereomere **65a** und **65b** unterscheiden sich nicht signifikant von der Referenzverbindung AZT **1** und sind mit einem CC₅₀ > 100 μM als nicht cytotoxisch zu betrachten.

Insgesamt war es damit gelungen, verschiedene *cycloSal*-Phosphatriester, insbesondere 3-Methyl-substituierte, mit sehr hohen Diastereomerenüberschüssen auf einem neuen Syntheseweg darzustellen. Die mittelmäßigen Ausbeuten bei den letzten Stufen spielten für unsere Zwecke vorerst keine relevante Rolle, da es in erster Linie um die Etablierung einer neuen Synthesemöglichkeit zu den bisher nicht stereoselektiv zugänglichen 3-Methyl-

cycloSal-Nucleosidmonophosphaten sowie der Überprüfung ihrer antiviralen Eigenschaften ging.

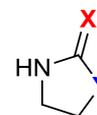
5. Zusammenfassung

Unter den vielfältigen *cycloSal*-Prodrugs spielen insbesondere die 3-Methyl-*cycloSal*-Pronucleotide aufgrund ihrer Hydrolysestabilität bei physiologischen pH-Wert eine herausragende Rolle, da sie die effiziente Freisetzung der entsprechenden Nucleosidmonophosphate in der Zelle ermöglichen. Diese 3-Methyl-*cycloSal*-Phosphatriester konnten jedoch aufgrund ihrer Synthesemethode bisher nur als Diastereomergemisch dargestellt werden und mussten dementsprechend auch als solches untersucht werden. Eine chromatographische Trennung ist in den meisten Fällen nicht möglich (vgl. Kap. 2.4.2, S. 12).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer Syntheseweg beschrieben, der die stereoselektive Synthese von *cycloSal*-Phosphatriestern mittels chiraler Austrittsgruppen ermöglicht. Die auf diese Weise dargestellten isomerenreinen Verbindungen können dann individuell auf ihre antiviralen Aktivitäten gegen HIV-1 und HIV-2 getestet werden. Thomann^[55] entwickelte 2008 eine lineare Synthesemethode zur stereoselektiven Darstellung von *cycloSal*-Phosphatriestern, die jedoch nicht die Synthese von 3-Methyl-substituierten *cycloSal*-Pronucleotiden ermöglichte (Kap. 2.11, S. 24). In dieser Arbeit erfolgte im Gegensatz dazu die stereoselektive Darstellung der Pronucleotide nach einer konvergenten Synthesestrategie. Das Konzept beinhaltet die Cyclisierung eines Salicylalkohols mit Phosphorylchlorid zum entsprechenden Chloridat. Dieses wird dann durch Kupplung mit einer zuvor dargestellten enantiomerenreinen chiralen Austrittsgruppe in das jeweilige Diastereomergemisch überführt. Nach chromatographischer Trennung der Diastereomere erfolgt die nucleophile Substitution der chiralen Austrittsgruppe durch das gewünschte Nucleosidanalogen zu dem entsprechenden isomerenreinen *cycloSal*-Phosphatriester (vgl. Kap. 4.1.1, S. 28).

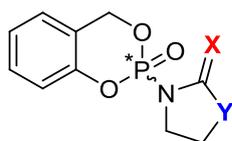
Ebenfalls konnte die stereoselektive Umwandlung von isomerenreinen Thiophosphorverbindungen in die entsprechenden Oxoanaloga mittels Chloral am Beispiel der Darstellung von ($R_P,4'S_C$)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid (R_P,S_C)-**98a** gezeigt werden. Die anschließende Umsetzung von (R_P,S_C)-**98a** mit 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** führte allerdings nicht zu dem jeweiligen *cycloSal*-Phosphatriester (S_P)-**52b** (vgl. Kap. 4.6.5, S. 55). Gleichwohl könnte die Phosphorverbindung (R_P,S_C)-**98a** in Zukunft als potentiell chirales Phosphorylierungsreagenz für andere Nucleophile eingesetzt werden, so dass ihre Synthese nicht vergebens durchgeführt wurde.

Der nächste Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf die Entwicklung einer geeigneten chiralen Austrittsgruppe des *Evans* Typs gesetzt, die nach der Kupplung an die *cycloSal*-Maske unter milden Reaktionsbedingungen durch ein Nucleosidanalogen ersetzt werden kann. Durch Änderung des elektronenziehenden Substituenten neben dem Stickstoffatom im Fünfring sollte es möglich sein, die Elektrophilie des Phosphoratoms zu steuern und dementsprechend das Austrittsvermögen zu erhöhen. Aus wirtschaftlichen Gründen wurden Vorversuche mit preiswerten und kommerziell erhältlichen bzw. leicht synthetisierbaren achiralen Gruppen durchgeführt. Ebenfalls wurde 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** als Modell eines Nucleosidanalogs sowie der unsubstituierte Salicylalkohol **17** aus denselben Gründen eingesetzt.



X = O, Y = -CH₂ (**40**)
 X = O, Y = O (**84**)
 X = NCN, Y = S (**41**)

Die Austrittsgruppen konnten anschließend erfolgreich an die unsubstituierte *cycloSal*-Maske *rac*-**81** gekuppelt werden, wobei die entsprechenden Enantiomergemische *rac*-**80**, *rac*-**83**



X = O, Y = -CH₂ (*rac*-**80**)
 X = O, Y = O (*rac*-**83**)
 X = NCN, Y = S (*rac*-**85**)

und *rac*-**85** erhalten werden konnten (S. 36-45). Der elektronenziehende Effekt und demzufolge die höhere Aktivierung des Phosphoratoms gegenüber einem nucleophilen Angriff durch die unterschiedlichen Heteroatome neben dem Stickstoffatom der Austrittsgruppe, spiegelte sich in der chemischen Verschiebung des Phosphoratoms auf den ³¹P-

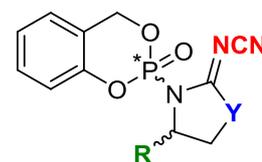
NMR-Spektren wider. Diese betragen jeweils -9.44 ppm, -10.45 ppm und -13.94 ppm. Obwohl der Austausch des Carbonylsauerstoffatoms gegen die *N*-Cyanimino-Gruppe eine Verschiebung des Phosphorsignals von ca. 3.5 ppm zum höheren Feld bewirkte, fand die nachfolgende Umsetzung jedes Enantiomergemisches mit dem Nucleosidanalogen **46** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen jedoch nicht statt (S. 36-46).

Der Einsatz von Lewis-Säuren hat in der organischen Chemie neue Wege zur Synthese zahlreicher Substanzen eröffnet, indem sie unter anderem funktionelle Gruppen durch Koordination aktivieren. *Jones* zeigte auf diese Weise die erfolgreiche Phosphorylierung von Alkoholen durch Aktivierung des Phosphoratoms mittels eines Lewis-Säure/Ligand-Komplexes (S. 48). Analog wurden die Enantiomergemische *rac*-**80**, *rac*-**83** und *rac*-**85** unter Verwendung von Kupfer(II)-Triflat als Lewis-Säure und *N,N'*-Ethylenbis(benzaldiimin) **91** (BEN) als Ligand mit dem Nucleosidanalogen **46** umgesetzt. Während die Verbindungen *rac*-**80** und *rac*-**83** zu einer geringen Bildung der Produkte **52a,b** führten, lieferte das *rac*-**85** die Produkte **52a,b** in 43%iger Ausbeute. Der Einsatz anderer Metall-Triflate wie

Magnesium(II)-, Ytterbium(III)- und Lanthan(III)-Triflat führte nicht nur zur Bildung des Produktes **52a,b**, sondern auch zu vielen Nebenprodukten, die nicht näher charakterisiert wurden (S. 48-52).

Ein weiterer Ansatz war die Entwicklung einer geeigneten chiralen Austrittsgruppe, die nicht nur nach der Kupplung an *rac*-**81** chromatographisch trennbare Diastereomere liefert, sondern auch unter den von Jones beschriebenen Reaktionsbedingungen durch ein beliebiges Nucleosidanalogon substituiert werden kann. Alle diese chiralen Austrittsgruppen besaßen analog der Verbindung **41** eine *N*-Cyanimino-Gruppe als elektronenziehenden Substituenten.

Als erste chirale Austrittsgruppe wurde (*R*)-4-Methyloxycarbonyl-2-(*N*-cyanimino)thiazolidin (**R_C**)-**100** verwendet. Seine anschließende Kupplung an das Chloridat *rac*-**81** führte zu dem entsprechenden Diastereomeregemisch **99a,b**, das jedoch nicht mittels Chromatographie in die einzelnen Diastereomere **99a** bzw. **99b** getrennt werden konnte (S. 69-75). Ebenfalls lieferte die chirale Austrittsgruppe (*S*)-4-Methyl-2-(*N*-cyanimino)-oxazolidin (**S_C**)-**103** nach Kupplung an das Chloridat *rac*-**81** keine chromatographisch

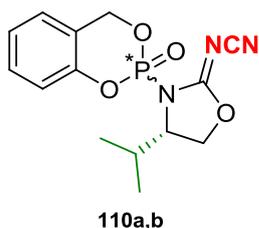


Y = S, R = -C(O)OCH₃ (**99a,b**)
Y = O, R = (*S_C*)-CH₃ (**102a,b**)

trennbaren Diastereomere **102a,b**. Weitere Kupplungen von (**S_C**)-**103** an acceptor-substituierte sowie an donor-substituierte *cycloSal*-Masken führten ebenso zu Diastereomeregemischen, die nur partiell getrennt werden konnten. Aus diesem Grund eigneten sich die chiralen Austrittsgruppen (**R_C**)-**100** und (**S_C**)-**103** nicht zur stereoselektiven Synthese von *cycloSal*-Pronucleotiden.

Es musste daher nach einer chiralen Austrittsgruppe gesucht werden, die nach der Kupplung an *rac*-**81** sowie an andere *cycloSal*-Masken chromatographisch trennbare Diastereomere liefert.

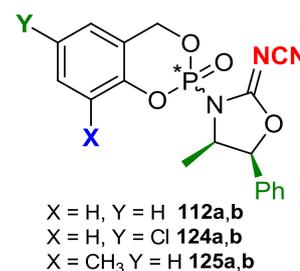
Der Methyl-Rest wurde durch einen *iso*-Propyl-Rest ersetzt und die entsprechende chirale Austrittsgruppe (**S_C**)-**111** über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 56% erhalten. Die anschließende Kupplung mit *rac*-**81** lieferte das entsprechende Diastereomeregemisch **110a,b**, das mittels Säulenchromatographie in die getrennten Diastereomere separiert werden konnte (S. 80-83). Jedes individuelle Diastereomer wurde



dann mit dem Nucleosidanalogon **46** umgesetzt. Während das stabilere Diastereomer **110b** das gewünschte Produkt **52** mit 11% Ausbeute und einem Diastereomerenüberschuss von

ca. 90% lieferte (S. 83-85), zersetzte sich das instabilere Diastereomer **110a** unter Bildung vieler phosphorhaltiger Nebenprodukte. Aufgrund der großen sterischen Hinderung durch den *iso*-Propyl-Rest verlief die Reaktion allerdings so langsam, dass sogar nach 36 Tagen Rühren bei Raumtemperatur ca. 50% des unumgesetzten Eduktes **110b** im ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches zu sehen waren. In Folge dessen wurde die chirale Austrittsgruppe (S_C)-**111** nicht weiter als Abgangsgruppe verwendet und stattdessen andere chirale Aminoalkohole als Träger der chiralen Information eingesetzt.

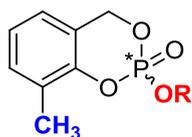
Die Kupplung von (1*S*,2*R*)-2-Amino-1-phenyl-propanol (**1S,2R**)-**113** an Dimethylcyanothio-carboimidat **54** erlaubte die Synthese einer geeigneten chiralen Austrittsgruppe (**4R,5S**)-**114**, das sich nicht nur durch seine exzellente Ausbeute von 95%, sondern auch durch seine einfache Darstellung auszeichnete (S. 86). Die chirale Austrittsgruppe (**4R,5S**)-**114** fiel während der Reaktion als farbloser Niederschlag aus. Nach anschließender Filtration konnte gemäß ^1H -NMR-Spektrum das (**4R,5S**)-**114** als reine Substanz erhalten werden (S. 87). Die chirale Verbindung (**4R,5S**)-**114** konnte dann erfolgreich an das unsubstituierte *rac*-**81**, das acceptor-substituierte *rac*-**49** sowie an die donor-substituierte *cycloSal*-Maske *rac*-**106** gekuppelt werden. In allen Fällen konnten die entsprechenden Diastereomere gemische **112a,b**, **124a,b** und



125a,b, die jeweils aus einem stabilen und einem instabilen Diastereomer bestanden, mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Nur im Fall des stabilen Diastereomers **112a** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden, mit deren Hilfe ihm die (S_P)-Konfiguration zugeordnet werden konnte. Die anschließende Umsetzung von (S_P)-**112a** mit dem Nucleosidanalogen **46** lieferte *cycloSal*-3'-*O*-acetyl-2'-desoxythymidin-monophosphat (R_P)-**52a** mit Ausbeuten bis zu 53% ($\geq 95\%$ *d.e.*) unter Verwendung vom $\text{Cu}[(\text{BEN})](\text{OTf})_2$ -Komplex als Aktivator (S. 94). Die Zuordnung der (R_P)-Konfiguration zum Produkt (R_P)-**52a** ist nur unter der Annahme möglich, dass die Reaktion unter Inversion am Phosphoratom abläuft. Eine Änderung des Metallions, der Base und des Lösungsmittels führte zu einem partiellen sowie einem kompletten Verlust der Stereoselektivität (Tab. 19, S. 97). Das instabilere Diastereomer (R_P)-**112b** hingegen lieferte das Produkt (S_P)-**52b** mit 0-6% Ausbeute (ca. 93% *d.e.*), da es sich in den meisten Fällen unter Bildung unzähliger Nebenprodukte zersetzt hatte.

5-Chlor-*cycloSal*-3'-*O*-acetyl-2'-desoxythymidin-monophosphat **53a** konnte durch Umsetzung des stabileren Diastereomers **124a** mit dem Nucleosidanalogen **46** in einer Ausbeute von 20% (ca. 80% *d.e.*) erhalten werden. Eine plausible Erklärung für die partielle Isomerisierung gibt es nicht. Der Verlust an Stereoinformation kann nur aufgrund der Bildung eines trigonalplanaren Metaphosphat-Ions erklärt werden, das vom Nucleophil **46** von beiden Seiten ohne Differenzierung angegriffen werden kann. Das instabilere Diastereomer **124b** zersetzte sich in allen Fällen zu einem Produktgemisch, das nicht isoliert werden konnte. Aufgrund der Irrelevanz von acceptor-substituierten *cycloSal*-Phosphatrestern als potentiell antivirale Prodrugs wurden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Die donor-substituierten *cycloSal*-Phosphatrestriester **62a**, **65a** und **13a** konnten stereoselektiv aus dem stabileren, isomerenreinen Diastereomer **125a** und dem jeweiligen Nucleosidanalogen **46**, AZT **1** und d4T **2** dargestellt werden. 3-Methyl-*cycloSal*-3'-*O*-acetyl-



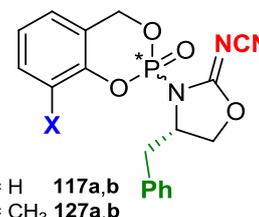
OR = **46** (92% *d.e.* **62a**)
 OR = AZT **1** ($\geq 95\%$ *d.e.* **65a**)
 OR = d4T **2** (90-94% *d.e.* **13a**)

2'-desoxythymidin-monophosphat **62a** wurde in Ausbeuten bis zu 60% (92% *d.e.*) erhalten. 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a** wurde mit einer Ausbeute von 30% ($\geq 95\%$ *d.e.*) synthetisiert. 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP **13a** konnte mit Ausbeuten von 17-33% (90-94% *d.e.*), abhängig vom Lösungsmittel, erhalten werden. Die

Reaktion des instabilen Diastereomers **125b** mit den Nucleosidanaloga **46**, AZT **1** und d4T **2** führte zur Bildung zahlreicher Nebenprodukte, die nicht näher charakterisiert wurden.

Da es nicht möglich war, aus den instabilen Diastereomeren **112b**, **124b** und **125b** durch Umsetzung mit einem Nucleosidanalogen die entsprechenden *cycloSal*-Phosphatrestriester **62b**, **65b** und **13b** darzustellen, musste nach einer anderen chiralen Austrittsgruppe gesucht werden. Diese sollte nach der Kupplung an die Chloridate *rac*-**81** bzw. *rac*-**106** nicht nur chromatographisch trennbare Diastereomere liefern, sondern auch dessen stabileres Diastereomer die gewünschten *cycloSal*-Phosphatrestriester **13b** und **65b** bilden.

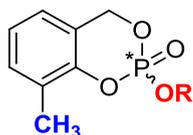
Eine neue für die stereoselektive Synthese von *cycloSal*-Phosphatrestern geeignete chirale Austrittsgruppe konnte aus L-Phenylalaninol (*S_C*)-**118** als Träger der chiralen Information und **54** mit einer Ausbeute von 86% dargestellt werden. Analog zu (*4R,5S*)-**114** fiel das Produkt (*S_C*)-**121** als farbloser Niederschlag aus und konnte nach anschließender Filtration als reine Substanz erhalten



X = H **117a,b**
 X = CH₃ **127a,b**

werden (S. 106). Die nachfolgende Kupplung an *rac*-**81** bzw. *rac*-**106** lieferte die entsprechenden

Diastereomerengemische **117a,b** bzw. **127a,b**, die mittels Chromatographie getrennt werden konnten. Ebenfalls bestanden diese Gemische aus einem stabileren und einem instabileren



OR = AZT **1** ($\geq 95\%$ *d.e.* **65b**)
OR = d4T **2** ($\geq 95\%$ *d.e.* **13b**)

Diastereomer. *CycloSal*-3'-*O*-acetyl-2'-dTMP (*S_P*)-**52b** konnte aus dem stabileren Diastereomer (*R_P*)-**117a** mit einer Ausbeute von 13-18% ($\geq 95\%$ *d.e.*) erhalten werden (S. 109). Die Darstellung von 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65b** sowie von 3-Methyl-*cycloSal*-d4TMP **13b** erfolgte aus dem stabileren Diastereomer **127a** durch

Umsetzung mit dem jeweiligen Nucleosidanalogon AZT **1** bzw. d4T **2**. Die Ausbeute betrug jeweils 21% ($\geq 95\%$ *d.e.*) und 28% ($\geq 95\%$ *d.e.*).

Ebenso war die Untersuchung der antiviralen Eigenschaften der stereoselektiv dargestellten 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMPs **65a** bzw. **65b** gegen HIV-1 und HIV-2 infizierte CEM/0 und HIV-2 infizierte CEM/TK⁻ Zellen Gegenstand dieser Arbeit. Überraschenderweise wurden ähnliche antivirale Aktivitäten der einzelnen Diastereomere **65a** bzw. **65b** gegen HIV-1 und HIV-2 infizierte CEM/0 Zellen erhalten. Im Gegensatz dazu konnten bei den HIV-2 infizierten CEM/TK⁻ Zellen die unterschiedlichen antiviralen Aktivitäten der Diastereomere **65a** und **65b** abhängig von der Konfiguration am Phosphoratom gezeigt werden. Eine entsprechende Zuordnung war jedoch aufgrund fehlender Kristallstrukturen nicht möglich. Obwohl beide Diastereomere **65a** und **65b** sich nicht in ihrer Cytotoxizität unterschieden, konnten sie mit einem CC₅₀ > 100 μ M als nicht cytotoxisch eingestuft werden (S. 130).

Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass in dieser Arbeit eine neue Syntheseroute entwickelt wurde, über die *cycloSal*-Phosphattriester unabhängig von Substitutionsmuster der *cycloSal*-Maske stereoselektiv dargestellt werden können. Die Methode basiert auf der Verwendung von leicht synthetisierbaren chiralen Austrittsgruppen, die von einem beliebigen Nucleosidanalogon unter milden Reaktionsbedingungen substituiert werden können. Auf diese Weise konnten unter anderem zum ersten Mal beide Diastereomere 3-Methyl-*cycloSal*-AZTMP **65a** und **65b** stereoselektiv synthetisiert und individuell auf ihre antiviralen Aktivitäten gegen HIV-1 und HIV-2 untersucht werden. Darüber hinaus gelang es im Rahmen dieser Arbeit, sieben neue Röntgenstrukturen anzufertigen, die nicht nur neue Erkenntnisse über Bindungslängen und Bindungswinkel gewinnen lassen, sondern auch absolute

Konfigurationen von Phosphor- und Kohlenstoffstereozentren sowie bevorzugte Ringkonformationen offenbaren. Eine neue Synthesemöglichkeit von isomerenreinen Phosphorverbindungen aus den entsprechenden isomerenreinen Thioanaloga konnte ebenfalls gezeigt werden. Diese können in Zukunft als chirales Phosphorylierungsreagenz eingesetzt werden.

6. Summary

Pronucleotides represent a promising alternative to improve the biological activity of nucleoside analogs in antiviral and cancer chemotherapy. One of the most successful prodrug-systems is the *cycloSal*-concept which is based on a selective chemical hydrolysis. Due to their synthesis pathways, so far derivatives belonging to this class of pronucleotides were obtained as 1:1 mixtures of diastereomers with respect to the configuration at the phosphorus center. The mixtures of diastereomers can only be separated in limited cases and in addition to this the diastereomers have different antiviral activity, toxicity and hydrolysis stabilities. For this reason developing strategies to synthesize isomerically pure *cycloSal*-pronucleotides is very mandatory.

This thesis deals with a new stereoselective syntheses of *cycloSal*-pronucleotides by using a convergent strategy which is based on the use of chiral leaving groups. This approach includes the formation of a chiral leaving group which is then coupled to unsubstituted or substituted *cycloSal*-masks. After chromatographic separation of the corresponding diastereomers the chiral leaving group is replaced by any desired nucleoside analogue under mild reaction conditions.

In the first part of this thesis two suitable chiral leaving groups could be developed and efficiently substituted by several nucleoside analogues using a $\text{Cu}[(\text{BEN})(\text{OTf})_2]$ -complex as activator for the P=O-bond. The importance of the electron withdrawing group for the separation of the leaving group as well as of the substitution pattern of the carbon stereogenic center for the formation of chromatographic separable diastereomers was also described in detail. In all cases could be observed that every diastereomeric mixture was formed by one more stable and one less stable diastereomer. While the stable one always led to the desired product the other one decomposed producing a lot of byproducts.

In the second part of this thesis the stereoselective syntheses of *cycloSal*-phosphate triesters was achieved. For the first time 3-methyl-*cycloSal*-nucleotides like AZTMP **65a,b** and d4TMP **13a,b** could be synthesized. But only in the case of the separated AZTMPs **65a,b** the antiviral activity against HIV-1 and HIV-2 was tested and discussed since this was already known for d4TMPs **13a,b**. While both compounds surprisingly showed almost the same

antiviral activity against HIV-1 and HIV-2 in wild CEM/0 cells they showed a slightly difference in TK deficient CEM cells.

7. Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten chirale Austrittsgruppen erfolgreich synthetisiert und an unterschiedlich substituierte *cycloSal*-Masken gekuppelt werden sowie unter milden Reaktionsbedingungen durch Nucleosidanaloga stereoselektiv ersetzt werden. Obwohl es in erster Linie um die stereoselektive Darstellung von *cycloSal*-Pronucleotiden ging, ist es erforderlich darauf hinzuweisen, dass die Reaktion aufgrund der mittelmäßigen Ausbeuten bei der Substitution der chiralen Austrittsgruppe durch das Nucleosidanalogen einer Optimierung bedarf. Es ist allerdings nicht zu vergessen, dass eine Änderung der Reaktionsbedingungen einen direkten Einfluss auf die Stereoselektivität hat und dementsprechend zu einer größeren Isomerisierung führen kann (vgl. Tab. 19, S. 97).

Unter allen substituierten *cycloSal*-Masken zeichnen sich insbesondere donorsubstituierte durch ihre Hydrolysestabilitäten aus und sind daher vielversprechend für die Freisetzung verschiedener Nucleosidmonophosphate in der Zelle. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit erstmalig die stereoselektive Synthese von etlichen 3-Methyl-*cycloSal*-Pronucleotiden vorgestellt. Es wurden jedoch nur Nucleosidanaloga des Thymidins verwendet. Da allerdings viele antiviral aktive Nucleosidanaloga sowohl mit anderen Basen als auch carbocyclisch existieren, wäre es von großem Interesse solche Verbindungen stereoselektiv zu synthetisieren und ihre antiviralen Eigenschaften zu testen (Abb. 165).

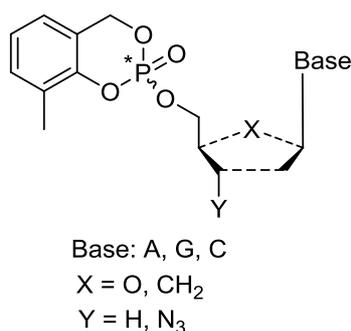


Abb. 165: Übersicht über die Struktur zukünftiger stereoselektiv dargestellter 3-Methyl-*cycloSal*-Pronucleotide

Um die Anwendbarkeit der Methode zu erweitern sowie das synthetische Potential der isomerenreinen *cycloSal*-Diester voll auszuschöpfen, können isomerenreine Verbindungen des Typs **112a,b** auch als chirale Phosphorylierungsreagenzien für andere Alkohole, Thiole,

Amine etc. verwendet werden, die in Zukunft bei biologischen, medizinischen oder chemischen Untersuchungen Anwendung finden könnten (Abb. 166).

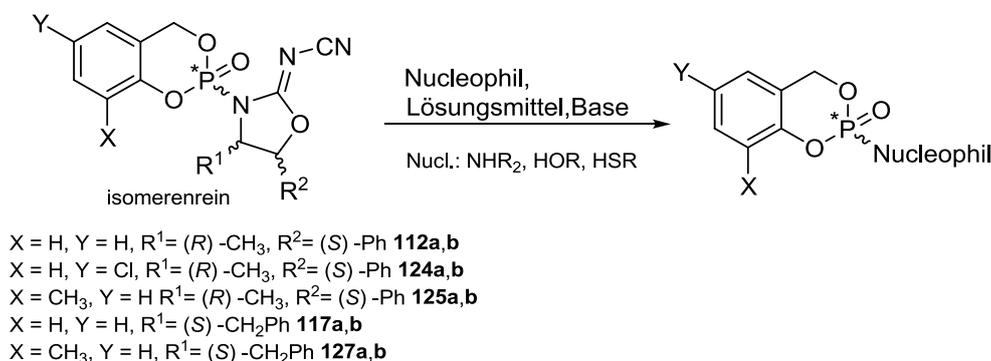


Abb. 166: Stereoselektive Phosphorylierung von Aminen, Alkoholen und Thioalkoholen

Die Darstellung aller im Rahmen dieser Arbeit stereoselektiv synthetisierten *cycloSal*-Phosphatriester erfolgte über die Phosphor(V)-Methode. Die Phosphor(III)-Methode stellt allerdings eine alternative Syntheseroute dar, über die *cycloSal*-Phosphatriester ebenfalls synthetisiert werden können (vgl. Kap. 2.4.1, S. 11). Aufgrund der höheren Inversionsbarriere von chiralen Phosphor(III)-Verbindungen im Vergleich zu chiralen Aminen, könnte es allerdings möglich sein, das Chlorphosphit *rac*-**11** stereoselektiv zu oxidieren und es anschließend mit dem Nucleosidanalogon zum entsprechenden Produkt umzusetzen (Abb. 167). Dies könnte eine zusätzliche Syntheseroute für stereoselektive *cycloSal*-Phosphatriester, insbesondere für solche mit sterisch anspruchsvollen Substituenten am Salicylalkohol bzw. am Nucleosidanalogon, darstellen.

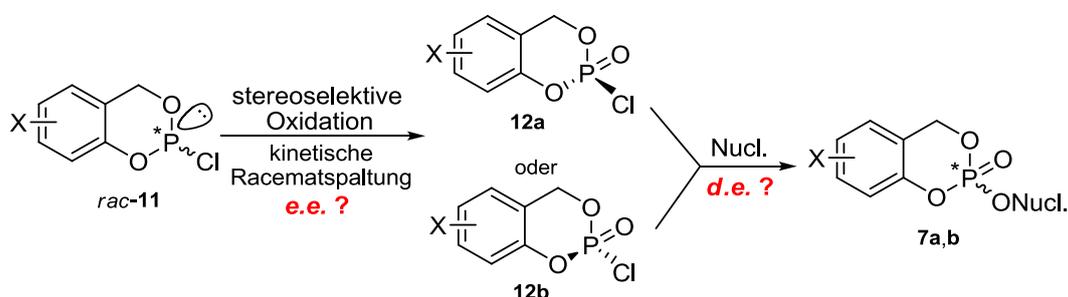


Abb. 167: stereoselektive Darstellung von *cycloSal*-Phosphatriestern über die P(III)-Methode

Der Umgang mit unterschiedlich toxischen Phosphorverbindungen lässt sich nicht vermeiden und könnte zu einer Inhibition von biologisch aktiven Enzymen, z.B. durch Phosphorylierung

wichtiger Aminosäuren und demzufolge zu schweren Erkrankungen führen. In Folge dessen wäre es von großer Bedeutung, die Toxizität der oben erwähnten Phosphorverbindungen gegen Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BChE) zu bestimmen. Hierbei können nicht nur die Diastereomergemische, sondern auch die einzelnen Diastereomere getestet werden, um eine mögliche Korrelation zwischen Toxizität und absoluter Konfiguration am Phosphoratom zu ermitteln.

8. Experimentalteil

Alle Reaktionen wurden, sofern erforderlich, mit Stickstoff als Schutzgas unter Verwendung der Schlenktechnik in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt.

8.1 Allgemeines

8.1.1 Edukte und Reagenzien

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

Benzaldehyd: unter Inertgas destilliert.

Diisopropylethylamin (DIPEA): mehrere Tage unter Rückfluss über Natrium/Benzophenon getrocknet, unter Inertgas destilliert und unter Lichtausschluss aufbewahrt.

Essigsäureanhydrid: unter Inertgas destilliert.

Phosphorylchlorid: unter Inertgas destilliert.

Thiophosphorylchlorid: unter Inertgas destilliert.

Triethylamin: mehrere Tage unter Rückfluss über Natrium/Benzophenon getrocknet, unter Inertgas destilliert und unter Lichtausschluss aufbewahrt.

8.1.2 Lösungsmittel

Die folgenden Lösungsmittel wurden in technischer Qualität bezogen und vor ihrer Verwendung (Reaktionen und Arbeitsschritte ohne Inertgasbedingungen, Chromatographie) gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

- Acetonitril:* C_2H_3N [41.05]; Sdp.: 81-82 °C; über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Dichlormethan:* CH_2Cl_2 [84.93]; Sdp.: 39-40 °C; über Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Diethylether:* $C_4H_{10}O$ [74.12]; Sdp.: 35 °C; über Natrium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- N,N-Dimethylformamid:* C_3H_7NO [73.09]; Sdp.: 153 °C; über Calciumhydrid getrocknet und im Vakuum unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- 1,4-Dioxan:* $C_4H_8O_2$ [88.10]; Sdp.: 102 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Essigsäureethylester:* $C_4H_8O_2$ [88.11]; Sdp.: 77 °C; zur Chromatographie über Calciumchlorid getrocknet und bei Normaldruck destilliert.
- Methanol:* CH_4O [32.04]; Sdp.: 64 °C; zur präparativen Chromatographie bei Normaldruck destilliert.
- Petrolether (50-70):* Sdp.: 50-70 °C; zur präparativen Chromatographie bei Normaldruck destilliert.
- Pyridin:* C_5H_5N [79.10]; Sdp.: 116 °C; über Calciumhydrid getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Tetrahydrofuran:* C_4H_8O [72.11]; Sdp.: 65-66 °C; über Kalium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.
- Toluol:* C_7H_8 [92.14]; Sdp.: 110 °C; über Natrium getrocknet und bei Normaldruck unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

8.1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Merck Nr.: 5554; Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Laufstrecke betrug 7-8 cm. Alle R_F -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion der UV-aktiven Verbindungen erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm und durch Besprühen mit 10%iger ethanolischer Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung. Die nicht UV-aktiven Substanzen wurden mit Iod (Iod/Kieselgel-Gemisch), Kaliumpermanganat oder Ninhydrin (0.2 % Ninhydrin (2,2-Dihydroxy-1,3-indandion) in Ethanol) angefärbt.

Zirkulare, zentrifugale Dünnschichtchromatographie (Chromatotron)

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

Säulenchromatographie

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

8.1.4 Spektroskopie

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in der spektroskopischen Abteilung des Instituts für Organische und Anorganische Chemie der Universität Hamburg aufgenommen. Es standen folgende Geräte zur Verfügung:

¹H-NMR:

Bruker AMX 400 (400 MHz), Bruker DMX 500 (500 MHz), Bruker AV 400 (400 MHz)

Die Standardisierung erfolgte gegen CDCl₃ (δ= 7.26 ppm) und DMSO-*d*₆ (δ= 2.50 ppm). Die Aufnahmen erfolgten bei 400 MHz in 5-mm-Röhrchen über einen Messbereich von 0 bis 14 ppm.

¹³C-NMR:

Bruker AMX 400 (101 MHz), Bruker AV 400

Die Standardisierung erfolgte gegen CDCl₃ (δ= 77.16 ppm) und DMSO-*d*₆ (δ= 39.52 ppm).

Die Aufnahmen erfolgten bei 100.6 MHz und 162 MHz in einen Messbereich von 0 bis 220 ppm.

³¹P-NMR:

Bruker AMX 400 (162 MHz)

Die Standardisierung erfolgte gegen einen externen Standard (85%ige Phosphorsäure).

Zur Wiedergabe der Multiplizitäten in den ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR-Spektren finden folgende Abkürzungen Verwendung:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett.

Die Zuordnung der Signale erfolgte durch die Aufnahme zweidimensionaler Spektren (H,H-COSY; HSQC; HMBC).

Massenspektrometrie (MS)

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

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

Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden an einem IR-Spektrometer AVATAR 370 FT-IR bei Raumtemperatur in einem Messbereich von 400 - 4000 cm^{-1} aufgenommen. Die Substanzen wurden als KBr-Presslinge oder mit Hilfe von NaCl-Platten gemessen.

8.1.5 Geräte

Gefriertrocknung

Die Gefriertrocknung wässriger oder wasserhaltiger Lösungen wurde an einer Christ ALPHA 2-4-Gefriertrocknungsanlage durchgeführt.

Schmelzpunkt

Schmelzpunkte wurden mit einseitig offenen Kapillaren an einem Otto-Steiner-apotec[®]-Gerät gemessen.

Polarimeter

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

Röntgenkristallstrukturen

Die Röntgenkristallstrukturen wurden am Institut für Anorganische Chemie auf Bruker-APEX Geräten aufgenommen.

8.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

8.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-(*N*-Cyanimino)oxazolidinen bzw. 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidinen (AAV 1)

Variante A

Es wurden 1.0 Äquivalent Natriumhydroxid und 1.0 Äquivalent 2-Aminothioalkoholhydrochlorid in Wasser gelöst und zu einer Suspension aus 1.0 Äquivalent Dimethylcyanothiocarboimidat in Methanol gegeben. Das dabei entstehende Methanthiol wurde in eine mit Salpetersäure befüllte Waschflasche eingeleitet. Die Reaktionslösung wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt, der ausgefallene Niederschlag filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

Variante B

Es wurde 1.0 Äquivalent Dimethylcyanothiocarboimidat in Methanol gelöst und mit 1.0 Äquivalent des 2-Aminoalkohols bzw. 2-Aminothioalkohols versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt und danach 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. In den Fällen, in denen ein farbloser Niederschlag ausgefallen ist, handelte es sich um das Produkt. Dieser wurde filtriert, mit kaltem Petrolether gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

8.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Carbonylverbindungen (AAV 2)

Variante A

Es wurden 2.0 Äquivalente Lithiumaluminiumhydrid in abs. THF suspendiert. Zu dieser Suspension wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.0 Äquivalent der jeweiligen Säure in abs. THF langsam zugetropft. Zunächst wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur und anschließend eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 1 angesäuert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde

in wenig Dichlormethan gelöst und in kalten Petrolether getropft. Der Niederschlag wurde filtriert und unter Vakuum getrocknet.

Variante B

Es wurde 1.0 Äquivalent Salicylalkohol in abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1.7 Äquivalenten einer 1.0 M BH₃-THF Lösung tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend hydrolysiert. Nach Zugabe von 75 mL 3 N Natriumhydroxid-Lösung wurde das Reaktionsgemisch 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde getrennt und die organische Phase unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand der organischen Phase und die wässrige Phase wurden vereinigt, auf 0 °C gekühlt, mit verdünnter Essigsäure auf pH 6.7 angesäuert und sechsmal mit jeweils 40 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von wenig Dichlormethan kristallisierte das Produkt aus. Bei einer Reinheit von >95% (¹H-NMR-Spektrum) wird hier die Verbindung als rein angesehen.

8.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Chloridaten bzw. Thiochloridaten (AAV 3)

In einem mit Molekularsieb versehenen Tropftrichter wurde 1.0 Äquivalent des Alkohols in THF gelöst und mit 2.1 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nach 30 min. wurde diese Lösung bei -70 °C innerhalb einer Stunde zu 1.1 Äquivalenten Phosphorylchlorid bzw. Thiophosphorylchlorid, in THF gelöst, getropft. Die Reaktionslösung wurde im Anschluss eine Stunde bei -50 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag filtriert und das Lösungsmittel destillativ unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch mit PE/EE 1:1 gereinigt.

8.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der Chloridate mit achiralen bzw. chiralen Austrittsgruppen (AAV 4)

Variante A

Es wurde 1.0 Äquivalent des chiralen Auxiliars unter Stickstoff in abs. Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert, mit einer Base versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.0 bis 1.5 Äquivalente des in abs. Lösungsmittel gelösten Chloridats

zugegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bis 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Hochvakuum eingeeengt, mit Ethylacetat versetzt, 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und 2 h im Gefrierschrank gelagert. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert und die Lösung erneut im Hochvakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gemisch (1:2 v/v) gereinigt.

Variante B

Es wurde 1.0 Äquivalent des chiralen Auxiliars in abs. THF gelöst und bei -80 °C tropfenweise mit 1.1 Äquivalenten einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in THF versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurde die Suspension zu einer Lösung aus 1.0 Äquivalent des Chloridats in THF bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, der entstandene Niederschlag filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt mittels Chromatotron mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten gereinigt.

8.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *cycloSal*-Phosphattriestern (AAV 5)

Variante A

Es wurde 1.0 Äquivalent des jeweiligen *cycloSal*-Diesters zusammen mit einem Metall-Triflat bzw. Metall-Acetylacetonat und BEN in abs. Lösungsmittel gelöst. Die Lösung wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Parallel wurde das Nucleosidanalogen in abs. Lösungsmittel gelöst, mit einer Base versetzt und ebenfalls 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die erste Lösung zu dem gelösten Nucleosidanalogen gegeben und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt (DCM/MeOH; 9:1 v/v). Die Reaktionslösung wurde mit 30 mL Dichlormethan versetzt, einmal mit 30 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde entweder am Chromatotron mit einem DCM/MeOH-Gradienten oder säulenchromatographisch mit einem DCM/MeOH-Gemisch (19:1 v/v) gereinigt.

Variante B

Das Nucleosidanalogen wurde in abs. Lösungsmittel gelöst, mit einer Base versetzt und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde der *cycloSal*-Diester, in dem

gleichen Lösungsmittel gelöst, langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt und bei nicht stattfindender Reaktion bzw. wenig Bildung des Produktes unter Rückfluss erhitzt. Nur in den Fällen, in denen das Produkt beobachtet wurde, wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde mittels Chromatotron mit einem DCM/MeOH-Gradienten gereinigt.

8.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Dichlor-Intermediate (AAV 6)

Variante A

Es wurde 1.0 Äquivalent des Auxiliars in abs. THF gelöst und bei - 80 °C tropfenweise mit 1.2 Äquivalenten einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan langsam versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurde die Suspension zu einer Lösung aus 5.0 Äquivalenten Thiophosphorylchlorid bzw. 5.0 Äquivalenten Phosphorylchlorid in THF bei - 80 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde solange gerührt, bis das Kältebad Raumtemperatur erreicht hatte. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aufgrund ihrer Labilität wurde bei den Oxophosphor-Verbindungen das Reaktionsgemisch in wenig Dioxan aufgenommen, wobei Lithiumchlorid aus der Lösung ausfiel. Dieses wurde filtriert und das Filtrat im Hochvakuum eingeeengt, bis kein Phosphorylchlorid ³¹P-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Das so erhaltene Rohprodukt wurde weiter umgesetzt. Die stabilen Thiophosphorverbindungen konnten mittels Chromatotron mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt werden.

8.2.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der Dichlor-Intermediate mit einem Salicylalkohol (AAV 7)

Es wurde 1.0 Äquivalent des Salicylalkohols in abs. Lösungsmittel gelöst, auf - 10 °C gekühlt und mit 2.0 bis 2.5 Äquivalenten Base versetzt. Anschließend wurde 1.0 Äquivalent des Dichlor-Intermediate, im gleichen Lösungsmittel gelöst, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst 30 min. bei dieser Temperatur und anschließend 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren des Niederschlages wurde das Lösungsmittel destillativ unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

8.3 Synthesen

Die Nummerierung der Atome kann von der IUPAC-Nomenklatur abweichen.

8.3.1 Synthese von 5'-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2'-desoxythymidin 71

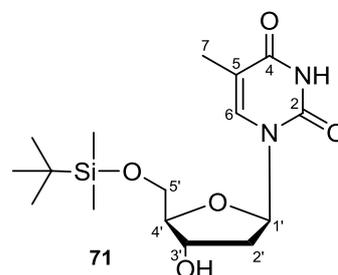
Es wurden 20.0 g (82.6 mmol) 2'-Desoxythymidin **70** dreimal mit je 5 mL abs. Pyridin coevaporiert, in 100 mL wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 37.4 mL (107 mmol) einer 2.87 M *tert*-Butyldimethylchlorsilan-Lösung in Toluol versetzt. Nach 21 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 170 mL Methanol hydrolysiert und die Reaktion somit abgebrochen. Die Lösung wurde eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit je 100 mL Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von Dichlormethan/Methanol (9:1 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 28.9 g (70.0 mmol, 85%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Summenformel: C₁₆H₂₈N₂O₅Si. - Molgewicht:

356.49 g/mol. - DC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH = 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20}$

= -18 ° (c = 0.1, MeOH). - Smp.: 190-191 °C. - ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.21 (s, 1H, NH), 7.37 (q,

1H, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, H-6), 6.06 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, ³J_{H-H} = 6.4 Hz, H-1'), 5.17 (d, 1H, ³J_{H-H} = 4.3 Hz, 3'-OH), 4.11-4.04 (m, 1H, H-3'), 3.73-3.57 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 2.05-1.93 (m, 2H, H-2'a, H-2'b), 1.67 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, H-7), 0.78 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃), -0.03 (s, 6H, 2 x Silyl-CH₃). - ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 164.0 (C-4), 150.7 (C-2), 135.9 (C-6), 109.7 (C-5), 87.1 (C-4'), 84.2 (C-1'), 70.9 (C-3'), 63.7 (C-5'), 40.5 (C-2'), 26.2 (*t*-Bu-CH₃), 18.2 (*t*-Bu-C_q), 12.6 (C-7), -5.2 (Silyl-CH₃). - MS (FAB) [m/z]: ber.: 357.2 [M + H⁺], gef.: 357.2 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3553, 3172, 3060, 2952, 2929, 2856, 1701, 1669, 1472, 1434, 1293, 1256, 1207, 1121, 1059, 1005, 945, 834, 781, 676, 556, 426.



8.3.2 Synthese von 5'-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3'-O-acetyl-2'-desoxythymidin 72

Es wurden 10.0 g (28.0 mmol) 5'-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2'-desoxythymidin **71** in 35 mL Pyridin gelöst und mit 11.8 mL (12.9 g, 126 mmol, 4.5 Äq.) frisch destilliertem Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit 10 mL abs. Toluol coevaporiert. Der farblose Feststoff wurde in 60 mL Dichlormethan gelöst, zweimal mit je 20 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von Petrolether/Ethylacetat (3:2 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 9.86 g (24.7 mol, 88%). - Aussehen: farbloser

Feststoff. - Summenformel: C₁₈H₃₀N₂O₆Si. - Molgewicht: 398.53

g/mol. - DC: R_f = 0.12 (PE/EE = 3:2 v/v). - [α]₅₈₉²⁰ = -13 ° (c =

0.1, MeOH). - Smp.: 145 °C. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

[ppm] = 9.27 (br. s, 1H, NH), 7.54 (q, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, 1H, H-6),

6.36 (dd, ³J_{H-H} = 9.2 Hz, ³J_{H-H} = 5.2 Hz, 1H, H-1'), 5.32-5.24 (m,

1H, H-3'), 4.10-3.91 (m, 1H, H-4'), 3.92-3.90 (m, 2H, H-5'a,

H-5'b), 2.41 (ddd, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, ²J_{H-H} = 14.0 Hz, ³J_{H-H} = 2.4 Hz, H-2'a), 2.12-2.08 (m, 1H,

H-2'b), 2.10 (s, 3H, H-9), 1.92 (d, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, 3H, H-7), 0.93 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃), 0.13 (s,

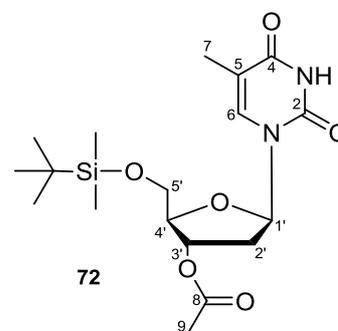
6H, Silyl-CH₃). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.8 (C-8), 163.5 (C-4), 150.4

(C-2), 135.2 (C-6), 111.4 (C-5), 85.5 (C-4'), 84.8 (C-1'), 75.5 (C-3'), 63.7 (C-5'), 38.1 (C-2'),

26.1 (*t*-Bu-CH₃), 21.2 (C-9), 18.5 (*t*-Bu-C_q), 12.6 (C-7), -5.4 (Silyl-CH₃). - MS (FAB): ber.:

399.2 [M + H⁺], gef.: 399.2 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3246, 3070, 2927, 2883, 2855,

1728, 1689, 1461, 1400, 1361, 1315, 1248, 1200, 1120, 1025, 956, 922, 834, 782.



8.3.3 Synthese von 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin 46

Es wurden 8.70 g (21.8 mmol) 5'-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3'-O-acetyl-2'-desoxythymidin

72 in 30 mL abs. THF gelöst, mit 55 mL (55 mmol, 2.5 Äq.) einer 1M

Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt

säulenchromatographisch mit Ethylacetat/Methanol (8:2 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 6.16 g (21.7 mmol, 99%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $C_{12}H_{16}N_2O_6$. - Molgewicht: 284.27 g/mol. - DC: $R_f =$

0.56 (EE/MeOH = 8:2 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -18^\circ$ (c = 0.1, MeOH). - Smp.:

180 °C. - 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.71 (br. s, 1H, NH),

7.49 (q, 1H, $^4J_{H-H} = 1.2$ Hz, H-6), 6.24 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 6.4$ Hz, $^3J_{H-H} =$

8.4 Hz, H1'), 5.37-5.31 (m, 1H, H3'), 4.12-4.06 (m, 1H, H-4'),

3.95-3.88 (m, 2H, H-5'a, H-5'b), 2.45-2.34 (m, 2H, H-2'a, H-2'b), 2.10

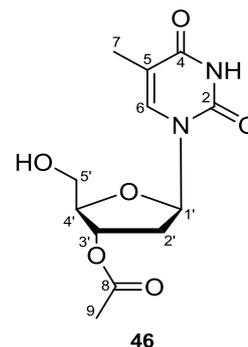
(s, 3H, H-9), 1.91 (d, 3H, $^4J_{H-H} = 1.0$ Hz, H-7). - ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =

170.8 (C-8), 163.7 (C-4), 150.6 (C-2), 136.4 (C-6), 111.5 (C-5), 86.1 (C-1'), 85.2 (C-4'), 74.8

(C-3'), 62.7 (C-5'), 37.3 (C-2'), 21.1 (C-9), 12.7 (C-7). - MS (FAB): ber.: 285.1 [M + H⁺],

gef.: 285.1 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3474, 3198, 3105, 3074, 3031, 2950, 2926, 1710,

1664, 1477, 1408, 1374, 1256, 1099, 1069, 1027, 958, 883, 789.



8.3.4 Synthse von 3', 5'-Di-O-mesyl-thymidin 73

Es wurden 5.00 g (20.6 mmol) 2'-Desoxythymidin **70** in 50 mL abs. Pyridin gelöst und auf

0 °C gekühlt. Nach dem Zutropfen von 3.4 mL (4.96 g, 43.3 mmol, 2.1 Äq.)

Methansulfonylchlorid innerhalb von 35 min., wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C

gerührt und 17 h kalt gestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat bis

zur Hälfte unter Vakuum eingengt und in 200 mL Eiswasser gegossen. Dabei fiel ein

farbloser Niederschlag aus, der nach einer Stunde abfiltriert und dreimal mit 100 mL

Eiswasser gewaschen wurde. Das Rohprodukt wurde im Vakuum getrocknet und

anschließend aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 6.16 g (15.5 mmol, 75%). - Aussehen: farbloser Feststoff

- Summenformel: $C_{12}H_{18}N_2O_9S_2$. - Molgewicht: 398.41 g/mol.

- $[\alpha]_{589}^{20} = +3.5^\circ$ (c = 0.1, DMSO-*d*₆). - Smp.: 166 °C. - 1H -NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.43 (s, 1H, N-H), 7.52 (q, 1H,

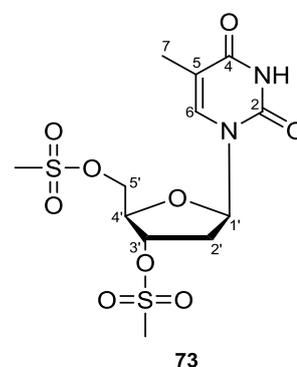
$^4J_{H-H} = 1.0$ Hz, H-6), 6.23 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz,

H-1'), 5.34-5.27 (m, 1H, H-3'), 4.50-4.41 (m, 2H, H-5'a, H-5'b),

4.40-4.35 (m, 1H, H-4'), 3.33 (m, 3H, Mesyl-CH₃), 3.26 (m, 3H,

Mesyl-CH₃), 2.55-2.52 (m, 2H, H-2'a, H-2'b), 1.79 (d, 3H, $^4J_{H-H} = 1.0$ Hz, H-7). - ^{13}C -NMR

(101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 163.6 (C-4), 150.4 (C-2), 135.8 (C-6), 110.1 (C-5), 84.0



(C-1'), 80.5 (C-4'), 79.4 (C-3'), 68.5 (C-5'), 37.7 (Mesityl-CH₃), 36.8 (Mesityl-CH₃), 36.0 (C-2'), 12.0 (C-7). - MS (FAB): ber.: 399.0532 [M + H⁺], gef.: 399.0526 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3164, 3111, 3029, 2836, 2819, 1719, 1689, 1473, 1439, 1404, 1354, 1343, 1253, 1231, 1129, 1093, 1019, 958, 912, 838, 774, 630, 669, 494.

8.3.5 Synthese von 3',5'-Anhydro-thymidin **74**

Es wurden 2.45 g (61.4 mmol, 3.3 Äq.) Natriumhydroxid in 100 mL Wasser gelöst und mit 7.40 g (18.6 mmol) 3',5'-Di-*O*-mesyl-thymidin **73** portionsweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde 75 min. unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Neutralisieren mit 2 M Salzsäure wurde die Lösung viermal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.21 g (14.3 mmol, 77%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: C₁₀H₁₂N₂O₄. - Molgewicht: 224.21 g/mol. - $[\alpha]_{589}^{20} =$

-98.8° (c = 0.26, MeOH). - Smp.: 195 °C. - ¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11.36 (s, 1H, N-H), 8.02 (q, 1H, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, H-6), 6.50 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 4.4 Hz, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, H-1'), 5.50-5.44 (m,

1H, H-3'), 4.92-4.86 (m, 1H, H-4'), 4.69 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 4.1 Hz, ²J_{H-H} =

8.2 Hz, 1H, H-5'a), 4.04 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 1.6 Hz, ²J_{H-H} = 8.2 Hz, 1H, H-5'b), 2.49-2.45 (m,

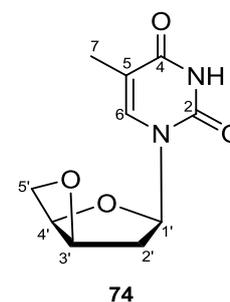
2H, H-2'a, H-2'b), 1.78 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, H-7). - ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ

[ppm] = 163.7 (C-4), 151.2 (C-2), 136.7 (C-6), 109.7 (C-5), 88.3 (C-1'), 86.9 (C-3'), 79.9

(C-4'), 75.2 (C-5'), 37.2 (C-2'), 12.4 (C-7). - MS (FAB): ber.: 225.0875 [M + H⁺], gef.:

225.0876 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3162, 3039, 2848, 2875, 2818, 1677, 1520, 1464,

1419, 1353, 1269, 1184, 1087, 1068, 855, 757, 685, 660, 630, 555, 423.



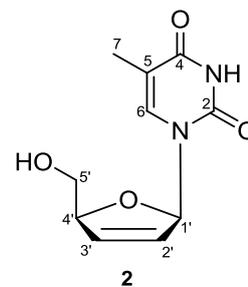
8.3.6 Synthese von 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin **2**

Es wurden 3.00 g (13.4 mmol) 3',5'-Anhydro-thymidin **74** in 25 mL abs. Dimethylsulfoxid gelöst, mit 2.40 g (21.4 mmol, 1.6 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat portionsweise versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 mL 0 °C kaltes Toluol gegeben, 45 min. bei dieser Temperatur gerührt und 3 Tage kalt gelagert. Der ausgefallene

Niederschlag wurde filtriert, in Wasser gelöst, mit 2 M Salzsäure neutralisiert und gefriergetrocknet. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat suspendiert und durch Kieselgelfiltration von Salzen befreit. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt am Chromatotron mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten gereinigt.

Ausbeute: 1.31 g (5.98 mmol, 44%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $C_{10}H_{12}N_2O_4$. Molgewicht: 224.21 g/mol. - $[\alpha]_{589}^{20} = +15.7^\circ$ (c = 0.28, MeOH). - Smp.: 160 °C - 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.28 (s, 1H, N-H), 7.64 (q, 1H, $^4J_{H-H} = 1.2$ Hz, H-6), 6.83-6.79 (m, 1H, H-1'), 6.41-6.36 (m, 1H, H-3'), 5.92-5.87 (m, 1H, H-2'), 5.00 (dd, $^3J_{H-H} = 5.2$ Hz, $^3J_{H-H} = 5.3$ Hz, 5'-OH), 4.80-4.73



(m, 1H, H-4'), 3.64-3.57 (m, 2H, H-5'a, H-5'b), 1.72 (d, 3H, $^4J_{H-H} = 1.2$ Hz, H-7). - ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 163.8 (C-4), 150.7 (C-2), 136.7 (C-6), 134.9 (C-3'), 125.9 (C-2'), 108.9 (C-5), 88.9 (C-1'), 87.2 (C-4'), 62.2 (C-5'), 12.1 (C-7). - MS (FAB): ber.: 225.0875 [M + H⁺], gef.: 225.0873 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3458, 3151, 3096, 2931, 2822, 1676, 1407, 1285, 1180, 1039, 956, 877, 816, 742, 694, 581, 470, 427.

8.3.7 Synthese von 2-Chlor-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-81

Methode A:

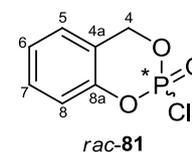
Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 durchgeführt. Es wurden 6.00 g (48.3 mmol) Salicylalkohol **17** in 70 mL abs. THF, 4.97 mL (8.15 g, 53.2 mmol) Phosphorylchlorid in 60 mL abs. THF und 14.1 mL (10.3 g, 0.101 mol, 2.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 7.53 g (36.9 mmol, 76%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.:

29-32 °C. - DC: $R_f = 0.4$ (PE/EE 2:1 v/v). - Summenformel: $C_7H_6ClO_3P$.

- Molgewicht: 204.55 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃): 7.41-

7.33 (m, 1H, H-aromat.), 7.25-7.19 (m, 1H, H-aromat.), 7.16-7.07 (m, 2H,



H-aromat.), 5.55- 5.42 (m, 2H, H-4). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃): 149.0 (d,

$^2J_{C-P} = 8.4$ Hz, C-8a), 130.4 (d, $J_{C-P} = 1.4$ Hz, C-H-aromat.), 125.6 (C-H-aromat.), 125.3 (d,

$J_{C-P} = 1.1$ Hz, C-H-aromat.), 119.3 (d, $^3J_{C-P} = 9.5$ Hz, C-4a), 70.3 (d, $^2J_{C-P} = 8.0$ Hz, C-4).

- ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -6.00. - MS (FAB): ber.: 204.9821 [M + H⁺], gef.:

204.9830 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 1488, 1458, 1380, 1310, 1272, 1105, 1023, 945,

842, 723.

Methode B:

Es wurden 200 mg (0.909 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid *rac*-**16** in 3.0 mL (4.42 g, 30.0 mmol, 33 Äq.) Chloral gelöst und 21 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels Chromatotron mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gradienten gereinigt.

Ausbeute: 109 mg (0.534 mmol, 60%). Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben angegebenen.

Weitere Syntheseveruche

Versuch 1:

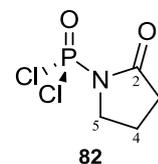
Es wurden 200 mg (0.909 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid *rac*-**16** in 5 mL Dichlormethan gelöst, mit 584 mg (1.18 mmol, 1.3 Äq.) Magnesiummonoperoxyphthalat-Hexahydrat versetzt und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgt. Die Entstehung des Produktes konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Versuch 2:

Es wurden 200 mg (0.909 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid *rac*-**16** in 5 mL Acetonitril gelöst und mit 202 mg (1.82 mmol, 2.0 Äq.) Selendioxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst 18 h bei Raumtemperatur gerührt und danach 3 h unter Rückfluss erhitzt. Es entstand eine Mischung aus vielen Substanzen, die nicht isoliert werden konnten.

8.3.8 Synthese von *N*-Dichlorphosphoryl-pyrrolidin-2-on **82**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 3.00 g (35.0 mmol) 2-Pyrrolidinon **40** in 20 mL abs. THF, 26.8 g (0.175 mol, 16.3 mL) Phosphorylchlorid in 20 mL abs. THF und 26 mL (42 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in THF verwendet. Das Produkt wurde aufgrund seiner hohen Instabilität nur mittels Massenspektrometrie charakterisiert.



- MS (FAB): ber.: 201.9 [M + H⁺], gef.: 201.9 [M + H⁺].

8.3.9 Synthese von (*R*_P)- und (*S*_P)-2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**80**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 durchgeführt. Es wurden 0.650 g (3.20 mmol, Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-pyrrolidin-2-on **82** in 12 mL abs. THF/Toluol-Gemisch (1:1 v/v), 0.397 g (3.20 mmol) Salicylalkohol **17** in 16 mL abs. THF/Toluol-Gemisch (1:1 v/v) und 0.98 mL (7.04 mmol, 0.712 g, 2.2 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.350 g (1.38 mmol, 43%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: C₁₁H₁₂NO₄P. - Molgewicht: 253.19 g/mol. - DC: R_f

= 0.56 (DCM/MeOH: 9:1). - Smp.: 130-136 °C. - ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ [ppm] = 7.27-7.20 (m, 1H, H-aromat.), 7.09-6.96 (m, 3H,

H-aromat.), 5.66 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.3 Hz, ³J_{H-P} = 11.0 Hz, H-4), 5.25 (dd, 1H, ²J_{H-H} =

13.3 Hz, ³J_{H-P} = 18.6 Hz, H-4'), 3.84-3.76 (m, 2H, H-13), 2.43-2.35 (m, 2H, H-11), 2.14-2.01

(m, 2H, H-12). - ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.9 (d, ²J_{C-P} = 1.3 Hz, C-10),

150.6 (d, ²J_{C-P} = 7.1 Hz, C-8a), 129.8 (C-H-aromat.), 125.4 (C-H-aromat.), 124.4 (C-H-

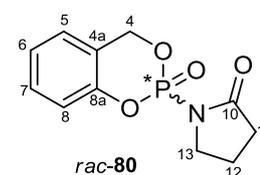
aromat.), 121.9 (d, ³J_{C-P} = 10.2 Hz, C-4a), 118.5 (d, ³J_{C-P} = 8.2 Hz, C-8), 69.6 (d, ²J_{C-P} =

7.1 Hz, C-4), 47.8 (d, ²J_{C-P} = 5.8 Hz, C-13), 32.3 (d, ³J_{C-P} = 10.1 Hz, C-11), 20.5 (d, ³J_{C-P} =

9.3 Hz, C-12). - ³¹P-NMR: (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -9.43. - MS (FAB): ber.: 254.0582

[M + H⁺], gef.: 254.0617 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3432, 2957, 1727, 1696, 1617,

1490, 1459, 1331, 1187, 1131, 948, 761, 657, 773, 478.



Weitere Synthese

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 4 durchgeführt. Es wurde 1.00 g (4.89 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 15 mL abs. THF, 0.39 mL (0.416 g, 4.89 mmol) Pyrrolidin-2-on **40** in 30 mL abs. THF und 3.4 mL (5.40 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in THF verwendet.

Ausbeute: 460 mg (1.82 mmol, 37%) eines farblosen Feststoffs. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben angegebenen (S. 159).

*Weitere Syntheseveruche**mit DBU als Base und Aceton als Lösungsmittel*

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 durchgeführt. Es wurden 0.42 g (2.1 mmol, Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-pyrrolidin-2-on **82** in 5 mL abs. Aceton, 0.26 g (2.1 mmol) Salicylalkohol **17** in 5 mL abs. Aceton und 0.65 mL (4.4 mmol, 2.1 Äq.) DBU verwendet. Die Lösung verfärbte sich tief violett und das gewünschte Produkt *rac*-**80** konnte nicht erhalten werden.

Mit Pyridin als Base und THF als Lösungsmittel

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 durchgeführt. Es wurden 0.42 g (2.1 mmol, Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-pyrrolidin-2-on **82** in 5 mL abs. THF, 0.26 g (2.1 mmol) Salicylalkohol **17** in 5 mL abs. THF und 0.35 mL (4.4 mmol, 0.35 g, 2.1 Äq.) Pyridin verwendet. Das gewünschte Produkt *rac*-**80** konnte nicht erhalten werden.

Mit DBU als Base und THF als Lösungsmittel

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 durchgeführt. Es wurden 0.42 g (2.1 mmol, Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-pyrrolidin-2-on **82** in 5 mL abs. THF, 0.26 g (2.1 mmol) Salicylalkohol **17** in 5 mL abs. THF und 0.65 mL (4.4 mmol, 2.1 Äq.) DBU verwendet. Das gewünschte Produkt *rac*-**80** konnte nicht erhalten werden.

Mit Natriumhydrid als Base und THF als Lösungsmittel

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 durchgeführt. Es wurden 0.42 g (2.1 mmol, Rohprodukt) *N*-Dichlorphosphoryl-pyrrolidin-2-on **82** in 5 mL abs. THF, 0.26 g (2.1 mmol) Salicylalkohol **17** in 5 mL abs. THF und 0.17 g (4.2 mmol, 2.0 Äq.) NaH verwendet. Das gewünschte Produkt *rac*-**80** konnte nicht isoliert werden, stattdessen wurde ein untrennbares Produktgemisch erhalten.

8.3.10 Synthese von (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(Oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**83**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.50 g (7.36 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 10 mL abs. THF, 640 mg (7.36 mmol, 1.0 Äq.) Oxazolidin-2-on **84** in 15 mL abs. THF und 5.1 mL (8.1 mmol, 1.1 Äq.) 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung verwendet.

Ausbeute: 1.25 g (4.90 mmol, 67%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Smp.: 117-120 °C. - DC: $R_f = 0.17$ (PE/EE 1:2 v/v). - Summenformel:

$C_{10}H_{10}NO_5P$. - Molgewicht: 255.16 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm]

(400 MHz, $CDCl_3$): 7.33-7.26 (m, 1H, H-aromat.), 7.15-7.04 (m, 3H,

H-aromat.), 5.75 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13.4$ Hz, $^3J_{H-P} = 10.6$ Hz, H-4), 5.33 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13.4$ Hz,

$^3J_{H-P} = 19.2$ Hz, H-4'), 4.47-4.41 (m, 2H, H-12), 4.08-4.01 (m, 2H, H-13). - ^{13}C -NMR:

δ [ppm] (101 MHz, $CDCl_3$): 155.9 (d, $^2J_{C-P} = 9.2$ Hz, C-10), 150.4 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, C-8a),

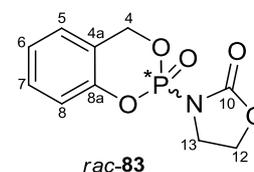
130.0 (C-H-aromat.), 125.5 (C-H-aromat.), 124.7 (C-H-aromat.), 121.7 (d, $^3J_{C-P} = 10.1$ Hz,

C-4a), 118.5 (d, $^3J_{C-P} = 8.1$ Hz, C-H-aromat.), 70.2 (d, $^2J_{C-P} = 7.3$ Hz, C-4), 64.5 (d, $^3J_{C-P} =$

9.7 Hz, C-12), 44.9 (d, $^2J_{C-P} = 5.5$ Hz, C-13). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): -10.67.

- MS (FAB): ber.: 256.0375 [$M + H^+$], gef.: 256.0376 [$M + H^+$]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3052,

3001, 2930, 1763, 1587, 1490, 1388, 1293, 1248, 1223, 1191, 1108, 949, 840, 755, 604, 545.



8.3.11 Synthese von 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidin 41

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 3.07 g (27.0 mmol) 2-Aminoethanthiolhydrochlorid **55**, 4.39 g (27.0 mmol) Dimethylcyanothio-carboimidat **54** in 30 mL Methanol und 1.08 g (27.0 mmol) NaOH in 10 mL Wasser eingesetzt. Die Reinigung erfolgte am Chromatotron mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten.

Ausbeute: 2.89 g (22.8 mmol, 85%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Smp.: 153-155 °C. - DC: $R_f = 0.42$ (DCM/MeOH 9:1 v/v). - Summenformel:

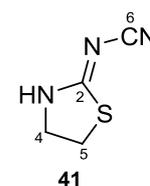
$C_4H_5N_3S$. - Molgewicht: 127.02 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz,

DMSO- d_6): 9.50 (br. s, 1H, N-H), 3.81-3.73 (m, 2H, H-4), 3.59-3.51 (m, 2H,

H-5). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6): 177.6 (C-2), 117.4 (C-6), 47.2 (C-4), 30.9

(C-5). - MS (EI- M/z): 127 [M^+], 99, 81, 68, 60, 45. - IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3153, 2976, 2180,

1592, 1441, 1375, 1304, 1118, 1083, 945, 684.



8.3.12 Synthese von (*R*_P)- und (*S*_P)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-85

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.60 g (7.82 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 10 mL abs. DCM, 0.993 g (7.82 mmol) 2-(*N*-Cyanimino)thiazolidin **41** in 13 mL abs. DCM und 1.2 mL (0.870 g, 8.60 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 1.33 g (4.50 mmol, 57%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $C_{11}H_{10}N_3O_3PS$. - Molgewicht: 295.25 g/mol.

- DC: $R_f = 0.21$ (PE/EE: 2:1 v/v). - Smp.: 149 °C. - 1H -NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.38-7.30 (m, 1H, H-aromat.), 7.21-

7.15 (m, 1H, H-aromat.), 7.13-7.08 (m, 1H, H-aromat.), 7.08-7.04 (m, 1H, H-aromat.), 5.70

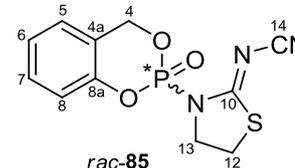
(dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13.0$ Hz, $^3J_{H-P} = 12.3$ Hz, H-4), 5.42 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13.3$ Hz, $^3J_{H-P} = 16.8$ Hz,

H-4'), 4.48-4.37 (m, 2H, H-13), 3.59-3.53 (m, 2H, H-12). - ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] = 179.4 (C-10), 150.4 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, C-8a), 130.2 (C-H-aromat.), 125.4

(C-H-aromat.), 125.1 (C-H-aromat.), 120.8 (d, $^3J_{C-P} = 11.5$ Hz, C-4a), 118.5 (d, $^3J_{C-P} = 8.4$ Hz,

C-8), 114.2 (C-14), 71.1 (d, $^2J_{C-P} = 7.7$ Hz, C-4), 53.6 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, C-13), 31.0 (d, $^3J_{C-P} =$



9.2 Hz, C-12). - ^{31}P -NMR: (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -13.77. - MS (FAB): ber.: 296.0259 $[\text{M} + \text{H}^+]$, gef.: 296.0286 $[\text{M} + \text{H}^+]$. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3022, 2953, 2195, 1589, 1565, 1491, 1381, 1314, 1241, 1145, 1108, 1061, 954, 917, 754, 533.

8.3.13 Synthese von *N,N'*-Bis(phenylmethyl)ethan-1,2-diamin **91**

Es wurden 4.00 g (67.0 mmol, 1.0 Äq.) Ethylenamin **93** und 14.2 g (134 mmol, 2.0 Äq.) frisch destillierter Benzaldehyd in 40 mL Benzol gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Niederschlag wurde in Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 15.5 g (65.8 mmol, 99%). - Aussehen: farbloser

Feststoff. - Smp.: 52 °C. - Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$.

- Molgewicht: 236.3 g/mol. - ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

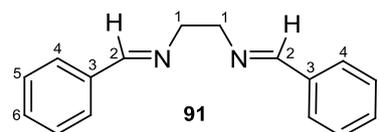
δ [ppm] = 8.29 (s, 2H, H-2), 7.72-7.66 (m, 4H, H-aromat.),

7.42-7.35 (m, 6H, H-aromat.), 3.98 (s, 4H, H-1). - ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

162.8 (C-2), 136.4 (C-3), 130.7 (C-H-aromat.), 128.7 (C-H-aromat.), 128.2 (C-H-aromat.),

61.8 (C-1). - MS (FAB): ber.: 237.1 $[\text{M} + \text{H}^+]$, gef.: 237.0 $[\text{M} + \text{H}^+]$. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3028, 2906, 2845, 1639, 1578, 1489, 1447, 1371, 1285, 1014, 973, 750, 690, 515, 452.



8.3.14 Synthese von *cycloSal-3'-O-acetyl-2'-desoxythymidin-monophosphat 52a,b*

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 4-5 Tage Raumtemperatur. Es wurden 50.0 mg (0.135 mmol) (S_P , $4'R_C$, $5'S_C$)-2-(4'-Methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **112a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 0.115 g (0.405 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 3 mL abs. Dichlormethan, 31.9 mg (0.135 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 48.8 mg (0.135 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 54 μL (41.0 mg, 0.405 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Diastereomer A (R_P)-52a:

 Ausbeute: 32 mg (0.071 mmol, 53%, $\geq 95\%$ d.e.).

- Aussehen: farblose Watte. - Summenformel:

 C₁₉H₂₁N₂O₉P. - Molgewicht: 452.35 g/mol. - DC: R_f =

 0.49 (DCM/MeOH = 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -28.2^\circ$ (c = 0.1,

 CDCl₃). - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.13 (br.

 s, 1H, NH), 7.46 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, H-6), 7.38-7.31 (m,

1H, H-aromat.), 7.20-7.14 (m, 1H, H-aromat.), 7.12 (dd,

 1H, ⁴J_{H-H} = 1.4 Hz, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, H-aromat.), 7.08 (dd,

 1H, ⁴J_{H-H} = 0.6 Hz, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, H-aromat.), 6.35 (dd,

 1H, ³J_{H-H} = 9.1 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, H-1'), 5.47 (dd, 1H,

²J_{H-H} = 14.0 Hz, ³J_{H-P} = 14.2 Hz, H-10), 5.32 (dd, 1H, ²J_{H-H}

 = 13.7 Hz, ³J_{H-P} = 13.8 Hz, H-10'), 5.26-5.22 (m, 1H,

H-3'), 4.49-4.44 (m, 2H, H-5'a, H-5'b), 4.19-4.15 (m, 1H,

 H4'), 2.41 (ddd, ³J_{H-H} = 1.2 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, ²J_{H-H} =

 14.1 Hz, 1H, H-2'a), 2.10 (s, 3H, H-9), 2.12-2.03 (m, 1H, H-2'b), 1.87 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz,

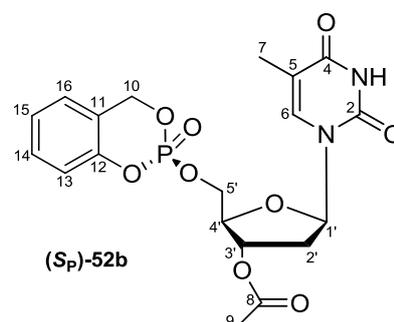
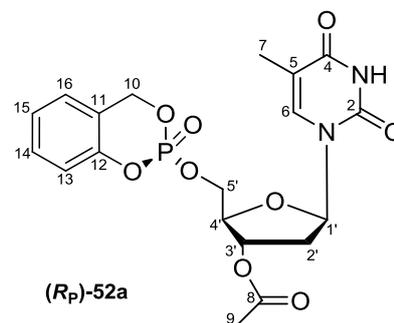
 H-7). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.6 (C-8), 163.5 (C-4), 150.4 (C-2), 135.0

 (C-6), 130.4 (C-H-aromat.), 125.6 (C-H-aromat.), 124.9 (C-H-aromat.), 118 (d, ³J_{C-P} = 9.0 Hz,

 C-13), 84.8 (C-1'), 82.8 (d, ³J_{C-P} = 6.9 Hz, C-4'), 74.2 (C-3'), 68.8 (d, ²J_{C-P} = 6.7 Hz, C-5'),

 68.1 (d, ²J_{C-P} = 5.9 Hz, C-10), 37.5 (C-2'), 21.0 (C-9), 12.4 (C-7). - ³¹P-NMR (162 MHz,

 CDCl₃): δ [ppm] = -9.23. - MS (FAB): ber.: 453.1063 [M + H⁺], gef.: 453.1053 [M + H⁺].

 - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063, 2958, 2929, 2860, 1684, 1459, 1273, 1238, 1192, 1016, 995,
 942, 757, 603, 556.

Diastereomer B (S_P)-52b:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit : 4-5 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 23.0 mg (0.0622 mmol) (R_P,4'S_C) 2-(4'-Benzyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **117a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Acetonitril, 53.1 mg (0.187 mmol, 3.0 Äq.) 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 3 mL abs. Acetonitril, 14.7 mg (0.0622 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 22.5 mg (0.0622 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 0.026 mL (18.9 mg, 0.187 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 4.90 mg (0.0108 mmol, 18%, $\geq 95\%$ *d.e.*). - Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.49$ (DCM/MeOH = 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -8.7^\circ$ ($c = 0.36$, CDCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.94 (br. s, 1H, NH), 7.46 (d, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, H-6), 7.38-7.31 (m, 1H, H-aromat.), 7.20-7.14 (m, 1H, H-aromat.), 7.12 (dd, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, H-aromat.), 7.08 (dd, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, H-aromat.), 6.33 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.4$ Hz, H-1'), 5.44 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 14.6$ Hz, H-10), 5.34 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 13.8$ Hz, H-10'), 5.28-5.23 (m, 1H, H-3'), 4.49-4.43 (m, 2H, H-5'), 4.21-4.16 (m, 1H, H4'), 2.44 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.4$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 14.1$ Hz, 1H, H-2), 2.10 (s, 3H, H-9), 2.14-2.04 (m, 1H, H-2'), 1.92 (d, 3H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, H-7). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.7 (C-8), 163.4 (C-4), 150.3 (C-2), 135.0 (C-6), 130.4 (C-H-aromat.), 125.7 (C-H-aromat.), 124.9 (C-H-aromat.), 118 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.7$ Hz, C-13), 111.9 (C-5) 85.0 (C-1'), 82.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz, C-4'), 74.3 (C-3'), 68.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz, C-5'), 68.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz, C-10), 37.5 (C2'), 21.0 (C9), 12.5 (C-7). - $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -9.06. - MS (FAB): ber.: 453.1063 $[\text{M} + \text{H}^+]$, gef.: 453.1053 $[\text{M} + \text{H}^+]$. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063, 2958, 2929, 2860, 1684, 1459, 1273, 1238, 1192, 1016, 995, 942, 757, 603, 556.

Weitere Synthesen

mit iso-Propylmagnesiumchlorid als Base und THF/Acetonitril (1:1 v/v) als Lösungsmittel

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 3 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.20 g (0.57 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)- und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 5 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.16 g (0.57 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v) und 0.28 mL (0.57 mmol, 1.0 Äq.) einer 2 M *iso*-PropylMgCl-Lösung in THF.

Ausbeute: 55 mg (0.12 mmol, 21%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 164) angegebenen.

mit tert-Butylmagnesiumchlorid als Base

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 3 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.16 g (0.45 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)- und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99 a,b** in 6 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.13 g (0.45 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 6 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v) und 0.26 mL (0.45 mmol, 1.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF.

Ausbeute: 39 mg (0.086 mmol, 20%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 164-165) angegebenen.

*mit Lewis-Säuren/BEN-Komplex**mit Kupfer-Triflat als Lewis-Säure*

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 84 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) (R_P)- und (S_P)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 5 mL abs. Dichlormethan, 80 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. Dichlormethan und 43 µL (31 mg, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin, 21 mg (0.057 mmol, 0.2 Äq.) Kupfer-Triflat und 13 mg (0.057 mmol, 0.2 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 56 mg (0.12 mmol, 43%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 164-165) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 3 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.10 g (0.28 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)- und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyaniminothiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 5 mL abs. Dichlormethan, 80 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. Dichlormethan und 40 µL (28 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin, 0.10 g (0.28 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 70 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 6.4 mg (0.014 mmol, 5%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 164-165) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 5-7 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 84 mg (0.23 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'S_C$)-2-(4'-Benzyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **117a** (Diastereomer A) in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.20 g (0.69 mmol, 3.0 Äq.) 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 96 µL (70 mg, 0.69 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin, 83 mg (0.23 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 54 mg (0.23 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 24 mg (0.053 mmol, 24%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 165) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 5 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.10 g (0.27 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'S_C$)-2-(4'-Benzyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **117a** (Diastereomer A) in 2 mL abs. Dichlormethan und 2 mL abs. Acetonitril, 0.23 g (0.81 mmol, 3.0 Äq.) 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. Dichlormethan und 2 mL abs. Acetonitril, 0.11 mL (82 mg, 0.81 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin, 49 mg (0.14 mmol, 0.5 Äq.) Kupfer-Triflat und 32 mg (0.14 mmol, 0.5 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 14 mg (0.031 mmol, 12%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 165) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 7 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 50 mg (0.14 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'S_C$)-2-(4'-Benzyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **117a** (Diastereomer A) in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.12 g (0.42 mmol, 3.0 Äq.) 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 59 µL (43 mg, 0.42 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin, 10 mg (0.028 mmol, 0.2 Äq.) Kupfer-Triflat und 6.6 mg (0.028 mmol, 0.2 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 6.2 mg (0.014 mmol, 9%) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 165) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 8 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 23 mg (0.062 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'S_C$)-2-(4'-Benzyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **117a** (Diastereomer A) in 4 mL abs. Acetonitril, 53 mg (0.19 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Acetonitril, 26 µL (19 mg, 0.19 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin, 22 mg (0.062 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 15 mg (0.062 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 4.9 mg (0.011 mmol, 18%) einer farblosen Warte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 165) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 36 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 50 mg (0.16 mmol, 1.0 Äq.) ($4'S_C$)-2-(4'-*iso*-Propyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **110a,b** (Diastereomer B) in 2 mL abs. Dichlormethan, 43 mg (0.15 mmol, 0.95 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. Dichlormethan, 21 µL (15 mg, 0.15 mmol, 0.95 Äq.) Triethylamin, 58 mg (0.16 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 38 mg (0.16 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet.

Ausbeute: 7.2 mg (0.025 mmol, 11%) einer farblosen Warte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben (S. 164) angegebenen.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 4 Tage bei Raumtemperatur, dann 24 h Rückfluss. Es wurden 0.13 g (0.51 mmol, 1.0 Äq.) (R_P)- und (S_P)-2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**80** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.15 g (0.51 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 78 µL (57 mg, 0.56 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin, 0.18 g (0.51 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 0.12 g (0.51 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Aufgrund der sehr kleinen Menge des entstandenen Produktes laut ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches wurde auf eine Reinigung verzichtet.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 4 Tage bei Raumtemperatur, dann 24 h Reflux. Es wurden 0.10 g (0.39 mmol, 1.0 Äq.) (R_P)- und (S_P)-2-(Oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**83** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.11 g (0.39 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs.

Dichlormethan und 54 μL (39 mg, 0.39 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin, 0.14 g (0.39 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 92 mg (0.39 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Aufgrund der sehr kleinen Menge des entstandenen Produktes laut ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches wurde auf eine Reinigung verzichtet.

Mit Triethylamin als Base und ohne Aktivator

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 6 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 35 mg (0.095 mmol, 1.0 Äq.) ($R_{\text{P}},4'R_{\text{C}},5'S_{\text{C}}$)-2-(4'-Methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **112b** (Diastereomer B) in 2 mL abs. Dichlormethan, 54 mg (0.19 mmol, 2.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. Dichlormethan und 26 μL (19 mg, 0.19 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches ist nicht nur das Produkt **52a,b** entstanden, sondern auch viele Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung des Produktes **52a,b** verzichtet.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 70 mg (0.19 mmol, 1.0 Äq.) ($R_{\text{P}},4'S_{\text{C}}$)-2-(4'-Benzyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **117a** (Diastereomer A) in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.16 g (0.57 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan und 79 μL (58 mg, 0.57 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Aufgrund der kleinen Menge an Produkt **52a,b** und der großen Isomerisierung gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches wurde auf eine Reinigung verzichtet.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 6 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 35 mg (0.095 mmol, 1.0 Äq.) ($S_{\text{P}},4'R_{\text{C}},5'S_{\text{C}}$)-2-(4'-Methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **112a** (Diastereomer A) in 2 mL abs. Dichlormethan, 54 mg (0.19 mmol, 2.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. Dichlormethan und 26 μL (19 mg, 0.19 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Aufgrund der kleinen Menge an Produkt **52a,b** und der großen Isomerisierung gemäß ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches wurde auf eine Reinigung verzichtet.

mit Magnesium-Triflat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.30 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.29 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.15 mL (0.11 g, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin, 66 mg (0.20 mmol, 0.2 Äq.) Kupfer-Triflat und 47 mg (0.20 mmol, 0.2 Äq.) BEN **91** verwendet. Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist nicht nur das Produkt entstanden, sondern auch viele Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung des Produktes **52a,b** verzichtet.

mit Ytterbium-Triflat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.30 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.29 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.15 mL (0.11 g, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin, 0.12 g (0.20 mmol, 0.2 Äq.) Ytterbium-Triflat und 47 mg (0.20 mmol, 0.2 Äq.) BEN **91** verwendet. Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist nicht nur das Produkt **52a,b** entstanden, sondern auch viele Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung des Produktes **52a,b** verzichtet.

mit Lanthan-Triflat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.30 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.29 g (1.0 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.15 mL (0.11 g, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin, 0.12 g (0.20 mmol, 0.2 Äq.) Lanthan-Triflat und 47 mg (0.20 mmol, 0.2 Äq.) BEN **91** verwendet. Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist nicht nur das Produkt **52a,b** entstanden, sondern auch viele Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung des Produktes **52a,b** verzichtet.

*Weitere Syntheseveruche**mit Triethylamin als Base und Dichlormethan als Lösungsmittel*

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 7 Tage bei Raumtemperatur dann 24 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.20 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**80** in 5 mL abs. Dichlormethan, 56 mg (0.20 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. Dichlormethan und 28 µL (20 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 15 h bei Raumtemperatur. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyaniminothiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 2 mL abs. Dichlormethan, 97 mg (0.34 mmol, 2.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. Dichlormethan und 47 µL (34 mg, 0.34 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Gemäß ³¹P-NMR des Rohgemisches ist nicht nur ein kleiner Teil des Produktes **52a,b** entstanden sondern auch viele Nebenprodukte. Das Produkt **52a,b** konnte aus dem Gemisch nicht isoliert werden.

mit tert-Butylmagnesiumchlorid als Base

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 7 Tage bei Raumtemperatur, dann 24 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.20 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**80** in 5 mL abs. THF, 56 mg (0.20 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. THF und 0.12 mL (0.20 mmol, 1.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 3 Tage bei Raumtemperatur, dann 3 h Rückfluss. Es wurden 0.16 g (0.45 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*,4'*R_C*)- und (*S_P*,4'*R_C*)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 6 mL abs. Acetonitril, 0.13 g (0.45 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-

2'-desoxythymidin **46** in 6 mL abs. Acetonitril und 0.26 mL (0.45 mmol, 1.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF. Es konnte kein Produkt **52a,b** isoliert werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur, dann 2 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 2 mL abs. THF, 97 mg (0.34 mmol, 2.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. THF und 0.20 mL (0.34 mmol, 2.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF verwendet. Das gewünschte Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 8 Tage bei Raumtemperatur, dann 22 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P,4'S_C*)- und (*S_P,4'S_C*)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2oxid (*R_P,S_C*)-**98a** in 4 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 48 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v) und 0.20 mL (0.34 mmol, 2.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 8 Tage bei Raumtemperatur, dann 22 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P,4'S_C*)- und (*S_P,4'S_C*)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2oxid (*R_P,S_C*)-**98a** in 4 mL abs. Dichlormethan, 48 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.20 mL (0.34 mmol, 2.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF, 61 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) Kupfer-Triflat und 40 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

mit Natriumhydrid als Base und THF als Lösungsmittel

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 7 Tage bei Raumtemperatur, dann 24 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.2 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(Pyrrolidin-2'-on-1'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**80** in 5 mL abs. THF, 56 mg (0.20 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. THF und

8.0 mg (0.20 mmol, 1.0 Äq.) NaH verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 2 Tage bei Raumtemperatur, dann 2 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*)- und (*S_P*)-2-(2'-*N*-Cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**85** in 2 mL abs. THF, 97 mg (0.34 mmol, 2.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. THF und 14 mg (0.34 mmol, 2.0 Äq.) NaH verwendet. Das gewünschte Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

mit Lewis-Säuren/BEN-Komplex

mit Kupfer-Triflat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 8 Tage bei Raumtemperatur, dann 22 h Rückfluss. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*,4'*S_C*)- und (*S_P*,4'*S_C*)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2oxid (*R_P*,*S_C*)-**98a** in 4 mL abs. Dichlormethan, 48 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 24 µL (17 mg, 17 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin, 12 mg (0.034 mmol, 0.2 Äq.) Kupfer-Triflat und 8.0 mg (0.034 mmol, 0.2 Äq.) BEN **91** verwendet. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

mit Magnesium-Triflat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 3 Tage bei Raumtemperatur, dann 24 h Rückfluss. Es wurden 40 mg (0.11 mmol, 1.0 Äq.) (*R_P*,4'*R_C*)- und (*S_P*,4'*R_C*)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 3 mL abs. Dichlormethan, 31 mg (0.11 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 3 mL abs. Dichlormethan und 15 µL (11 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin, 20 mg (0.060 mmol, 0.5 Äq.) Magnesium-Triflat und 14 mg (0.060 mmol, 0.5 Äq.) BEN **91** verwendet. Das Produkt konnte nicht erhalten werden.

mit Nickel(II)-Acetylacetonat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 8 Tage bei Raumtemperatur, dann 24 h Rückfluss. Es wurden 0.10 g (0.28 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)- und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 6 mL abs. Dichlormethan, 80 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 8 mL abs. Dichlormethan, 40 µL (28 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin, 72 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) Nickel(II)-Acetylacetonat und 70 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

mit Bortrichlorid als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: zwei Wochen bei Raumtemperatur, dann 24 h Rückfluss. Es wurden 0.10 g (0.28 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)- und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 5 mL abs. Dichlormethan, 80 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 5 mL abs. Dichlormethan, 40 µL (28 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin, 0.28 mL (0.28 mmol, 1.0 Äq.) 1 M Bortrichlorid-Lösung in DCM und 70 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Mit Zink-Triflat als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 4 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 0.20 g (0.57 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)- und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 6 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.17 g (0.57 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 6 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.34 mL (0.57 mmol, 1.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF, 0.21 g (0.57 mmol, 1.0 Äq.) Zink-Triflat und 0.14 g (0.57 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 36 h bei Raumtemperatur, dann 15 h Rückfluss. Es wurden 0.20 g (0.67 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'S_C$)-und ($S_P,4'S_C$)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid (R_P,S_C)-**98a** in 15 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.19 g (0.67 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 15 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.37 mL (0.74 mmol, 1.1 Äq.) einer 2 M *iso*-PropylMgCl-Lösung in THF, 0.12 g (0.34 mmol, 0.5 Äq.) Zink-Triflat und 80 mg (0.34 mmol, 0.5 Äq.) BEN **91** verwendet. Das gewünschte Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

Mit Aluminiumchlorid als Lewis-Säure

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 14 Tage bei Raumtemperatur, dann 12 h Rückfluss. Es wurden 0.10 g (0.28 mmol, 1.0 Äq.) ($R_P,4'R_C$)-und ($S_P,4'R_C$)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **99a,b** in 6 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 80 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 6 mL abs. THF/Acetonitril (1:1 v/v), 0.16 mL (0.28 mmol, 1.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF, 38 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) Aluminiumchlorid und 70 mg (0.28 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91** verwendet. Das Produkt **52a,b** konnte nicht erhalten werden.

8.3.15 Synthese von 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid *rac*-**16**

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 durchgeführt. Es wurden 3.00 g (24.2 mmol) 2-Hydroxybenzylalkohol **17** in 30 mL abs. THF, 2.7 mL (4.51 g, 26.6 mmol, 1.1 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 44 mL abs. THF und 7.1 mL (5.14 g, 50.8 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 2.44 g (11.1 mmol, 46%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.:

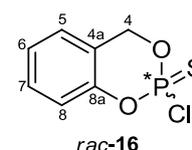
40-42 °C. - DC: $R_f = 0.45$ (PE/EE 2:1 v/v). Summenformel: $C_7H_6ClO_2PS$.

- Molgewicht: 220.61 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 7.31-

7.38 (m, 1H, H-aromat.), 7.17-7.23 (m, 1H, H-aromat.), 7.05-7.13 (m, 2H,

H-aromat.), 5.37-5.57 (m, 2H, H-4). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, $CDCl_3$): 148.9 (d, $^2J_{C-P} = 11.4$ Hz, C-8a), 130.1 (C-H-aromat.), 125.4 (C-H-aromat.), 125.4 (C-H-aromat.), 119.3 (d,

$^3J_{C-P} = 14.4$ Hz, C-4a), 119.1 (d, $J_{C-P} = 9.1$ Hz, C-H-aromat.), 69.7 (d, $^2J_{C-P} = 10.6$ Hz, C-4).

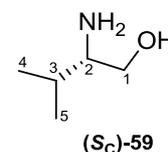


- ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): +53.52. - MS (FAB): ber.: 220.9593 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 220.9574 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3066, 2983, 2934, 2882, 1618, 1582, 1485, 1457, 1269, 1174, 1101, 1009, 929, 847, 758, 693, 626.

8.3.16 Synthese von (S)-Valinol (S_C)-59

Zu einer Suspension aus 3.70 g Lithiumborhydrid (170 mmol, 2.0 Äq.) in 90 mL THF wurden innerhalb von 5 min. 36.9 g Trimethylsilylchlorid (340 mmol, 44 mL, 4.0 Äq.) langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wurden 10.0 g (S)-Valin (S_C)-56 (85.4 mmol, 1.0 Äq.) portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden 90 mL Methanol langsam zugetropft und die flüchtigen Bestandteile destilliert. Der Rückstand wurde mit 100 mL 20%iger KOH-Lösung versetzt und sechsmal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Rohprodukt mittels Destillation gereinigt.

Ausbeute: 7.88 g (76.4 mmol, 90%). - Aussehen: farbloses Öl
 - Summenformel: $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$. - Molgewicht: 103.17 g/mol. - $[\alpha]_{589}^{20} = +4.39^\circ$
 (c = 0.1, MeOH). - ^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.60 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 4.1$ Hz, H-1), 3.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, H-1'), 2.52 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 10.4$ Hz, H-2), 2.21 (br. s, 3H, NH_2 , OH) 1.62-1.47 (m, 1H, H-3) 0.89 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 4.6$ Hz, H-4 oder H-5), 0.88 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 4.6$ Hz, H-4 oder H-5). - ^{13}C -NMR: (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 64.7 (C-1), 58.6 (C-2), 31.5 (C-3), 19.4, 18.5 (C-4 und C-5). - MS (EI- m/z): 86, 72, 60, 44. - IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3355, 2960, 2874, 1593, 1467, 1388, 1369, 1052, 874.



8.3.17 Synthese von (S)-4-iso-Propyl-oxazolidin-2-on (S_C)-75

Es wurden 3.00 g (29.1 mmol, 1.0 Äq.) (S)-Valinol (S_C)-59 mit 0.40 g Kaliumcarbonat (2.91 mmol, 0.1 Äq.) und 7.0 mL Diethylcarbonat (58.2 mmol, 6.88 g, 2.0 Äquiv.) versetzt und 2.5 h auf 135 °C erhitzt. Entstehendes Ethanol wurde destillativ aus der Reaktionslösung entfernt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde es mit 70 mL Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Wasser gewaschen. Die

organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Produkt chromatographisch mit einem PE/EE-Gradienten gereinigt.

Ausbeute: 2.56 g, (17.5 mmol, 68%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $C_6H_{10}NHO_2$. - Molgewicht: 129.16 g/mol. - $[\alpha]_{589}^{20} = -11.6^\circ$

($c = 0.24$, $CDCl_3$). - Smp.: 69-71 °C. - 1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] :

6.78 (br. s, 1H, NH), 4.42 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, $^2J_{H-H} = 8.8$ Hz, H-5), 4.01

(dd, 1H, $^3J_{H-H} = 6.3$ Hz, $^2J_{H-H} = 8.8$ Hz, H-5'), 3.64-3.54 (m, 1H, H-4), 1.77-1.64

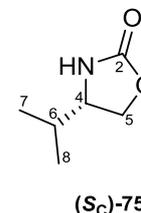
(m, 1H, H-6), 0.95 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H-7 oder H-8), 0.88 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H-7

oder H-8). - ^{13}C -NMR: (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 160.6 (C-2), 68.7 (C-5), 58.5 (C-4),

32.8 (C-6), 18.1 (C-7 oder C-8), 17.7 (C-7 oder C-8). - MS (FAB): ber.: 130.1 $[M + H^+]$, gef.:

130.2 $[M + H^+]$. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3270, 2976, 2961, 2915, 2874, 1727, 1472, 1406,

1386, 1247, 1091, 1051, 1009, 936, 711.



8.3.18 Synthese von (S)-N-Dichlorthiophosphoryl-4-iso-propyl-2-oxazolidinon (Sc)-76

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 6 durchgeführt. Es wurden 4.00 g (31.0 mmol, 1.0 Äq.) (S)-4-iso-Propyl-oxazolidin-2-on (Sc)-75 in 60 mL abs. THF, 26.3 g (0.155 mol, 16 mL, 5.0 Äq.) Thiophosphorylchlorid in 40 mL abs. THF und 23 mL (37 mmol, 1.2 Äq.) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in THF verwendet. Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Chromatotron mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gradienten.

Ausbeute: 6.35 g (24.2 mmol, 78%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $C_6H_{10}Cl_2NO_2PS$. - Molgewicht: 262.09 g/mol. - DC: $R_f =$

0.62 (PE/EE: 2:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +27.3^\circ$ ($c = 0.33$, $CDCl_3$). - Smp.: 72-74 °C.

- 1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] : 4.58-4.52 (m, 1H, H-4), 4.38 (dd,

1H, $^3J_{H-H} = 8.1$ Hz, $^2J_{H-H} = 9.0$ Hz, H-5), 4.28 (ddd, 1H, $^4J_{H-P} = 1.8$ Hz, $^3J_{H-H} =$

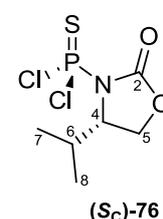
3.5 Hz, $^2J_{H-H} = 9.0$ Hz, H-5'), 2.63-2.52 (m, 1H, H-6), 1.01 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H-7 oder

H-8), 0.96 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, H-7 oder H-8). - ^{13}C -NMR: (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =

152.6 (d, $^2J_{C-P} = 4.8$ Hz, C-2), 64.8 (d, $^2J_{C-P} = 5.3$ Hz, C-4), 64.3 (d, $^3J_{C-P} = 11.4$ Hz, C-5), 31.2

(C-6), 18.1 (C-7 oder C-8), 14.5 (C-7 oder C-8). - ^{31}P -NMR: (162 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =

+41.91. - MS (FAB): ber.: 262.0 $[M + H^+]$, gef.: 262.0 $[M + H^+]$. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =



2969, 2936, 2855, 2817, 1761, 1479, 1448, 1382, 1372, 1350, 1285, 1222, 1166, 1131, 1102, 1060, 1045, 971, 738, 534.

8.3.19 Synthese von ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (R_P,S_C)-77a und (S_P,S_C)-77b

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 7 durchgeführt. Es wurden 500 mg (1.91 mmol) (*S*)-*N*-Dichlorthiophosphoryl-4-*iso*-propyl-oxazolidin-2-on (S_C)-76 in 10 mL abs. Aceton, 237 mg (1.9 mmol, 1.0 Äq.) Salicylalkohol **17** in 5 mL abs. Aceton und 1.37 g (4.20 mmol, 2.2 Äq.) Cäsiumcarbonat verwendet. Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Chromatotron mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gradienten.

Ausbeute: 0.43 g (0.14 mmol, 72%, 94% *d.e.*). - Aussehen: hellgelber

Feststoff. - Summenformel: $C_{13}H_{16}NO_4PS$. - Molgewicht: 313.31 g/mol.

- DC: $R_f = 0.34$ (PE/EE, 2:1 v/v). - 1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] : 7.35-7.29 (m, 1H, H-aromat.), 7.20-7.09 (m, 3H, H-aromat.),

5.74 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 13.1$ Hz, H-4), 5.39 (dd, 1H,

$^2J_{H-H} = 13.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 18.6$ Hz, H-4'), 4.42-4.34 (m, 2H, H-12, H-13),

4.23 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 7.3$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.8$ Hz, H-12'), 2.69-2.55 (m, 1H,

H-14), 1.01 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H-15 oder H-16), 0.96 (d, 3H, $^3J_{H-H} =$

7.0 Hz, H-15 oder H-16). - ^{13}C -NMR: (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =

154.6 (C-10), 149.9 (d, $^2J_{C-P} = 8.3$ Hz, C-8a) 130.0 (C-H-aromat.), 125.7 (d, $J_{C-P} = 1.3$ Hz,

C-H-aromat.), 124.9 (C-H-aromat.), 123.0 (d, $^3J_{C-P} = 11.7$ Hz, C-4a), 119.1 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz,

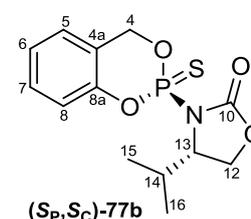
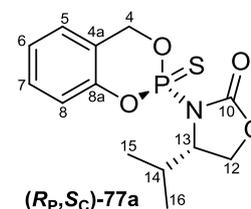
C-H-aromat.), 70.7 (d, $^2J_{C-P} = 8.7$ Hz, C-4), 64.7 (d, $^2J_{C-P} = 10.5$ Hz, C-12), 63.3 (d, $^2J_{C-P} =$

7.8 Hz, C-13), 30.9 (C-14), 18.1 (C-15 oder C-16), 14.3 (C-15 oder C-16). - ^{31}P -NMR:

(162 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = Hauptdiastereomer: +53.24, Minderdiastereomer: +53.44.

- MS (FAB): ber.: 314.0616 [$M + H^+$], gef.: 314.0636 [$M + H^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2966,

2923, 1753, 1487, 1457, 1173, 1145, 1062, 999, 915, 811, 757, 678, 640.



8.3.20 Synthese von ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid (R_P,S_C)-98a und (S_P,S_C)-98b

Es wurden 0.100 g (0.319 mmol) eines Gemisches aus 2-(4'-*iso*-Propyl-oxazolidin-2'-on-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfid (R_P,S_C)-77a in 3.0 mL (4.56 g, 30.9 mmol, 97 Äq.) Chloral gelöst und 23 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Chlorals im Hochvakuum erfolgte die Reinigung des Produktes mittels Chromatotron mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gradienten.

Ausbeute: 54.0 mg (0.182 mmol, 67%, 91% *d.e.*). - Aussehen:

farbloser Feststoff. - Summenformel: $C_{13}H_{16}NO_5P$ - Molgewicht:

297.24 g/mol. - Smp.: 152-155 °C. - 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ

[ppm] = 7.36-7.28 (m, 1H, H-aromat.), 7.19-7.06 (m, 3H, H-aromat.),

5.80 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13.3$ Hz, $^3J_{H-P} = 11.3$ Hz, H-4), 5.39 (dd, 1H,

$^2J_{H-H} = 13.3$ Hz, $^3J_{H-P} = 17.6$ Hz, H-4'), 4.40 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 8.1$ Hz,

$^3J_{H-H} = 8.1$ Hz, H-12), 4.35-4.23 (m, 2H, H-12' und H-13), 2.54-2.43

(m, 1H, H-14), 1.03 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, H-15 oder H-16), 0.96 (d,

3H, $^3J_{H-H} = 7.1$ Hz, H-15 oder H-16). - ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] = 130.0 (C-H-aromat.), 125.5 (C-H-aromat.), 124.9 (C-H-aromat.), 118.7 (d, $^3J_{C-P} =$

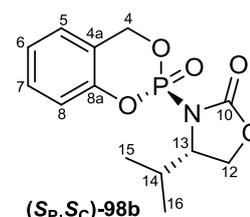
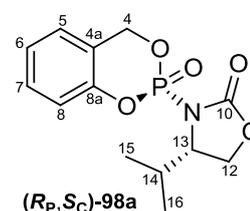
8.2 Hz, C-8), 70.9 (d, $^2J_{C-P} = 7.3$ Hz, C-4), 65.4 (d, $^3J_{C-P} = 10.1$ Hz, C-12), 61.7 (d, $^2J_{C-P} =$

5.5 Hz, C-13), 30.7 (C-14), 17.9 (C-15 oder C-16), 14.5 (C-15 oder C-16). - ^{31}P -NMR:

(162 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = Hauptdiastereomer: -10.76, Minderdiastereomer: -10.36. - MS

(FAB): ber.: 298.1 [M + H⁺], gef.: 298.1 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2962, 2878, 1762,

1590, 1508, 1491, 1395, 1360, 1287, 1249, 1185, 1149, 1104, 936, 762, 717, 650, 620.



8.3.21 Synthese von (*R*)-4-Methylcarboxyl-2-(*N*-cyanimino)thiazolidin (R_C)-100

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 3.00 g (17.5 mmol) (*R*)-Cysteinmethylesterhydrochlorid (R_C)-101, 2.56 g (17.5 mmol) Dimethylcyanothio-carboimidat **54** in 20 mL Methanol und 0.680 g (17.5 mmol) NaOH in 10 mL Wasser eingesetzt. Die Reinigung erfolgte am Chromatotron mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten.

Ausbeute: 1.92 g (10.4 mmol, 60%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: C₆H₇N₃O₂S. - Molgewicht: 185.20 g/mol. - DC: R_f = 0.38

(DCM/MEOH: 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -62.5^\circ$ (c = 0.16, CDCl₃). - Smp.:

112 °C. - ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.02 (s, 1H, N-H),

4.93 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.9 Hz, ³J_{H-H} = 3.4 Hz, H-4), 3.92 (dd, 1H, ²J_{H-H} =

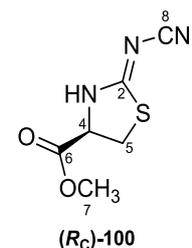
11.7 Hz, ³J_{H-H} = 8.9 Hz, H-5), 3.73 (s, 3H, H-7), 3.70 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 11.7 Hz, ³J_{H-H} = 3.4 Hz,

H-5'). - ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 178.0 (C-6), 170.0 (C-2), 116.8 (C-8),

59.7 (C-4), 52.7 (C-7), 33.5 (C-5). - MS (FAB): ber.: 186.0337 [M + H⁺], gef.: 186.0342

[M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 2193, 1564, 1464, 1341, 1317, 1296, 1234, 1177,

1027, 958, 842, 526.



8.3.22 Synthese von (*R*_P,4'*R*_C)- und (*S*_P,4'*R*_C)-2-(4'-Methylcarboxyl-2'-*N*-cyanimino-thiazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 99a,b

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 3.40 g

(16.6 mmol, 1.5 Äq.) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 15 mL abs.

Dichlormethan, 2.05 g (11.1 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-4-Methyloxycarbonyl-2-(*N*-cyanimino)-

thiazolidin (*R*_C)-**100** in 15 mL abs. Dichlormethan und 1.7 mL (1.24 g, 12.2 mmol, 1.1 Äq.)

Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 2.73 g (7.73 mmol, 72%). - Aussehen: farblose Watte. - Summenformel:

C₁₃H₁₂N₃O₄PS. - Molgewicht: 353.29 g/mol.

Diastereomer A:

- DC: R_f = 0.22 (EE/PE: 2:1 v/v). - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 7.39-7.30 (m, 1H, H-aromat.), 7.17 (dt, 1H, ⁴J_{H-H} =

0.96 Hz, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, H-aromat.), 7.13-7.07 (m, 2H, H-aromat.),

5.62 (dd, 1H, ³J_{H-P} = 14.0 Hz, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, H-4), 5.47 (dd, 1H,

³J_{H-P} = 14.3 Hz, ²J_{H-H} = 13.7 Hz, H-4'), 5.36-5.30 (m, 1H, H-13),

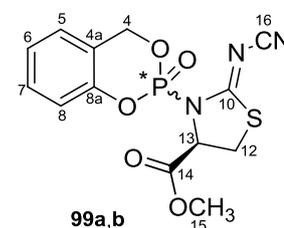
3.98-3.87 (m, 1H, H-12), 3.93 (s, 3H, H-15), 3.76-3.70 (m, 1H, H-12'). - ¹³C-NMR (101

MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.2 (C-14), 168.9 (C-10), 150.4 (d, ²J_{C-P} = 7.3 Hz, C-8a), 130.3

(d, J_{C-P} = 1.5 Hz, C-H-aromat.), 125.3 (C-H-aromat.), 125.1 (C-H-aromat.), 120.7 (d, ³J_{C-P} =

10.9 Hz, C-4a), 118.7 (d, J_{C-P} = 8.8 Hz, C-H-aromat.), 113.7 (C-16), 71.2 (d, ²J_{C-P} = 6.6 Hz,

C-4), 65.3 (d, ²J_{C-P} = 5.8 Hz, C-13), 54.0 (C-15), 33.9 (d, ³J_{C-P} = 8.7 Hz, C-12). - ³¹P-NMR:



δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -14.16. - MS (FAB): ber.: 354.0314 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 354.0326 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957, 2203, 1751, 1555, 1459, 1364, 1296, 1163, 1105, 1012, 956, 844, 760, 654.

Diastereomer B:

DC: $R_f = 0.15$ (EE/PE: 2:1 v/v). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.37-7.30 (m, 1H, H-aromat.), 7.18 (dt, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, H-aromat.), 7.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, H-aromat.), 7.05 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 0.56$ Hz, H-aromat.), 5.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-P}} = 10.5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 13.4$ Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-P}} = 18.9$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 13.4$ Hz, H-4'), 5.39-5.34 (m, 1H, H-13), 3.96 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 11.7$ Hz, H-12), 3.91 (s, 3H, H-15), 3.79-3.73 (m, 1H, H-12'). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.2 (C-14), 168.9 (C-10), 130.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.5$ Hz, C-H-aromat.), 125.5 (C-H-aromat.), 125.2 (C-H-aromat.), 118.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C-H-aromat.), 71.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.0$ Hz, C-4), 65.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, C-13), 54.1 (C-15), 33.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.0$ Hz, C-12). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -14.32. - MS (FAB): ber.: 354.0314 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 354.0326 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957, 2203, 1751, 1555, 1459, 1364, 1296, 1163, 1105, 1012, 956, 844, 760, 654.

8.3.23 Synthese von (S)-4-Methyl-2-(N-cyanimino)oxazolidin (S_C)-103

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 4.90 g (33.5 mmol) Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in 20 mL Methanol und 2.52 g (33.5 mmol) (S)-2-Aminopropan-1-ol (S_C)-**104** verwendet. Das Produkt ist als farbloser Feststoff aus der Reaktionslösung ausgefallen.

Ausbeute: 3.49 g (27.9 mmol, 84%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$. - Molgewicht: 125.13 g/mol. - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.0^\circ$

($c = 0.1$, MeOH). - Smp.: 181-182 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

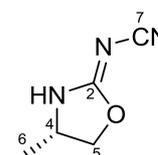
δ [ppm] = 9.39 (s, 1H, N-H), 4.69 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, H-5),

4.20-4.06 (m, 2H, H-4, H-5'), 1.19 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, H-6). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 165.1 (C-2), 115.5 (C-7), 74.9 (C-5), 50.2 (C-4), 19.4 (C-6). - MS

(FAB): ber.: 126.0 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 126.0 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3180, 2981, 2940,

2196, 2168, 1639, 1479, 1446, 1384, 1282, 1169, 1000, 954, 924, 685, 559.



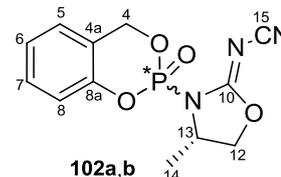
(S_C)-103

8.3.24 Synthese von ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-2-(4'-Methyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **102a,b**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 3.30 g (16.1 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 12 mL abs. Dichlormethan, 2.01 g (16.1 mmol) (*S*)-4-Methyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (S_C)-**103** in 12 mL abs. Dichlormethan und 2.5 mL (1.79 g, 17.7 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 2.26 g (7.70 mmol, 48%). - Aussehen: farbloser Feststoff als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1.0:1.2, die sich nicht mittels Säulenchromatographie trennen ließen.

- Summenformel: $C_{11}H_{12}N_3O_4P$. - Molgewicht: 293.22 g/mol. - DC:



$R_f = 0.61$ (DCM/MeOH: 9:1 v/v). - 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.49-7.41 (m, 2 x 1H, 2 x H-aromat.), 7.31-7.16 (m, 2 x 3H, 2 x H-aromat.), 5.92-5.82 (m, 2 x 1H, 2 x H-4), 5.58-5.43 (m, 2 x 1H, 2 x H-4'), 4.91-4.81 (m, 2 x 1H, 2 x H-12), 4.80-4.69 (m, 2 x 1H, 2 x H-13), 4.47-4.40 (m, 2 x 1H, 2 x H-12'), 1.71 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.4$ Hz, 1 x H-14), 1.67 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.4$ Hz, 1 x H-14). - ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 162.9 (d, $^2J_{C-P} = 4.6$ Hz, 1 x C-10), 162.8 (d, $^2J_{C-P} = 4.6$ Hz, 1 x C-10), 150.2 (d, $^2J_{C-P} = 7.6$ Hz, 1 x C-8a), 149.7 (d, $^2J_{C-P} = 6.8$ Hz, 1 x C-8a), 130.0 (1 x C-H-aromat.), 130.0 (1 x C-H-aromat.), 125.4 (1 x C-H-aromat.), 125.4 (1 x C-H-aromat.), 125.0 (1 x C-H-aromat.), 124.9 (1 x C-H-aromat.), 121.0 (d, $^3J_{C-P} = 10.6$ Hz, 1 x C-4a), 120.7 (d, $^3J_{C-P} = 10.6$ Hz, 1 x C-4a), 118.3 (d, $^3J_{C-P} = 8.3$ Hz, 1 x C-8), 118.1 (d, $^3J_{C-P} = 8.3$ Hz, 1 x C-8), 112.2 (1 x C-15), 112.0 (1 x C-15), 75.5 (d, $^3J_{C-P} = 2.3$ Hz, 1 x C-12), 75.4 (d, $^3J_{C-P} = 2.3$ Hz, 1 x C-12), 71.3 (d, $^2J_{C-P} = 7.6$ Hz, 1 x C-4), 70.6 (d, $^2J_{C-P} = 7.6$ Hz, 1 x C-4), 56.6 (d, $^2J_{C-P} = 4.6$ Hz, 1 x C-13), 56.5 (d, $^2J_{C-P} = 4.6$ Hz, 1 x C-13), 20.7 (1 x C-14), 20.6 (1 x C-14). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): -14.29, -14.04. - MS (EI) [m/z]: 293 [M^+], 210, 172, 122. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3483, 2985, 2214, 1640, 1489, 1460, 1307, 1183, 1156, 1103, 998, 952.

8.3.25 Synthese von 3-Methyl-2-hydroxybenzylalkohol **63**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 2 durchgeführt. Es wurden 8.00 g (52.6 mmol) 3-Methylsalicylsäure **105** in 70 mL abs. THF und 3.99 g (0.105 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 70 mL abs. THF verwendet.

Ausbeute: 5.78 g (41.8 mmol, 80%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.:

72 °C. - DC: $R_f = 0.68$ (DCM/MeOH 9:1 v/v). - Summenformel: $C_8H_{10}O_2$.

- Molgewicht: 138.16 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43

(br. s, 1H, Ph-OH), 7.09 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, H-6), 6.89-6.83 (m, 1 H,

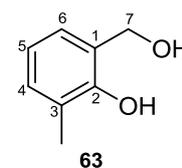
H-4), 6.77 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, H-5), 4.81 (m, 2H, H-7), 2.54 (br. s, CH_2 -

OH) 2.26 (s, 3H, CH_3). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, $CDCl_3$): 154.4 (C-2), 131.0 (C-6),

125.5 (C-4), 125.5 (C-aromat.), 124.1 (C-aromat.), 119.7 (C-5), 64.9 (C-7), 15.7 (CH_3). - MS

(FAB): ber.: 139.0759 [$M + H^+$], gef.: 138.0657 [$M + H^+$]. - IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3371, 3028,

2823, 1595, 1470, 1438, 1399, 1212, 1085, 995, 838, 772.



8.3.26 Synthese von 2-Chlor-8-methyl-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-106

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 durchgeführt. Es wurden 2.50 g (18.1 mmol)

3-Methylsalicylalkohol **63** in 40 mL abs. THF, 1.86 mL (3.05 g, 19.9 mmol) Phosphoryl-

chlorid in 40 mL abs. THF und 5.29 mL (3.85 g, 38.0 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 2.39 g (10.9 mmol, 61%). - Aussehen: beigefarbener Feststoff.

- Smp.: 58-59 °C. - DC: $R_f = 0.34$ (PE/EE 2:1 v/v). - Summenformel:

$C_8H_8ClO_3P$. - Molgewicht: 218.57 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm] (400 MHz,

$CDCl_3$): 7.25-7.20 (m, 1H, H-7), 7.11 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, $^3J_{H-H} =$

7.6 Hz, H-6), 6.94 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, H-5), 5.51-5.43 (m, 2H, H-4), 2.31 (s, 3H, CH_3).

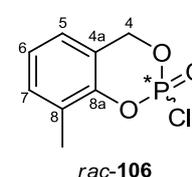
- ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, $CDCl_3$): 147.5 (d, $^2J_{C-P} = 8.4$ Hz, C-8a), 131.8 (C-7), 128.8

(d, $J_{C-P} = 8.8$ Hz, C-aromat.), 125.1 (C-6), 122.8 (C-5), 119.3 (d, $J_{C-P} = 12.3$ Hz, C-aromat.),

70.4 (d, $^2J_{C-P} = 8.1$ Hz, C-4), 15.5 (CH_3). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): -5.01. - MS

(FAB): ber.: 218.9978 [$M + H^+$], gef.: 218.9965 [$M + H^+$]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3051, 2985,

1473, 1270, 1177, 1031, 965, 833, 772.



8.3.27 Synthese von 5-Chlor-2-hydroxybenzylalkohol **43**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 2 durchgeführt. Es wurden 5.00 g

(29.0 mmol) 5-Chlorsalicylsäure **107** in 15 mL abs. THF und 50 mL (50 mmol, 1.7 Äq.) einer

1.0 M BH_3 -THF Lösung verwendet.

Ausbeute: 4.28 g (27.1 mmol, 93%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Smp.: 86-89 °C. - DC: $R_f = 0.51$ (DCM/MeOH 20:1 v/v). Summenformel: $C_7H_7ClO_2$. - Molgewicht: 158.58 g/mol. - 1H -NMR:

δ [ppm] (400 MHz, DMSO- d_6): 9.61 (s, 1H, Ph-OH), 7.28 (d, 1H, $^4J_{H-H} =$

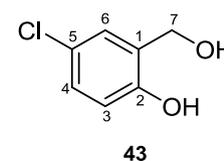
2.7 Hz, H-6), 7.06 (dd, 1H, $^4J_{H-H} = 2.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz, H-4), 6.77 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 8.5$ Hz,

H-3), 5.09 (s, 1H, Bn-OH), 4.46 (s, 2H, H-7). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO- d_6):

152.9 (C-2), 131.1 (C-1), 126.8, 126.6 (C-6, C-4), 122.5 (C-5), 116.0 (C-3), 57.8 (C-7). - MS

(FAB): ber.: 158.0135 [M + H⁺], gef.: 158.0139 [M + H⁺]. - IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3435, 3155,

1690, 1609, 1484, 1435, 1303, 1268, 1183, 1124, 1002, 886, 820.



8.3.28 Synthese von 2,6-Dichlor-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-49

Die Reaktion wurde gemäß der AAV 3 durchgeführt. Es wurden 2.00 g (12.6 mmol) 5-Chlor-2-hydroxybenzylalkohol **43** in 40 mL abs. THF, 1.30 mL (2.13 g, 13.9 mmol) Phosphorylchlorid in 40 mL abs. THF und 3.68 mL (2.68 mL, 26.5 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 2.46 g (10.3 mmol, 82%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Smp.: 89-91 °C. - DC: $R_f = 0.41$ (PE/EE 2:1 v/v). - Summenformel:

$C_7H_5Cl_2O_3P$. - Molgewicht: 238.99 g/mol. - 1H -NMR: δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.31 (m, 1H, H-7), 7.15-7.11 (m, 1H, H-5),

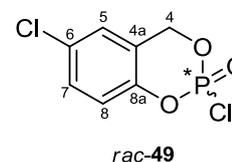
7.06 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 8.8$ Hz, H-8), 5.52-5.39 (m, 2H, H-4). - ^{13}C -NMR: δ [ppm] (101 MHz,

CDCl₃): 147.4 (d, $^2J_{C-P} = 8.2$ Hz, C-8a), 131.2 (C-6), 130.6 (C-7), 125.4 (C-5), 120.9 (d, $^3J_{C-P}$

= 9.5 Hz, C-8), 69.7 (d, $^2J_{C-P} = 8.1$ Hz, C-4) · ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -6.51.

- MS (FAB): ber.: 238.9 [M + H⁺], gef.: 238.9 [M + H⁺]. - IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3085, 2967,

1481, 1423, 1394, 1375, 1283, 1198, 1136, 1085, 1019, 954, 739, 673.



8.3.29 Synthese von (*R*_P,4'*S*_C)- und (*S*_P,4'*S*_C)-8,4'-Dimethyl-2-(2'-*N*-cyaniminooxazolidin-3'-yl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **108a,b**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.70 g (7.78 mmol) 2-Chlor-8-methyl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**106** in 40 mL abs. Dichlormethan, 0.97 g (7.78 mmol) (*S*)-4-Methyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (*S*_C)-**103** in 20 mL abs. Dichlormethan und 1.2 mL (0.866 g, 8.56 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 1.73 g (5.63 mmol, 71%). - Aussehen: farblose Watte als

Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1.0:1.2.

- Summenformel: $C_{13}H_{14}N_3O_4P$. - Molgewicht: 307.24 g/mol. - DC:

$R_f = 0.36$ (PE/EE: 1:3 v/v). - 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]

= 7.21-7.15 (m, 2 x 1H, 2 x H-aromat.), 7.09-7.01 (m, 2 x 1H, 2 x

H-aromat.), 6.97- 6.91 (m, 2 x 1H, 2 x H-aromat.), 5.74-5.65 (m, 2 x 1H, 2 x H-4), 5.41-5.25

(m, 2 x 1H, 2 x H-4'), 4.55-4.39 (m, 2 x 1H, 2 x H-14), 4.18-4.07 (m, 2 x 1H, 2 x H-13), 3.58-

3.49 (m, 2 x 1H, 2 x H-13'), 2.28 (s, 2 x 3H, 2 x H-9), 1.62 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 1 x H-15),

1.58 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 1 x H-15). - ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 131.7,

131.6 (2 x C-H-aromat.), 124.7, 124.5 (2 x C-H-aromat.), 123.1, 123.1 (2 x C-H-aromat.),

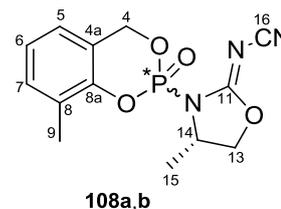
106.7 (2 x C-16), 70.8 (d, $^2J_{C-P} = 7.3$ Hz, 1 x C-4), 69.9 (d, $^2J_{C-P} = 7.3$ Hz, 1 x C-4), 52.3 (d,

$^2J_{C-P} = 4.1$ Hz, 1 x C-14), 56.5 (d, $^2J_{C-P} = 4.1$ Hz, 1 x C-14), 51.1 (d, $^3J_{C-P} = 5.2$ Hz, 1 x C-13),

50.0 (d, $^3J_{C-P} = 5.2$ Hz, 1 x C-13), 22.1, 22.0 (2 x C-15), 15.6, 15.4 (2 x C-9). - ^{31}P -NMR: δ

[ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): -11.15, -10.69. - MS (EI) [m/z]: 307 [M^+], 226, 183, 136. - IR

(KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2983, 2249, 1476, 1394, 1338, 1183, 1028, 943, 826, 649.



8.3.30 Synthese von ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-6-Chlor-2-(4'-Methyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 109a,b

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.290 g

(1.21 mmol) 2,6-Dichlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**49** in 4 mL abs.

Dichlormethan, 0.101 g (0.807 mmol) (*S*)-4-Methyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (S_C)-**103** in

4 mL abs. Dichlormethan und 0.12 mL (89.8 mg, 0.888 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 83.0 mg (0.253 mmol, 61%). - Aussehen: farbloser Feststoff als Gemisch zweier

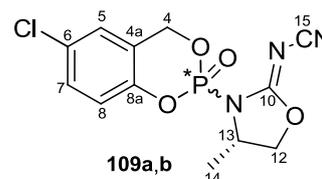
Diastereomere im Verhältnis 1:1.2. Nach chromatographischer Reinigung konnte ein

Diastereomer angereichert werden. Das Verhältnis betrug 1:4.2. - Summenformel:

$C_{12}H_{11}ClN_3O_4P$. - Molgewicht: 327.66 g/mol. - DC: $R_f = 0.66$ (DCM/MeOH 9:1 v/v).

Diastereomer im Überschuss:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35-7.29 (m, 1H, H-7), 7.12 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, H-5), 7.03 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, H-8), 5.72 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.5 Hz, ³J_{H-P} = 12.8 Hz, H-4), 5.40 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.5 Hz, ³J_{H-P} = 16.5 Hz, H-4'), 4.80-4.74 (m, 1H, H-12), 4.68-4.63 (m, 1H, H-13), 4.38-4.32 (m, 1H, H-12'), 1.63 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz, H-14). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 130.6 (C-6), 130.3 (C-7), 125.5 (C-5), 122.5 (d, ³J_{C-P} = 10.7 Hz, C-4a), 120.0 (d, ³J_{C-P} = 8.3 Hz, C-8), 112.06 (C-15), 75.6 (d, ²J_{C-P} = 9.5 Hz, C-4), 70.9 (d, ³J_{C-P} = 7.6 Hz, C-12), 56.7 (d, ²J_{C-P} = 4.9 Hz, C-13), 20.9 (C-14). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -14.86. - MS (FAB): ber.: 328.0254 [M + H⁺], gef.: 328.0252 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3047, 2975, 2210, 1638, 1479, 1308, 1243, 1107, 957, 815, 766, 614, 539.


Diastereomer im Unterschuss:

Es werden die Signale angegeben, die nicht mit den Signalen des anderen Diastereomers überlappen. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.79-5.70 (m, 1H, H-4), 1.59 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.4 Hz, H-14). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 119.9 (d, ³J_{C-P} = 8.7 Hz, C-8), 21.1 (C-14). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -14.59. - MS (FAB): ber.: 328.0254 [M + H⁺], gef.: 328.0252 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3047, 2975, 2210, 1638, 1479, 1308, 1243, 1107, 957, 815, 766, 614, 539.

8.3.31 Synthese von (S)-4-iso-Propyl-2-(N-cyanimino)oxazolidin (S_C)-111

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 2.78 g (19.0 mmol) Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in 20 mL Methanol und 1.96 g (19.0 mmol) (S)-Valinol (S_C)-**59** verwendet.

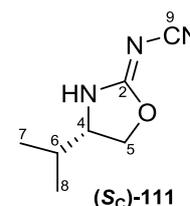
Ausbeute: 1.83 g (11.9 mmol, 62%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: C₇H₁₁N₃O. - Molgewicht: 153.18 g/mol. - DC: R_f = 0.34

(DCM/MeOH 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -19.1^\circ$ (c = 0.57, MeOH). - Smp.:

107-110 °C. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.46 (s, 1H, N-H),

4.63 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 8.8 Hz, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, H-5), 4.32 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 8.8 Hz, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, H-5'), 3.93-3.83 (m, 1H, H-4), 1.88-1.76 (m, 1H, H-6), 0.98 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, H-7 oder H-8), 0.93 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, H-7 oder H-8). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):



δ [ppm] = 115.9 (C-9), 72.2 (C-5), 61.1 (C-4), 32.3 (C-6), 18.0 (C-7 oder C-8), 17.7 (C-7 oder C-8). - MS (FAB): ber.: 154.0980 [M + H⁺], gef.: 154.0953 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3153, 3055, 2964, 2196, 1650, 1446, 1281, 1167, 995, 923, 725.

8.3.32 Synthese von (*R_P,4'S_C*)- und (*S_P,4'S_C*)-2-(4'-*iso*-Propyl-2'-*N*-cyaniminooxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 110a,b

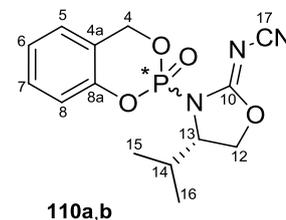
Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 400 mg (1.96 mmol) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 12 mL abs. Dichlormethan, 300 mg (1.96 mmol) (*S*)-4-*iso*-Propyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidinon (*S_C*)-**111** in 12 mL abs. Dichlormethan und 0.30 mL (218 mg, 2.16 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.260 g (0.809 mmol, 24% Diastereomer A, 17% Diastereomer B). Das Diastereomeregemisch konnte mittels Säulenchromatographie (PE/EE 1:2 v/v) getrennt werden. - Summenformel: C₁₄H₁₆N₃O₄P. - Molgewicht: 321.27 g/mol.

Diastereomer A:

- Aussehen: Farblose Watte. - DC: R_f = 0.24 (PE/EE: 1:2 v/v).

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40-7.31 (m, 1H, H-aromat.), 7.21-7.15 (m, 1H, H-aromat.), 7.11 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, H-aromat.), 7.07 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.5 Hz, H-aromat.), 5.77 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 12.7 Hz, ³J_{H-P} = 12.7 Hz,



H-4), 5.45 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-P} = 16.2 Hz, H-4'), 4.68-4.59 (m, 1H, H-12), 4.55-4.46 (m, 2H, H-12', H-13), 2.60-2.45 (m, 1H, H-14), 1.00 (d, 3H, ³J_{H-H} = 4.2 Hz, H-15 oder H-16), 0.97 (d, 3H, ³J_{H-H} = 4.2 Hz, H-15 oder H-16). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.3 (d, ²J_{C-P} = 8.8 Hz, C-10), 150.0 (C-8a), 130.2 (C-H-aromat.), 125.5 (C-H-aromat.), 125.3 (C-H-aromat.), 121.3 (d, ³J_{C-P} = 11.2 Hz, C-4a), 118.6 (d, ³J_{C-P} = 7.9 Hz, C-8), 112.4 (C-17), 71.8 (d, ²J_{C-P} = 7.6 Hz, C-4), 69.9 (d, ³J_{C-P} = 9.2 Hz, C-12), 64.9 (d, ²J_{C-P} = 4.9 Hz, C-13), 30.6 (C-14), 17.6 (C-15 oder C-16), 14.5 (C-15 oder C-16). - ³¹P-NMR: (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -14.33. - MS (FAB): ber.: 322.0957 [M + H⁺], gef.: 322.0953 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2964, 2217, 2187, 1632, 1434, 1289, 1263, 1184, 1099, 1004, 976, 952, 843, 760, 651, 583.

Diastereomer B:

- Aussehen: Farblose Watte. - DC: $R_f = 0.31$ (PE/EE: 1:2 v/v). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.41-7.29 (m, 1H, H-aromat.), 7.21-7.14 (m, 1H, H-aromat.), 7.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, H-aromat.), 7.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, H-aromat.), 5.80 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 11.1$ Hz, H-4), 5.39 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 18.6$ Hz, H-4'), 4.68-4.60 (m, 1H, H-12), 4.55-4.46 (m, 2H, H-12', H-13), 2.50-2.36 (m, 1H, H-14), 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz, H-15 oder H-16), 0.97 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz, H-15 oder H-16). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.5$ Hz, C-10), 150.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C-8a), 130.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.1$ Hz, C-H-aromat.), 125.5 (C-H-aromat.), 125.1 (C-H-aromat.), 120.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz, C-4a), 118.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.6$ Hz, C-8), 112.3 (C-17), 70.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz, C-4), 70.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C-12), 64.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.2$ Hz, C-13), 30.9 (C-14), 17.9 (C-15 oder C-16), 14.7 (C-15 oder C-16). - $^{31}\text{P-NMR}$: (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -13.82. - MS (FAB): ber.: 322.0957 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 322.0953 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2964, 2217, 2187, 1632, 1434, 1289, 1263, 1184, 1099, 1004, 976, 952, 843, 760, 651, 583.

8.3.33 Synthese von (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-2-(N-cyanimino)oxazolidin (4R,5S)-114

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 4.80 g (32.8 mmol) Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in 20 mL Methanol und 4.96 g (32.8 mmol) (1S,2R)-2-Amino-1-phenyl-propan-1-ol (**1S,2R**)-**113** verwendet. Das Produkt ist als farbloser Feststoff aus der Reaktionslösung ausgefallen.

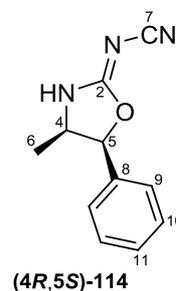
Ausbeute: 6.32 g (31.4 mmol, 95%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. - Molgewicht: 201.22 g/mol. - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.2^\circ$

(c = 0.1, MeOH). - Smp.: 225-226 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

δ [ppm] = 9.56 (s, 1H, N-H), 7.50-7.35 (m, 3H, H-aromat.), 7.33-7.26 (m, 2H, H-aromat.), 6.05 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, H-5), 4.50-4.38 (m, 1H, H-4), 0.68 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, H-6). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 164.6

(C-2), 133.9 (C-8), 128.5 (C-H-aromat.), 128.3 (C-H-aromat.), 125.9 (C-H-aromat.), 115.3 (C-7), 84.0 (C-5), 53.4 (C-4), 16.2 (C-6). - MS (FAB): ber.: 202.1 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 202.1 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (KBr): [cm^{-1}] $\tilde{\nu} = 3227, 2984, 2851, 2249, 2192, 1656, 1494, 1474, 1442, 1385, 1288, 1267, 1151, 1110, 984, 970, 938, 751, 624$.



8.3.34 Synthese von (*R_P*,4'*R_C*,5'*S_C*)- und (*S_P*,4'*R_C*,5'*S_C*)-2-(4'-Methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyaniminooxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 112a,b

Methode A:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.820 g (4.00 mmol, 1.0 Äq.) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 15 mL abs. Di-chlormethan, 0.804 g (4.00 mmol, 1.0 Äq.) (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)-oxazolidin (**4*R*,5*S***)-**114** in 40 mL abs. Dichlormethan und 0.61 mL (0.445 g, 4.40 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.860 g (2.33 mmol, 59%) als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis von 1:1.2, die sich mittels Säulenchromatographie trennen ließen. - Summenformel: C₁₈H₁₆N₃O₄P. - Molgewicht: 369.31 g/mol.

Diastereomer A (S_P,4'*R_C*,5'*S_C*):

Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.: 168-172 °C. - DC: R_f =

(PE/EE: 1:2 v/v): 0.38. - $[\alpha]_{589}^{20} = +239^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃).

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49-7.34 (m, 4H,

H-aromat.), 7.32-7.29 (m, 2H, H-aromat.), 7.23-7.18 (m, 1H,

H-aromat.), 7.16-7.12 (m, 1H, H-aromat.), 7.11-7.09 (m, 1H,

H-aromat.), 6.04 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, H-12), 5.84 (dd, 1H,

²J_{H-H} = 13.3 Hz, ³J_{H-P} = 10.7 Hz, H-4), 5.39 (dd, 1H, ²J_{H-H} =

13.4 Hz, ³J_{H-P} = 18.8 Hz, H-4'), 4.88-4.77 (m, 1H, H-13), 1.09 (d,

3H, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, H-14). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 162.3 (d, ²J_{C-P} = 7.5 Hz, C-10), 150.1 (d, ²J_{C-P} =

7.4 Hz, C-8a), 131.4 (C-16), 130.3 (C-H-aromat.), 129.7 (C-H-

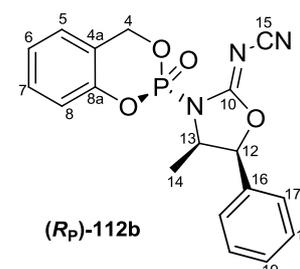
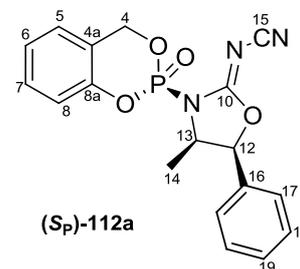
aromat.), 129.1 (C-H-aromat.), 125.8 (C-H-aromat.), 125.5 (C-H-

aromat.), 121.2 (d, ³J_{C-P} = 11.7 Hz, C-4a), 118.7 (d, J_{C-P} = 8.0 Hz, C-H-aromat.), 112.2

(C-15), 86.0 (d, ³J_{C-P} = 9.3 Hz, C-12), 71.6 (d, ²J_{C-P} = 7.5 Hz, C-4), 60.7 (d, ²J_{C-P} = 3.8 Hz,

C-13), 16.6 (C-14) - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -14.43. - MS (FAB): ber.: 370.0957 [M + H⁺], gef.: 370.0960 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2985, 2208, 1634, 1488,

1457, 1408, 1295, 1239, 1180, 1099, 948, 755, 699, 651, 562.



Diastereomer B ($R_P, 4'R_C, 5'S_C$):

Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.: 175-178 °C. - DC: $R_f = 0.45$ (PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{D}^{20} = +131^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49-7.34 (m, 4H, H-aromat.), 7.32-7.28 (m, 2H, H-aromat.), 7.23-7.16 (m, 1H, H-aromat.), 7.15-7.12 (m, 1H, H-aromat.), 7.11-7.08 (m, 1H, H-aromat.), 6.03 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, H-12), 5.84 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 10.8$ Hz, H-4), 5.39 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 18.8$ Hz, H-4'), 4.84-4.80 (m, 1H, H-13), 1.09 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, H-14). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz, C-10), 150.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C-8a), 130.4 (C-H-aromat.), 129.7 (C-H-aromat.), 129.1 (C-H-aromat.), 125.8 (C-H-aromat.), 125.6 (C-H-aromat.), 125.3 (C-H-aromat.), 120.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.5$ Hz, C-4a), 118.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz, C-H-aromat.), 112.2 (C-15), 86.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz, C-12), 71.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz, C-4), 60.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C-13), 16.9 (C-14). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -14.14. - MS (FAB): ber.: 370.0957 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 370.0960 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985, 2208, 1634, 1488, 1457, 1408, 1295, 1239, 1180, 1099, 948, 755, 699, 651, 562.

Methode B:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.500 g (2.44 mmol, 1.0 Äq.) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 15 mL abs. Acetonitril, 0.491 g (2.44 mmol, 1.0 Äq.) (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (**4*R*,5*S*)-114** in 15 mL abs. Acetonitril und 0.37 mL (0.272 g, 2.68 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.180 g (0.488 mmol, 20%). Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben angegebenen.

Methode C:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.500 g (2.44 mmol, 1.0 Äq.) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 15 mL abs. Dimethylformamid, 0.491 g (2.44 mmol, 1.0 Äq.) (4*R*, 5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (**4*R*,5*S*)-114** in 15 mL abs. Dimethylformamid und 0.37 mL (0.272 g, 2.68 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.168 g (0.455 mmol, 19%). Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben angegebenen.

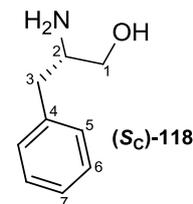
Methode D:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.490 g (2.40 mmol, 1.2 Äq.) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 10 mL abs. Dimethylsulfoxid, 0.401 g (2.00 mmol, 1.0 Äq.) (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (**4*R*,5*S***)-**114** in 10 mL abs. Dimethylsulfoxid und 0.31 mL (0.222 g, 2.2 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

8.3.35 Synthese von (*S*)-2-Amino-3-phenylpropanol (*S_C*)-**118**

Zu einer Suspension aus 3.67 g (96.8 mmol, 2.0 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 80 mL abs. THF wurden bei 0 °C 8.00 g (48.4 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-2-Amino-3-phenylpropansäure (*S_C*)-**119** portionsweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend bei 0 °C mit einer 10%igen Kaliumhydroxidlösung solange versetzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit THF gewaschen. Abweichend von der Literatur wurde der Niederschlag nicht mit heißem THF zwei Stunden extrahiert, sondern verworfen. Die Lösung wurde vier Mal mit jeweils 70 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Laut ¹H-NMR-Spektrum lag die Verbindung rein vor.

Ausbeute: 6.35 g (42.0 mmol, 87%). - Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.: 91-94 °C. - DC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH: 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -21.8^\circ$ (c = 0.56, MeOH). - Summenformel: C₉H₁₃NO. - Molgewicht: 151.21 g/mol. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35-7.27 (m, 2H, H-aromat.), 7.25-7.16 (m, 3H, H-aromat.), 3.62 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 10.6 Hz, ³J_{H-H} = 3.9 Hz, H-1), 3.38 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 10.6 Hz, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, H-1'), 3.18-3.06 (m, 1H, H-2), 2.79 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-H} = 5.2 Hz, H-3), 2.51 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, H-3'), 2.40-1.31 (br. s, 3H, N-H, OH). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.8 (C-4), 129.3 (C-H-aromat), 128.7 (C-H-aromat.), 126.5 (C-H-aromat.), 66.4 (C-1), 54.3 (C-2), 41.0 (C-3). - MS (FAB): ber.: 152 [M + H⁺], gef.: 152 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3356, 3022, 2874, 1574, 1493, 1453, 1337, 1088, 1063, 960, 832, 751, 696.



Weitere Syntheseveruche

Es wurden 7.00 g (27.9 mmol) (*S*)-Boc-Phenylalaninol (**S_C-120**) in 50 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 21.5 mL Trifluoressigsäure (31.8 g, 279 mmol, 10 Äq.) versetzt und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dünschichtchromatographisch verfolgt (Dichlormethan/Methanol 9:1 v/v), wobei drei Produkte entstanden sind. Das Lösungsmittel wurde entfernt und solange mit Triethylamin vesetzt, bis die Lösung basisch war. Nach anschließender Filtration über Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 1:1 v/v) erfolgte die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 9:1 v/v). Keine der drei isolierten Verbindungen entsprach dem Produkt (**S_C-118**).

8.3.36 Synthese von (*S*)-4-Benzyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (S_C-121**)**

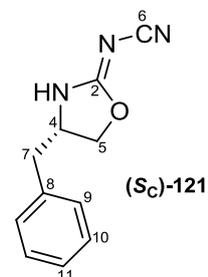
Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 1 durchgeführt. Es wurden 2.50 g (17.1 mmol) Dimethylcyanothiocarboimidat **54** in 25 mL Methanol und 2.59 (17.1 mmol) (*S*)-2-Amino-3-phenylpropanol (**S_C-118**) verwendet. Das Produkt ist als farbloser Feststoff aus der Reaktionslösung ausgefallen.

Ausbeute: 2.92 g (14.5 mmol, 86%). - Aussehen: farbloser Feststoff.

- Smp.: 165-167 °C. - DC: $R_f = 0.22$ (PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{D}^{20} = -24^\circ$ (c = 0.1 MeOH). - Summenformel: C₁₁H₁₁N₃O. - Molgewicht: 201.2 g/mol.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9.55 (s, N-H), 7.37-7.22 (m, 5H, H-aromat.), 4.63-4.56 (m, 1H, H-5), 4.40-4.31 (m, 2H, H-5', H-4), 2.93-2.80 (m, 2H, H-7). - ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] =

165.2 (C-2), 135.8 (C-8), 129.4 (C-H-aromat.), 128.4 (C-H-aromat.), 126.7 (C-H-aromat.), 115.5 (C-6), 72.7 (C-5), 55.0 (C-4), 40.1 (C-7). - MS (FAB): ber.: 202.0980 [M + H⁺], gef.: 202.0987 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3214, 3087, 3061, 2969, 2236, 2195, 1662, 1603, 1498, 1475, 1356, 1274, 1159, 1077, 1013, 935.



8.3.37 Synthese von (*R_P*,4'*S_C*)- und (*S_P*,4'*S_C*)-2-(4'-Benzyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 117a,b

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.16 g (5.67 mmol, 1.5 Äq.) 2-Chlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**81** in 15 mL abs. Dichlormethan, 0.760 g (3.78 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-4-Benzyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (*S_C*)-**121** in 40 mL abs. Dichlormethan und 0.58 mL (0.451 g, 4.16 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.940 g (2.54 mmol, 67%) als Gemisch zweier Diastereomere, die sich mittels Säulenchromatographie trennen ließen. - Summenformel: C₁₈H₁₆N₃O₄P. - Molgewicht: 369.31 g/mol.

Diastereomer A:

Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.: 156-160 °C. - DC: R_f = 0.22

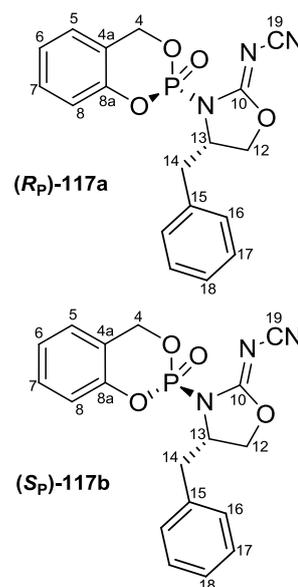
(PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +27.8^\circ$ (c = 0.36, CHCl₃).

- Summenformel: C₁₈H₁₆N₃O₄P. - Molgewicht: 369.31 g/mol.

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41-7.11 (m, 9H, H-aromat.), 5.79 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 12.9 Hz, ³J_{H-P} = 12.2 Hz, H-4), 5.47 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.4 Hz, ³J_{H-P} = 16.8 Hz, H-4'), 4.81-4.71 (m, 1H, H-13), 4.58-4.50 (m, 1H, H-12), 4.50-4.45 (m, 1H, H-12'), 3.50 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, H-14), 3.01 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, ³J_{H-H} = 9.6 Hz, H-14'). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 134.2 (C-aromat) 130.3 (C-H-aromat.), 129.7 (C-H-aromat.), 129.3 (C-H-aromat.), 127.8 (C-H-aromat.), 125.6 (C-H-aromat.), 125.3 (C-H-aromat.), 121.2 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, C-aromat.), 118.5 (d, J_{C-P} = 8.0 Hz, C-H-aromat.), 112.2 (C-19), 72.5 (d, ³J_{C-P} = 9.0 Hz, C-12), 71.7 (d, ²J_{C-P} = 7.6 Hz, C-4), 61.1 (d, ²J_{C-P} = 45.0 Hz, C-13), 39.8 (C-14). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -14.33. - MS

(FAB): ber.: 370.0957 [M + H⁺], gef.: 370.0955 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2214, 1636, 1488, 1457, 1427, 1240, 1179, 1101, 1003, 950, 816, 753, 650.



Diastereomer B :

Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.34$ (EE/PE: 2:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +114.4^\circ$ ($c = 0.36$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.39-7.28 (m, 5H, H-aromat.), 7.27-7.23 (m, 1H, H-aromat.), 7.23-7.17 (m, 1H, H-aromat.), 7.16-7.11 (m, 1H, H-aromat.), 7.10-7.05 (m, 1H, H-aromat.), 5.87 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 10.5$ Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 19.0$ Hz, H-4'), 4.83-4.74 (m, 1H, H-13), 4.60-4.52 (m, 1H, H-12), 4.52-4.45 (m, 1H, H-12'), 3.40 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, H-14), 2.99 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, H-14'). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 134.1 (C-aromat.), 130.3 (C-H-aromat.), 129.6 (C-H-aromat.), 129.3 (C-H-aromat.), 128.0 (C-H-aromat.), 125.6 (C-H-aromat.), 125.3 (C-H-aromat.), 121.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz, C-aromat.), 118.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz, C-H-aromat.), 112.1 (C-19), 72.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C-12), 71.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C-4), 61.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz, C-13), 40.0 (C-14). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -14.17. - MS (FAB): ber.: 370.0957 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 370.0955 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2214, 1636, 1488, 1457, 1427, 1240, 1179, 1101, 1003, 950, 816, 753, 650.

8.3.38 Synthese von ($R_p,4'R_C,5'S_C$)- und ($S_p,4'R_C,5'S_C$)-8,4'-Dimethyl-2-(5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid 125a,b

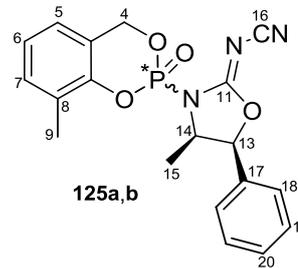
Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.817 g (3.74 mmol) 2-Chlor-8-methyl-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**106** in 20 mL abs. Dichlormethan, 0.500 g (2.49 mmol) (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (**4*R*,5*S***)-**114** in 20 mL abs. Dichlormethan und 0.42 mL (0.302 g, 2.99 mmol) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.582 g (1.52 mmol, 61%) als Gemisch zweier Diastereomere, die sich mittels Säulenchromatographie trennen ließen. - Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$. - Molgewicht: 383.34 g/mol.

Diastereomer A:

Aussehen: farbloser Feststoff. - Smp.: 167-169 °C. - DC: $R_f = 0.38$

(PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +182.3^\circ$ ($c = 0.26$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49-7.40 (m, 3H, H-aromat.), 7.34-7.29 (m, 2H, H-aromat.), 7.24-7.20 (m, 1H, H-aromat.), 7.09 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, H-6), 6.99-6.95 (m, 1H, H-aromat.), 6.01 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, H-13), 5.78 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.8$ Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 17.0$ Hz, H-4'), 4.87-4.75 (m, 1H, H-14), 2.28 (s, 3H, H-9), 1.15 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, H-15). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 131.7 (C-H-aromat.), 131.5 (C-aromat.), 129.7 (C-H-aromat.), 129.1 (C-H-aromat.), 125.8 (C-H-aromat.), 124.9 (C-H-aromat.), 123.2 (C-H-aromat.), 121.5 (C-aromat.), 112.2 (C-16), 86.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz, C-13), 71.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz, C-4), 60.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz, C-14), 16.6 (C-15), 15.3 (C-9). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -13.25. - MS (FAB): ber.: 384.1113 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 384.1120 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2983, 2210, 1660, 1389, 1310, 1182, 1031, 941, 797.


Diastereomer B:

Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.43$ (PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +109.5^\circ$ ($c = 0.42$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49-7.40 (m, 3H, H-aromat.), 7.34-7.29 (m, 2H, H-aromat.), 7.25-7.20 (m, 1H, H-aromat.), 7.08 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, H-6), 6.99-6.94 (m, 1H, H-aromat.), 6.06 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, H-13), 5.80 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 11.5$ Hz, H-4), 5.34 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 19.2$ Hz, H-4'), 4.89-4.79 (m, 1H, H-14), 2.32 (s, 3H, H-9), 1.09 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, H-15). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz, C-11), 131.8 (C-H-aromat.), 131.5 (C-aromat.), 129.6 (C-H-aromat.), 129.1 (C-H-aromat.), 125.8 (C-H-aromat.), 124.7 (C-H-arom.), 123.1 (C-H-arom.), 121.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz, C-aromat.), 112.1 (C-16), 86.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz, C-13), 70.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C-4), 60.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C-14), 16.8 (C-15), 15.4 (C-9). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -12.88. - MS (FAB): ber.: 384.1113 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 384.1120 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2983, 2210, 1660, 1389, 1310, 1182, 1031, 941, 797.

8.3.39 Synthese von 3-Methyl-cycloSal-3'-O-acetyl-2'-desoxythymidin-monophosphat **62a,b**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 50.0 mg (0.130 mmol) 8,4'-Dimethyl-2-(5'-phenyl-2'-N-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **125a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 0.111 g (0.390 mmol, 3.0 Äq.) 3'-O-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 3 mL abs. Dichlormethan, 30.7 mg (0.130 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 47.0 mg (0.130 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 54 µL (39.5 mg, 0.390 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.037 g (0.079 mmol, 60%). - Summenformel: C₂₀H₂₃N₂O₉P. - Molgewicht: 466.38 g/mol.

Diastereomer A:

Aussehen: farblose Watte. - DC: R_f = 0.52 (DCM/MeOH =

9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -4.32^\circ$ (c = 0.19, CHCl₃). - ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.76 (br. s, 1H, NH), 7.46

(d, 1H, ⁴J_{H-H} = 0.6 Hz, H-6), 7.19 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz,

H-14), 7.05 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-15),

6.94 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H-16), 6.35 (dd, 1H, ³J_{H-H} =

9.2 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, H-1'), 5.43 (dd, 1H, ³J_{H-P} = 13.9 Hz,

²J_{H-H} = 14 Hz, H-10), 5.28 (dd, 1H, ³J_{H-P} = 14.1 Hz, ²J_{H-H} = 14 Hz, H-10'), 5.23-5.19 (m, 1H,

H-3'), 4.44 (m, 2H, H-5'), 4.18-4.13 (m, 1H, H4'), 2.43-2.36 (m, 1H, H-2' a), 2.27 (s, 3H,

H-17), 2.10-2.02 (m, 1H, H-2' b), 2.09 (s, 3H, H-9), 1.88 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 0.6 Hz, H-7).

- ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.6 (C-8), 163.5 (C-4), 150.4 (C-2), 135.0 (C-6),

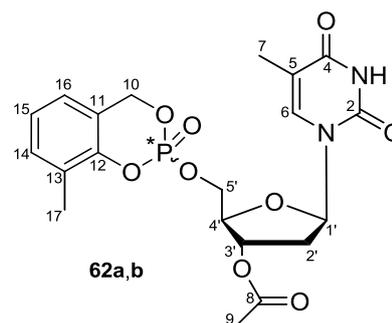
131.7 (C-14), 124.4 (C-15), 123.1 (C-16), 120.8 (C-11), 112.0 (C-5), 84.8 (C-1'), 82.9 (d,

³J_{C-P} = 6.9 Hz, C-4'), 74.4 (C-3'), 68.9 (d, ²J_{C-P} = 6.6 Hz, C-10), 68.1 (d, ²J_{C-P} = 5.9 Hz, C-5'),

37.4 (C-2'), 21.0 (C-9), 15.4 (C-17), 12.4 (C-7). - ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

-8.50. - MS (FAB): ber.: 467.1219 [M + H⁺], gef.: 467.1205 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3054, 2958, 2929, 1685, 1469, 1367, 1290, 1274, 1014, 938, 772, 649.



Weitere Synthesen

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 42.0 mg (0.137 mmol) ($R_P,4'S_C$)- und ($S_P,4'S_C$)-8,4'-Dimethyl-2-(2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **108a,b** in 4 mL abs. Dichlormethan, 0.117 g (0.411 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 4 mL abs. Dichlormethan, 32.4 mg (0.137 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 49.6 mg (0.137 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 58 μ L (41.6 mg, 0.411 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Es wurden 23 mg (0.049 mmol, 36%) von Produkt **62a,b** als Gemisch zweier Diastereomere erhalten. Die spektroskopischen Daten des Diastereomers A entsprachen den oben (S. 196) angegebenen. Vom Diastereomer B werden nur die Signale angegeben, die sich nicht vollständig mit denen vom Diastereomer A überlappen.

Diastereomer B:

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46 (s, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-9), 1.89 (s, 3H, H-7). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 131.7 (C-16), 124.4 (C-15), 123.2 (C-14), 85.0 (C-1'), 82.9 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz, C-4'), 74.4 (C-3'), 68.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C-10), 37.4 (C2'), 15.4 (C-17), 12.5 (C-7). - $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -8.35. - MS (FAB): ber.: 467.1219 [M + H⁺], gef.: 467.1205 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3054, 2958, 2929, 1685, 1469, 1367, 1290, 1274, 1014, 938, 772, 649.

8.3.40 Synthese von ($R_P,4'R_C,5'S_C$)- und ($S_P,4'R_C,5'S_C$)-6-Chlor-2-(4'-methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **124a,b**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 1.08 g (4.50 mmol, 1.5 Äq.) 2,6-Dichlor-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**49** in 15 mL abs. Dichlormethan, 0.603 g (3.0 mmol) (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (**4*R*,5*S***)-**114** in 20 mL abs. Dichlormethan und 0.46 mL (0.333 g, 3.30 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 600 mg (1.49 mmol, 50%) als Gemisch zweier Diastereomere, die sich mittels Säulenchromatographie trennen ließen. - Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{P}$. - Molgewicht: 403.76 g/mol.

Diastereomer A :

Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.42$ (PE/EE: 1:2 v/v).

- $[\alpha]_{589}^{20} = +156^\circ$ ($c = 0.1$, CDCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3): δ [ppm] = 7.49-7.40 (m, 3H, H-aromat.), 7.36-7.28

(m, 3H, H-aromat.), 7.17-7.13 (m, 1H, H-aromat.), 7.07-7.01

(m, 1H, H-aromat.), 6.02 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, H-12), 5.78

(dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.5$ Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 16.4$ Hz,

H-4'), 4.85-4.75 (m, 1H, H-13), 1.14 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz, H-14). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz,

CDCl_3): δ [ppm] = 131.3 (C-aromat.), 130.3 (C-H-aromat.), 129.7 (C-H-aromat.), 129.2

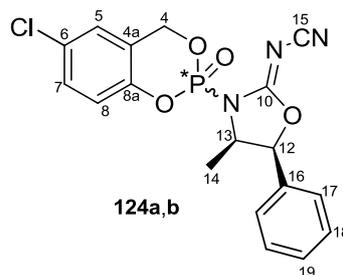
(C-H-aromat.), 125.8 (C-H-aromat.), 125.6 (C-H-aromat.), 120.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz, C-H-

aromat.), 112.0 (C-15), 86.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.3$ Hz, C-12), 70.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C-4), 60.8 (d,

$^2J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, C-13), 16.7 (C-14). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -14.84. - MS

(FAB): ber.: 404.0567 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 404.0555 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2209,

1634, 1481, 1456, 1407, 1240, 1177, 1107, 942, 871, 735, 640.


Diastereomer B :

Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.54$ (PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +201^\circ$ ($c = 0.1$,

CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49-7.39 (m, 3H, H-aromat.), 7.37-7.28

(m, 3H, H-aromat.), 7.18-7.12 (m, 1H, H-aromat.), 7.07-7.01 (m, 1H, H-aromat.), 6.02 (d,

1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, H-12), 5.78 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.1$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.5$ Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H,

$^2J_{\text{H-H}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 16.2$ Hz, H-4'), 4.86-4.74 (m, 1H, H-13), 1.14 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz,

H-14). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 131.2 (C-aromat.), 130.5 (C-H-aromat.),

129.7 (C-H-aromat.), 129.1 (C-H-aromat.), 125.8 (C-H-aromat.), 125.5 (C-H-aromat.), 120.0

(d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz, C-H-aromat.), 112.0 (C-15), 86.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.3$ Hz, C-12), 70.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} =$

7.8 Hz, C-4), 60.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, C-13), 16.7 (C-14). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ [ppm] (162 MHz,

CDCl_3): -14.54. - MS (FAB): ber.: 404.0567 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 404.0555 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2209, 1634, 1481, 1456, 1407, 1240, 1177, 1107, 942, 871, 735, 640.

8.3.41 Synthese von 5-Chlor-cycloSal-3'-O-acetyl-2'-desoxythymidin-monophosphat 53a

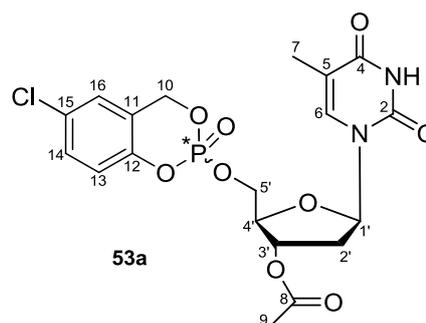
Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 50.0 mg (0.124 mmol) (4'*R*_C,5'*S*_C)-6-Chlor-2-(4'-methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **124a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 0.106 g (0.372 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 3 mL abs. Dichlormethan, 29.2 mg (0.124 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 44.8 mg (0.124 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 50 µL (37.6 mg, 0.372 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 11.8 mg (0.024 mmol, 20%, 80% *d.e.*). - Summenformel: C₁₉H₂₀ClN₂O₉P.
- Molgewicht: 486.80 g/mol

Diastereomer A:

Aussehen: farblose Watte. - DC: R_f = 0.62 (DCM/MeOH

= 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -22^\circ$ (c = 0.1, CDCl₃). - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.18 (br. s, 1H, NH), 7.44 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, H-6), 7.35-7.29 (m, 1H, H-14), 7.12 (d, 1H, ³J_{H-H} = 2.5 Hz, H-16), 7.02 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, H-13), 6.33 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 9.1 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, H-1'), 5.47-5.28 (m, 2H, H-10), 5.27-5.21 (m,



1H, H-3'), 4.52-4.41 (m, 2H, H-5'), 4.21-4.13 (m, 1H, H-4'), 2.43 (ddd, 1H, ³J_{H-H} = 1.4 Hz, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, ²J_{H-H} = 6.9 Hz, H-2'a), 2.10 (s, 3H, H-9), 2.15-2.05 (m, 1H, H-2'b), 1.89 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, H-7). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.0 (C-6), 130.4 (C-14), 125.6 (C-16), 120.2 (C-13), 84.9 (C-1'), 82.8 (d, ³J_{C-P} = 6.8 Hz, C-4'), 74.2 (C-3'), 68.3 (d, ²J_{C-P} = 5.7 Hz, C-5'), 68.2 (d, ²J_{C-P} = 6.8 Hz, C-10), 37.4 (C-2'), 21.0 (C-9), 12.5 (C-7). - ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -9.67. - MS (FAB): ber.: 487.0673 [M + H⁺], gef.: 487.0672 [M + H⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3071, 2958, 2925, 1685, 1480, 1363, 1290, 1238, 1188, 1116, 1024, 939, 866, 614.

Weitere Versuche

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 30.0 mg (0.0743 mmol) (4'*R*_C,5'*S*_C)-6-Chlor-2-(4'-methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **124a** (Diastereomer A) in 2 mL abs. THF und

2 mL abs. Acetonitril, 31.6 mg (0.111 mmol, 1.5 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. THF und 2 mL abs. Acetonitril und 0.13 mL (0.223 mmol, 3.0 Äq.) einer 1.7 M *tert*-BuMgCl-Lösung in THF verwendet. Aufgrund der sehr niedrigen Menge an Produkt gemäß Dünnschichtchromatographie wurde auf eine Reinigung verzichtet. Eine Bestimmung des Diastereomerenüberschusses war nicht möglich.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante B der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 50.0 mg (0.124 mmol) (4'*R*_C,5'*S*_C)-6-Chlor-2-(4'-methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **124a** (Diastereomer B) in 2 mL abs. Dichlormethan und 2 mL abs. Acetonitril, 0.106 g (0.372 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 2 mL abs. Dichlormethan und 2 mL abs. Acetonitril und 50 µL (37.6 mg, 0.372 mmol, 3.0 Äq.) TEA verwendet. Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist nicht nur das Produkt **53a** entstanden, sondern auch viele Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung verzichtet.

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 50.0 mg (0.124 mmol) (4'*R*_C,5'*S*_C)-6-Chlor-2-(4'-methyl-5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **124a** (Diastereomer B) in 3 mL abs. Dichlormethan, 0.106 g (0.372 mmol, 3.0 Äq.) 3'-*O*-Acetyl-2'-desoxythymidin **46** in 3 mL abs. Dichlormethan, 14.7 mg (0.0620 mmol, 0.5 Äq.) BEN **91**, 22.4 mg (0.0620 mmol, 0.5 Äq.) Kupfertriflat und 50 µL (37.6 mg, 0.372 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet. Gemäß ³¹P-NMR-Spektrum des Rohgemisches ist nicht nur das Produkt **53a** entstanden, sondern auch viele Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurde auf eine Reinigung verzichtet.

8.3.42 Synthese von (*R*_P,4'*S*_C)- und (*S*_P,4'*S*_C)-8-Methyl-2-(4'-benzyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **127a,b**

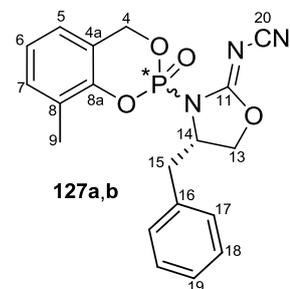
Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 4 durchgeführt. Es wurden 0.620 g (2.84 mmol, 1.5 Äq.) 2-Chlor-8-methyl-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid *rac*-**106** in 15 mL abs. Dichlormethan, 0.380 g (1.89 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-4-Benzyl-2-(*N*-cyanimino)oxazolidin (*S*_C)-**121** in 30 mL abs. Dichlormethan und 0.29 mL (0.210 g, 2.08 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 0.325 g (0.848 mmol, 45%) als Gemisch zweier Diastereomere, die sich mittels Säulenchromatographie trennen ließen. - Summenformel: $C_{19}H_{18}N_3O_4P$. - Molgewicht: 383.34 g/mol.

Diastereomer A:

Aussehen: farbloser Feststoff. - DC: $R_f = 0.24$ (PE/EE: 1:2 v/v).

- 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.40-7.28 (m, 5H, H-aromat.) 7.23 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz H-7), 7.09 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, H-6), 6.97 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, H-5), 5.74 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13$ Hz, $^3J_{H-P} = 13$ Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 14$ Hz, $^3J_{H-P} = 17$ Hz, H-4'), 4.82-4.74 (m, 1 H, H-14), 4.55 (dd, 1H,



$^3J_{H-H} = 7.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 9.0$ Hz, H-13), 4.52-4.47 (m, 1 H, H-13'), 3.43 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 3.0$ Hz, $^2J_{H-H} = 13.6$ Hz, H-15), 3.09 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 9.1$ Hz, $^2J_{H-H} = 14$ Hz, H-15'), 2.34 (s, 3 H, H-9). - ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 163.0 (d, $^2J_{C-P} = 8.3$ Hz, C-11), 134.0 (C-aromat.), 131.8 (C-7), 129.3 (C-H-aromat.), 129.3 (C-H-aromat.), 128.0 (C-H-aromat.), 127.8 (d, $J_{C-P} = 7.6$ Hz, C-aromat.), 124.9 (C-6), 123.2 (C-5), 121.2 (d, $J_{C-P} = 10$ Hz, C-aromat.), 112.2 (C-20), 72.4 (d, $^3J_{C-P} = 8.8$ Hz, C-13), 71.5 (d, $^2J_{C-P} = 7.4$ Hz, C-4), 61.1 (d, $^2J_{C-P} = 4.8$ Hz, C-14), 39.6 (C-15), 15.5 (C-9). - ^{31}P -NMR: δ [ppm] (162 MHz, $CDCl_3$): -13.05. - MS (FAB): ber.: 384.1113 [$M + H^+$], gef.: 384.1109 [$M + H^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3214, 2195, 1643, 1474, 1451, 1432, 1361, 1314, 1274, 1256, 1179, 1159, 1096, 1076, 1009, 953, 934, 826, 775, 753, 720, 702, 652, 623, 569, 558, 504, 468.

Diastereomer B:

Aussehen: farbloser Feststoff. - DC: $R_f = 0.36$ (PE/EE: 1:2 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +69^\circ$ ($c = 0.21$, $CHCl_3$). - Smp.: $137^\circ C$. - 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.40-7.31 (m, 3H, H-aromat.), 7.28-7.24 (m, 2H, H-aromat.), 7.22 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, H-7), 7.09 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 7.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz, H-6), 6.97 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz, H-5), 5.85 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13$ Hz, $^3J_{H-P} = 11$ Hz, H-4), 5.39 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 13$ Hz, $^3J_{H-P} = 19.7$ Hz, H-4'), 4.89-4.77 (m, 1-H, H-14), 4.58 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 7.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 9.0$ Hz, H-13), 4.51 (ddd, 1H, $^4J_{H-P} = 1.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 2.8$ Hz, $^2J_{H-H} = 9.2$ Hz, H-13'), 3.43 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 3.5$ Hz, $^2J_{H-H} = 13.6$ Hz, H-15), 2.99 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 9.6$ Hz, $^2J_{H-H} = 14$ Hz, 1 H, H-15'), 2.30 (s, 3 H, H-9). - ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 134.1 (C-aromat.), 131.9 (C-7), 129.7 (C-H-aromat.), 129.4 (C-H-aromat.), 128.0 (C-H-aromat.), 124.8 (C-6), 123.2 (C-5), 72.5 (d, $^3J_{C-P} = 8.9$ Hz, C-13), 70.9 (d, $^2J_{C-P} = 7.3$ Hz, C-4), 61.2 (d, $^2J_{C-P} = 5.1$ Hz, C-14), 40.0 (C-15), 15.6 (C-9). - ^{31}P -NMR:

δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3): -12.87. - MS (FAB): ber.: 384.1113 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 384.1109 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3214, 2195, 1643, 1474, 1451, 1432, 1361, 1314, 1274, 1256, 1179, 1159, 1096, 1076, 1009, 953, 934, 826, 775, 753, 720, 702, 652, 623, 569, 558, 504, 468.

8.3.43 Synthese von 3-Methyl-cycloSal-3'-azido-2',3'-didesoxythymidin-monophosphat **65a,b**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 5 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 74 mg (0.193 mmol, 1.0 Äq.) 8,4'-Dimethyl-2-(5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **125a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 0.155 g (0.579 mmol, 3.0 Äq.) AZT **1** in 3 mL abs. Dichlormethan, 45.6 mg (0.193 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 69.8 mg (0.193 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 81 μL (58.6 mg, 0.579 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Diastereomer A:

Ausbeute: 26.3 mg (0.0585 mmol, 30%, ≥ 95 d.e.).

- Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.49$ (DCM/MeOH:

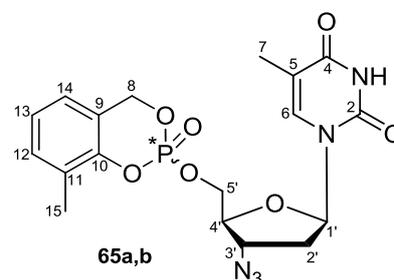
9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -36.3^\circ$ (c = 0.08, CDCl_3). - $^1\text{H-NMR}$

(500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.24 (br. s, 1H, N-H), 7.32 (q, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, H-6), 7.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, H-12), 7.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz,

H-13), 6.95 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, H-14), 6.18 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, H-1'), 5.42 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 14.8$ Hz, H-8a), 5.30 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 13.6$ Hz, 1H, H-8b), 4.45 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-P}} = 11.5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.1$ Hz, H-5'a), 4.35 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-P}} = 14.7$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.1$ Hz, H-5'b), 4.34-

4.30 (m, 1H, H-3'), 4.07-4.00 (m, 1H, H-4'), 2.45 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, H-2'a), 2.34-2.27 (m, 1H, H-2'b), 2.28 (s, 3H, H-15), 1.82 (d, 3H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, H-7). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.2 (C-6), 131.8 (C-12), 124.5 (C-13), 123.1 (C-14), 85.2 (C-1'), 82.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.8$ Hz, C-4'), 68.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.8$ Hz, C-8), 67.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, C-5'), 60.3 (C-3'), 37.6 (C-2'), 15.4 (C-15), 12.4 (C-7). - $^{31}\text{P-NMR}$: δ

[ppm] (162 MHz, CDCl_3): -8.41. - MS (FAB): ber.: 450.1179 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 450.1173 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3172, 3065, 2929, 2820, 2101, 2049, 1680, 1469, 1367, 1267, 1187, 1092, 936, 860, 816, 768, 721, 649, 559, 488, 472, 415.



Diastereomer B:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Reaktionszeit: 5 Tage bei Raumtemperatur. Es wurden 46.0 mg (0.120 mmol, 1.0 Äq.) 8-Methyl-2-(4'-benzyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **127a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 96.2 mg (0.360 mmol, 3.0 Äq.) AZT **1** in 3 mL abs. Dichlormethan, 28.4 mg (0.120 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 43.4 mg (0.120 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 50 µL (36.4 mg, 0.36 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 11.3 mg (0.0251 mmol, 21%, $\geq 95\%$ *d.e.*). - Aussehen: farblose Watte. - Summenformel: C₁₈H₂₀N₅O₇P. - Molgewicht: 449.35 g/mol. - DC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH: 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +49.3^\circ$ (c = 0.33, CDCl₃). - ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.39 (br. s, 1H, N-H), 7.29 (q, 1H, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, H-6), 7.20 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-12), 7.06 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-13), 6.95 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-14), 6.17 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, H-1'), 5.42 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.2 Hz, ³J_{H-P} = 14.2 Hz, H-8a), 5.29 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.2 Hz, ³J_{H-P} = 13.9 Hz, 1H, H-8b), 4.43-4.38 (m, 2H, H-5'), 4.38-4.33 (m, 1H, H-3'), 4.07-4.02 (m, 1H, H-4'), 2.47 (ddd, 1H, ²J_{H-H} = 14.0 Hz, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, H-2'a), 2.36-2.27 (m, 1H, H-2'b), 2.29 (s, 3H, H-15), 1.85 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 1.0 Hz, H-7). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.3 (C-4), 150.0 (C-2), 135.2 (C-6), 131.8 (C-12), 124.5 (C-13), 123.2 (C-14), 85.4 (C-1'), 82.3 (d, ³J_{C-P} = 6.8 Hz, C-4'), 68.9 (d, ²J_{C-P} = 6.6 Hz, C-8), 67.3 (d, ²J_{C-P} = 5.7 Hz, C-5'), 60.4 (C-3'), 37.6 (C-2'), 15.4 (C-15), 12.5 (C-7). - ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃): -8.04. - MS (FAB): ber.: 450.1179 [M + H⁺], gef.: 450.1173 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3178, 3051, 2929, 2820, 2105, 2056, 1683, 1470, 1367, 1269, 1188, 1108, 1012, 939, 884, 860, 818, 770, 722, 650, 559, 493, 471, 413.

8.3.44 Synthese von 3-Methyl-cycloSal-2',3'-didesoxy-2',3'-didehydrothymidin-monophosphat **13a,b**

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 77.0 mg (0.201 mmol, 1.0 Äq.) 8,4'-Dimethyl-2-(5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **125a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 90.1 mg (0.402 mmol, 2.0 Äq.) d4T **2** in 3 mL abs. Dichlormethan, 47.5 mg (0.201 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 72.7 mg (0.201 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 84 µL (61.0 mg, 0.603 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Diastereomer A:

Ausbeute: 27 mg (0.066 mmol, 33%, 90% *d.e.*).

- Aussehen: farblose Watte. - DC: $R_f = 0.40$ (DCM/MeOH:

9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = -19^\circ$ ($c = 0.2$, DCM). - $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.96 (br. s, 1H, N-H), 7.22

(q, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, H-6), 7.18 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, H-12), 7.04 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, H-13),

7.01-6.97 (m, 1H, H-1'), 6.93 (dd, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 0.7$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, H-14), 6.37-6.32 (m,

1H, H-3'), 5.96-5.91 (m, 1H, H-2'), 5.36 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 15.8$ Hz, H-8a),

5.30-5.21 (m, 1H, H-8b), 5.04-4.99 (m, 1H, H-4'), 4.41-4.34 (m, 2H, H-5'), 2.26 (s, 3H,

H-15), 1.66 (d, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, H-7). - $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.6

(C-6), 132.8 (C-3'), 131.7 (C-12), 128.0 (C-2'), 124.4 (C-13), 123.2 (C-14), 111.5 (C-5), 89.9

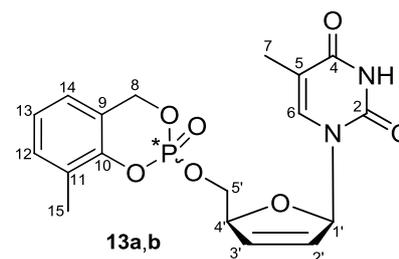
(C-1'), 84.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz, C-4'), 68.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, C-8), 68.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.6$ Hz,

C-5'), 15.4 (C-15), 12.1 (C-7). - $^{31}\text{P-NMR}$: (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -8.12. - MS (FAB):

ber.: 407.1008 [$\text{M} + \text{H}^+$], gef.: 407.1009 [$\text{M} + \text{H}^+$]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3499, 3183, 3050,

2951, 2889, 2209, 1684, 1659, 1467, 1289, 1267, 1187, 1137, 1110, 1084, 1015, 937, 881,

829, 796, 772, 737, 696, 650, 589, 571, 491, 169, 445, 422.


Weitere Synthesen von Diastereomer A

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 30.0 mg (0.0783 mmol, 1.0 Äq.) 8,4'-Dimethyl-2-(5'-phenyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **125a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan und 3 mL abs. Acetonitril, 35.1 mg (0.157 mmol, 2.0 Äq.) d4T **2** 3 mL abs. Dichlormethan und 3 mL abs. Acetonitril, 18.5 mg (0.0783 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 28.3 mg (0.0783 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 33 μL (23.8 mg, 0.235 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 5.43 mg (0.0134 mmol, 17%, 94% *d.e.*) einer farblosen Watte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den oben angegebenen.

Diastereomer B:

Die Reaktion wurde gemäß der Variante A der AAV 5 durchgeführt. Es wurden 71.0 mg (0.185 mmol, 1.0 Äq.) 8-Methyl-2-(4'-benzyl-2'-*N*-cyanimino-oxazolidin-3'-yl)-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid **127a** (Diastereomer A) in 3 mL abs. Dichlormethan, 83.1 mg

(0.370 mmol, 2.0 Äq.) d4T **2** in 3 mL abs. Dichlormethan, 43.7 mg (0.185 mmol, 1.0 Äq.) BEN **91**, 66.9 mg (0.185 mmol, 1.0 Äq.) Kupfertriflat und 77 μ L (56.2 mg, 0.555 mmol, 3.0 Äq.) Triethylamin verwendet.

Ausbeute: 22 mg (0.054 mmol, 28%, $\geq 95\%$ *d.e.*). - Aussehen: farblose Watte.
 - Summenformel: C₁₈H₁₉N₂O₇P. - Molgewicht: 406.33 g/mol. - DC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH: 9:1 v/v). - $[\alpha]_{589}^{20} = +9.2^\circ$ (c = 0.18, CDCl₃). - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.91 (br. s, 1 H, N-H), 7.23-7.20 (m, 1H, H-6), 7.19 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-12), 7.04 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-13), 7.01-6.97 (m, 1H, H-1'), 6.92 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, H-14), 6.43-6.37 (m, 1H, H-3'), 5.96-5.91 (m, 1H, H-2'), 5.40 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, ³J_{H-P} = 13.6 Hz, H-8a), 5.21 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 13.6 Hz, ³J_{H-P} = 15.6 Hz, H-8b), 5.04-4.99 (m, 1 H, H-4'), 4.48-4.40 (m, 1H, H-5'a), 4.35-4.28 (m, 1H, H-5'b), 2.29 (s, 3H, H-15), 1.78 (d, 3H, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, H-7). - ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.8 (C-6), 133.1 (C-3'), 131.7 (C-12), 127.9 (C-2'), 124.4 (C-13), 123.1 (C-14), 89.9 (C-1'), 84.7 (d, ³J_{C-P} = 6.9 Hz, C-4'), 68.8 (d, ²J_{C-P} = 6.6 Hz, C-8), 68.3 (d, ²J_{C-P} = 5.8 Hz, C-5'), 15.4 (C-15), 12.3 (C-7). - ³¹P-NMR: (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -7.45. - MS (FAB): ber.: 407.1008 [M + H⁺], gef.: 407.1009 [M + H⁺]. - IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3499, 3183, 3050, 2951, 2889, 2209, 1684, 1659, 1467, 1289, 1267, 1187, 1137, 1110, 1084, 1015, 937, 881, 829, 796, 772, 737, 696, 650, 589, 571, 491, 169, 445, 422.

9. Literatur

- [1] L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **2003**, 1037-1038.
- [2] S. Modrow, D. Falke, U. Truyen, *Molekulare Virologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**, 390-393.
- [3] K. Murphy, P. Travers, M. Walport, *Janeway Immunologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2009**, 666-689.
- [4] F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vézinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), *Science* **1983**, 220, 868-871.
- [5] R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V. S. Kalyanaraman, D. Mann, G. D. Sidhu, R. E. Stahl, S. Zolla-Pazner, J. Leibowitch, M. Popovic, Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), *Science* **1983**, 220, 865-867.
- [6] F. Clavel, D. Guétard, F. Brun-Vézinet, S. Chamaret, M. A. Rey, M. O. Santos-Ferreira, A. G. Laurent, C. Dauguet, C. Katlama, C. Rouzioux and *et al.*, Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS, *Science* **1986**, 233, 343-346.
- [7] a) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organisation (WHO) **2008**. b) <http://www.who.int/hiv/data/en/> (Letzter Zugriff 10.10. 2009) c) <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/index.html> (Letzter Zugriff 10.10. 2009)
- [8] http://www.janssen-cilag.de/content/backgrounders/janssen-cilag.de_ger/local_content/mediapool/imgs/indikationen/Aids_HIV/Vermehrungszyklus_300dpi.jpg (Letzter Zugriff 10.10.2009)
- [9] H. Mitsuya, S. Broder, Strategies for Antiviral Therapy in AIDS, *Nature* **1987**, 325, 773-778.
- [10] P.-M. Gaede, *GEO Themenlexikon*, Mannheim, **2007**, Bände 9-10, 26-28, 662.
- [11] J. Balzarini, P. Herdewijn, E. De Clercq; Differential Patterns of Intracellular Metabolism of 2',3'-Didehydro-2',3'-dideoxythymidine and 3'-Azido-2',3'-dideoxythymidine, Two Potent Anti-human Immunodeficiency Virus Compounds, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 6127-6133.

- [12] E. De Clercq, Toward Improved Anti-HIV Chemotherapy: Therapeutic Strategies for Intervention with HIV Infections, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491-2517.
- [13] V. Corazza, R. Daimler, A. Ernst, K. Federspiel, V. Herbst, K. Langbein, H-P. Martin, H. Weiss, *Kursbuch Gesundheit*, Kiepenheuer Witsch Verlag, Köln, **2006**, 590-593.
- [14] J. Balzarini, Metabolism and Mechanism of Antiretroviral Action of Purine and Pyrimidine Derivatives, *Pharm. Word Sci.* **1994**, *16*, 113-126.
- [15] E. De Clercq, Strategies in the Design of Antiviral Drugs, *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 13-25.
- [16] P. A. Furman, J. A. Fyfe, M. H. St. Clair, K. Weinhold, J. L. Rideout, G. A. Freeman, S. N. Lehrman, D. P. Bolognesi, S. Broder, Phosphorylation of 3'-Azido-3'-deoxythymidine and Selective Interaction of the 5'-Triphosphate with Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8333-8337.
- [17] C. R. Wagner, V. V. Iyer, E. J. McIntee, Pronucleotides: Toward the In Vivo Delivery of Antiviral and Anticancer Nucleotides, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 417-451.
- [18] C. Meier, Pro-Nucleotides - Recent Advances in the Design of Efficient Tools for the Delivery of Biologically Active Nucleoside Monophosphates, *Synlett* **1998**, 233-242.
- [19] C. Meier, M. Lorey, E. De Clercq, J. Balzarini, *cycloSal-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine Monophosphate (cycloSal-d4TMP)*: Synthesis and Antiviral Evaluation of a New d4TMP Delivery System, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1417-1427.
- [20] R. J. Jones, N. Bischofberger, Nucleotide Prodrugs, *Antiviral Research* **1995**, *27*, 1-17.
- [21] S. Freeman, K. C. Ross, Prodrug Design for Phosphates and Phosphonates, *Progress in Med. Chem.* **1997**, *34*, 111-147.
- [22] C. Périgaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach, Anti-HIV Phosphotriester Pronucleotides: Basis for the Rational Design of Biolabile Phosphate Protecting Groups, *Biomedical Chemistry/Applying Chemical Principles to the Understanding and Treatment of Disease*, Wiley: New York, **2000**, *55*, 115-141.
- [23] a) V. J. Stella, K. J. Himmelstein, Prodrugs and Site-Specific Drug Delivery, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1275-1282. b) A. A. Sinkula, S. H. Yalkowsky, Rationale for Design of Biologically Reversible Drug Derivatives: Prodrugs, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 181-210.
- [24] P. L. Carl, P. K. Chakravarty, J. A. Katzenellenbogen, A Novel Connector Linkage Applicable in Prodrug Design, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 479-480.

- [25] D. Farquhar, D. N. Srivastva, N. J. Kuttesch, P. P. Saunders, Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups, *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324-325.
- [26] Y. Hwang, P. A. Cole, Efficient Synthesis of Phosphorylated Prodrugs with BIS(POM)-phosphoryl Chloride, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1555-1556.
- [27] A. Pompon, I. Lefebvre, J.-L. Imbach, S. Khan, D. Furquhar, Decomposition Pathways of the Mono- and Bis-(Pivaloyloxymethyl) Esters of Azidothymidine-5'-monophosphate in Cell Extract and in Tissue Culture Medium - An Application of the Online ISRP-Cleaning HPLC Technique, *Antiviral Chem. Chemother.* **1994**, *5*, 91-98.
- [28] M. N. Arimilli, C. U. Kim, J. Dougherty, A. Mulato, R. Oliyai, J. P. Shaw, K. C. Kundy, N. Bischofberger, Synthesis, in vitro biological evaluation and oral bioavailability of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMEA) prodrugs, *Antiviral Chem. Chemother.* **1997**, *8*, 557-564.
- [29] A. Fridland, B.L. Robbins, R. V. Srinivas, M. Arimilli, C. Kim, N. Bischofberger, Antiretroviral Activity and Metabolism of bis(POC)PMPA, An Oral Bioavailable Prodrug of PMPA, *Antiviral Res.* **1997**, *34*, A49, 27.
- [30] S. Peyrottes, D. Egron, I. Lefebvre, G. Gosselin, J.-L. Imbach, C. Périgaud, SATE pronucleotide approaches: an overview, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 395-408.
- [31] J.-L. Girardet, C. Périgaud, A.-M. Aubertin, G. Gosselin, A. Kim, J.-L. Imbach, Increase of the anti-HIV Activity of d4T in Human T-Cell Culture by the use of the SATE pronucleotide Approach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2981-2984.
- [32] C. Périgaud, G. Gosselin, J.-L. Imbach, Minireview: From the Pronucleotide Concept to the SATE Phosphate Protecting Groups, *Curr. Topics in Med. Chem.* **1997**, *2*, 15-29.
- [33] C. Périgaud, G. Gosselin, J. L. Girardet, B. E. Korba, J.-L. Imbach, The S-acyl-2-thioethyl pronucleotide approach applied to acyclovir: Part I. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activity of bis(S-acyl-2-thioethyl)phosphotriester derivatives of acyclovir, *Antiviral Res.* **1999**, *40*, 167-178.
- [34] A. D. Briggs, M. Camplo, S. Freeman, J. Lundström, B. G. Pring, Acyloxymethyl and 4-Acyloxybenzyl Diester Prodrugs of Phosphonoformate, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14937-14950.
- [35] S. Spruance, M. McKeough, I. Yanachkov, G. Wright, E. Kern, R. Sidwell, D. Smee, M. Yanachkova, A. Glazier, The Design, Chemistry, and Antiviral Activity of a Novel Group of Anti-Herpesvirus Prodrugs, *Antiviral Res.* **1996**, *30*, A44, 90.

- [36] C. McGuigan, M.-J. Camarasa, H. Egberink, K. Hartmann, A. Karlsson, C. F. Perno, J. Balzarini, Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Nucleotide Prodrugs as Inhibitors of HIV Replication, *Int. Antiviral News* **1997**, *5*, 19-21.
- [37] C. McGuigan, D. Cahard, H. M. Sheeka, E. De Clercq, Aryl Phosphoramidate Derivatives of d4T Have Improved Anti-HIV Efficacy in Tissue Culture and May Act by the Generation of a Novel Intracellular Metabolite, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1748-1753.
- [38] M. D. Erion, K. R. Reddy, S. H. Boyer, M. C. Matelich, J. Gomez-Galeno, R. H. Lemus, B. G. Ugarkar, T. J. Colby, J. Schanzer, P. D van Poelje, Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P₄₅₀ 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5154-5163.
- [39] C. Meier, 2-Nucleos-5'-O-yl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphinin-2-oxide - ein neues Konzept für lipophile, potentielle Prodrugs biologisch aktiver Nucleosidmonophosphate, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 77-79.
- [40] C. Congiatu, A. Brancale, M. D. Mason, W. G. Jiang, and C. McGuigan, Novel Potential Anticancer Naphtyl Phosphoramidates of BVdU: Separation of Diastereomers and Assignment of the Absolute Configuration of the Phosphorus Centre, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 452-455.
- [41] C.J. Allender, K.R. Brain, C. Ballatore, D. Cahard, A. Siddiqui, C. McGuigan, Separation of individual antiviral nucleoside prodrugs from synthetic mixtures using cross-reactivity of molecularly imprinted stationary phase, *Anal. Chem. Ac.* **2001**, *435*, 107-113.
- [42] C. Meier, *cycloSal* Phosphates as Chemical Trojan Horses for Intercellular Nucleotide and Glycosylmonophosphate Delivery-Chemistry Meets Biology, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1081-1102.
- [43] C. Meier, *cycloSal*-Pronucleotides - Design of the Concept, Chemistry, and Antiviral Activity, *Advances in Antiviral Drug Design* **2004**, *4*, 147-213.
- [44] H. J. Jessen, *Dissertation*, Hamburg, **2008**.
- [45] C. Meier, C. Ducho, U. Görbig, R. Esnouf, J. Balzarini, Interaction of *cycloSal*-Pronucleotides with Cholinesterases from Different Origins. A Structure-Activity Relationship, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2839-2852.

- [46] C. Ducho, J. Balzarini, C. Meier, Non-inhibition of Acetylcholinesterase by *cycloSal* Nucleotides, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2003**, 22, 841-843.
- [47] L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **2000**, Ch. 9, 272-306.
- [48] T. Imamoto in R. Engel (Ed.), *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Marcel Dekker Inc. New York, **1992**, Optically Active Phosphorus Compounds, Ch. 1, 1-54.
- [49] J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt, über optisch-aktive Verbindungen des Phosphors, *Chem. Ber.* **1911**, 44, 356-359.
- [50] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, Specification of Molecular Chirality, *Angew. Chem. internat. Edit.* **1966**, 5, 385-415.
- [51] R. S. Cahn, C. K. Ingold, Specification of Configuration about Quadricovalent Asymmetric Atoms, *Chem. Soc.* **1951**, 612-622.
- [52] A. Rauk, L. C. Allen, K. Mislow, Pyramidale Inversion, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 453-468.
- [53] S.-Y. Wu, A. Hirashima, M. Eto, K. Yanagi, E. Nishioka, K. Moriguchi, Synthesis of Highly Pure Enantiomers of the Insecticide Salithion, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 157-163.
- [54] S.-Y. Wu, J. E. Casida, Asymmetric Synthesis of (*R_p*)- and (*S_p*)-2-Ethyl-, (*R_p*)-2-Pentyloxy-, (*S_p*)-2-Pentylthio- and (*S_p*)-2-Pentylamino-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxides, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **1994**, 88, 129-137.
- [55] J. O. Thomann, *Dissertation*, Hamburg, **2008**.
- [56] K. Nakayama, W. J. Thompson, A Highly Enantioselective Synthesis of Phosphate Triesters, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6936-6942.
- [57] A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin, **1995**, 101. Auflage, Anhang V.
- [58] S. Bauermeister, T. A. Modro, P. K. Psotta, P. H. Van Rooyen, The Chemistry and Structure of the P(O)NC(O) System. Part 2. Crystal and Molecular Structure of *N*-Diethoxyphosphorylformamidine, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1992**, 69, 63-70.
- [59] E. H. Rios Morales, *Diplomarbeit*, Hamburg, **2006**.
- [60] J. Emsley, D. Hall, *The Chemistry of Phosphorus*, Harger&Row, London, New York, **1976**, Ch. 3, 78-106, Ch. 8, 306-345.
- [61] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*, Bd. 3, ³¹P-NMR-Spektroskopie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, **1993**, 1.

- [62] D. Parker, NMR Determination of Enantiomeric Purity, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- [63] K. K. Ogilvie, D. J. Iwacha, Use of the *tert*-Butyldimethylsilyl Group for Protecting the Hydroxyl Functions of Nucleosides, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *4*, 317-319.
- [64] H. Weber, H. G. Khorana, Total Synthesis of the Structural Gene for an Alanine Transfer Ribonucleic Acid from Yeast. Chemical Synthesis of an Icosadeoxynucleotide Corresponding to the Nucleotide Sequence 21 to 40, *J. Mol. Biol.* **1972**, *72*, 219-249.
- [65] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 6190-6191.
- [66] T. Zismann, *Dissertation in Vorbereitung*, Hamburg, **2010**.
- [67] M. M. Mansuri, J. E. Starrett Jr., I. Ghazzouli, M. J. M. Hitchcock, R. Z. Sterzycki, V. Brankovan, T.-S. Lin, E. M. August, W. H. Prusoff, J.-P. Sommadossi, J. C. Martin, 1-(2,3-Dideoxy- β -D-glycero-pent-2-enofuranosyl)thymine. A Highly Potent and Selective Anti-HIV Agent, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 461-466.
- [68] M. Lorey, *Dissertation*, Würzburg, **2000**.
- [69] H. Teichmann, G. Hilgetag, Nucleophile Reaktivität der Thiophosphoryl-Gruppe, *Angew. Chem.* **1967**, *24*, 1077-1088.
- [70] N. Maezaki, A. Furusawa, Y. Hirose, S. Uchida, T. Tanaka, 3-Phosphono-2-(*N*-cyanimino)thiazolidine derivatives, new phosphorylating agents for alcohols, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3493-3498.
- [71] P. Maienfisch, J. Haettenschwiler, A. Rindlisbacher, Azido-Neonicotinoids as Candidate Photoaffinity Probes for Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors [1], *Chimia* **2003**, *57*, 710-714.
- [72] H. Yamamoto, Lewis Acids in Organic Synthesis, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, **2000**, *1*, 2-7.
- [73] S. Jones, C. Smanmoo, Phosphorylation of Alcohols with *N*-Phosphoryl Oxazolidinones Employing Copper(II) Triflate Catalysis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3271-3274.
- [74] S. Jones, D. Selitsianos, Stereochemical Consequences of the Use of Chiral *N*-phosphoryl Oxazolidinones in the Attempted Kinetic Resolution of Bromomagnesium alkoxides, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3128-3138.
- [75] S. Jones, C. Smanmoo, *N*-Phosphoryl Oxazolidinones as Effective Phosphorylating Agents, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1585-1588.

- [76] N. Kise, H. Oike, E. Okazaki, M. Yoshimoto, T. Shono, Synthesis of Nitrogen-Containing Macrocycles with Reductive Intramolecular Coupling of Aromatic Diimines, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3980-3992.
- [77] J. S. Johnson, D. A. Evans, Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
- [78] H. Lu, R. J. Ng, C. C. Shieh, A. R. Martinez, C. E. Berkman, Inhibition of Glutamate Carboxypeptidase by Phosphoryl and Thiophosphoryl Derivatives of Glutamic and 2-Hydroxyglutaric Acid, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2003**, *178*, 17-32.
- [79] P. Guga, K. Domański, W. J. Stec, Oxathiaphospholane Approach to the Synthesis of P-Chiral, Isotopomeric Deoxy(ribonucleoside phosphorothioates) and Phosphates Labeled with an Oxygen Isotope, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 630-633.
- [80] A. Okruszek, W. J. Stec, Stereoretentive Conversion of Cyclic Phosphorothioates into [¹⁸O]Phosphates using [¹⁸O]Chloral, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 117-119.
- [81] J. R. Gage, D. A. Evans, (*S*)-4-(Phenylmethyl)-2-Oxazolidinone, *Org. Syn.* **1993**, *68*, 77-80.
- [82] A. Giannis, K. Sandhoff, LiBH₄(NaBH₄)/Me₃SiCl, ein ungewöhnlich starkes und vielseitig einsetzbares Reduktionsmittel, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 220-222.
- [83] N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky, Selective Reductions. XIX. The Rapid Reaction of Carboxylic Acids with Borane-Tetrahydrofuran. A Remarkably Convenient Procedure for the Selective Conversion of Carboxylic Acids to the Corresponding Alcohols in the Presence of Other Functional Groups, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792.
- [84] H. Irving, R. J. P. Williams, Order of Stability of Metal Complexes, *Nature*, **1948**, 746-747.
- [85] H. Irving, R. J. P. Williams, The Stability of Transition-metal Complexes, *Inorg. Chem. Lab. Oxford*, **1952**, 3192-3210.
- [86] G. R. J. Thatcher, R. Kluger, Mechanism and Catalysis of Nucleophilic Substitution in Phosphate Esters, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1989**, *25*, 99-265.
- [87] T. Koizumi, Y. Kobayashi, E. Yoshii, Acid Catalized Methanolysis of *N*-Substituted 2-Amino-1,3,2-Dioxa-Phosphorinane-2-Oxides, an Observation of Retention Process, *Heterocycles* **1978**, *9*, 1723-1727.
- [88] C. F. Midelfort, I. A. Rose, A Stereochemical Method for Detection of ATP Terminal Phosphate Transfer in Enzymatic Reactions, *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 5881-5887.

- [89] S. Freeman, J. M. Friedman, J. R. Knowles, Free Monomeric Metaphosphate in Protic Solution: Complete Racemization at Phosphorus in the *tert*-Butyl Alcoholysis of *p*-Nitrophenyl Phosphate, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3166-3168.
- [90] C. Arbelo Román, *unveröffentlichte Dissertation*, Hamburg.
- [91] A. Meinzer, A. Breckel, B. A. Thaher, N. Manicone, H.-H. Otto, Properties and Reactions of Substituted 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides: Chiral Mono- and Bicyclic 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides from α -Amino Acids, *Helvetica Chimica Acta*, **2004**, *87*, 90-105.
- [92] C. Meier, E. De Clercq, J. Balzarini, Nucleotide Delivery from *cycloSaligenyl*-3'-azido-3'-deoxythymidine Monophosphates (*cycloSal-AZTMP*), *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 837-846.

10. Anhang

10.1 Einkristallstrukturdaten

10.1.1 Einkristallstrukturdaten der Verbindung 72

Formel	$C_{18}H_{30}N_2O_6Si$
Molekulargewicht	398.53
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	C 2 2 21
Zellparameter	$a = 10.926 (18) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.501 (2) \text{ Å}$, $\beta = 90^\circ$ $c = 31.149 (5) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen	4254.4 (12) Å ³
Z	8
Dichte	1.229 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.144 mm ⁻¹
F(000)	1672
Kristallgröße	0.30 x 0.20 x 0.15 mm ³
Kristallbeschreibung	Farblose Platten
Theta range	2.48°- 27.48°
Indices	$h = -13 \rightarrow 14$, $k = -15 \rightarrow 9$, $l = -40 \rightarrow 40$
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	14202
Zahl der Reflexe, unabhängig	2706
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	279
Goodness-of-fit F^2	0.932
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0506$, $\omega R2 = 0.1156$

R indices (all data)	R1 = 0.0734, ω R2 = 0.1230
Flack Parameter	0 (10)
Restelektronendichte	0.45 und -0.21 e \AA^{-3}

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

<i>Atom</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{iso}^*/U_{eq}
Si1	0.25864(10)	0.34275(10)	0.17807(4)	0.0260(3)
O1	-0.1786(3)	0.5972(3)	0.03243(10)	0.0359(8)
O2	-0.3891(3)	0.3528(3)	0.11099(10)	0.0375(8)
O3	0.1218(2)	0.4265(2)	0.04553(8)	0.0233(7)
O4	0.3007(2)	0.6291(2)	0.04884(9)	0.0256(7)
O5	0.4835(3)	0.5593(3)	0.06026(12)	0.0503(10)
O6	0.2124(2)	0.3610(2)	0.12819(8)	0.0296(7)
N1	-0.0687(3)	0.4759(3)	0.07159(11)	0.0229(8)
N2	-0.2796(3)	0.4714(3)	0.07155(12)	0.0286(9)
H20	-0.351(4)	0.501(4)	0.0690(16)	0.039(14)*
C1	-0.1755(4)	0.5204(4)	0.05683(14)	0.0261(10)
C2	-0.2896(4)	0.3888(4)	0.10108(14)	0.0289(10)
C3	-0.1726(4)	0.3512(4)	0.11780(13)	0.0265(9)
C4	-0.0700(4)	0.3956(4)	0.10222(13)	0.0257(10)
H4	0.0063	0.3704	0.1128	0.033(12)*
C5	-0.1736(5)	0.2688(4)	0.15224(16)	0.0354(12)
H5A	-0.0959	0.2296	0.152	0.070(19)*
H5B	-0.2412	0.2187	0.1473	0.045(14)*
H5C	-0.1844	0.3036	0.1802	0.12(3)
C6	0.0492(3)	0.5169(4)	0.05598(14)	0.0251(10)
C7	0.1211(4)	0.5806(4)	0.08976(14)	0.0268(10)
C8	0.2543(4)	0.5514(3)	0.07965(13)	0.0228(9)
C9	0.2467(4)	0.4405(3)	0.05899(12)	0.0219(9)
C10	0.2834(4)	0.3522(4)	0.08991(13)	0.0277(10)
H10A	0.2694	0.2816	0.0764	0.021(11)*
H10B	0.3715	0.3585	0.0969	0.000(8)*
C11	0.4219(4)	0.6243(4)	0.04239(14)	0.0277(10)
C12	0.4680(4)	0.7053(4)	0.01142(15)	0.0330(12)
H12A	0.5367	0.7443	0.0243	0.040(14)*
H12B	0.4022	0.7557	0.0044	0.052(15)*
H12C	0.4955	0.6694	-0.0148	0.072(19)*
C13	0.1268(4)	0.3919(4)	0.21026(16)	0.0389(13)
H13A	0.1084	0.466	0.2022	0.08(2)*
H13B	0.1475	0.3889	0.2409	0.062(18)*
H13C	0.0552	0.3468	0.2047	0.065(18)*
C14	0.3961(5)	0.4253(5)	0.18881(17)	0.0469(14)
H14A	0.4623	0.4038	0.1694	0.060(17)*
H14B	0.4223	0.415	0.2186	0.066(18)*
H14C	0.3766	0.5009	0.1841	0.063(18)*
C15	0.2861(4)	0.1976(4)	0.18858(14)	0.0339(11)
C16	0.1750(5)	0.1307(5)	0.1750(2)	0.0589(16)
H16A	0.1593	0.1415	0.1443	0.10(3)*

H16B	0.1031	0.1531	0.1915	0.09(2)*
H16C	0.1915	0.0549	0.1804	0.08(2)*
C17	0.3104(7)	0.1793(6)	0.23683(16)	0.074(2)
H17A	0.24	0.2045	0.2535	0.049(15)*
H17B	0.3837	0.2189	0.2455	0.09(3)*
H17C	0.3229	0.1028	0.2421	0.07(2)*
C18	0.3981(5)	0.1575(5)	0.16323(17)	0.0475(14)
H18A	0.4162	0.0835	0.1715	0.027(12)*
H18B	0.4689	0.2029	0.1697	0.07(2)*
H18C	0.3804	0.1606	0.1324	0.08(2)*

10.1.2 Einkristallstrukturdaten der Verbindung 41

Formel	C ₄ H ₅ N ₃ S
Molekulargewicht	127.17
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P -1
Zellparameter	a = 6.4852 (12) Å, α = 83.432 (3)° b = 6.5877 (12) Å, β = 81.649 (3)° c = 6.8247 (13) Å, γ = 82.106 (3)°
Volumen	284.41 (9) Å ³
Z	2
Dichte	1.485g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.450 mm ⁻¹
F(000)	132
Kristallgröße	0.45 x 0.17 x 0.15 mm ³
Kristallbeschreibung	Farblose Nadeln
Theta range	3.0°- 27.5°
Indices	h = -8 → 8, k = -8 → 8, l = -8 → 8
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	3369
Zahl der Reflexe, unabhängig	1270
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²

Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	77
Goodness-of-fit F^2	0.85
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.035, ω R2 = 0.0832
R indices (all data)	R1 = 0.0445, ω R2 = 0.0874
Flack Parameter	---
Restelektronendichte	0.43 und -0.23 e \AA^{-3}

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
S1	0.30082(7)	0.59406(7)	0.23438(7)	0.02572(17)
N21	-0.1227(2)	0.5908(2)	0.2397(2)	0.0249(4)
N3	0.0969(3)	0.2827(2)	0.2614(2)	0.0252(4)
H30	0.011(4)	0.216(3)	0.258(3)	0.028(6)*
N22	-0.1774(3)	0.9708(2)	0.2411(3)	0.0335(4)
C2	0.0657(3)	0.4870(3)	0.2461(3)	0.0211(4)
C21	-0.1409(3)	0.7938(3)	0.2402(3)	0.0245(4)
C5	0.4425(3)	0.3427(3)	0.2977(3)	0.0273(4)
H51	0.5858	0.3298	0.2234	0.033*
H52	0.4532	0.3209	0.442	0.033*
C4	0.3138(3)	0.1869(3)	0.2385(3)	0.0277(4)
H41	0.3606	0.1570	0.099	0.033*
H42	0.3292	0.0566	0.326	0.033*

10.1.3 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_P, S_C)-77a

Formel	$C_{13}H_{16}NO_4PS$
Molekulargewicht	313.30
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Tetragonal
Raumgruppe	P 43 21 2
Zellparameter	a = 8.1586 (4) \AA , $\alpha = 90^\circ$ b = 8.1586 (4) \AA , $\beta = 90^\circ$ c = 43.933 (3) \AA , $\gamma = 90^\circ$
Volumen	2924.3 (3) \AA^3
Z	8
Dichte	1.423 g/cm^3

Absorptionskoeffizient	0.34 mm ⁻¹
F(000)	1312
Kristallgröße	0.22 x 0.19 x 0.07 mm ³
Kristallbeschreibung	Farblose Platten
Theta range	1.9° - 27.5°
Indices	$h = -10 \rightarrow 10, k = -10 \rightarrow 10, l = -56 \rightarrow 57$
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	35431
Zahl der Reflexe, unabhängig	3363
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	183
Goodness-of-fit F^2	1.01
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0493, ω R2 = 0.087
R indices (all data)	R1 = 0.0642, ω R2 = 0.0910
Flack Parameter	0.01 (11)
Restelektronendichte	0.36 und -0.25 e Å ⁻³

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
S1	0.13643(10)	0.38408(9)	0.162269(19)	0.0439(2)
P1	0.34740(9)	0.46213(9)	0.173860(16)	0.03082(18)
O1	0.3883(2)	0.4661(2)	0.20938(4)	0.0294(4)
O2	0.4918(2)	0.3623(2)	0.15945(4)	0.0432(5)
O3	0.5127(2)	0.8914(2)	0.15642(4)	0.0346(5)
O4	0.6517(2)	0.6815(3)	0.17656(4)	0.0462(6)
N1	0.3757(3)	0.6590(2)	0.16468(4)	0.0295(5)
C1	0.4487(3)	0.3223(3)	0.22323(6)	0.0274(6)
C2	0.3944(3)	0.2828(3)	0.25164(6)	0.0314(6)
H2	0.313	0.347	0.2615	0.038*
C3	0.4616(4)	0.1460(3)	0.26584(6)	0.0392(7)
H3	0.4267	0.1163	0.2857	0.047*
C4	0.5787(4)	0.0536(3)	0.25118(7)	0.0457(8)
H4	0.6253	-0.0387	0.2611	0.055*
C5	0.6283(4)	0.0942(3)	0.22231(7)	0.0448(8)
H5	0.7063	0.0274	0.2121	0.054*
C6	0.5655(3)	0.2327(3)	0.20780(6)	0.0318(7)
C7	0.6253(4)	0.2904(3)	0.17737(6)	0.0378(7)
H7A	0.7126	0.3732	0.1803	0.045*
H7B	0.673	0.1968	0.1661	0.045*

C8	0.5258(4)	0.7377(3)	0.16709(6)	0.0342(6)
C9	0.3533(3)	0.9149(3)	0.14271(6)	0.0331(7)
H9A	0.3609	0.91	0.1202	0.04*
H9B	0.3067	1.0223	0.1486	0.04*
C10	0.2472(3)	0.7744(3)	0.15490(6)	0.0291(6)
H10	0.1836	0.725	0.1377	0.035*
C11	0.1301(4)	0.8236(3)	0.18017(7)	0.0436(8)
H11	0.0772	0.721	0.1878	0.052*
C12	-0.0066(4)	0.9319(4)	0.16686(9)	0.0590(10)
H12A	0.0419	1.0299	0.1576	0.089*
H12B	-0.082	0.9645	0.1831	0.089*
H12C	-0.0668	0.8702	0.1513	0.089*
C13	0.2145(5)	0.9036(4)	0.20712(7)	0.0667(11)
H13A	0.3039	0.8331	0.2142	0.1*
H13B	0.1351	0.9193	0.2236	0.1*
H13C	0.2589	1.0101	0.2009	0.1*

10.1.4 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_P, S_C)-98a

Formel	$C_{13}H_{16}NO_5P$
Molekulargewicht	297.24
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21
Zellparameter	$a = 7.5079 (4) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$ $b = 9.7984 (6) \text{ \AA}, \beta = 90^\circ$ $c = 18.8425 (11) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$
Volumen	1386.16 (14) Å ³
Z	4
Dichte	1.424 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.22 mm ⁻¹
F(000)	624
Kristallgröße	0.48 x 0.36 x 0.24 mm ³
Kristallbeschreibung	Farbloser Block
Theta range	2.2°- 27.5°
Indices	$h = -9 \rightarrow 9, k = -12 \rightarrow 12, l = -24 \rightarrow 24$
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	16665

Zahl der Reflexe, unabhängig	1844
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	183
Goodness-of-fit F^2	1.17
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.03, ω R2 = 0.0811
R indices (all data)	R1 = 0.0337, ω R2 = 0.0967
Flack Parameter	0 (10)
Restelektronendichte	0.35 und -0.35 e \AA^{-3}

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
P1	0.32629(7)	-0.06171(5)	0.35100(3)	0.02172(15)
O1	0.3338(2)	0.02809(14)	0.42101(7)	0.0260(3)
O2	0.3721(2)	0.04084(15)	0.28908(7)	0.0251(3)
O3	0.4313(2)	-0.18665(16)	0.35636(8)	0.0280(3)
O4	-0.1690(2)	-0.06273(16)	0.30500(9)	0.0331(4)
O5	-0.0084(2)	0.11747(15)	0.34153(9)	0.0321(4)
N1	0.1140(2)	-0.09990(18)	0.33551(9)	0.0232(4)
C1	0.3546(3)	0.1711(2)	0.42120(10)	0.0226(4)
C2	0.2934(3)	0.2430(2)	0.47955(11)	0.0282(5)
H2	0.2334	0.1979	0.5173	0.034*
C3	0.3223(4)	0.3834(2)	0.48137(12)	0.0328(5)
H3	0.2832	0.4344	0.5213	0.039*
C4	0.4072(3)	0.4501(2)	0.42580(13)	0.0336(5)
H4	0.4265	0.5459	0.4279	0.04*
C5	0.4638(3)	0.3758(2)	0.36715(12)	0.0281(5)
H5	0.5195	0.4215	0.3286	0.034*
C6	0.4396(3)	0.2342(2)	0.36428(10)	0.0226(4)
C7	0.5032(3)	0.1489(2)	0.30369(11)	0.0248(4)
H7A	0.5189	0.2066	0.261	0.03*
H7B	0.6197	0.1075	0.3156	0.03*
C8	-0.0187(3)	-0.0028(2)	0.32853(11)	0.0259(4)
C9	-0.1349(3)	-0.2047(2)	0.28803(12)	0.0306(5)
H9A	-0.126	-0.2176	0.236	0.037*
H9B	-0.2317	-0.2635	0.3064	0.037*
C10	0.0428(3)	-0.2397(2)	0.32425(11)	0.0231(4)
H10	0.1211	-0.2907	0.2905	0.028*
C11	0.0231(3)	-0.3206(2)	0.39350(11)	0.0286(5)
H11	0.1437	-0.327	0.4158	0.034*
C12	-0.0383(4)	-0.4653(2)	0.37652(16)	0.0417(6)
H12A	-0.0438	-0.5188	0.4204	0.063*

H12B	0.0461	-0.5079	0.3436	0.063*
H12C	-0.1566	-0.4622	0.3546	0.063*
C13	-0.1005(5)	-0.2513(3)	0.44670(13)	0.0466(7)
H13A	-0.0588	-0.1581	0.4556	0.07*
H13B	-0.1004	-0.3029	0.4913	0.07*
H13C	-0.2216	-0.2484	0.4274	0.07*

10.1.5 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (R_C)-100

Formel	C ₆ H ₇ N ₃ O ₂ S
Molekulargewicht	185.21
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21
Zellparameter	a = 5.8254 (13) Å, α = 90° b = 11.118 (3) Å, β = 90° c = 12.264 (3) Å, γ = 90°
Volumen	794.3 (3) Å ³
Z	4
Dichte	1.549g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.367 mm ⁻¹
F(000)	384
Kristallgröße	0.50 x 0.07 x 0.02 mm ³
Kristallbeschreibung	Farblose Nadeln
Theta range	2.5°- 27.5°
Indices	h = -7 → 7, k = -14 → 4, l = -15 → 14
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	4372
Zahl der Reflexe, unabhängig	1748
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	110
Goodness-of-fit F ²	0.78

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.042 ω R2 = 0.0639
R indices (all data)	R1 = 0.0592, ω R2 = 0.0682
Flack Parameter	-0.05 (12)
Restelektronendichte	0.35 und -0.24 e \AA^{-3}

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
S1	0.97775(11)	0.75583(6)	0.60193(5)	0.02266(18)
O42	0.6419(3)	1.04431(16)	0.60280(15)	0.0223(5)
O41	0.9680(3)	1.14844(15)	0.63314(15)	0.0274(5)
N3	0.7433(4)	0.87187(19)	0.74451(17)	0.0198(6)
H30	0.6419	0.8861	0.7961	0.024*
N21	0.5607(4)	0.69805(18)	0.69284(17)	0.0203(6)
N22	0.5682(4)	0.49722(19)	0.6053(2)	0.0268(6)
C2	0.7365(5)	0.7717(2)	0.6865(2)	0.0169(6)
C41	0.8476(5)	1.0615(2)	0.6465(2)	0.0190(7)
C4	0.9243(5)	0.9577(2)	0.7199(2)	0.0186(7)
H4	0.9808	0.9923	0.7902	0.022*
C5	1.1198(5)	0.8826(2)	0.6693(3)	0.0246(7)
H51	1.2262	0.8537	0.7265	0.03*
H52	1.2075	0.931	0.6159	0.03*
C21	0.5748(5)	0.5921(3)	0.6429(2)	0.0210(7)
C42	0.5591(5)	1.1413(2)	0.5341(2)	0.0290(8)
H421	0.5657	1.2172	0.5746	0.043*
H422	0.4002	1.125	0.5125	0.043*
H423	0.6556	1.1473	0.4689	0.043*

10.1.6 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (4R,5S)-114

Formel	$C_{11}H_{11}N_3O$
Molekulargewicht	201.22
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21
Zellparameter	a = 6.8046 (10) \AA , $\alpha = 90^\circ$ b = 6.9363 (10) \AA , $\beta = 90^\circ$ c = 21.034 (3) \AA , $\gamma = 90^\circ$
Volumen	992.8 (2) \AA^3
Z	4

Dichte	1.420 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.09 mm ⁻¹
F(000)	468
Kristallgröße	0.41 x 0.17 x 0.05 mm ³
Kristallbeschreibung	Farblose Platten
Theta range	1.9°- 27.5°
Indices	$h = -8 \rightarrow 8, k = -9 \rightarrow 8, l = -27 \rightarrow 27$
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	11266
Zahl der Reflexe, unabhängig	1343
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	180
Goodness-of-fit F^2	1.09
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.039, ω R2 = 0.0852
R indices (all data)	R1 = 0.0558, ω R2 = 0.1199
Flack Parameter	0 (10)
Restelektronendichte	0.28 und -0.25 e Å ⁻³

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
O1	0.0856(3)	0.8942(3)	0.07649(9)	0.0183(5)
N1	0.0797(5)	1.1708(4)	0.02446(12)	0.0206(6)
N2	0.1263(4)	0.8901(4)	-0.03448(11)	0.0203(6)
N3	0.1165(4)	0.5332(4)	-0.04328(12)	0.0235(7)
C1	0.3152(5)	0.9184(5)	0.19031(15)	0.0210(7)
C2	0.4104(5)	0.9044(5)	0.24855(15)	0.0215(7)
C3	0.3252(5)	0.9831(5)	0.30254(15)	0.0211(8)
C4	0.1448(5)	1.0736(5)	0.29881(15)	0.0208(7)
C5	0.0466(5)	1.0856(5)	0.24076(14)	0.0181(7)
C6	0.1320(5)	1.0093(4)	0.18604(14)	0.0173(7)
C7	0.0254(5)	1.0394(5)	0.12411(14)	0.0176(7)
C8	0.0631(5)	1.2369(4)	0.09061(14)	0.0183(7)
C9	0.2471(6)	1.3441(5)	0.11162(16)	0.0222(8)
C10	0.0981(5)	0.9822(4)	0.01958(14)	0.0181(7)
C11	0.1203(5)	0.6989(5)	-0.03510(13)	0.0200(7)
H501	-0.086(5)	1.146(5)	0.2377(14)	0.017(8)*
H502	0.090(6)	1.131(5)	0.3311(17)	0.033(10)*
H503	0.369(5)	0.866(5)	0.1565(16)	0.017(9)*

H504	0.385(5)	0.977(4)	0.3372(15)	0.014(8)*
H505	0.533(5)	0.843(5)	0.2516(16)	0.018(9)*
H506	0.231(5)	1.386(5)	0.1626(18)	0.034(10)*
H507	0.263(5)	1.455(5)	0.0895(17)	0.022(9)*
H508	-0.114(5)	1.021(5)	0.1357(15)	0.019(9)*
H509	0.369(6)	1.251(6)	0.1119(16)	0.038(11)*
H510	-0.056(5)	1.325(5)	0.0994(14)	0.013(8)*
H511	0.093(6)	1.247(5)	-0.0066(18)	0.023(9)*

10.1.7 Einkristallstrukturdaten der Verbindung (S_P)-112a

Formel	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₄ P
Molekulargewicht	369.31
Messtemperatur	153(2)
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P 1 21 1
Zellparameter	a = 10.2933 (5) Å, α = 90° b = 6.0562 (3) Å, β = 108.845(10)° c = 14.1558 (7) Å, γ = 90°
Volumen	835.15 (7) Å ³
Z	2
Dichte	1.469 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.20 mm ⁻¹
F(000)	384
Kristallgröße	0.38 x 0.36 x 0.12 mm ³
Kristallbeschreibung	farblose Platten
Theta range	1.5°- 28.1°
Indices	h = -13 → 13, k = -8 → 7, l = -18 → 18
Zahl der Reflexe, gesamt [ω scan mode]	19447
Zahl der Reflexe, unabhängig	2206
Absorptionskorrektur	SADABS (Bruker AXS, 1998)
Programm zur Strukturlösung	SHELXS-97
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Programm zur Verfeinerung	SHELXL-97
Zahl der verfeinerten Parameter	236

Goodness-of-fit F^2	1.06
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0289, ω R2 = 0.0759
R indices (all data)	R1 = 0.0302, ω R2 = 0.0782
Flack Parameter	0 (10)
Restelektronendichte	0.40 und -0.20 e \AA^{-3}

Atomkoordinaten und isotrope bzw. äquivalente isotrope Auslenkparameter

Atom	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
P1	0.15066(5)	0.92006(9)	0.85101(3)	0.01403(12)
O4	-0.13736(13)	0.7400(3)	0.61446(10)	0.0154(3)
O3	0.12492(14)	0.9203(3)	0.94654(10)	0.0196(3)
O2	0.17748(14)	1.1565(3)	0.81582(11)	0.0177(3)
O1	0.27537(13)	0.7738(3)	0.84303(10)	0.0146(3)
N1	0.01504(16)	0.8099(3)	0.76412(11)	0.0151(3)
N2	0.09059(16)	0.7956(3)	0.62433(12)	0.0166(3)
N3	0.04119(19)	0.7658(4)	0.44036(13)	0.0244(4)
C4	-0.34345(19)	0.6336(4)	0.65299(14)	0.0142(4)
C7	-0.21698(18)	0.7771(4)	0.68296(13)	0.0146(4)
H7	-0.2461	0.9354	0.6783	0.018*
C16	0.6489(2)	0.8535(4)	0.93713(14)	0.0168(4)
H16	0.7292	0.7752	0.974	0.02*
C14	0.40563(18)	0.8743(3)	0.86340(14)	0.0134(4)
C5	-0.46280(19)	0.7155(4)	0.66719(14)	0.0153(4)
H5	-0.4619	0.8566	0.6967	0.018*
C13	0.41337(19)	1.0839(4)	0.82598(14)	0.0144(4)
C18	0.5431(2)	1.1796(4)	0.84585(14)	0.0164(4)
H18	0.5514	1.3233	0.8215	0.02*
C15	0.52003(19)	0.7560(4)	0.91918(13)	0.0153(4)
H15	0.5111	0.6134	0.9444	0.018*
C11	0.05619(19)	0.7785(4)	0.52448(15)	0.0177(4)
C17	0.6605(2)	1.0645(4)	0.90137(15)	0.0169(4)
H17	0.7484	1.1302	0.9148	0.02*
C1	-0.5842(2)	0.3837(4)	0.59495(14)	0.0175(4)
H1	-0.6664	0.2996	0.574	0.021*
C6	-0.5830(2)	0.5908(4)	0.63814(15)	0.0178(4)
H6	-0.664	0.6468	0.6478	0.021*
C8	-0.11002(19)	0.7365(4)	0.78675(15)	0.0164(4)
H8	-0.1279	0.8361	0.8375	0.02*
C3	-0.34408(18)	0.4240(4)	0.61106(13)	0.0159(4)
H3	-0.2629	0.3666	0.6022	0.019*
C10	-0.00529(19)	0.7837(4)	0.66388(13)	0.0150(4)
C12	0.28096(19)	1.1979(4)	0.76772(14)	0.0161(4)
H12A	0.2968	1.3587	0.7653	0.019*
H12B	0.2484	1.1412	0.6984	0.019*
C2	-0.4647(2)	0.3002(4)	0.58248(14)	0.0174(4)
H2	-0.4654	0.1577	0.5543	0.021*
C9	-0.0955(2)	0.4986(4)	0.82336(16)	0.0230(5)

H9A	-0.074	0.4038	0.7743	0.035*
H9B	-0.1818	0.45	0.8319	0.035*
H9C	-0.0214	0.4889	0.8874	0.035*

11. Gefahrstoffverzeichnis

Die folgende Liste umfasst die Verbindungen und Lösemittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind mit den jeweiligen Gefahrensymbole, R-Sätzen sowie S-Sätzen gekennzeichnet. Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden.

Verbindung	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	F, X _i	11-36-66-67	2-9-16-26
Acetonitril	F, X _n	11-20/21/22-36	16-36/37
Aluminiumchlorid	C	34	1/2-7/8-28-45
Benzen	F, T	45-11-48/23/24/25.1	53.1-45
Benzaldehyd	X _n	22	24
Boran-Tetrahydrofuran-Komplex	F, X _i	11-14/15-19-36/37/38	7/8-16-29-33
Bortrichlorid (1 M in Dichlormethan)	T ⁺	14-26/28-34	9-26-28-36/37/39-45
<i>n</i> -Butyllithium (1.6 M in Hexan)	F, C, N	11-15-17-34-48/20-51/53-62-65-67	43.11-45-61-62
Caesiumcarbonat	---	---	22-24/25
Chloral	T ⁺	22-26-36/37/38	26-28-36/37/39-45
Chloroform	X _n	22-38-40-48/20/22	36-37
DBU	X _n , C, N	22-34-52/53	---
Dichlormethan	X _n	40	23-24/25-36/37
Diethylcarbonat	X _n	10-36/37/38	16-23-26-36
Diethylether	F ⁺ , X _n	12-19-22-66-67	9-16-29-33
Dimethylformamid	T	61-20/21-36	53.1-45
Dimethylsulfoxid	X _i	36/38	26
Dioxan	F, X _n	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46
DIPEA	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39-45-60

Verbindung	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Essigsäureanhydrid	C	10-20/22-34	26-36/37/39-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	X _i , F	11-36-66-67	16-26-33
Europium(III)- Trifluormethansulfonat	X _i	36/37/38	26-36
<i>n</i> -Hexan	X _n , F, N	11-36/37-67	9-16-29-33-36/37- 61-62
Iod	X _n , N	20/21-50	23-25-61
<i>iso</i> -PropylMgCl	F, C	11-14/16-19-34	16-29-33-36/37/39
Kalium	F, C	14/15-34	8-43-45
Kaliumcarbonat	X _n	22-36/37/38	22-26
Kieselgel	---	22-24/25	---
Kupfer(II)-trifluor- methansulfonat	F, X _i	11-36/37/38	16-26-36/37/39
Lithiumborhydrid	C, F	15, 34	8-26-36/37/39-43C- 45
Magnesiumsulfat	---	---	---
Magnesiumtrifluor- methansulfonat	C	34	26-36/37/39-45
2-Mercapto-2-thiazolin	X _n	22	---
Methanol	T, F	11-23/24/25- 39/23/24/25	7-16-36/37-45
3-Methylsalicylsäure	X _n , X _i	22-37/38-41	26-36/39
Natrium	F, C	14/15-34	8-43-12-45
Natriumcarbonat	X _i	36	22-26
Natriumhydrid 60%	X _i , F	15-36	24/25-26-43-11- 7/18
Natriumsulfat	---	---	---
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Ni(II)-acetylacetonat	X _n	22-43	36/37
Oxazolidinon	X _n	22-36-43	26-36/37
Petrolether _{50/70}	X _n , F ⁺	12-65	9-16-29-33-62

Verbindung	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Phosphorylchlorid	T, X _n	14-22-26-35-48/23	26-45-7/8
Phosphorsäure	C	22-35	26/36/37/39-45
Pyridin	F, X _n	11-20/21/22	11-20/21/22
Salicylalkohol	X _n	---	24/25
Salzsaure	C	34-37	26-36/37/39-45
Schwefelsaure	C	35	26-30-45
TBDMS-Cl	F, C	11-35-37	16-26-36/37/39-45
<i>tert</i> -ButylMgCl	F, C	11-15-19-34	7/8-16-29-33- 36/37/39-45
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40-48/23- 52/53-59	23-36/37-45-59-61
THF	X _i , F	11-19-36/37	16-29-33
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
Thiophosphorylchlorid	T	22-26-34-52/53	26-28-36/37/39-45- 61
Toluol	F, X _n	11-20	16-25-29-33
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29- 36/37/39-45
Trimethylchlorsilan	F, C	11-14-35-37	7/9-16-26-36/37/39- 45
Ytterbium(III)- trifluormethansulfonat	C	34	26-36/37/39-45

Curriculum Vitae

Dipl.-Chem. Edwuin Hander Rios Morales

Geboren am 24. November 1975 in Manizales (Kolumbien)

Schulbildung

- 1982 – 1986 Grundschule „Ricardo Flórez“ Manizales/Kolumbien
1987 – 1992 Gymnasium mit Abitur „Instituto Mariscal Sucre“ Manizales/Kolumbien

Studium und Berufstätigkeit in Kolumbien

- 07/93 – 06/97 *Universidad de Caldas*

 Studium der Biologie und Chemie auf Lehramt
 einschließlich Referendariat als Lehrer für Biologie und Chemie (Seminario Redentorista)
 Abschluss: mit Auszeichnung

25.07.1997 Diplom

08/97 – 08/98 *Gymnasium “San Juan Bautista La Salle”*

 Lehrer für Physik und Trigonometrie

Studium und Berufstätigkeit in Deutschland

- 08/98 – 01/01 *Diverse Bildungseinrichtungen*

 Gastschüler und Sprachstudent

04/01 – 09/06 *Universität Hamburg*

 Studium der Chemie
 Leistungsstipendiat der Universität Hamburg - Abteilung Internationales
 Vordiplom mit Note „sehr gut“

06/04 – 12/04 *Universität Hamburg*

 Studentische Hilfskraft am Institut für Anorganische und angewandte
 Chemie bei PD Dr. Andreas Terfort

- 19.09.2006 *Universität Hamburg*
Diplomprüfung:
Thema der Abschlussarbeit: „Auf dem Weg zu einer diastereoselektiven Synthese von *cycloSal*-Phosphatriestern“
Note: (sehr gut, 1.0)
Ausgezeichnet mit dem Preis des Freundes- und Förderverein Chemie der Universität Hamburg
- seit 10/2006 *Universität Hamburg*
Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Promotion am Institut für Organische Chemie, Arbeitskreis Prof. Dr. Chris Meier
- 2006 - 2009 Betreuung „Grundpraktikum der Organischen Chemie“ für Studierende des Hauptfaches Chemie, Lebensmittelchemie und Biochemie
- 2006 - 2009 Betreuung „Fortgeschrittenenpraktikum und Naturstoffpraktikum in Organischer Chemie“

Sprach- und PC-Kenntnisse

Spanisch	Muttersprache
Deutsch	verhandlungssicher
Englisch	gut in Wort und Schrift
Französisch	gut in Wort und Schrift
MS Office	sehr gut
ChemDraw	sehr gut
Top Spin	sehr gut
Win-NMR	sehr gut

Posterbeiträge

E. H. Rios Morales, C. Arbelo Román, J. Balzarini, C. Meier, First Diastereoselective Synthesis of Two Types of Pronucleotides, 23. Internationale Konferenz über antivirale Forschung (ICAR) der Internationalen Gesellschaft für antivirale Forschung (ISAR), San Francisco, USA, 25.– 28. April 2010.

Auszeichnung: First Prize - Graduate Student. Poster auf der 23. Internationalen Konferenz über antivirale Forschung, San Francisco, USA (ICAR).

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

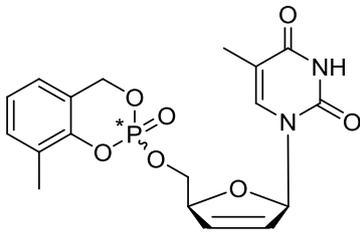
Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

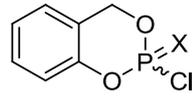
(Ort, Datum)

(Unterschrift)

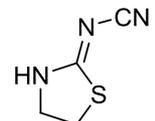
Verbindungsübersicht



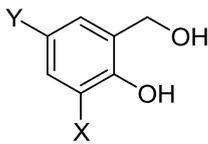
13a,b



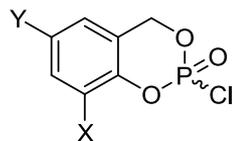
X = S, *rac*-16
X = O, *rac*-81



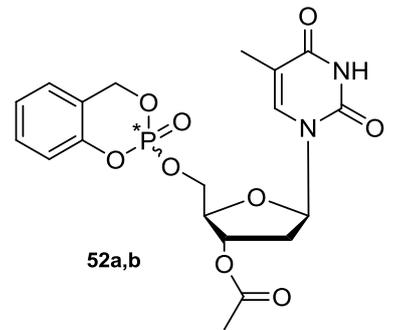
41



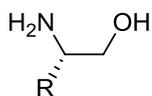
X = H, Y = Cl **43**
X = CH₃, Y = H **63**



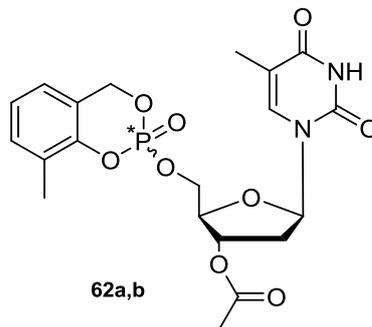
X = H, Y = Cl *rac*-49
X = CH₃, Y = H, *rac*-106



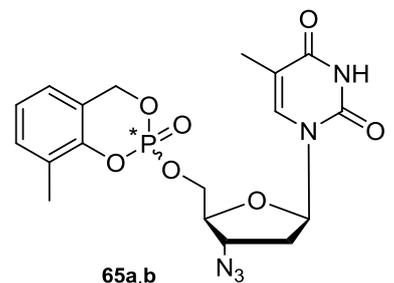
52a,b



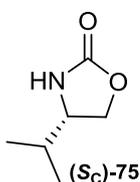
R = CH(CH₃)₂ (*S_C*)-59
R = CH₂Ph (*S_C*)-118
R = CH₃ (*S_C*)-104



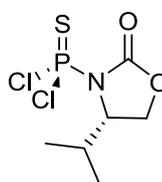
62a,b



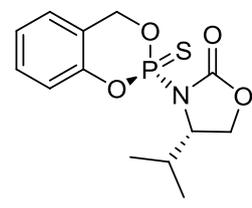
65a,b



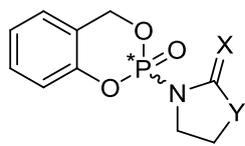
(*S_C*)-75



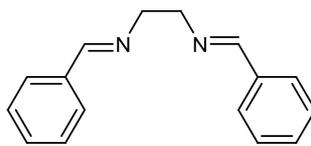
(*S_C*)-76



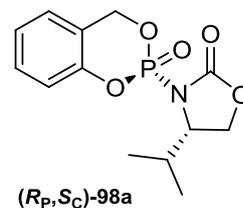
(*R_P*, *S_C*)-77a



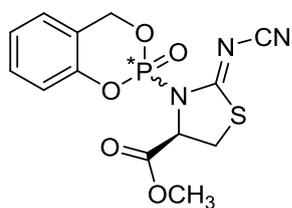
X = O, Y = CH₂ *rac*-80
 X = O, Y = O *rac*-83
 X = NCN, Y = S *rac*-85



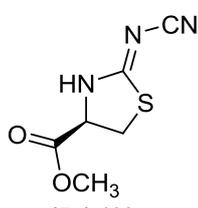
91



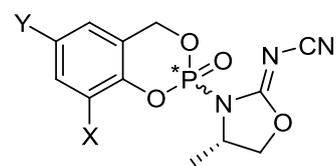
(*R_P*,*S_C*)-98a



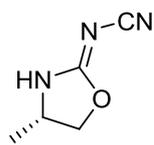
99a,b



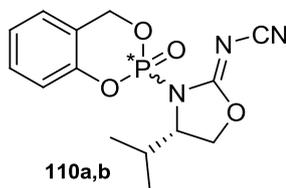
(*R_C*)-100



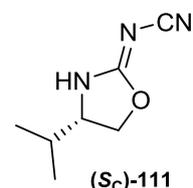
X = H, Y = H 102a,b
 X = CH₃, Y = H 108a,b
 X = H, Y = Cl 109a,b



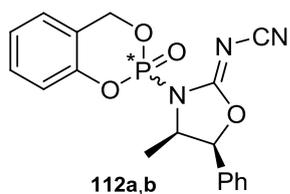
(*S_C*)-103



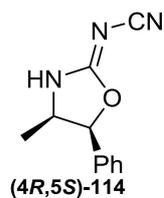
110a,b



(*S_C*)-111



112a,b



(*4R,5S*)-114

