

Synthese antiviral aktiver carbocyclischer Nucleosid- und Nucleotidanaloga

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Miriam Mahler

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Universität Hamburg

Hamburg 2013

**Synthese antiviral aktiver
carbocyclischer Nucleosid-
und
Nucleotidanaloga**

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Miriam Mahler

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Universität Hamburg

Hamburg 2013

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2009 bis März 2013 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: 03. Mai 2013

Herrn Prof. Dr. Chris Meier danke ich für die interessante Themenstellung, die hervorragenden experimentellen Bedingungen sowie für die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft während dieser Arbeit.

Herr Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. Jürgen Heck und Herrn Dr. Thomas Hackel danke ich für die Teilnahme am Dissertationskolloquium.

Herrn Dr. V. Sinnwell, Herrn Dr. T. Hackel sowie Frau Dr. M. Trusch und ihren Mitarbeitern gilt mein Dank für die Anfertigung zahlreicher NMR- und MS-Spektren. Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Schulze und Dipl.-Chem. Armin Tröger danke ich für die freundliche Beratung und Unterstützung bezüglich der Gaschromatographie.

Allen aktiven und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für eine gute Zusammenarbeit, ein angenehmes Arbeitsklima sowie für Ihre Hilfsbereitschaft. Mein ganz besonderer Dank gilt dabei Dipl.-Chem. Johanna Huchting für die kritische Durchsicht dieser Arbeit, die stete Diskussionsbereitschaft und erheiternde Stunden im Labor.

Ein herzliches Dankeschön für die tatkräftige Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten geht an Rosa Miralles sowie an alle Bachelor-Studenten, Naturstoff-, OC-F- und ISP-Praktikanten.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Dipl.-Chem. Anne-Gönke Huesmann, Dipl.-Chem. Claudia Worthmann und Dipl.-Chem. Karsten Winkel, die während des Studiums stets an meiner Seite waren.

Bei meinen Freunden, meiner Familie und André möchte ich mich für die Geduld und liebevolle Unterstützung während meiner Studienzeit und der Promotion bedanken.

Abkürzungen und Symbole

(-)-(ipc) ₂ BH	(-)-Diisopinocampheylboran
%ee	Enantiomerenüberschuss
3TC	Lamivudin, Epivir [®]
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AL	<i>Aspergillus Lipase</i>
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
ABC	Abacavir, Ziagen [®]
abs.	absolut
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AZT	Zidovudin, Retrovir [®]
Äquiv.	Äquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOMCl	Benzyloxymethylchlorid
Bz	Benzoyl
c	Umsatz
CAL	<i>Candida Antarctica Lipase</i>
carba	carbocyclisch
CBV	Carbovir
CI	Cytochrom P450 Inhibitoren
CRI	Co-Rezeptor Inhibitoren
cycloSal	cycloSaligenyl
δ	Chemische Verschiebung (NMR)
d	Dublett (NMR)
d4T	Stavudin, Zerit [®]
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie

DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett von Dublett (NMR)
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DKR	dynamische kinetische Racematspaltung
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DP	Diphosphat
dT	2'-Desoxythymidin
E	Stereoselektivitätsfaktor
EBV	Ebstein-Barr Virus
EE	Ethylacetat
ee _P	Enantiomerenüberschuss des Produktes
ee _S	Enantiomerenüberschuss des Substrates
EI	Elektronenstossionisation
<i>ent</i>	Enantiomer
ESI	Elektronensprayionisation
FAB	fast atom bombardment
FDA	Food and Drug Administration
FI	<i>Fusions Inhibitoren</i>
FTC	Emtricitabin, Emtriva [®]
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
HAART	Hochaktive Anti-Retrovirale Therapie
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCMV	Humanes Cytomegalie Virus
HCV	Hepatitis C Virus

HIV	Human Immunodeficiency Virus
<i>HP</i>	<i>Hog Pancreas Lipase</i>
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSV	Herpes Simplex Virus
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
INI	Integrase Inhibitoren
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	skalare Kern-Kern Kopplungskonstante (NMR)
<i>k_R</i>	Geschwindigkeitskonstante
<i>k_S</i>	Geschwindigkeitskonstante
λ	Wellenlänge
m	Multiplett (NMR)
M	Molar
<i>MML</i>	<i>Mucor Miehei Lipase</i>
<i>mCPBA</i>	<i>meta</i> Chlorperbenzoesäure
MCN	Methano- <i>carba</i> -nucleoside
MDR	Multidrug-Resistenz
MeOH	Methanol
min	Minute
MP	Monophosphat
mRNA	messenger RNA
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
<i>N</i>	<i>northern</i>
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NNRTI	Nicht-Nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NPA	Neplanocin A
NRTI	Nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
<i>PCC</i>	<i>Candida Cylindracea Lipase</i>

<i>PCL</i>	<i>Pseudomonas Cepacia Lipase</i>
<i>pClPhOAc</i>	<i>p</i> Chlorphenylacetat
PE	Petrolether
PI	Proteaseinhibitor
<i>PFL</i>	<i>Pseudomonas Fluorescens Lipase</i>
<i>PLE</i>	<i>Porcine Liver Esterase</i>
<i>PPE</i>	<i>Porcine Pancreatic Esterase</i>
<i>PPL</i>	<i>Porcine Pancreatic Lipase</i>
ppm	parts per million (NMR)
<i>P_R</i>	(<i>R</i>)-Produkt
<i>P_S</i>	(<i>S</i>)-Produkt
q	Quartett (NMR)
<i>RA</i>	<i>Rhizopus Arrhizus Lipase</i>
<i>rac</i>	racemisch
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
<i>RN</i>	<i>Rhizopus Niveus Lipase</i>
RNA	Ribonucleinsäure
RP	Reversed Phase
RT	<i>Reverse Transkriptase</i>
s	Singulett (NMR)
<i>S</i>	<i>southern</i>
S.	Seite
Smp.	Schmelzpunkt
<i>S_R</i>	(<i>R</i>)-Substrat
<i>S_S</i>	(<i>S</i>)-Substrat
t	Triplett (NMR)
Tab.	Tabelle
TAM	Thymidinanalog-Mutation
TBDMSCI	<i>t</i> Butyldimethylsilylchlorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
THF	Tetrahydrofuran
TIPDSCI ₂	1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxan
<i>Tk</i>	<i>Thymidinkinase</i>
TOF	Time of Flight
TP	Triphosphat
UV	Ultraviolett
VV	Vaccinia Virus
VZV	Varizella Zoster Virus
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Kenntnisstand	5
2.1	Aktive Nucleosidanaloga	5
2.2	Resistenzbildung	7
2.3	Carbocyclische Nucleoside	8
2.4	Bioaktive carbocyclische Nucleoside	11
2.5	Synthesestrategien	15
2.6	Synthesebeispiele	17
2.6.1	<i>Chiral Pool</i> Synthese eines carbocyclischen Nucleosides	17
2.6.2	Asymmetrische Synthese von D- <i>carba</i> -dT	18
2.6.3	Chemoenzymatische Synthesen von carbocyclischen Vorläufern	19
3	Aufgabenstellung	23
4	Resultate und Diskussion	25
4.1	Optimierung der kinetischen Racematspaltung	25
4.1.1	Theorie zur kinetischen Racematspaltung	25
4.1.2	Bestimmung des Umsatzes und der Enantiomerenüberschüsse	27
4.1.3	Optimierung der kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> - 33	32
4.1.4	Versuch einer dynamischen kinetischen Racematspaltung	45
4.2	Synthese von D- <i>carba</i> -dT 8	51
4.2.1	Syntheseversuch von D- <i>carba</i> -dT 8 durch Funktionalisierung von <i>carba</i> -2',3'-Didesoxy-3',4'-didehydrothymidin	51
4.2.2	Synthese von D- <i>carba</i> -dT 8 und des 3-Methyl- <i>cycloSal</i> -nucleotides D- 35	55
4.2.3	Antivirale Daten	59
4.3	Synthese von <i>N</i> -Methano- <i>carba</i> -nucleotiden	62
4.3.1	Synthese 5'-phosphorylierter <i>N</i> -Methano- <i>carba</i> -thymidinderivate	66
4.3.2	Syntheseversuch 5'-phosphorylierter <i>N</i> -Methano- <i>carba</i> -adenosinderivate	73
4.4	Syntheseversuch von <i>carba</i> -2'-Methyl-, „up“-nucleosiden	75
4.4.1	Synthese des (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoats 127 über Route A	78
4.4.2	Synthese des (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoats 127 über Route B	83

4.4.3	Darstellung des 2-Methyl-,„up“-cyclopentanderivates 124	86
4.4.4	Versuche der Darstellung des 2-Methyl-,„up“-cyclopentan- derivates 124	97
4.4.5	Alternative Versuche zur Darstellung des 2-Methyl-,„up“- cyclopentylderivates 124	101
5	Zusammenfassung	106
6	Summary	110
7	Experimentalteil	114
7.1	Allgemeines	114
7.1.1	Reagenzien und Lösungsmittel	114
7.1.2	Absolute Lösungsmittel	114
7.1.3	Chromatographie	115
7.1.4	Spektroskopie	117
7.1.5	Geräte	119
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	119
7.3	Optimierung der kinetischen Racematspaltung	122
7.3.1	Optimierung der Synthese von (1 <i>R</i>)-3-(Benzyloxymethyl)- cyclopent-3-enylacetat (<i>R</i>)- 34 und (1 <i>S</i>)-3-(Benzyloxymethyl)- cyclopent-3-enol (<i>S</i>)- 33	123
7.3.2	Versuche einer dynamischen kinetischen Racematspaltung von <i>rac</i> -3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol <i>rac</i> - 33	128
7.4	Synthese von D- <i>carba</i> -dT 8	129
7.4.1	Syntheseversuch von D- <i>carba</i> -dT 8 durch Funktionalisierung von <i>carba</i> -2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydrothymidin	129
7.4.2	Synthese von D- <i>carba</i> -dT 8 und des 3-Methyl- <i>cycloSal</i> -nucleotides D- 35	134
7.5	Synthese von <i>N</i> -Methano- <i>carba</i> -nucleotiden	142
7.5.1	Synthese 5'-phosphorylierter <i>N</i> -Methano- <i>carba</i> -thymidinderivate	142
7.5.2	Syntheseversuch 5'-phosphorylierter <i>N</i> -Methano- <i>carba</i> - adenosinderivate	150
7.6	Syntheseversuch von <i>carba</i> -2'-Methyl-,„up“-nucleosiden	155
7.6.1	Synthese des (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enyl- benzoats 127 über Route A	155

7.6.2	Synthese des (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoats 127 über Route B	161
7.6.3	Darstellung des 2-Methyl-,„up“-cyclopentanderivates 124	165
7.6.4	Versuche der Darstellung des 2-Methyl-,„up“-cyclopentanderivates 124	170
7.6.5	Alternative Versuche zur Darstellung des 2-Methyl-,„up“-cyclopentanderivates 124	174
8	Literaturverzeichnis	179
9	Gefahrstoffverzeichnis	196

Anhang

1 Einleitung

Nach wie vor ist die Verbreitung viraler Infektionskrankheiten ein Problem. In einer globalisierten Welt können sich Viren rasant ausbreiten. Hohe Bevölkerungsdichten und der weltweite Flugverkehr sind nur zwei Ursachen, welche die schnelle Verbreitung der Infektionen zusätzlich erleichtern. Hinzu kommt, dass die Erreger häufig Resistenzen gegen die eingesetzten Arzneimittel entwickeln oder die Einnahme der Wirkstoffe zu starken Nebenwirkungen führt. Auch die Entwicklung geeigneter Impfstoffe gestaltet sich für viele Krankheiten äußerst schwierig.^[1] Umso wichtiger ist es neue, effiziente Wirkstoffe gegen diese Erreger zu finden.

Allein durch die Krankheit *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS)^[2], welche durch das *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) hervorgerufen wird, verstarben nach Schätzung der *World Health Organization* (WHO) im Jahr 2011 etwa 1.7 Millionen Menschen. Hinzu kamen 2.5 Millionen HIV-Neuinfektionen, welche die Anzahl der HIV-positiven Menschen im Jahr 2011 auf 30.7 Millionen weltweit ansteigen ließ.^[3] Eine vollständige Heilung von AIDS ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht möglich. Zusätzlich gestaltet sich die Entwicklung eines Impfstoffes für die Prävention äußerst schwierig. Die Kenntnis über den Replikationszyklus ist, nicht nur im Fall des HI Virus, von enormer Bedeutung um neue, effektive therapeutische Ansätze finden zu können.^[4]

Bei dem HI Virus handelt es sich um ein Retrovirus. Die Wirtszellen, die durch das HI Virus infiziert werden, sind Lymphozyten wie zum Beispiel Makrophagen oder T-Helferzellen.^[5] Diese Zellen exprimieren an ihren Oberflächen CD4-Rezeptoren, die vom HI Virus erkannt werden, so dass es zu einer Membranverschmelzung zwischen der Immunzelle und dem Virus kommt. Auf diese Weise wird die virale RNA in die Wirtszelle eingeschleust. Mit Hilfe der viralen *Reversen Transkriptase* (RT) erzeugt das Retrovirus unter Vorlage des viralen RNA-Einzelstranges die komplementäre DNA. Weiter wird durch die RT der Gegenstrang zur viruscodierten DNA synthetisiert, wodurch die doppelsträngige DNA entsteht. Diese virale DNA wird durch die virale Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut, wodurch neue virale mRNA synthetisiert werden kann. Im Cytoplasma erfolgt die Translation der Virusproteine, die sich mit den mRNAs an der Plasmamembran zu neuen Viruspartikeln zusammenlagern. Nach Ausknospung setzt sich das unreife Virus von

der Wirtszelle ab und reift schließlich außerhalb der Zelle zum infektiösen Virus heran.^[6]

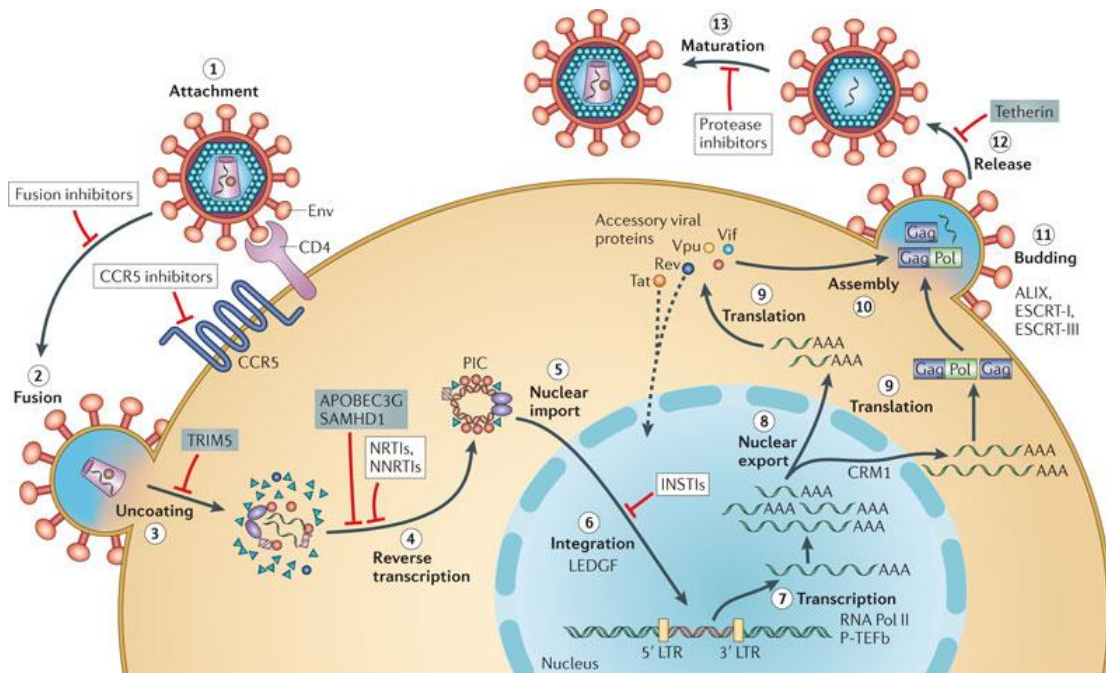


Abb. 1: Replikationszyklus des HI Virus^[6]

Patienten, die mit dem HI Virus infiziert sind, werden seit 1996 mit der *Hochaktiven Anti-Retroviralen Therapie* (HAART) behandelt. Diese Therapie hemmt die Virusreplikation und verhindert somit den Ausbruch der Krankheit AIDS. Hierbei werden Kombinationspräparate verabreicht, welche in der Regel aus verschiedenen *nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren* (NRTI), *nicht-nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren* (NNRTI) und *Proteaseinhibitoren* (PI) bestehen. Neu in den letzten Jahren hinzugekommen sind neue *Integrase Inhibitoren* (INI), *Cytochrom P450 Inhibitoren* (CI), *Fusions Inhibitoren* (FI) und *Co-Rezeptor Inhibitoren* (CRI), welche ebenfalls mit den Wirkstoffen aus den voran genannten Inhibitorenklassen in Kombinationspräparaten von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen wurden.^[7-9]

Neben dem HI Virus ist auch der *Hepatitis C Virus* (HCV) ein weit verbreiteter Virus. Nach Zahlen der WHO sind im Jahr 2012 etwa 150 Millionen Menschen weltweit mit diesem Virus infiziert und dadurch chronisch erkrankt. Jedes Jahr sterben mehr als

350000 Menschen an Leberschäden, die durch den Hepatitis C Erreger verursacht werden. Des Weiteren kommen jedes Jahr 3 bis 4 Millionen Neuinfizierte hinzu.^[10]

Das HCV gehört zu der Familie der *Flaviviridae* und ist ein Einzelstrang-RNA-Virus. Im ersten Replikationsschritt des Virus erfolgt die Anlagerung an die Oberfläche der menschlichen Zelle. Nach Zelleintritt kommt es zur Freisetzung des Nucleokapsids und des positiven einzelsträngigen RNA-Einzelstranges in die Wirtszelle. Es folgt die Translation der RNA und Prozessierung der Virusproteine. Die anschließende Replikation des viralen Genoms erfolgt unter anderem durch die virale RNA-abhängige RNA Polymerase NS5B. Zuletzt kommt es zur Verpackung und schließlich zu dem Austritt des infektiösen Virus aus der Zelle.^[11-13]

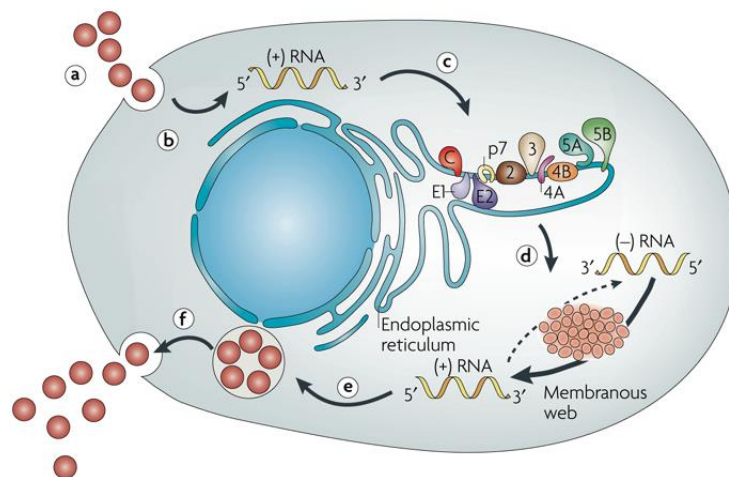


Abb. 2: Replikationszyklus des HC Virus^[14]

Im Gegensatz zu den Hepatitis A und B Viren ist für das HCV noch keine Impfung möglich. Die Standardtherapie besteht aus der Einnahme von pegyliertem Interferon α und dem Nucleosidanalogen Ribavirin 1.^[14]

Die Dauer der Therapie und der therapeutische Erfolg sind abhängig von dem jeweilig vorliegenden Genotyp. Es gibt 6 verschiedene Genotypen und weitere zahlreiche Subtypen des HC Erregers. Die geringste Aussicht auf Therapieerfolg ist bei infizierten Patienten mit dem Genotyp 1 gegeben, nur weniger als 50% können geheilt werden. Zwei neue Therapeutika sind die 2011 zugelassenen Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir.^[15] Diese werden in Kombination mit dem pegyliertem Interferon α und Ribavirin 1 vor allem bei Infizierten des Genotyps 1

eingesetzt.^[15,16] Des Weiteren werden eine Reihe an *nucleosidischen NS5B-Inhibitoren* und *nucleotidischen NS5B-Inhibitoren* sowie *nicht-nucleosidischen NS5B-Inhibitoren* entwickelt, die bereits vielversprechende Aktivität gegen das Hepatitis C Virus zeigen.^[17]

2 Kenntnisstand

2.1 Aktive Nucleosidanaloga

Nucleosidanaloga können als Inhibitoren verschiedenster viraler Enzyme dienen. Die bioaktiven Formen sind allerdings nicht diese selbst, sondern die 5'-Triphosphate, welche nach Metabolisierung im menschlichen Körper in Anwesenheit verschiedenster humaner und viraler Enzyme entstehen. Erst sie sind die Bausteine für die DNA- oder RNA-Synthese und werden unter Abspaltung von Pyrophosphat in den entstehenden nucleosidischen Strang eingefügt.

Die Wirkung des Nucleosidanalogs Ribavirin **1** gegen das Hepatitis C Virus beruht auf verschiedenen Wirkmechanismen: Ribavirin wird intrazellulär zunächst zum *Monophosphat* (MP), zum *Diphosphat* (DP) und schließlich zum *Ribavirintriphosphat* (RTP) phosphoryliert. Das RTP wird von der RNA Polymerase NS5B in den wachsenden RNA-Strang eingebaut und führt zu einer frühzeitigen Terminierung dieses viralen RNA-Stranges. Allerdings ist die direkte Inhibierung der NS5B durch das RTP nur teilweise für die Wirkung des Ribavirins verantwortlich. Gleichzeitig ist das RMP ein kompetitiver Inhibitor der Inosinmonophosphatdehydrogenase, wodurch die Menge an Guanosintriphosphat für die virale RNA-Synthese erheblich gesenkt

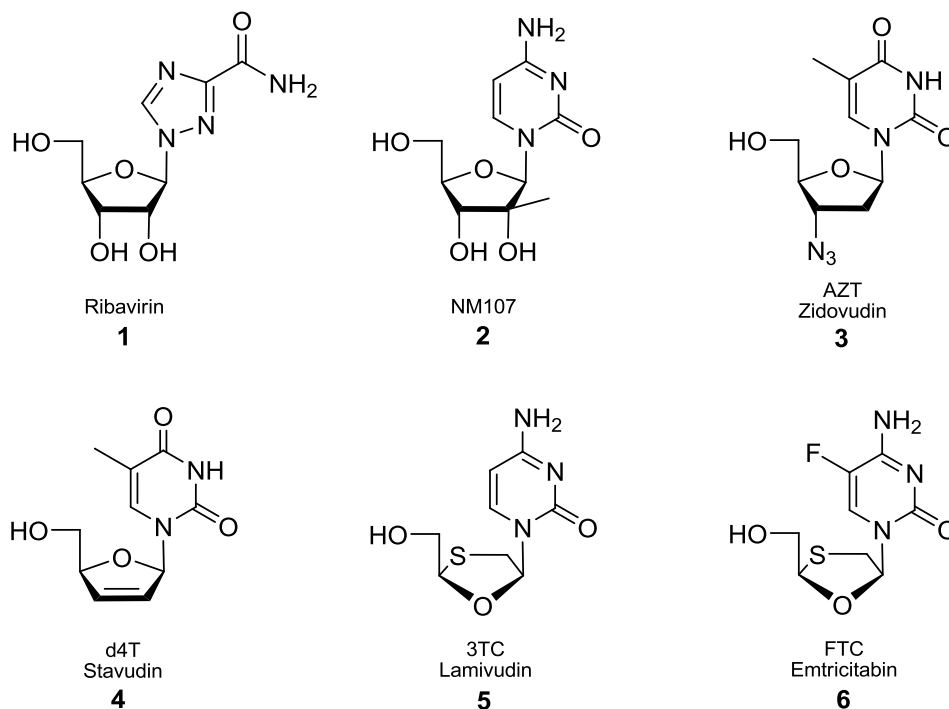


Abb. 3: Aktive Nucleosidanaloga

wird. Zusätzlich wirkt das Ribavirin als Virus-Mutagen und führt zu einer erhöhten Mutationsrate bei der Replikation des Virus, wodurch hauptsächlich defekte Viruspartikel entstehen.^[12]

Auch das 2'-Methylcytidinanalogen NM107 **2** und viele seiner 2'-Methylriboderivate zeigen vielversprechende Wirkung gegen HCV. In Zellassays inhibieren sie die RNA Polymerase sowie die HCV RNA-Replikation.^[17] Die 2'-Methylnucleoside besitzen eine 3'-Hydroxygruppe und agieren somit nicht als klassische Kettenterminatoren. Vielmehr handelt es sich bei der Inhibition der RNA-Replikation um einen *non-obligated chain termination* Mechanismus. Dies bedeutet, dass die Kettentermination während der RNA-Synthese durch sterische Hinderungen mit der 2'-Methylgruppe während des folgenden Elongationsschrittes zustande kommen.^[18]

Die Thymidinderivate AZT **3** (Zidovudin, Retrovir[®])^[19] und d4T **4** (Stavudin, Zerit[®])^[20], aber auch die Cytidinderivate 3TC **5** (Lamivudin, Epivir[®])^[21] und FTC **6** (Emtricitabin, Emtriva[®])^[22] werden klinisch gegen das HI Virus eingesetzt.^[9] Die Wirkungsweise dieser Nucleoside beruht auf der kompetitiven Hemmung der RT des HI Virus. Allen in Abbildung 3 gezeigten anti-HIV Analoga fehlt die 3'-Hydroxygruppe. Die Substrate der RT sind die entsprechenden 5'-Triphosphate und der Einbau dieser Analoga durch die RT führt, wie in Abbildung 4 dargestellt, zu einer Termination der viralen

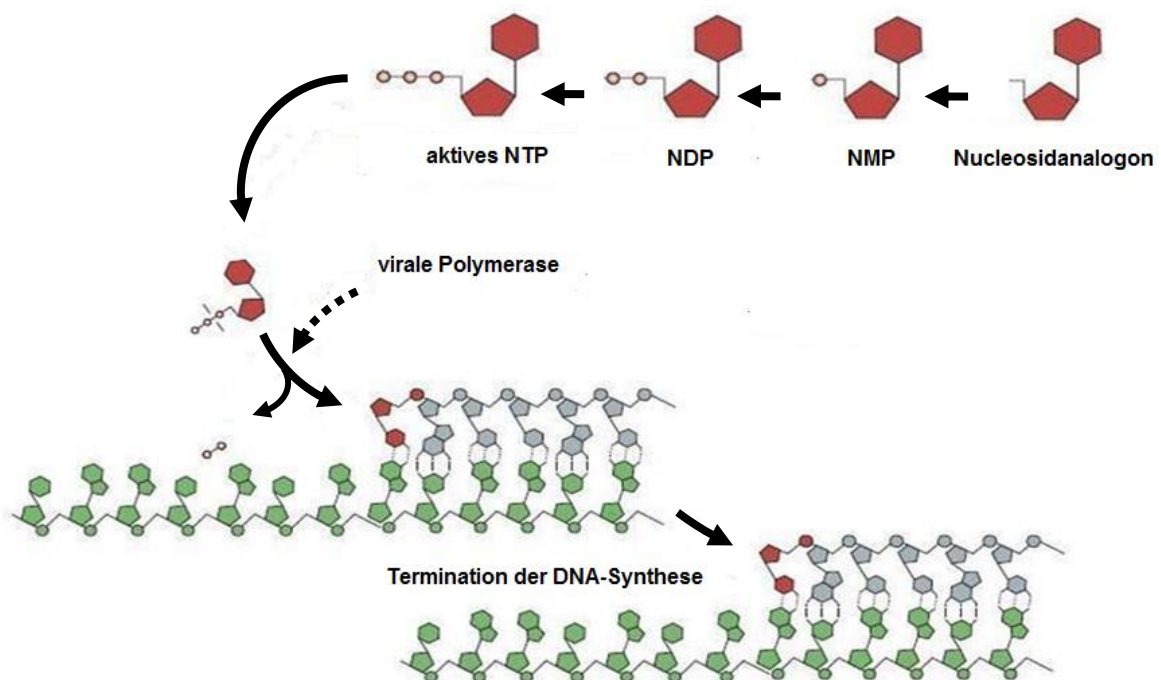


Abb. 4: Termination der viralen DNA-Synthese^[1]

DNA-Synthese.^[23] Der vorliegende Mechanismus wird als *immediate chain termination* bezeichnet.^[24,25] Die RT besitzt im Gegensatz zu der menschlichen DNA-Polymerase keine Exonucleasen-Aktivität und kann somit den Einbau der modifizierten Nucleotide nicht rückgängig machen.^[26] Auf diese Weise kann die Replikation des Virus entscheidend gehemmt werden.^[27]

2.2 Resistenzbildung

Die am häufigsten auftretenden Probleme der antiviralen Wirkstoffe sind ein oftmals schlechter Metabolismus zum aktiven Nucleosidtriphosphat durch schlechte Substrateigenschaften für die entsprechenden Enzyme und ein zusätzlicher kataboler Abbau im menschlichen Körper, so dass die aktiven Substanzen nicht in ausreichender Menge in den Zellen vorhanden sind. Zusätzlich treten durch die Einnahme häufig Nebenwirkungen auf oder es entstehen Intoleranzen und Toxizitäten durch die Langzeiteinnahme. Des Weiteren wurden seit den ersten Einnahmen antiviraler Wirkstoffe auch die ersten viralen Resistenzen beobachtet. Ursachen für die schnelle Resistenzbildung der Viren sind die hohen Fehlerraten der viralen Polymerasen und das Fehlen ihrer *proofreading* Funktion.^[26]

Das HCV hat eine Lebensdauer von nur 2-5 Stunden, produziert aber 10^{10} - 10^{12} neue Viruspartikel pro Tag in infizierten Patienten. Die RNA Polymerase NS5B arbeitet nur sehr ungenau und auch ihr fehlt die Exonucleasen-Aktivität. Ihre Fehlerrate ist somit mit 10^{-3} - 10^{-4} hoch. Aufgrund dieser Gegebenheiten liegen in einem infizierten Patienten meist verschiedene aber nahezu identische Genome vor, welche als Quasispezies bezeichnet werden.^[28,29]

Die Replikationsrate des HI Virus ist mit der Bildung von 10^{10} Viruspartikel pro Tag ebenfalls sehr hoch.^[30] Die Fehlerrate der RT liegt bei ungefähr 5×10^{-5} , welches etwa einer Mutation pro Replikationszyklus entspricht.^[31,32]

Generell sind zwei NRTI Resistenz-Mechanismen für das HI Virus bekannt. Bei dem ersten handelt es sich um die Diskriminierung oder *exclusion*.^[33,34] Bei diesem besitzt die mutierte virale RT die Fähigkeit zwischen NRTI-TP und natürlichen NTP zu unterscheiden und den Einbau des NRTI-TPs zu vermeiden. Die hauptsächlichsten Mutationen sind M184V/I, welche zum Beispiel nach Virusselektion mit 3TC und FTC identifiziert wurde, sowie K65R, L74V und Q151M.^[35] Bei dem zweiten Resistenz-Mechanismus, *excision*, wird das 3'-terminale NRTI selektiv von der HIV-1 RT aus

dem viralen DNA-Strang in der Anwesenheit von Pyrophosphat und ATP ausgeschnitten.^[36-38] Diese Mutationen treten häufig bei Thymidinanaloga wie AZT und d4T auf und werden *Thymidinanaloga-Mutationen* (TAMs) genannt. Beispiele hierfür sind die Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y und K219Q/E.^[39]

TAMs übertragen die Resistenzen auf alle NRTIs mit der Ausnahme von 3TC und FTC.^[40] Häufig reicht schon eine einzelne Punktmutation aus um einen Wirkstoff gegen den mutierten Virus inaktiv werden zu lassen. Eine Behandlung über einen langen Zeitraum oder mit häufig wechselnden Medikamenten führt deshalb sehr häufig zu *Multidrug-Resistenten* (MDR) HIV-1 Stämmen.^[39,41] Deshalb ist auch in Zukunft die Entwicklung neuer, effizienterer Wirkstoffe gegen antivirale Infektionskrankheiten unbedingt nötig.

2.3 Carbocyclische Nucleoside

In carbocyclischen Nucleosidanaloga ist das Ringsauerstoffatom des Glycons durch eine Methylengruppe ersetzt. Deshalb unterscheiden sich die carbocyclischen Verbindungen stark in ihrer Struktur und Reaktivität von den natürlichen Nucleosiden und glycosidischen Nucleosidanaloga. Ein bedeutender Vorteil ist eine erhöhte Stabilität, da durch die fehlende glycosidische Bindung die chemische Hydrolyse und der enzymatische Abbau verhindert werden.^[42-45] Bei natürlichen Nucleosiden und anderen Nucleosidanaloga spalten zum Beispiel Phosphorylasen unter physiologischen Bedingungen die *N*-glycosidischen Bindungen der Nucleoside zwischen Nucleobase und Glycon. Dieser Abbau kann die Wirksamkeit der verabreichten Medikamente entscheidend verringern.

Zusätzlich zeigen viele carbocyclische Nucleoside häufig keine oder nur geringere Toxizität als andere Nucleosidanaloga.^[46,47] Außerdem besitzen viele carbocyclische Nucleoside eine höhere Flexibilität als die entsprechenden Furanosederivate. Dies ist auf den Cyclopentanring der carbocyclischen Vertreter zurückzuführen und kann zu guten Substrateigenschaften gegenüber den humanen und den viralen Enzymen führen.

Natürliche Nucleoside und Nucleotide liegen in Lösung in einem Gleichgewicht zwischen zwei Twist-Konformationen, der *northern*- und der *southern*-Konformation vor (Abbildung 5). Die Energiedifferenz zwischen beiden ist nur sehr gering. In der *northern*-Konformation befindet sich das C-3'-Kohlenstoffatom in einer *endo*-Position,

betrachtet zu einer Ebene, die sich aus dem C-4', dem Ringsauerstoffatom und C-1' bildet. Das C-2'-Atom liegt unterhalb dieser Ebene in einer *exo*-Position. In der *southern*-Konformation sind die Kohlenstoffatome C-3' und C-2' genau gegenteilig angeordnet. Das bevorzugte Vorliegen dieser beiden Konformationen lässt sich durch Wechselwirkungen zwischen dem anomeren Effekt und einer *gauche*-Wechselwirkung des Ringsauerstoffatoms und der 3'-Hydroxygruppe erklären. Im festen Zustand liegt jedoch nur eine dieser beiden Konformationen vor.^[48,49]

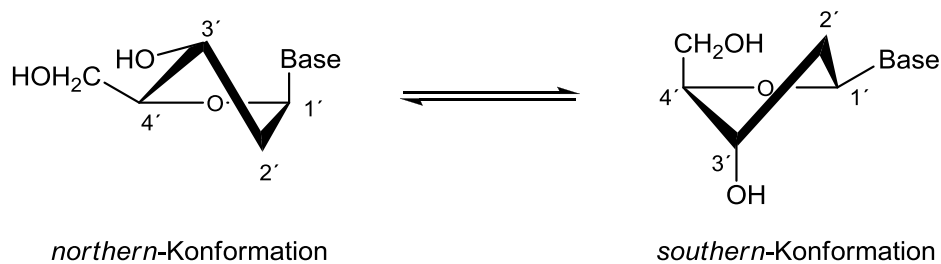


Abb. 5: Gleichgewicht der beiden Twist-Konformationen^[49]

Die beiden Konformationen spielen eine entscheidende Rolle bei der Koordination von Nucleosiden an Enzyme, da nur ein Konformer im jeweiligen aktiven Zentrum des Enzyms gebunden und somit umgesetzt werden kann.^[49]

Unsubstituierte Cyclopentane liegen bevorzugt in der *envelope*-Konformation vor. In dieser ragt immer eines der fünf Kohlenstoffatome aus der Ringebene heraus. Da die Konformation des Cyclopentans nicht fixiert ist, kann sich jedes der Kohlenstoffatome oberhalb der Ebene befinden, so dass die Struktur fluktuiert. Diese Schwingungsbewegung wird als Pseudorotation bezeichnet. Der entsprechende Pseudorotationszyklus ist in Abbildung 6 dargestellt.^[50]

In substituierten Cyclopentanderivaten, also auch in carbocyclischen Nucleosiden, ist eine solche Pseudorotation nicht möglich. Hier wird die Konformation stark durch die Wechselwirkungen der gebundenen Substituenten bestimmt. Durch diesen konformativen Unterschied weisen carbocyclische Nucleoside im Vergleich zu glycosidischen häufig ein abweichendes biologisches Verhalten auf. So zeigen viele carbocyclische Verbindungen oftmals ein hohes antivirales Potential.^[51]

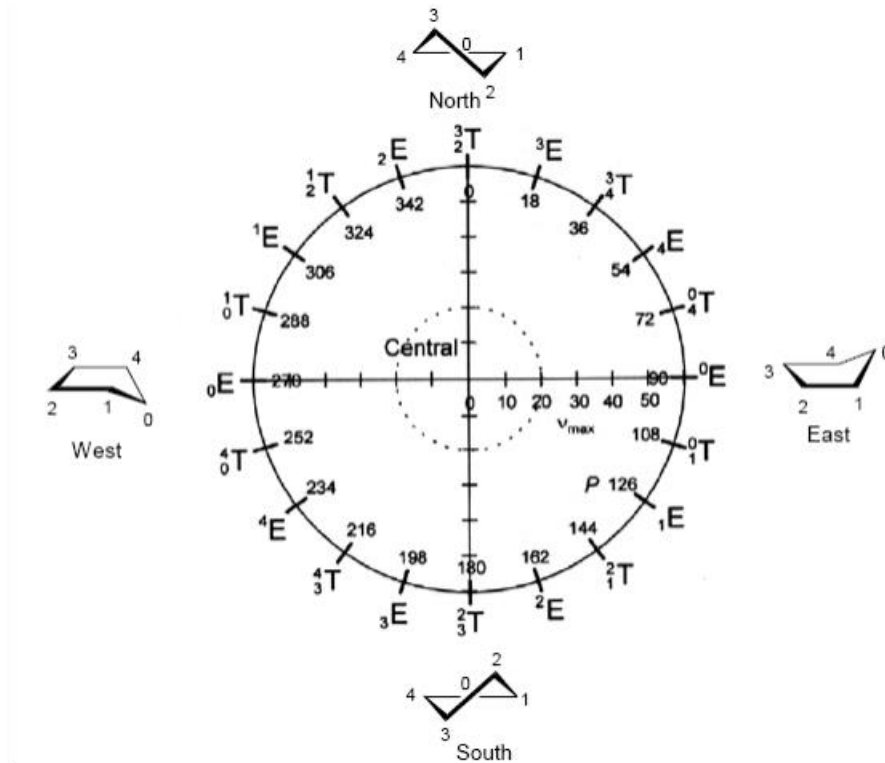


Abb. 6: Pseudorotationszyklus von Cyclopentan^[50]

Die Nomenklatur der carbocyclische Nucleoside erfolgt nach einem System von *Griengl et al.*^[52] Der Name und die Nummerierung des natürlichen Nucleosids werden beibehalten und das zusätzliche Kohlenstoffatom erhält, wie in Abbildung 7 gezeigt, die Bezeichnung C-6'. Zusätzlich wird der Austausch des glycosidischen Sauerstoffatoms der Ribose gegen die Methylengruppe durch das Präfix *carba* ausgedrückt.

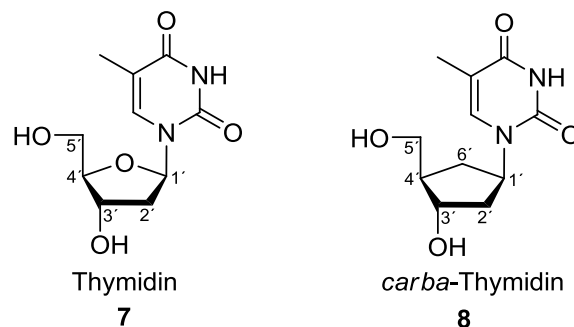


Abb. 7: Nomenklatur der carbocyclischen Nucleoside

2.4 Bioaktive carbocyclische Nucleoside

In den letzten Jahren war es möglich eine Reihe carbocyclischer Nucleoside mit interessanten biologischen Aktivitäten zu isolieren und zu synthetisieren. In Abbildung 8 sind einige Beispiele aktiver carbocyclischer Analoga gezeigt.

Bei dem carbocyclischen Neplanocin A **9** (NPA) handelt es sich um ein Analogon des Adenosins. Dieses konnte im Jahr 1981 aus dem Bakterium *Ampullariella regularis* isoliert und schließlich charakterisiert werden.^[53,54] Neplanocin A **9** zeigt antivirale Aktivität gegenüber einer großen Bandbreite von Viren und weist zudem anti-Tumoraktivität auf.^[55] Die antivirale Wirkung ist zu einem Teil auf die Inhibition der S-Adenosylhomocysteinase zurückzuführen.^[56] Eine therapeutische Anwendung des Neplanocin A **9** ist jedoch aufgrund seiner hohen Toxizität nicht möglich. Trotzdem diente es früh als eine Leitstruktur für die Entwicklung carbocyclischer Nucleoside.^[55]

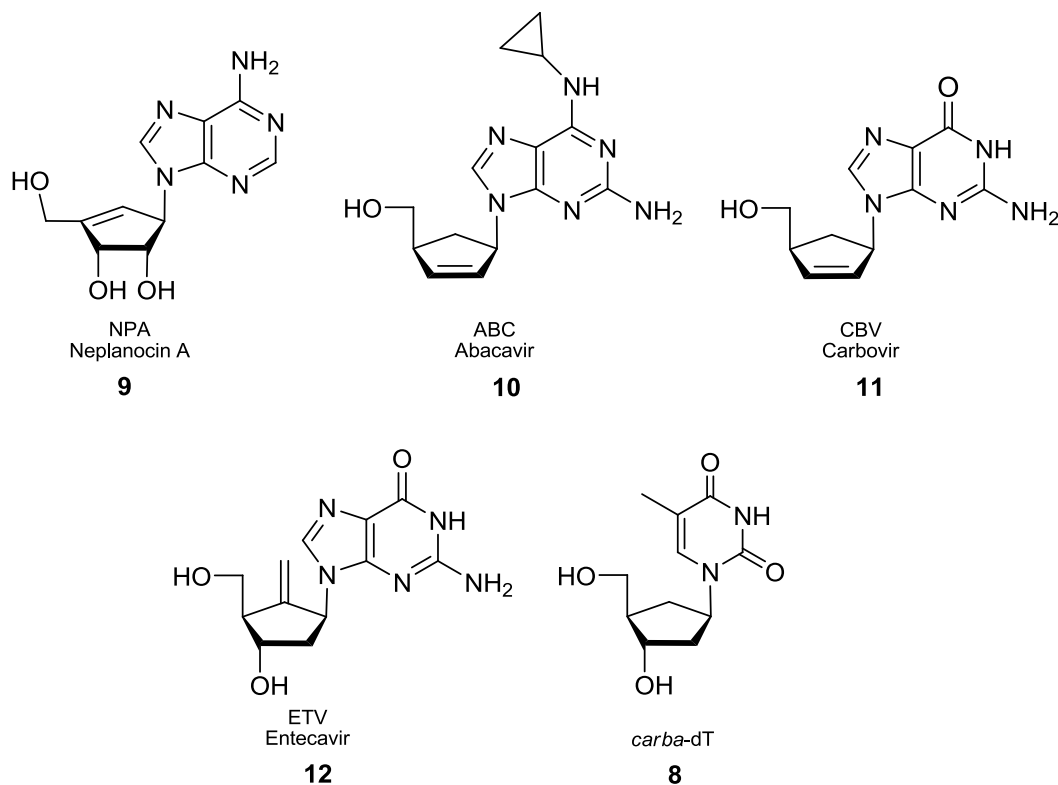


Abb. 8: Bioaktive carbocyclische Nucleosidanaloga

Abacavir **10** (ABC, Ziagen[®]) wurde im Jahr 1999 von der FDA als Wirkstoff gegen das HI Virus zugelassen. Seine Wirksamkeit beruht auf der Inhibierung der RT. Es wird intrazellulär zum Abacavirmonophosphat phosphoryliert und anschließend enzymatisch desaminiert. Hierdurch entsteht Carbovirmonophosphat, welches zum

bioaktiven Carbovirtriphosphat metabolisiert wird. Der direkte Einsatz von Carbovir **11** (CBV) ist trotz seiner hohen Aktivität gegen HIV nicht möglich, da es eine zu geringe Bioverfügbarkeit und zudem toxische Eigenschaften bei *in vivo* Tests zeigt.^[57, 58] Abacavir **10** wird bevorzugt in den Kombinationspräparaten Kivexa[®] (ABC, 3TC) und Trizivir[®] (AZT, ABC, 3TC) der Firma *GlaxoSmithKline* eingesetzt. Die antiretrovirale Therapie mit Abacavir führt allerdings auch zu der Beobachtung von Resistenzen. So treten häufig die Punktmutationen K65R, L74V, Y115F, M184V, die Kombination L74V und M184V sowie Kreuzresistenzen zu 3TC und ddl (Didanosin, Videx[®]) auf.^[40]

Das Guanosinanalogon Entecavir **12** (ETV, Baraclude[®]) wurde 2005 zur Behandlung von Hepatitis B zugelassen. Das Virusstatikum zeigt außerdem antivirale Aktivität gegen HIV, Influenza, das *Herpes Simplex Virus 1* (HSV-1) und das *Varizella Zoster Virus* (VZV).^[59]

Ein weiterer interessanter Wirkstoff ist das carbocyclische 2'-Desoxythymidin **8** (*carba*-dT). Dieses konnte 1976 erstmals racemisch von *Shealy et al.* synthetisiert werden.^[60] Später konnte gezeigt werden, dass das D-Analogon vielversprechende Aktivitäten gegen HIV-1, HSV-1 und das *Vaccinia Virus* (VV) besitzt, jedoch wurde es von *Beres et al.* fälschlicherweise auch als cytotoxisch beschrieben.^[61-63] Diese Toxizität ergab sich vermutlich aus den bei der Synthese verwendeten Chemikalien und stammte nicht von dem Nucleosid selbst. Seit 1990 wurden deshalb keine weiteren Anstrengungen unternommen D-*carba*-dT zu synthetisieren oder eingehender zu untersuchen. Erst 2006 stellt *O. R. Ludek* in weiteren antiviralen Tests zufällig fest, dass *carba*-dT zwar Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2 jedoch nicht die zuvor beschriebene Toxizität aufweist.^[64] In darauffolgenden Untersuchungen konnten ebenfalls noch moderate Aktivitäten gegen HCV und VZV festgestellt werden.^[65] Das Besondere an *carba*-dT **8** im Vergleich zu den klassischen HIV RT Inhibitoren ist, dass es eine 3'-Hydroxygruppe besitzt und somit die vorhandene anti-HIV Aktivität nicht durch eine sofortige Termination der viralen DNA-Synthese erklärt werden kann. Um weitere Untersuchungen durchführen zu können, wurden im Folgenden neben D-*carba*-dT auch das entsprechende 3-Methyl-*cycloSal*-Pronucleotid und das Triphosphat von *S. Jessel* und *S. Warnecke* synthetisiert.^[66,67] In einer Kooperation mit *S. Hughes* vom National Cancer Institute in Frederick, MD, USA sollte der Wirkmechanismus von D-*carba*-dT aufgeklärt werden. Es wurden

Primer-verlängerungsstudien mit dem *carba*-dTTP in Anwesenheit der RT an einem DNA- und einem RNA-Templat durchgeführt. Hierfür wurde ein 5'-markierter Primer mit dem DNA- bzw. RNA-Templat hybridisiert und das Inhibierungsvermögen von *carba*-dT bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen untersucht.^[36] In Abbildung 9 ist die Inhibitionsstudie an dem DNA-Templat dargestellt.

Bei allen Reaktionsversuchen wurden dATP, dCTP und dGTP sowie die über den Bahnen gezeigten ddTTP, dTTP oder *carba*-dTTP hinzugegeben. Die erste Bahn „No RT“ zeigt die Größe des Startprimers. Hier war keine RT anwesend, so dass

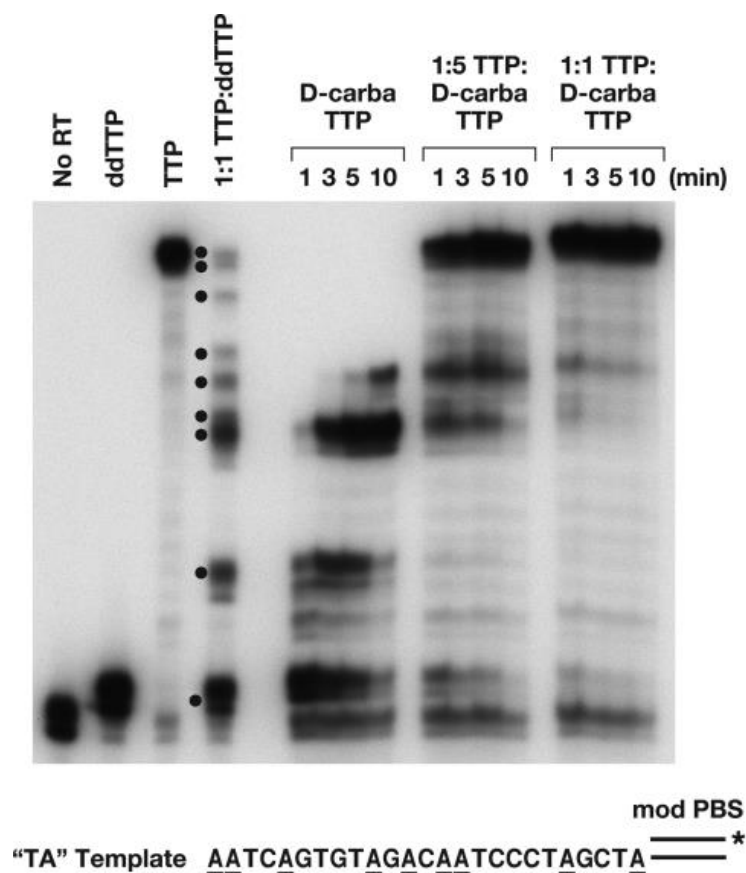


Abb. 9: Inhibitionsstudie von D-*carba*-dT an einem DNA-Templat^[36]

keine Transkription stattfinden konnte. Auf der zweiten Bahn „ddTTP“ ist der Primer nach der Addition eines einzelnen ddTTP, also N+1, zu erkennen. Da das ddTTP keine freie 3'-Hydroxygruppe besitzt, erfolgt ein sofortiger Kettenabbruch. Es folgt die Bahn „TTP“, auf der der vollständige DNA-Strang ohne jegliche Inhibierung erhalten wurde. Die vierte Bahn „1:1 TTP:ddTTP“ zeigt alle möglichen Positionen an denen ein dTTP oder ddTTP eingebaut werden kann und somit alle Stränge, die durch

einen sofortigen Kettenabbruch entstehen können. Wenn es sich nun bei *carba*-dT um einen normalen *immediate chain termination* Mechanismus handeln würde, müsste in der Versuchsbahn 5, bei der *carba*-dT anstelle des ddTTPs oder dTTPs zugegeben wurde, eine sofortige und vollständige Terminierung der Synthese erfolgen. Die Länge der Produkte wäre die gleiche wie in der Referenzbahn „ddTTP“. Überhaupt kein Einbau von *carba*-dT würde zu einem Produkt führen, welches ein Nucleosid kleiner als das „ddTTP“-Produkt wäre. An der Bahn 5 ist eindeutig zu erkennen, dass keines von beidem zutrifft. Stattdessen sieht es so aus als würde die DNA-Synthese kurz stoppen nachdem ein *carba*-dTTP von der RT eingebaut wurde und schließlich die Transkription wieder langsam einsetzen. Die Produkte haben die gleichen Längen wie in der Referenzbahn 4 und es wird kein vollständiger DNA-Strang gebildet. Daraus lässt sich schließen, dass es sich bei *carba*-dT um einen *kinetic* oder *delayed chain termination* Mechanismus handeln muss.

In den Versuchsbahnen 6 und 7 wurde als Konkurrenz zu *carba*-dT das normale Substrat TTP eingesetzt. An der Bildung des vollständigen Stranges ist zu erkennen, dass TTP das bessere Substrat für die RT ist, jedoch kommt es auch hier zu der Bildung von Abbruchsträngen.

In Abbildung 10 ist die Inhibitionsstudie an einem RNA-Templat dargestellt. Hier zeigt sich sogar noch deutlicher, dass es sich um einen kinetischen Kettenabbruch handeln muss. Die Bildung von Abbruchfragmenten ist bei dem RNA-Templat in den Bahnen 6 und 7 noch ausgeprägter als bei dem zuvor gezeigten DNA-Templat. Daraus lässt sich schließen, dass der größere inhibitorische Effekt von *carba*-dT bei der ersten DNA-Synthese des viralen DNA-Einzelstranges zum Tragen kommt.

Eine weitere wichtige Entdeckung bei den von *S. H. Hughes* durchgeführten Tests ist die, dass *D-carba*-dT **8** effektiv die Replikation viraler Vektoren inhibiert, bei denen eine NRTI-resistente HIV-1 RT verwendet wird. Diese Tatsache könnte *D-carba*-dT zu einer interessanten Leitstruktur für die Entwicklung von Wirkstoffen machen, die anti-HIV Aktivität auch gegen NRTI-resistente Viren aufweisen.^[36]

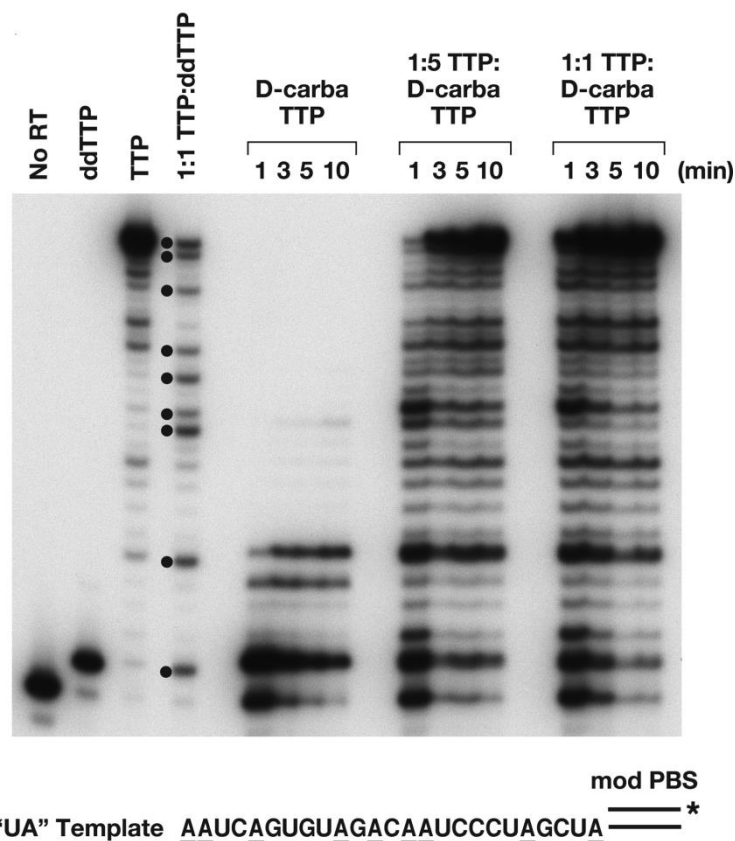


Abb. 10: Inhibitionsstudie von D-carba-dT an einem RNA-Templat^[36]

2.5 Synthesestrategien

Die größte Herausforderung bei der Entwicklung von carbocyclischen Wirkstoffen ist die aufwendige stereoselektive Synthese. Oftmals sind Synthesesequenzen mit einer Vielzahl von Schritten nötig, um die gewünschten Analoga zu erhalten. Die größte Schwierigkeit ist dabei die richtige Stereoinformation in das Nucleosid einzubringen. Meist müssen 3 oder 4 Stereozentren in einem Cyclopentanring aufgebaut werden. Grundsätzlich gibt es zwei unterschiedliche Synthesestrategien, die für die Herstellung von carbocyclischen Nucleosiden genutzt werden. Hierbei handelt es sich zum einen um die lineare und zum anderen um die konvergente Synthese.^[68]

Bei der linearen Synthesestrategie wird das Nucleosid durch Funktionalisierung eines Cyclopentanderivates mit anschließendem schrittweisem Aufbau der Nucleobase erhalten. Häufig handelt es sich, wie in Abbildung 11 dargestellt, bei dem Cyclopentanderivat um ein Amin. Der Vorteil der linearen Synthese ist, dass Nucleoside mit modifizierten Nucleobasen dargestellt werden können, die häufig über den konvergenten Weg nicht zugänglich sind. Außerdem bleibt die Bildung von

unerwünschten Nebenprodukten meist aus. Ein erheblicher Nachteil ist jedoch eine größere Zahl an Syntheseschritten.

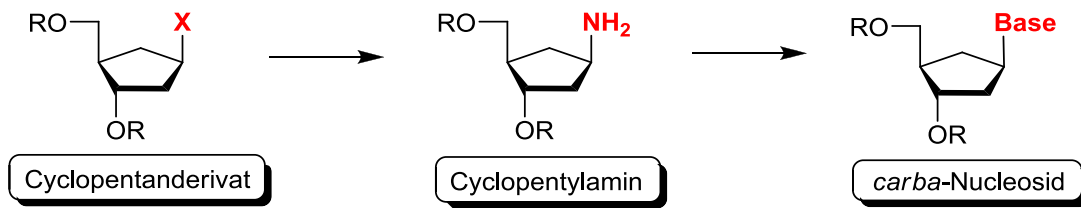


Abb. 11 Schematische Darstellung einer linearen Synthese carbocyclischer Nucleoside

Bei der konvergenten Synthesestrategie werden ein Cyclopentanderivat und die Nucleobase separat synthetisiert und anschließend miteinander gekuppelt. Das carbocyclische Nucleosid kann hierbei nach wenigen Syntheseschritten isoliert werden. Für die Kupplung gibt es viele literaturbekannte Methoden wie Übergangsmetall katalysierte Kreuzkupplungen, Epoxidöffnungen oder die Michael Addition.^[69-72] Die effizienteste Variante ist wohl die Kupplung unter *Mitsunobu*-Bedingungen.^[73] Der Kupplungsschritt ermöglicht leicht eine hohe Anzahl verschiedenster Nucleoside durch Variation des Heterozyklus oder des Cyclopentanderivates herzustellen.

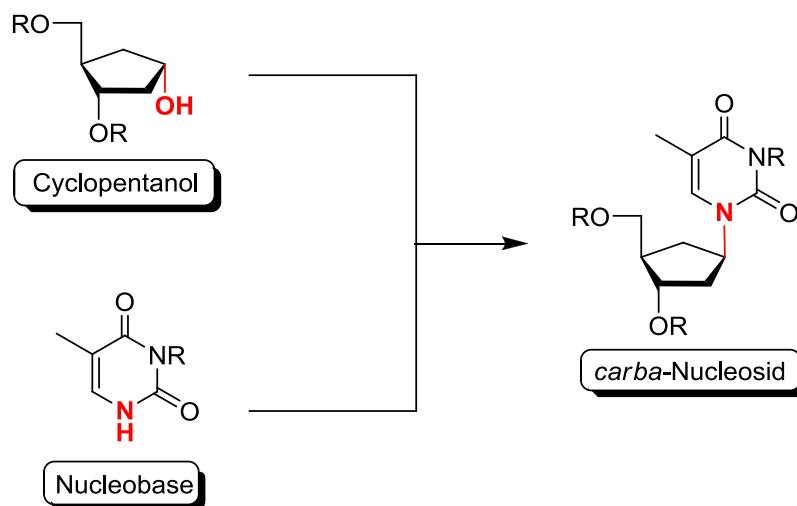


Abb. 12 Schematische Darstellung einer konvergenten Synthese carbocyclischer Nucleoside

Ein Nachteil der Kupplung unter *Mitsunobu*-Bedingungen ist die Bildung von isomeren Nebenprodukten aufgrund der ambidenten Nucleophilie der Nucleobasen.

So werden bei den Pyrimidinbasen neben den gewünschten *N1*-Produkten auch die entsprechenden *O*²-Nebenprodukte gebildet. Bei den Purinbasen bilden sich neben den gewünschten *N9*-Produkten die entsprechenden *N7*-Isomere. Die Produktverteilung ist hierbei abhängig von der Wahl des Alkohols, dem verwendeten Lösungsmittel, der Nucleobase und der Schutzgruppe an der Nucleobase.^[74-76]

2.6 Synthesebeispiele

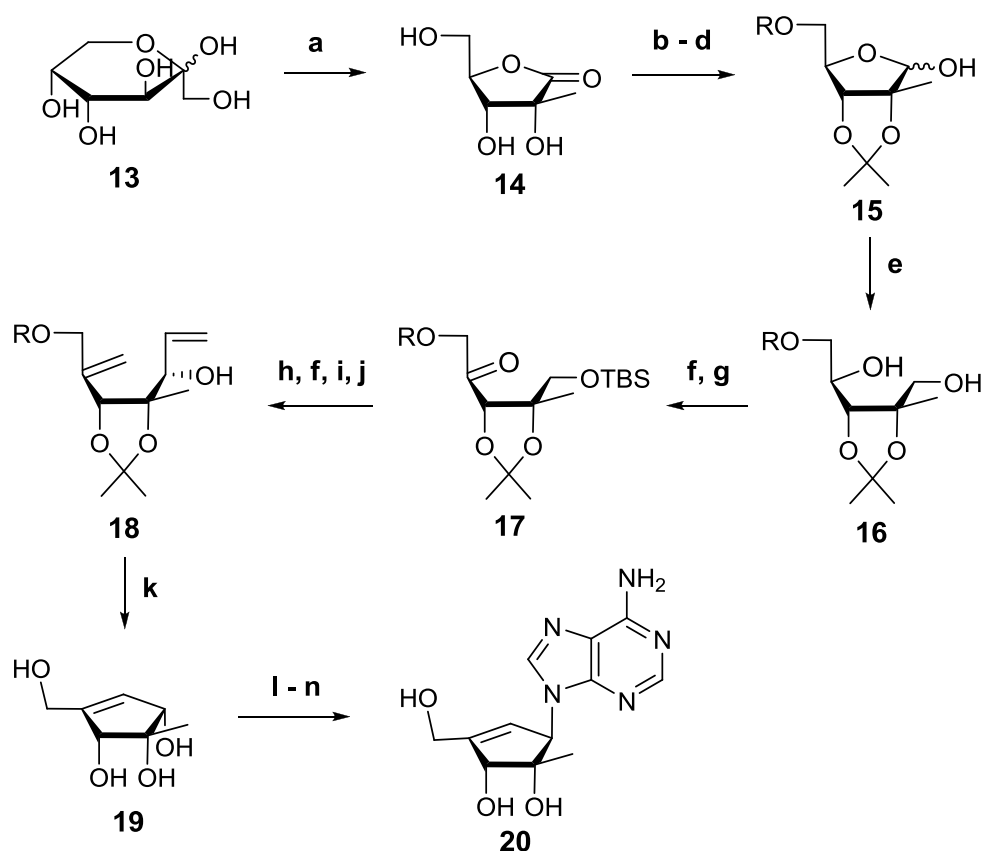
Die Synthese optisch reiner Verbindungen ist immer noch eine große Herausforderung. Trotzdem wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von stereoselektiven Synthesen publiziert, die den Zugang zu carbocyclischen Nucleosiden beschreiben. Dabei kann grundsätzlich zwischen drei verschiedenen Methoden unterschieden werden. Die erste nutzt den *Chiral Pool*, hier werden in der Natur vorhandene chirale Verbindungen wie Kohlenhydrate oder Aminosäuren als Ausgangsverbindungen verwendet. Die Stereoinformationen sind schon zu Beginn einer Synthese im Edukt vorhanden. In asymmetrischen Synthesen werden die optisch reinen Moleküle erst während einer Synthesesequenz generiert. Jedoch müssen die verwendeten Reagenzien meist aufwendig hergestellt werden. In den letzten Jahren hat eine dritte Methode stark an Bedeutung gewonnen, die chemoenzymatischen Reaktionen. Durch diese lassen sich viele Verbindungen mit wenig Aufwand und hoher Effizienz stereoselektiv darstellen.

2.6.1 *Chiral Pool* Synthese eines carbocyclischen Nucleosides

Die von *Lee et al.* entwickelte Synthese zum carbocyclischen 2'-"up"-Methylneplanocin A **20** ist ein Beispiel für die Nutzung des *Chiral Pools*.^[77] Hier wurde D-(-)-Fructose **13** als Ausgangsmaterial verwendet. Im ersten Schritt der Synthesesequenz wurde eine modifizierte Reaktion von *Whistler* und *BeMiller* verwendet, um aus **13** das entsprechende 2- β -C-Methylribonolacton **14** herzustellen.^[78]

Dadurch waren nach der ersten Reaktion gleich drei Stereoinformationen im Molekül enthalten. Da es sich bei dem Zielmolekül um eine carbocyclische Verbindung handelt, musste zunächst eine Ringöffnung erfolgen. Hierfür wurde das Lacton **14** blockiert und in zwei aufeinander folgenden Reaktionen zum Diol **16** reduziert. Die Bildung des Cyclopentenringes erfolgte durch Ringschlussmetathese mit einem Grubbs Katalysator der 2. Generation. Die Kupplung des Cyclopentenols und der

Nucleobase erfolgte unter Verwendung der *Mitsunobu*-Bedingungen, so dass nach Deblockierung das *carba*-2'-Methyl-,*up*“-neplanocin A **20** erhalten wurde.



a Ca(OH)₂, 50 °C, 6 d, 10-15% **b** CuSO₂, konz. H₂SO₄, Aceton, Rt, 3 h, 91% **c** TBDPSCI, Imidazol, CH₂Cl₂, Rt, 2 h, 98% **d** Dibal-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, 98% **e** NaBH₄, CH₃OH, Reflux, 30 min, 94% **f** TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, Rt, 3 h, 99% **g** (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, Et₃N, -78 °C - Rt, 97% **h** CH₃PPh₃Br, *t*BuOK, THF, Rt, 1.5 h, 92% **i** PPTS, *p*TsOH, EtOH, Rt, 7 h, 45% **j** H₂C=CHMgBr, THF, -78 °C, 1 h, 64% **k** 2. Generation Grubbs Kat., CH₂Cl₂, Rt, 7 h, 86% **l** 6-Chlorpurin, PPh₃, DIAD, THF, Rt, 1 h, 42% **m** NaOH, CH₃OH, 80 °C, 7 h 84% **n** 4 M HCl, CH₃OH, Rt, 6 h, 86%

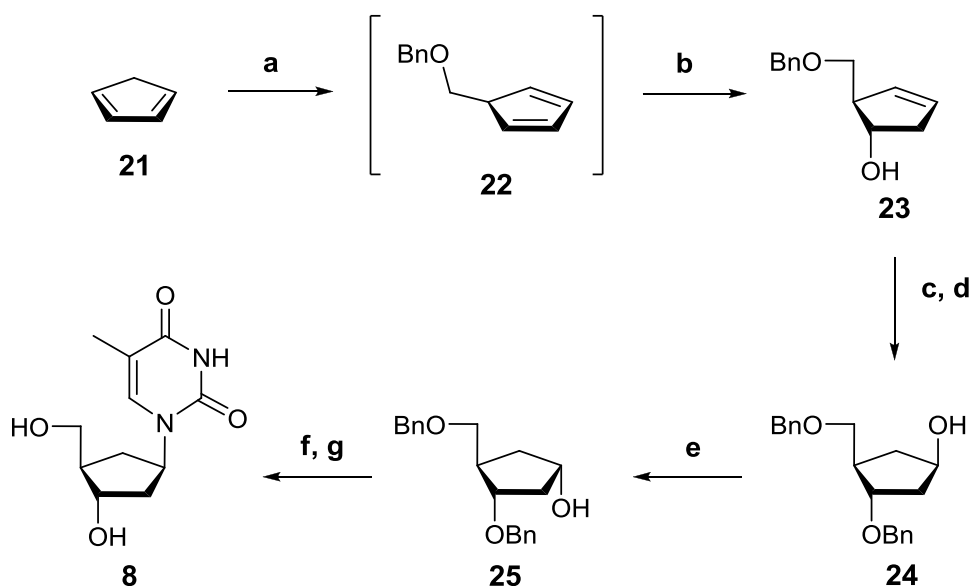
Abb. 13: Chiral Pool Synthese von *carba*-2'-Methyl-,*up*“-neplanocin A **20**

2.6.2 Asymmetrische Synthese von D-*carba*-dT

Biggadike et al. berichteten im Jahr 1988 über eine asymmetrische Synthese von (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **23**.^[79] In dieser wurde Cyclopentadien **21** zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert und mit *Benzyloxymethylchlorid* (BOMCl) alkyliert. Im nächsten Schritt wurde das symmetrische Dien **22** unter Verwendung von (-)-*Diisopinocampheylboran* ((-)-(ipc)₂-BH) selektiv zu **23** hydroboriert. Durch diese Reaktion wurden zwei neue Stereozentren im Molekül geschaffen, jedoch war die Gesamtausbeute mit 35% nicht besonders hoch.

Später nutzte *O. R. Ludek* die Synthese von **23** für die konvergente Darstellung von D-*carba*-dT **8**. Er erhielt für **23** eine Ausbeute von 40% mit einem Enantiomerenüberschuss von >97%.^[80] In einer Synthese von Entecavir **12** nach *Bristol-Myers Squibb* konnte die Ausbeute des Alkohols **23** auf 75% gesteigert werden.^[59]

Für die Synthese des D-*carba*-dT wurde, wie in Abbildung 14 gezeigt, die freie Hydroxyfunktion im (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **23** blockiert und das Produkt mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) selektiv hydroboriert. Es erfolgte eine Inversion der zuvor erzeugten Hydroxyfunktion und die Kupplung unter *Mitsunobu*-Bedingungen. Zuletzt wurde das Nucleosid vollständig deblockiert, so dass D-*carba*-dT **8** nach 6 Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 18% ausgehend von Cyclopentadien **21** erhalten werden konnte.



a NaH, THF, 0 °C, 1 h, BOMCl, THF, -60 °C, 2 h **b** 1) (-)-(ipc)₂BH, THF, 0 °C, 16 h 2) NaOH, H₂O₂, 0 °C, Rt, 5 h, 75% **c** NaH, BnBr, TBAI, THF, Rt, 16 h, 92% **d** 1) 9-BBN, THF, 0 °C, 16 h 2) NaOH, H₂O₂, 0 °C, Rt, 16 h, 79% **e** 1) PPh₃, DIAD, Benzoessäure, Et₂O, 0 °C, 16 h 2) NaOH, CH₃OH, Rt, 16 h, 91% **f** 1) PPh₃, DIAD, N³B^Z-Thymin, CH₃CN, -40 °C, 2 h, Rt, 16 h 2) NaOH, CH₃OH, Rt, 16 h, 79% **g** Pd/C, H₂, EtOH, Rt, 16 h, 90%

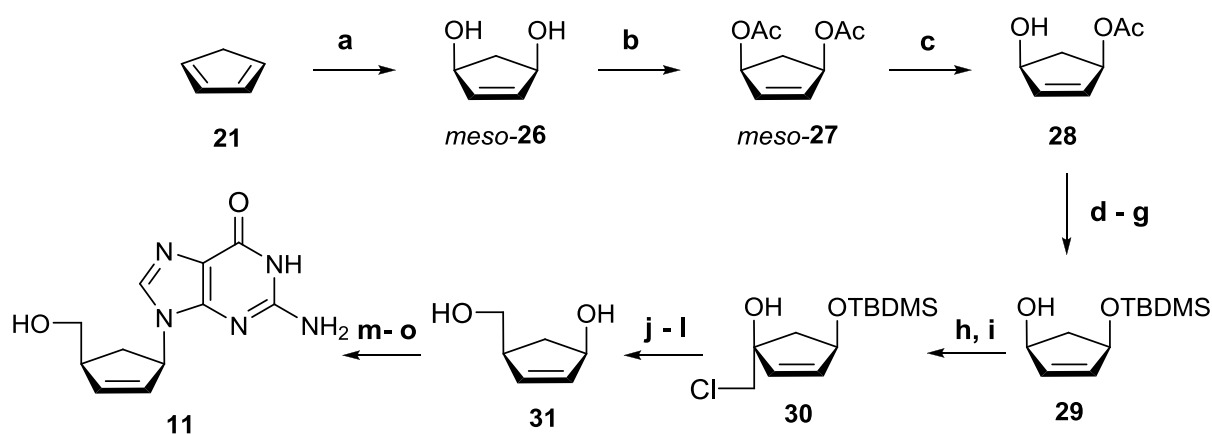
Abb. 14: Synthese von D-*carba*-dT **8**

2.6.3 Chemoenzymatische Synthesen von carbocyclischen Vorläufern

Das Diol *meso*-**26** und das Diacetat *meso*-**27** sind zwei in der Literatur häufig verwendete Moleküle für chemoenzymatischen Synthesen.^[81] In der Anwesenheit verschiedenster Enzyme lässt sich *meso*-**27** in wässrigen Pufferlösungen selektiv

hydrolysieren, wohingegen sich das Diol *meso*-**26** in organischen Lösungsmitteln selektiv acetylieren lässt.^[82,83]

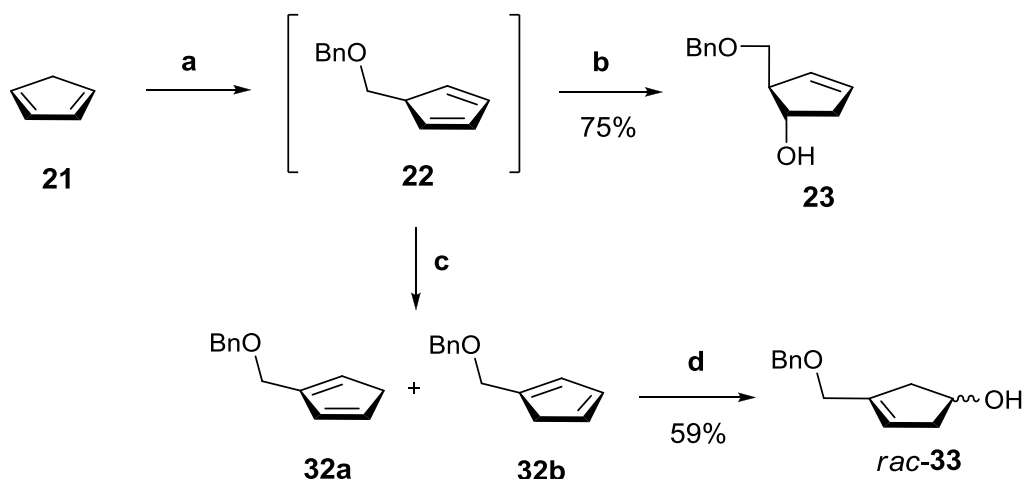
Die in Abbildung 15 gezeigte Synthese von Carbovir **11** nach *Nokami et al.* nutzte ebenfalls die selektive Hydrolyse des *meso*-Diacetats **27**.^[84] Die Ausgangsverbindung war Cyclopentadien **21**, welches erst in das Diol und dann in das Diacetat überführt wurde.^[85,86] Anschließend erfolgte die selektive Hydrolyse in Anwesenheit des Enzyms *Porcine Pancreatic Lipase (PPL)* in Phosphatpuffer.^[87] Das Acetat **28** konnte mit einer Ausbeute von 87% und 92%*ee* isoliert werden. Ausgehend von diesem konnte Carbovir in einer konvergenten Synthesesequenz unter Verwendung einer Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion hergestellt werden.



a O₂, hν **b** Ac₂O **c** PPL, Phosphatpuffer pH 7, Aceton, Rt, 3-5 d, 60% **d** DHP, *p*TsOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min, 91% **e** KOH, CH₃OH, 5 min, Rt, 94% **f** TBDMSCl, Imidazol, DMF, 15 min, Rt, 94% **g** Me₂AlCl, CH₂Cl₂, -60 °C - Rt, 2 h, 74% **h** PCC, CH₂Cl₂, 2 h, Rt, 87% **i** ClCH₂I, *n*BuLi, THF, -78 °C, 15 min, 87% **j** CH₃OK, THF, -78 °C, 30 min **k** Diba-H, *n*Hexan, -78 °C, 15 min, 77% **l** Bu₄NF, THF, 2 h, Rt, 96% **m** CH₃OCOCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 0 °C - Rt, 10 min, 91% **n** 2-Amino-6-chlorpurin, Pd(PPh₃)₄, DMF, Rt, 2 h, 62% **o** NaOH, Reflux, 83%

Abb. 15: Chemoenzymatische Synthese von Carbovir **11**

Eine weitere chemoenzymatische Synthese ist aus der in Kapitel 2.5.2 beschriebenen asymmetrischen Synthese von (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols **23** hervorgegangen. *O. R. Ludek* stellte während der Synthese des symmetrischen Diens **22** fest, dass dieses bei Reaktionstemperaturen über 0 °C zu den in Abbildung 16 gezeigten thermodynamischen Dienen **32a** und **32b** isomerisiert.^[88] Diese Beobachtung konnte für die Synthese des racemischen Cyclopent-3-enols **33** durch Hydroborierung der unsymmetrischen Diene in einer Ausbeute von 59% genutzt werden.^[89]

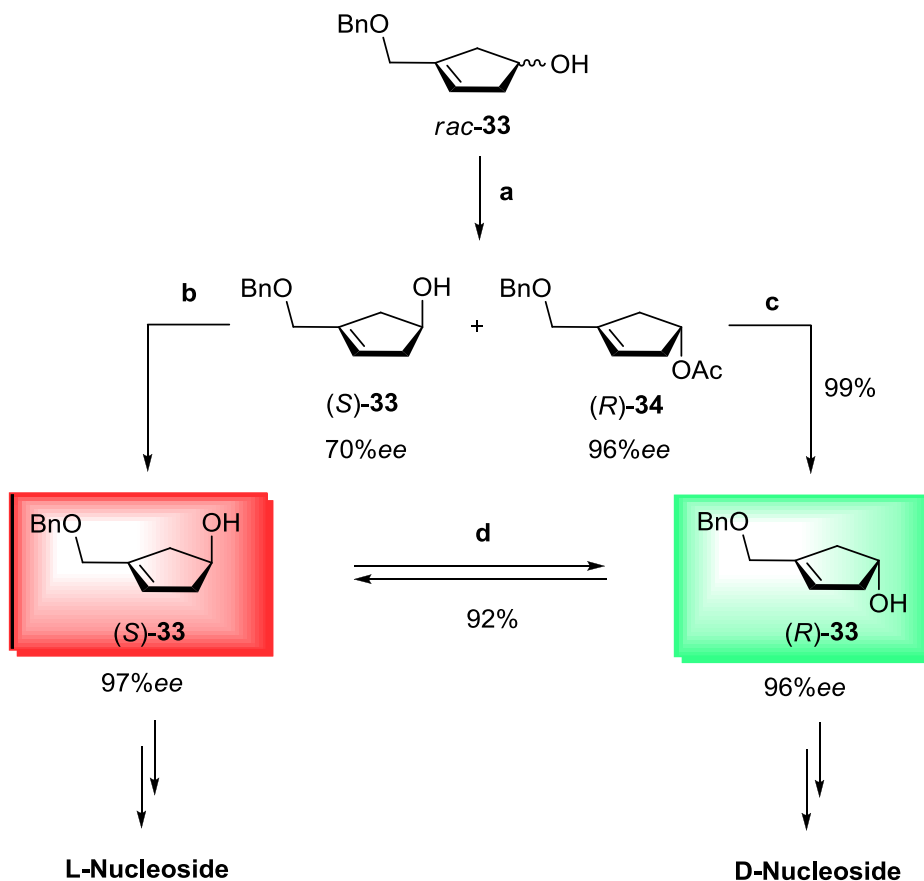


a NaH, THF, 0 °C, 1 h, BOMCl, THF, -40 °C, 2 h, Rt, 16 h b 1) (-)-(ipc)₂-BH, THF, 0 °C, Rt, 16 h
2) NaOH, H₂O₂, 0 °C, Rt, 16 h c 0 °C auf Rt, 18 h d 1) BH₃·THF, THF, 0 °C, Rt, 18 h 2) NaOH,
H₂O₂, 0 °C, Rt, 16 h

Abb. 16: Synthese des racemischen Cyclopentenols **33**

Im Folgenden entwickelte *B. Reichardt* eine kinetische Racematspaltung ausgehend von dem Alkohol *rac-33*. Hierzu verwendete er, wie in Abbildung 17 dargestellt, das Enzymgemisch Pankreatin sowie Vinylacetat und Triethylamin in Aceton. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte das (*R*)-acetylierte Enantiomer mit 96%*ee* und der (*S*)-Alkohol mit 70%*ee* isoliert werden. Der E-Wert der Reaktion betrug 103. Nach der säulenchromatographischen Trennung der beiden Produkte, wurde das Acetat (*R*)-**34** deacetyliert und der Alkohol (*S*)-**33** zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses in einer zweiten kinetischen Racematspaltung eingesetzt. Durch die Inversion der Hydroxyxgruppe in einer *Mitsunobu*-Reaktion war es möglich, die beiden Enantiomere ineinander zu überführen, so dass das gewünschte Enantiomer **33** mit einer Gesamtausbeute von bis zu 80% isoliert werden konnte. Somit ist erstmals ausgehend von einem Vorläufermolekül mit nur einem Stereozentrum die Synthese von carbocyclischen D- und L-Nucleosiden möglich.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Moleküle erfolgte durch die Kondensation der Enantiomere des Cyclopentenols **33** mit 6-Chlorpurin. Die entsprechenden Nucleosidanaloga konnten in Form von Kristallen erhalten werden, so dass Röntgenkristallstrukturanalysen durchgeführt werden konnten. Von diesen ließen sich die absoluten Konfigurationen bestimmen und ermöglichten damit den Rückschluss auf die Konfigurationen der Stereozentren in den Enantiomeren des Cyclopentenols **33**.^[65]



a Pankreatin, Et₃N, Vinylacetat, Aceton Rt, 24 h, 40% Umsatz **b** Pankreatin, Et₃N, Vinylacetat, Et₂O, Rt, 5 h, **c** NaOH, CH₃OH, Rt, 6 h **d** 1) PPh₃, DIAD, Benzoesäure, Et₂O, 0 °C, Rt, 16h 2) NaOH, CH₃OH, Rt, 16 h

Abb. 17: Chemoenzymatische Methode zur stereoselektiven Darstellung des Cyclopentenols **33**

3 Aufgabenstellung

Die von *B. Reichardt* etablierte kinetische Racematspaltung des racemischen 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols *rac-33* bietet erstmals einen universellen Zugang für die Darstellung der carbocyclischen D- sowie L-Nucleosidanaloga ausgehend von einem gemeinsamen Vorläufermolekül.

Daher war die Zielsetzung dieser Arbeit zunächst die Optimierung der in Abbildung 17 (S. 22) dargestellten kinetischen Racematspaltung hinsichtlich der Enantiomerenüberschüsse der Produkte, Reaktionszeiten und die Ausarbeitung einer verbesserten Reaktionsverfolgung. Dies sollte durch Variation der eingesetzten Enzyme, Lösungsmittel, Acyldonoren, Temperaturen sowie der Etablierung einer neuen Messmethode zur Reaktionsverfolgung erfolgen. Des Weiteren sollte versucht werden, eine dynamische kinetische Racematspaltung mit *rac-33* durchzuführen.

Das optimierte Verfahren sollte dann für die Herstellung von D-*carba*-dT **8** und dem entsprechenden 3-Methyl-*cycloSal*-Nucleotid **35** jeweils im Grammmaßstab genutzt werden. Die Verbindungen sollten für weitere antivirale Untersuchungen zur Verfügung stehen. Mit den Kooperationspartnern Dr. P. Hartjen und Prof. Dr. J. van Lunzen vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Heinrich Pette Institut sollte D-*carba*-dT hinsichtlich seiner antiviralen Aktivität in MDR HIV-1 Stämmen getestet werden.

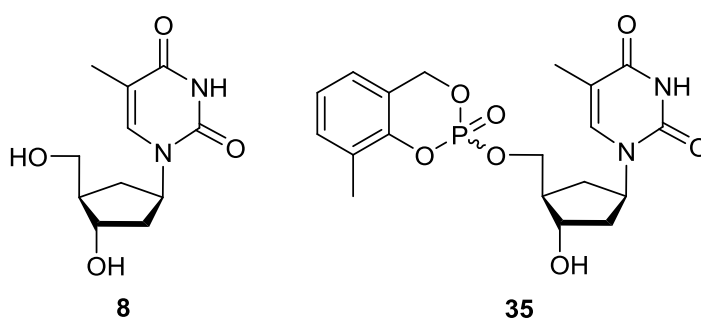


Abb. 18: D-*carba*-dT **8** und das 3-Methyl-*cycloSal*-nucleotid **35**

Des Weiteren sollten ausgehend von *N*-Methano-*carba*-thymidin **36** und –adenosin **37** die entsprechenden Nucleotide für weitere Studien bezüglich der antiviral aktiven Nucleoside bereitgestellt werden. Die Synthesen sollten über die Darstellungen der entsprechenden *cycloSal*-Nucleotide **38**, **39** und deren anschließenden chemischen Hydrolysen erfolgen.

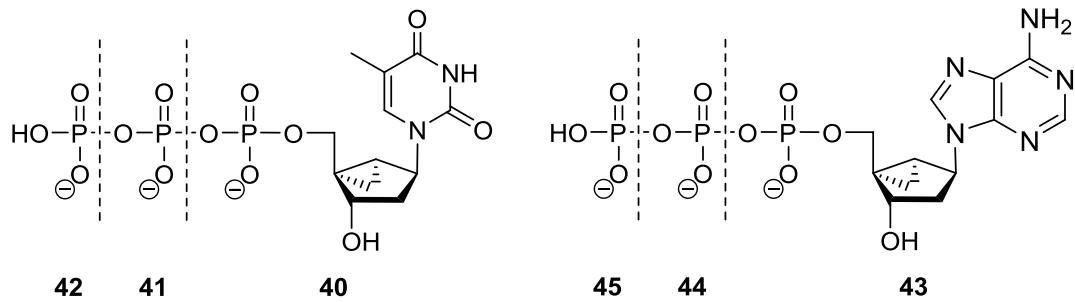


Abb. 19: *N*-Methano-*carba*-nucleotide **40-45**

Außerdem sollte ein synthetischer Zugang für eine stereoselektive Darstellung von carbocyclischen 2'-Methyl-, „up“-nucleosiden, vor allem des Cytidinderivates **46**, geschaffen werden. Diese könnten in der Zukunft als potentielle neue HCV Wirkstoffe dienen.

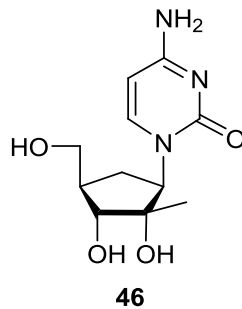


Abb. 20: *D-carba*-2'-Methyl-, „up“-cytidin **46**

4 Resultate und Diskussion

4.1 Optimierung der kinetischen Racematspaltung

Die Grundlage für die Entwicklung der kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin war die Tatsache, dass die von *Biggadike et al.* beschriebene Synthese des symmetrischen Diens **22** aus Cyclopentadien **21** genutzt werden konnte um durch Isomerisierung bei Temperaturen über 0 °C die unsymmetrischen Diene **32a** und **32b** darzustellen.^[79,88] Vorangegangene Versuche durch stereoselektive Hydroborierung der Diene mit (-)-(ipc)₂-BH oder Dilongifolylboran einen enantioselektiven Zugang zu dem 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **33** zu erhalten, schlugen fehl. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von nur 33% und einem Enantiomerenüberschuss ≤81%*ee* isoliert werden. So wurde durch Hydroborierung mit Boran-THF zunächst das racemische Cyclopentenol **33** hergestellt. Dieses wurde durch *Swern*-Oxidation in das α,β-ungesättigte Keton überführt, um durch stereoselektive Reduktion mit dem CBS-Katalysator, (*R*)-BINAL-*H* oder Diisopinocampheylchlorboran das optisch reine Produkt zu erhalten. Aber auch auf diesem Weg war eine enantioselektive Synthese nicht möglich. Auch der Versuch den racemischen Alkohol **33** mit (*S*)-Mandelsäure, (*R*)-(-)-Methoxyphenylessigsäure und Camphansäurechlorid in die entsprechenden Diastereomere zu überführen und säulenchromatographisch zu trennen war erfolglos. Erst die in Abschnitt **2.5.3** vorgestellte chemoenzymatische Synthese mit Pankreatin, Vinylacetat und Triethylamin brachte den gewünschten Erfolg.^[65]

4.1.1 Theorie zur kinetischen Racematspaltung

In einer kinetischen Racematspaltung zeigen die beiden Enantiomere unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten in der Gegenwart eines chiralen Chemo- oder Biokatalysators.^[90-92] In dem in Abbildung 21 gezeigten Schema einer kinetischen Racematspaltung ist die Geschwindigkeitskonstante k_R deutlich größer als k_S , so dass das (*R*)-Substrat (S_R) bevorzugt zum (*R*)-Produkt (P_R) umgesetzt wird. Im Gegensatz zu einer asymmetrischen Synthese beträgt die maximale theoretische Ausbeute nur 50%, da das nicht reagierte (*S*)-Enantiomer (S_S) der Reaktion zurückbleibt. Im Idealfall reagiert ausschließlich ein Enantiomer. In der Praxis ist die Ausbeute meist niedriger und die Reaktion muss bei einem Umsatz (c)

von etwa 40-45% abgebrochen werden, da das ungewünschte Substratenantiomer zum Teil auch umgesetzt wird.^[93] Somit variieren die Enantiomerenüberschüsse des Produktes (ee_P) und des Substrates (ee_S) mit dem Grad des Umsatzes der Reaktion.

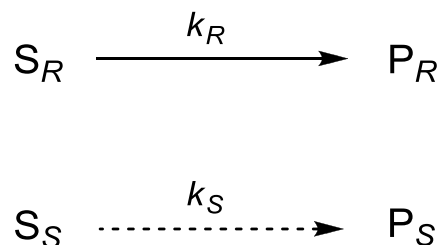


Abb. 21: Schematische Darstellung einer kinetischen Racematspaltung^[94]

Der Parameter, der die Effizienz einer kinetischen Racematspaltung beschreibt und somit auch die Selektivität des Katalysators, ist der Stereoselektivitätsfaktor E . Dieser muss bei einer guten Racematspaltung mindestens 30 sein. Die mathematischen Gleichungen zur Berechnung des Enantiomerenüberschusses einer Verbindung, dem Umsatz der kinetischen Racematspaltung und der Güte (E) sind in Abbildung 22 dargestellt.^[95] In der Gleichung (1) für die Berechnung des Enantiomerenüberschusses ($\%ee$) stellt R die Konzentration des (R)-Enantiomers und S die des (S)-Enantiomers dar. Der Stereoselektivitätsfaktor (E) ist der Quotient aus den Geschwindigkeitskonstanten k_R und k_S und lässt sich aus dem Umsatz (c) und dem Enantiomerenüberschusses des Produktes (ee_P) berechnen (3).

$$\%ee = \frac{R - S}{R + S} \times 100 \quad (1)$$

$$c_1 = 1 - \frac{R - S}{R_0 + S_0} \quad (2)$$

$$E_1 = \frac{k_R \ln[1 - c(1 + ee_P)]}{k_S \ln[1 - c(1 - ee_P)]} \quad (3)$$

Abb. 22: Gleichungen zur Berechnung des $\%ee$, c und E ^[95]

Des Weiteren können auch die in Abbildung 23 dargestellten Gleichungen (4) und (5) zur Berechnung des Umsatzes und des Faktors E herangezogen werden. In diesen sind c und E ausschließlich ein Ausdruck aus den zuvor bestimmten Enantiomerenüberschüssen des Produktes und des Substrates.^[94,96]

$$c_2 = \frac{ee_S}{ee_S + ee_P} \quad (4)$$

$$E_2 = \frac{\ln \left[\frac{1 + ee_S}{1 + \left(\frac{ee_S}{ee_P} \right)} \right]}{\ln \left[\frac{1 + ee_S}{1 + \left(\frac{ee_S}{ee_P} \right)} \right]} \quad (5)$$

Abb. 23: Formeln zur Berechnung von c und E ^[94]

4.1.2 Bestimmung des Umsatzes und der Enantiomerenüberschüsse

Der Enantiomerenüberschuss einer Verbindung kann grundsätzlich mittels NMR-Spektroskopie und durch chromatographische Verfahren wie *Hochleistungsflüssigkeitschromatographie* (HPLC) oder *Gaschromatographie* (GC) erfolgen. In der NMR-Spektroskopie gibt es drei wesentliche Möglichkeiten: den Einsatz von chiralen Derivatisierungsreagenzien, chiralen Shiftreagenzien oder die Verwendung von chiralen Lösungsmitteln. Häufig verwendete Derivatisierungsreagenzien sind zum Beispiel das *Mosher's* Reagenz oder das *Anderson-Shapiro* Reagenz.^[97,98] Diese kommen in vielen Fällen zum Einsatz, da sie nicht nur ¹H- sondern auch ¹⁹F- bzw. ³¹P-NMR-spektroskopisch untersucht werden können. Wichtig für eine genaue Bestimmung sind eine hohe Reinheit der eingesetzten Reagenzien sowie ein quantitativer Umsatz mit der enantiomerenreinen Verbindung.

Die gebräuchlichste Methode ist die chromatographische Trennung der Enantiomere. Auch hier können die Enantiomere durch Derivatisierung mit chiralen Reagenzien in die entsprechenden Diastereomere überführt und anschließend mittels HPLC oder

GC an einer achiralen Phase getrennt werden. Eine chromatographische Trennung der Enantiomere ist unter Umständen an einer chiralen stationären Phase möglich.^[99]

Zu Beginn dieser Arbeit erfolgte die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse des 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols **33** und des 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylacetats **34** mittels HPLC an einer chiralen Phase. Auch die Bestimmung des Umsatzes erfolgte auf diese Weise. Eine spektroskopische Bestimmung war nicht möglich, da die Protonensignale des Alkohols und des Acetats im ¹H-NMR-Spektrum nicht basislinien-getrennt vorlagen. Bei der verwendeten HPLC-Säule handelte es sich um eine CHIRALPAK[®] OD. Die chirale Phase ist Cellulose-*tris*-(3,5-dimethylphenyl)-carbammat gebunden auf ultrareinem Kieselgel mit einer Porengröße von 100 µm.

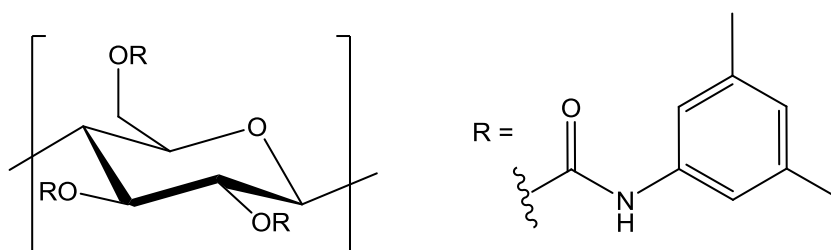


Abb. 24: Cellulose-*tris*-(3,5-dimethylphenyl)-carbammat

Für die Bestimmung des Umsatzes und der Enantiomerenüberschüsse von Produkt und Substrat waren zwei unterschiedliche HPLC-Läufe nötig. Aus dem in Abbildung 25 gezeigten Lauf mit einem isokratischen Lösungsmittelgemisch aus *n*Hexan und *iso*Propanol 95:5 konnten zunächst nur der Umsatz der kinetischen Racematspaltung und der %*ee*-Wert des Cyclopentenols **33** ermittelt werden. Die Peaks des Acetats **34** lagen in dem erhaltenen Chromatogramm nicht getrennt vor, so dass eine Bestimmung dessen %*ee*-Wertes nicht möglich war. Hierfür musste ein zweiter Lauf mit einem isokratischen Gradienten aus *n*Hexan und *iso*Propanol 98:2 herangezogen werden. Aus diesem war wiederum eine Bestimmung des Umsatzes und des Enantiomerenüberschusses des Cyclopentenols nicht möglich, da unter Verwendung dieses Laufmittelgemisches die Retentionszeiten der Enantiomere des Alkohols sehr hoch waren und die zugehörigen Peaks ein starkes „Tailing“ aufwiesen. Für die Berechnungen der einzelnen Parameter wurden zunächst die Gleichungen (1) bis (3) aus Abbildung 22 verwendet.^[65]

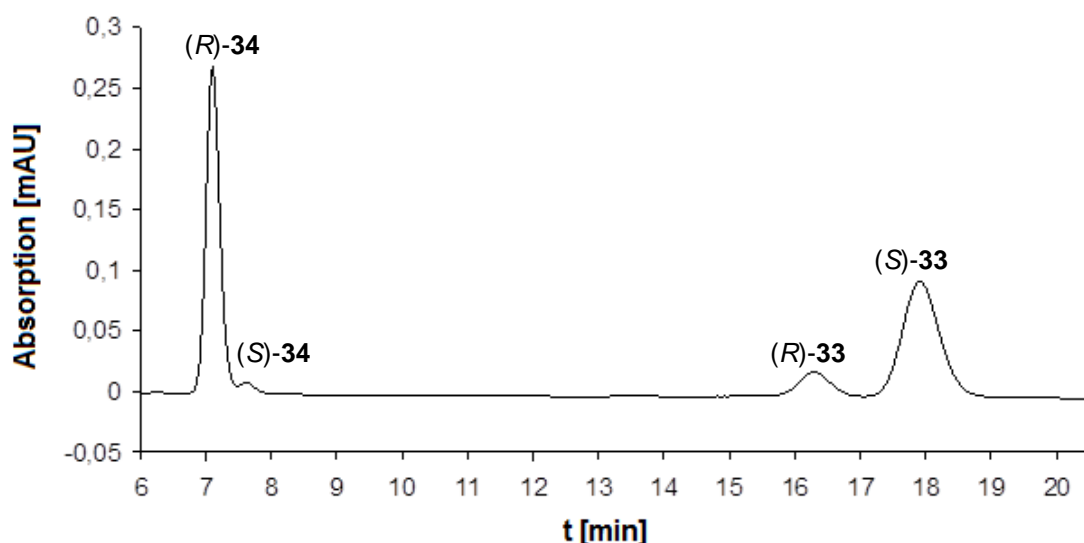


Abb. 25: HPLC-Chromatogramm der kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin

Durch einen Vergleich mit den berechneten Werten aus den Gleichungen (4) und (5) für c_2 und E_2 wurde deutlich, dass sich bei der Bestimmung des Umsatzes mittels HPLC ein Problem ergab. Bei dem verwendeten Detektor handelte es sich um einen UV-Detektor und da die unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten des Acetats **34** und des Alkohols **33** in der Berechnung für den Umsatz nicht berücksichtigt wurden, war dieser fehlerhaft. Auch der Wert für E_1 war somit ungenau, da für diesen der fehlerbehaftete Umsatz c_1 zur Berechnung benötigt wurde. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die Abweichungen der berechneten Umsätze zum Ende der Reaktion über 10% betragen und auch die Werte für E deutlich voneinander abwichen.

Tab. 1: Kinetische Racematspaltung von *rac*-**33** mit Pankreatin^[a]

t [h]	$c_1\%$	%ee (<i>R</i>)- 34	%ee (<i>S</i>)- 33	E_1	$c_2\%$	E_2
4	15	>99	14	n.b. ^[b]	12	228
18	34	98	48	181	33	160
26	42	97	58	141	37	118
49	53	96	65	n.b. ^[b]	40	129

[a] Reaktionsbedingungen: 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et_3N , Aceton, Rt. [b] kann nicht berechnet werden.

Deshalb wurden für die Kalkulationen aller Umsätze und Stereoselektivitätsfaktoren der kinetischen Racematspaltungen, welche mittels HPLC verfolgt wurden, die Formeln für c_2 und E_2 verwendet, da sich diese ausschließlich auf die berechneten Enantiomerenüberschüsse beziehen.

Des Weiteren wurde für eine einfachere Reaktionsverfolgung der kinetischen Racematspaltung und eine genauere Bestimmung der zugehörigen Parameter eine effizientere Trennmethode mittels Gaschromatographie entwickelt. Der verwendete Detektor war hierbei ein Flammenionisationsdetektor, so dass ein Fehler bei den Berechnungen durch die unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten der Verbindungen ausblieb. Aus diesem Grund konnten hier die mathematischen Gleichungen (2) und (3) für die Bestimmung von c_1 und E_1 verwendet werden. Bei der Säule handelte es sich um die Kapillarsäule FS HYDRODEX β -6TBDM der Firma *Macherey-Nagel*. Die chirale Phase besteht aus Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-*t*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (Abbildung 26). Die unterschiedlichen Retentions-

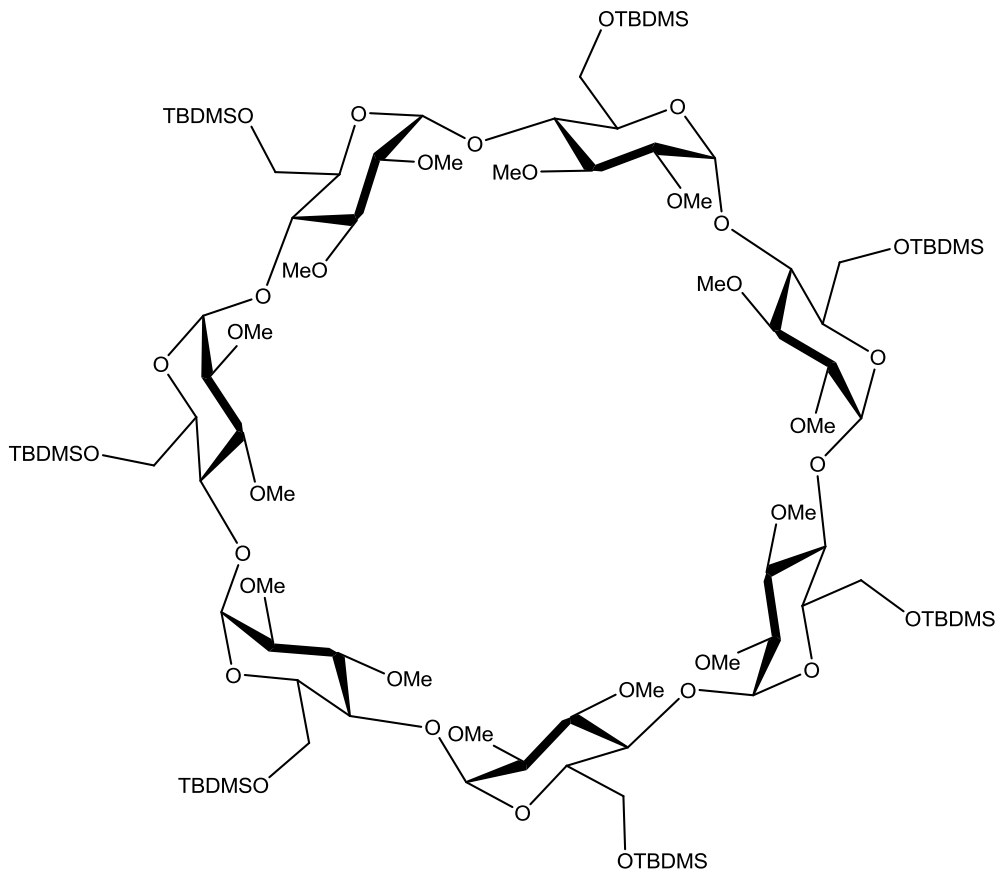


Abb. 26: Heptakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-*t*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin

zeiten der Enantiomere kommen dabei durch diastereomere Wechselwirkungen mit dem chiralen Trennmittel zustande. Für die Entwicklung einer geeigneten Trennmethode wurde das racemische Acetat **34** benötigt. Dieses wurde durch Umsetzung des racemischen Cyclopentenols **33** mit Essigsäureanhydrid und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Pyridin in einer Ausbeute von 91% erhalten. Beide Racemate wurden coinjiziert und eine vollständige Trennung der Enantiomere des Acetats **34** und des Alkohols **33** war in einem GC-Lauf mit einer konstanten Ofentemperatur von 170 °C und Stickstoff als Trägergas möglich. Die Zuordnung der einzelnen Peaks erfolgte durch das Vermessen einer bekannten Probe. Das entsprechende Gaschromatogramm und die Zuordnung der Enantiomere sind in Abbildung 27 gezeigt. Somit ist in dem Fall der kinetischen Racematspaltung von 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols *rac*-**33** die GC als Methode für die Reaktionsverfolgung und Bestimmung der Reaktionsparameter aufgrund der kürzeren Messzeit durch nur einen Lauf und der höheren Genauigkeit der HPLC deutlich überlegen.

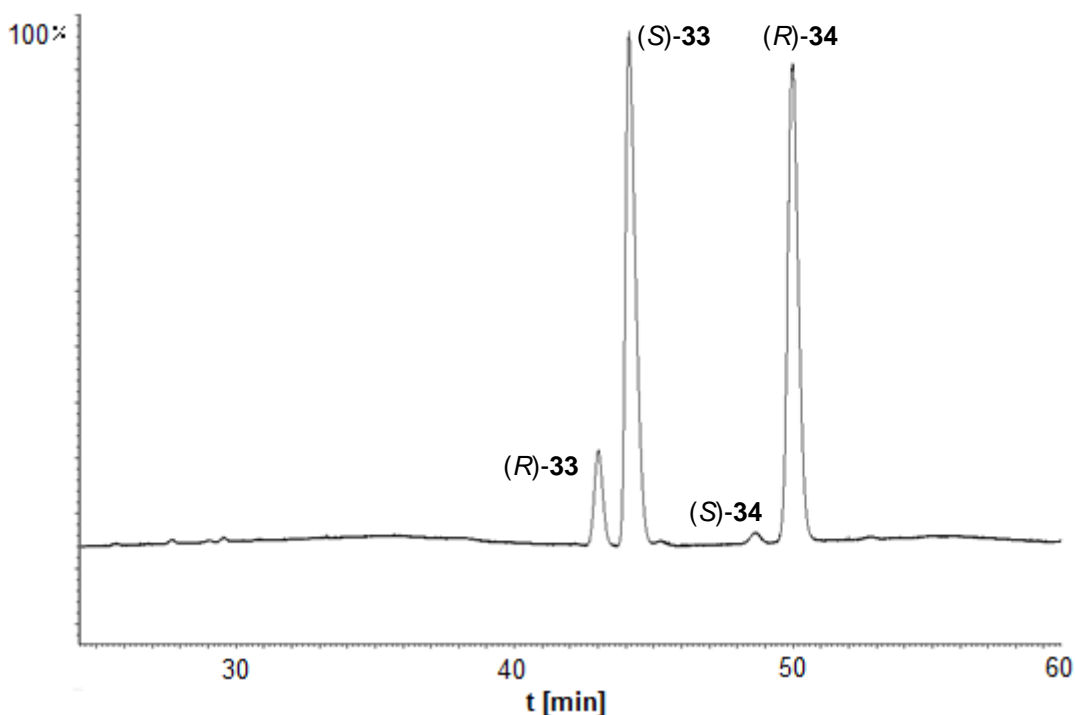
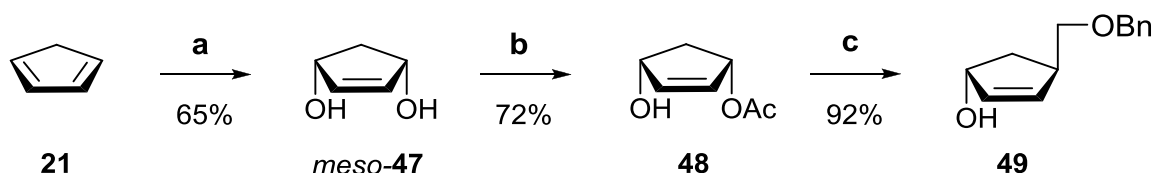


Abb. 27: Gaschromatogramm der kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin

4.1.3 Optimierung der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**33**

Die kinetische Racematspaltung des racemischen 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols **33** in Gegenwart von Pankreatin wurde in Anlehnung an eine Synthese von *Tietze et al.* entwickelt.^[100] Sie verwendeten im Jahr 2007 Pankreatin zur Synthese des enantiomerenreinen Cyclopentenderivates **49** für die Darstellung eines Spinosyn-Analogons. Hier wurde erneut ausgehend von Cyclopentadien **21** das *meso*-Diol **47** durch photochemische Reaktion und anschließende Reduktion hergestellt. Die Desymmetrisierung mit Pankreatin, Vinylacetat und Triethylamin in THF lieferte das monoacetylierte Produkt **48** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von >98%*ee* und einer Ausbeute von 72%.

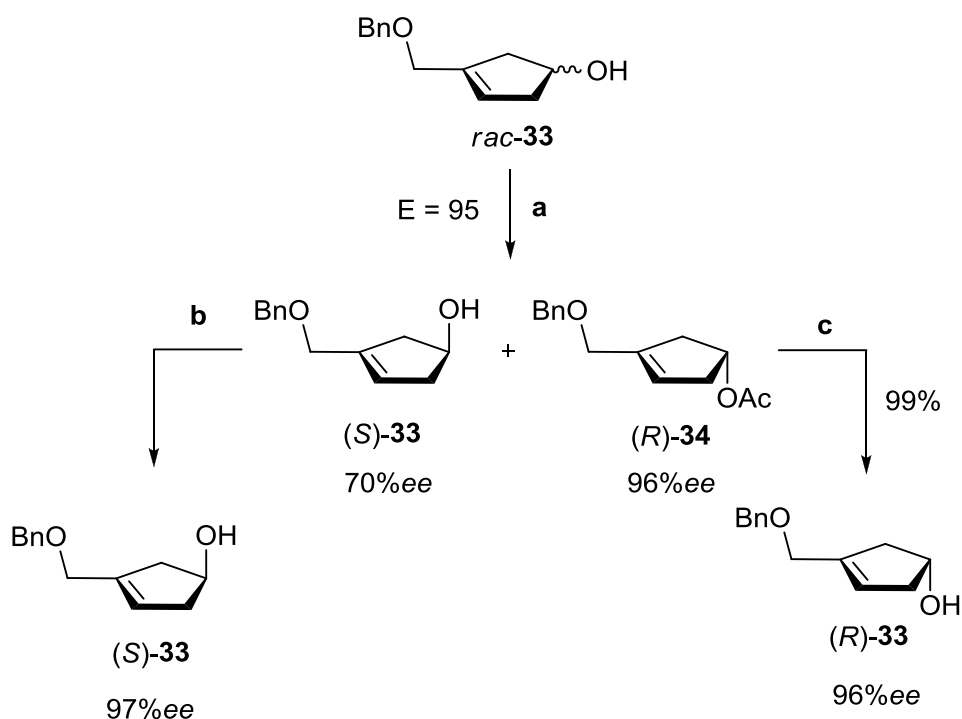


a O₂, hv, Thioharnstoff, Bengalrosa, CH₃OH, -35 °C, 6 h, Rt, 12 h **b** Pankreatin, Vinylacetat, Triethylamin, THF, 3 h, Rt, >98%*ee* **c** Mg, HgCl₂, BOMCl, 0 °C, 2.5 h, CuCN, THF, -20 °C, 10 min

Abb. 28: Desymmetrisierung mit Pankreatin nach *Tietze et al.*

In einem ersten Versuch der kinetischen Racematspaltung des racemischen Cyclopent-3-enols **33** mit Pankreatin Vinylacetat und Triethylamin in THF war der Umsatz nach 40 Stunden mit etwa 10% sehr gering, jedoch konnte die acetylierte Verbindung (*R*)-**34** mit einem Enantiomerenüberschuss von 95%*ee* erhalten werden. Im Folgenden wurde die Reaktion hinsichtlich der eingesetzten Äquivalente der Reaktanten Vinylacetat und Triethylamin und der *Massenäquivalente* (mÄquiv.) an Pankreatin optimiert. Es ergab sich, dass jeweils 2 Äquivalente der Reaktanten und 5 Massenäquivalente des Enzymgemisches Pankreatin die besten Ergebnisse lieferten. Außerdem wurde die Reaktion in den Lösungsmitteln THF, Aceton, Diethylether, Dichlormethan und Ethanol getestet, wobei die Reaktion mit den höchsten Selektivitäten in Aceton und THF ablief. Die Reaktion wurde unter diesen Bedingungen nach 24 Stunden mit einem Umsatz von 40% abgebrochen und das (*R*)-Acetat **34** und das (*S*)-Cyclopentenol **33** konnten nach säulenchromatographischer Trennung mit Enantiomerenüberschüssen von 96%*ee* für **34** und 70%*ee* für **33** isoliert werden. Der Stereoselektivitätsfaktor der Reaktion betrug somit 95.^[65]

Direkt im Anschluss an diese Reaktion wurde eine zweite kinetische Racematspaltung mit dem Alkohol (*S*)-**33** durchgeführt, um den %*ee*-Wert von diesem zu erhöhen. Diese wurde mit 2 Massenäquivalenten Pankreatin in Diethylether durchgeführt und nach 5 Stunden abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Alkohol mit einem Enantiomerenüberschuss von 97%*ee* isoliert werden. Durch anschließende Deacetylierung des (*R*)-Acetates **34** konnten das (*R*)-Enantiomer mit 96%*ee* in einer Gesamtausbeute von 39% und der (*S*)-Alkohol **33** mit 97%*ee* in 37% Ausbeute hergestellt werden.^[65]



a 5 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, Aceton, Rt, 24 h **b** 2 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, Et₂O, Rt, 5 h **c** NaOH, CH₃OH, Rt, 6 h

Abb. 29: Synthese des (*R*)- und (*S*)-Cyclopentenols **33**

Ein Teil dieser Arbeit beschäftigte sich damit, die kinetische Racematspaltung des racemischen 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols **33** noch eingehender zu untersuchen und hinsichtlich der Enantiomerenüberschüsse des Acetats (*R*)-**34** und des Alkohols (*S*)-**33** zu optimieren. Zunächst sollte überprüft werden, ob eine Temperaturerhöhung einen positiven Einfluss auf die Reaktion hat. Da es sich bei Pankreatin um ein Enzymgemisch aus Lipasen, Amylasen und verschiedenen Proteasen handelt, sollte getestet werden, welchen Einfluss isolierte Enzyme auf die

Racematspaltung haben und ob ein Enzym gefunden werden kann, welches für die Katalyse der Reaktion verantwortlich ist. Außerdem sollten weitere Lösungsmittel in der Reaktion eingesetzt werden und der Einfluss verschiedener Acyldonoren untersucht werden.

a) Temperatur:

Um die Temperaturabhängigkeit von Pankreatin in der Resolution zu studieren, wurde die kinetische Racematspaltung bei Raumtemperatur, 30 °C, 40 °C, 50 °C und 60 °C durchgeführt. Die Reaktionen erfolgten in Aceton und es wurden jeweils 2 Äquivalente Vinylacetat und Triethylamin sowie 3 Massenäquivalenten Pankreatin zugegeben. Nach verschiedenen Zeitintervallen wurden Proben entnommen, über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Im Anschluss wurden die Proben HPLC chromatographisch vermessen und die einzelnen Parameter der jeweiligen Reaktionen berechnet. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse für die Racematspaltungen mit Pankreatin bei verschiedenen Temperaturen zusammengestellt.

Tab. 2: Temperaturabhängigkeit von Pankreatin^[a]

Temperatur	t [h]	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
Rt	28	31	96	43	75
30 °C	20	31	97	44	101
40 °C	24	31	96	44	76
50 °C	28	26	95	33	54
60 °C	28	27	94	34	45

[a] Reaktionsbedingungen: 100 mg *rac*-33, 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Aceton.

Zu Beginn der Reaktionen führte ein Temperaturanstieg zunächst zu höheren Umsätzen. Jedoch waren nach kurzer Zeit deutliche geringere Anstiege des Umsatzes und des Enantiomerenüberschusses des Acetats (R)-34 bei hohen Temperaturen von 50 °C und 60 °C zu beobachten. Dies ist auf eine geringere Enzymaktivität bei hohen Temperaturen zurückzuführen.^[101-103] Das Temperatur-optimum für Pankreatin lag, wie erwartet, in einem Bereich zwischen 30 °C und 40 °C. Hier wurden die kürzesten Reaktionszeiten bei gleichzeitig hohen Umsätzen und hoher Enantioselektivität beobachtet.

b) Enzyme:

Die meisten Enzyme sind Proteine und hochspezifische Katalysatoren in biologischen Systemen. Die Katalyse einer Reaktion erfolgt häufig über die Stabilisierung des Übergangszustandes und beschleunigt so die Reaktion ohne das Gleichgewicht zu verändern. Die Katalyse erfolgt im aktiven Zentrum des jeweiligen Enzyms.^[104]

Lipasen gehören zu der Enzymklasse der Serin-Hydrolasen. Ihre natürliche Funktion ist die Hydrolyse von Fetten und Ölen zu freien Fettsäuren und Glycerol. Da es sich um einen reversiblen Prozess handelt, können Lipasen auch die Bildung des Esters katalysieren. Lipasen benötigen keinen Cofaktor und akzeptieren ein breites Spektrum an Substraten. Trotzdem verlaufen die meisten Reaktionen äußerst selektiv. Deshalb ist der Einsatz dieser Enzyme in der organischen Synthese für die Hydrolyse von Estern in wässrigen Medien und die Veresterung in organischen Lösungsmitteln weitverbreitet. Am häufigsten werden Lipasen in kinetischen Resolutionen sekundärer Alkohole verwendet.^[93,105]

Obwohl sich alle Lipasen in ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden, besitzen sie eine einheitliche dreidimensionale Struktur, die α/β -Hydrolasefaltung.^[106] Das aktive Zentrum besteht aus einer katalytischen Triade, welche sich aus drei Aminosäuren zusammensetzt. Serin ist die erste und stellt den nucleophilen Teil dar. Es folgt eine acide Aminosäure, Aspartat oder Glutamat, und schließlich Histidin. Der in Abbildung 30 gezeigte Reaktionsmechanismus der Lipasen-katalysierten Veresterung und Hydrolyse beruht auf einem Zusammenspiel dieser drei Aminosäuren und dem Substrat. Zunächst gelangt das Substrat in das katalytische Zentrum der Lipase und es erfolgt ein Transfer des Serinprotons auf den Histidinrest. Das negativ geladene Serinsauerstoffatom greift nucleophil das Carbonylkohlenstoffatom des Substrates an, wodurch ein tetraedrisches Intermediat entsteht. Dieses wird durch Wechselwirkungen mit NH-Gruppen in der Oxyanionentasche stabilisiert. Durch Protonendonation des Histidins kommt es zur Freisetzung des Alkohols und zur Bildung des Acylenzyms. Im nächsten Schritt wird Wasser durch den Histidinrest aktiviert und es erfolgt ein erneuter nucleophiler Angriff auf das Carbonylkohlenstoffatom. Durch Abspaltung der Säure bildet sich aus dem zweiten tetraedrischen Intermediat erneut das freie Enzym.^[107]

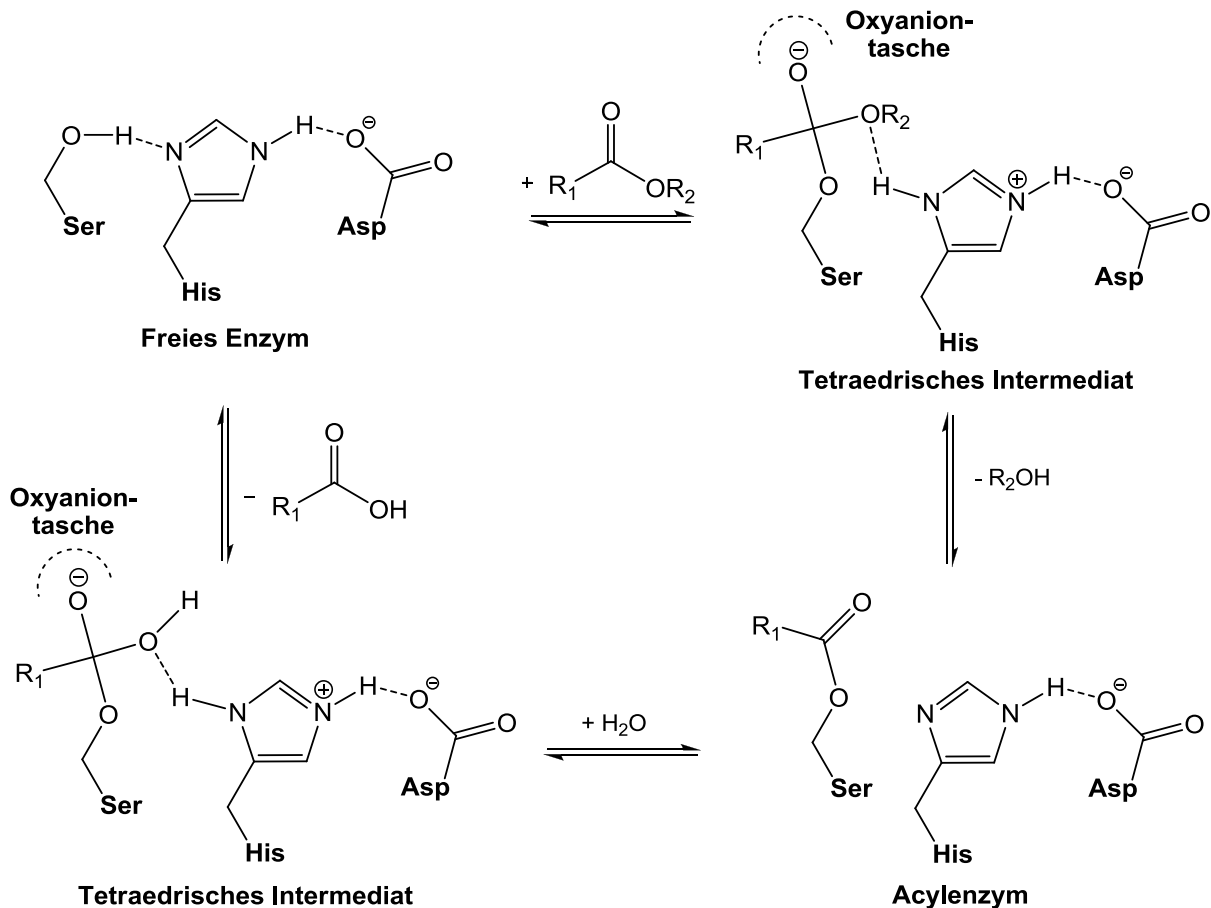


Abb. 30: Mechanismus der Lipasen-katalysierten Hydrolyse und Veresterung^[104,107]

Empirische Beobachtungen machten es *Kazlauskas et al.* möglich, eine Regel für die die erwartete Stereopräferenz in einer Lipasen-katalysierten Reaktion sekundärer Alkohole aufzustellen. Diese Voraussage beruht ausschließlich auf der relativen Größe zweier Substituenten am Stereozentrum des Alkohols. In Röntgenstrukturanalysen von Lipasen konnten tatsächlich an der Bindungstasche für Alkohole eine große hydrophobe und eine weitere kleine Tasche gefunden werden, so dass das Enantiomer, welches mit seinem großen Substituenten in die große Tasche zeigt (Abbildung 31), schneller umgesetzt wird. Diese Regel gilt ausschließlich für sekundäre Alkohole und kann nur vorhersagen, welches Substratenantiomer schneller reagiert, aber nicht den Grad der Enantioselektivität.^[107,109] Die meisten Lipasen zeigen gegenüber sekundären Alkoholen mit einem kleineren und einem großen Substituenten (*R*)-Selektivität.^[110]

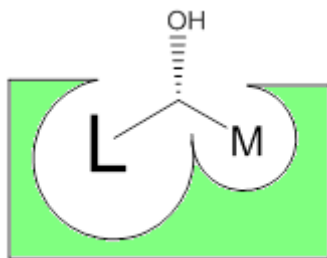


Abb. 31: Kazlauskas Regel für Lipasen^[93]

In der Literatur werden kinetische Racematspaltungen sekundärer Alkohole mit unterschiedlichsten Lipasen, aber auch Esterasen durchgeführt.^[81,87,93,109] Im Folgenden sollte der Einfluss einiger isolierter Enzyme auf die Veresterung des racemischen 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols **33** untersucht werden. Hierfür wurden 10 verschiedene Lipasen (*Porcine Pancreas Lipase (PPL)*, *Candida Antarctica Lipase (CAL)*, *Candida Cyclindracea Lipase (PCC)*, *Pseudomonas Cepia Lipase (PCL)*, *Pseudomonas Fluorescens Lipase (PFL)*, *Rhizopus Arrhizus Lipase (RA)*, *Rhizopus Niveus Lipase (RN)*, *Hog Pancreas Lipase (HP)*, *Aspergillus Lipase (AL)*, *Mucor Miehei Lipase (MML)*) sowie zwei Esterasen (*Porcine Liver Esterase (PLE)*, *Porcine Pancreatic Esterase (PPE)*) getestet. In allen chemoenzymatischen Reaktionen wurden 2 Äquivalente Vinylacetat und Triethylamin in Aceton eingesetzt. Um einen Vergleich zwischen den einzelnen Enzymen zu gewährleisten, wurde die Menge an Enzym mit Hilfe der spezifischen Aktivität des jeweiligen Enzyms so berechnet, dass in jedem Ansatz 50 Enzym Units eingesetzt wurden.

In fast allen durchgeführten Reaktionen konnte eine Katalyse durch die eingesetzten Enzyme beobachtet werden. Ausnahmen stellten die Lipasen *MML*, *AL*, *RN* und *RA* dar, mit denen sogar nach mehreren Tagen kaum ein Umsatz zu erkennen war. Auch die Ergebnisse für die kinetischen Racematspaltungen mit den reinen Esterasen *PLE* und *PPE* waren unzureichend. Sowohl die Umsätze wie auch die Enantioselektivitäten der Reaktion waren äußerst niedrig.

Die vielversprechendsten Resultate wurden mit den Lipasen *PPL*, *HP*, *PFL*, *CAL*, *PCC* und *PCL* erzielt. Jedoch verlief keine der Reaktionen, in denen die isolierten Enzyme eingesetzt wurden, mit so hoher Selektivität wie die mit Pankreatin. Allerdings gestaltet sich ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Enzymen und Pankreatin äußerst schwierig, da bei dem Enzymgemisch Pankreatin keine spezifische Aktivität angegeben werden kann.

Wie aus Tabelle 3 entnommen werden kann, waren die erzielten Enantio-selektivitäten der Veresterungen in Aceton für die Enzyme *PPL* (E=34) und *HP* (E=36), neben der Reaktion mit Pankreatin (E=49), zufriedenstellend. Im Weiteren wurde nur die Racematspaltung mit *PPL* eingehender untersucht, da es sich hierbei um das mit Abstand kostengünstigste Enzym handelte. Durch eine Erhöhung der eingesetzten Enzymmenge konnte, bei einem gleichbleibenden Enantiomeren-überschuss von 94%ee, der Umsatz von 4% auf 20% deutlich gesteigert werden.

Tab. 3: Kinetische Racematspaltung von *rac-33* mit verschiedenen Enzymen^[a]

Enzym	Menge Enzym [mg]	Menge <i>rac-33</i> [mg]	t [h]	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
Pankreatin	150 ^[b]	50	92	31	94	42	49
<i>PPL</i>	150	50	92	20	94	23	41
<i>PPL</i>	100	50	92	13	94	14	37
<i>PPL</i>	0.5 ^[c]	50	92	4	94	4	34
<i>HP</i>	3.3 ^[c]	15	73	10	94	10	36
<i>PFL</i>	1.3 ^[c]	15	73	41	80	56	16
<i>CAL</i>	33.3 ^[c]	15	73	31	72	33	8
<i>PCC</i>	25 ^[c]	15	73	8	37	3	2
<i>PCL</i>	1 ^[c]	15	73	37	70	41	8
<i>PLE</i>	0.3 ^[c]	50	25	14	18	3	2
<i>PPE</i>	1.9 ^[c]	50	25	11	24	3	2

[a] Reaktionsbedingungen: 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 0.6 mL bzw. 2 mL Aceton, Rt. [b] 3 mÄquiv. [c] Mit U/mg des jeweiligen Enzyms berechnet auf 50 U.

c) Lösungsmittel:

In der Vergangenheit wurde bereits versucht, eine Korrelation zwischen der Enzymselektivität und den Eigenschaften der organischen Lösungsmittel herzustellen. Jedoch konnte bis heute keine allgemeingültige Erklärung für die unterschiedlichen Selektivitäten gefunden werden. *Carrea et al.* untersuchten hierfür unter anderem die Enantioselektivitäten von Lipasen in verschiedensten Lösungsmitteln.^[103,111] Aufgrund dieser Ergebnisse sollten zusätzlich zu den in Vorarbeiten untersuchten Lösungsmitteln Aceton, THF, Diethylether, Dichlormethan und Ethanol auch 1,4-Dioxan, *n*Hexan, Toluol und Cyclohexan in Kombination mit Pankreatin und *PPL* getestet werden.

Die kinetische Racematspaltung mit Pankreatin zeigte in allen getesteten Lösungsmitteln hohe Selektivitäten mit Werten für E über 30 (Tabelle 4). Für die Reaktionen in Aceton (E=69) wurde die höchste Enzymselektivität beobachtet. Hier konnte nach 67 Stunden ein Umsatz von 38% bei 95%ee des Acetats (*R*)-**34** bestimmt werden. Bei den Reaktionen in THF und 1,4-Dioxan konnte dagegen eine etwas höhere Reaktionsgeschwindigkeit mit einer geringen Abnahme der Enantiomerenüberschüsse beobachtet werden. Die Resolutionen in *n*Hexan, Toluol und Cyclohexan verliefen hingegen deutlich schneller. In *n*Hexan konnte nach 3 Stunden bereits ein Umsatz von 39% bei einem Enantiomerenüberschuss von 94%ee für (*R*)-**34** gemessen werden, welches einen sehr guten Wert von E=59 ergab. Somit konnte die Reaktionsdauer im Vergleich zu der Reaktion in Aceton beachtlich verkürzt werden. Die besten Lösungsmittel für die chemoenzymatische Synthese mit Pankreatin waren somit die unpolareren wie Aceton, *n*Hexan, 1,4-Dioxan und Toluol.

Tab. 4: Kinetische Racematspaltung mit Pankreatin in verschiedenen Lösungsmitteln^[a]

Lösungsmittel	t [h]	c ₂ %	%ee (<i>R</i>)- 34	%ee (<i>S</i>)- 33	E ₂
Aceton	67	38	95	57	69
THF	48	38	92	56	42
1,4-Dioxan	47	36	94	52	54
<i>n</i> Hexan	3	39	94	59	59
Toluol	3	40	93	61	51
Cyclohexan	3	40	91	61	40

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg *rac*-**33**, 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Lösungsmittel, Rt.

In den Veresterungen von *rac*-**33** mit *PPL* in unterschiedlichen Lösungsmitteln zeigte sich ein deutlicher Unterschied zu den zuvor beschriebenen mit Pankreatin. Die Reaktionen liefen allgemein etwas langsamer ab und es konnte in *n*Hexan, Toluol und Cyclohexan keine deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachten werden. Außerdem stellte sich im Fall von *PPL* Toluol (E=49) als das geeignetste Lösungsmittel dar (Tabelle 5).

Tab. 5: Kinetische Racematspaltung mit *PPL* in verschiedenen Lösungsmittel^{a]}

Lösungsmittel	t [h]	c ₂ %	%ee (<i>R</i>)-34	%ee (<i>S</i>)-33	E ₂
Aceton	49	15	95	17	46
1,4-Dioxan	47	16	95	18	47
<i>n</i> Hexan	47	31	85	38	18
Toluol	25	43	92	68	49
Cyclohexan	47	28	87	33	20

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg *rac*-33, 150 mg *PPL*, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Lösungsmittel, Rt.

In Übereinstimmung zu den vorangegangenen Studien konnte auch hier kein genereller Zusammenhang zwischen den physikalischen Eigenschaften der Lösungsmittel und der Enzymselektivität der Lipasen beobachtet werden. Jedoch begünstigen hydrophobe und unpolare Lösungsmittel die selektive Veresterung. Darüber hinaus kann aufgrund der differierenden Ergebnisse für Pankreatin und *PPL* in den verschiedenen Lösungsmitteln ausgeschlossen werden, dass die Katalyse bei dem Einsatz von Pankreatin in der Racematspaltung von *rac*-33 ausschließlich von *PPL* hervorgerufen wird. Vielmehr muss die sehr gute katalytische Fähigkeit vermutlich durch ein Zusammenspiel verschiedener Enzyme zustande kommen.

d) Acyldonor:

Die Bildung eines Esters ist eine Gleichgewichtsreaktion. Dabei hängt das vorliegende Gleichgewicht vom vorhandenen Wasseranteil und Nucleophil in der Reaktion ab. Um das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben und somit die Acetylierung des Alkohols zu komplettieren, werden in kinetischen Racematspaltungen aktivierte Säurederivate, sogenannte Acyldonoren, eingesetzt. Vinylacetat und *iso*Propenylacetat sind Enoldonoren. Sie werden sehr häufig in chemoenzymatischen Racematspaltungen sekundärer Alkohole eingesetzt, da sie zu den irreversiblen Acyldonoren gehören. Bei diesen ist die Austrittsgruppe ein Enol, welches spontan zu der Ketoform tautomerisiert. Im Beispiel von Vinylacetat entsteht Acetaldehyd und im Fall von *iso*Propenylacetat wird Aceton während der Hydrolase-katalysierten Veresterung frei. Es verbleibt kein Nucleophil für eine Rückreaktion, eine Tatsache, die die Acetylierung irreversibel macht.^[112] Allerdings kann es durch

die freiwerdenden Wasserstoffakzeptoren zu Nebenreaktionen wie zum Beispiel Oxidationen kommen.^[113]

Ein weiterer Acyldonor ist *p*Chlorphenylacetat **51** (*p*ClPhOAc). Im Gegensatz zu den vorherig beschriebenen Donoren bleiben bei diesem Nebenreaktionen aus. *p*ClPhAc ist nicht kommerziell erhältlich und musste für die Testansätze synthetisiert werden.^[114] Hierfür wurde *p*Chlorphenol **50** mit Triethylamin, DMAP und Acetylchlorid zwei Tage bei Raumtemperatur in Dichlormethan gerührt. Nach Reinigung konnte das ölige Produkt in einer Ausbeute von 85% erhalten werden.

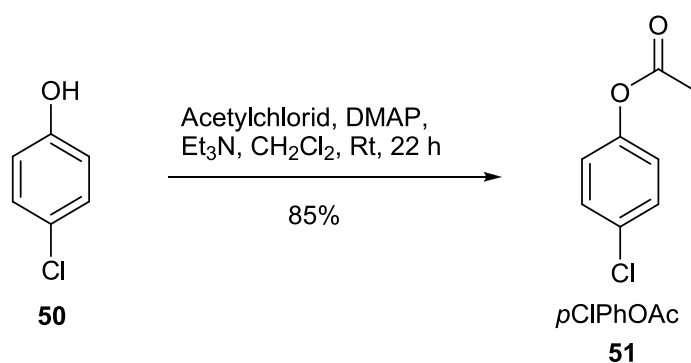


Abb. 32: Synthese des Acyldonors *p*Chlorphenylacetat **51**

Die drei verschiedenen Acyldonoren wurden sowohl in der kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin wie auch mit *PPL* getestet. Für die Reaktionsansätze wurden erneut 3 Massenäquivalente Pankreatin bzw. 150 mg *PPL* in Aceton sowie 2 Äquivalente des jeweiligen Acyldonors und Triethylamin verwendet. Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass der Einsatz von *iso*Propenylacetat und *p*ClPhAc in beiden Enzymreaktionen zu einem großen Verlust der Enantioselektivität führte. Sowohl der Umsatz als auch die Enantiomerenüberschüsse von (*R*)-**34** waren erheblich niedriger als in den Reaktionen mit Vinylacetat. Auch eine Steigerung der Äquivalente an *iso*Propenylacetat und *p*ClPhOAc brachte keine Verbesserung. Es wurden weitere Lösungsmittel in der kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin und den Acyldonoren getestet, doch nur in *n*Hexan und Cyclohexan konnte eine leichte Verbesserung beobachtet werden (nicht gezeigt). Jedoch waren auch hier die Enantiomerenüberschüsse mit <85%*ee* für das (*R*)-Acetat nicht ausreichend. Somit wurde weiterhin Vinylacetat in der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**33** eingesetzt.

Tab. 6: Einsatz von verschiedenen Acyldonoren^[a]

Enzym	Acyldonor	t [h]	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
Pankreatin	Vinylacetat	26	37	97	58	118
Pankreatin	isoPropenylacetat	92	3	73	2	7
Pankreatin	pClPhOAc 50	92	12	76	10	8
PPL	Vinylacetat	4	23	97	29	87
PPL	isoPropenylacetat	92	26	23	8	2
PPL	pClPhOAc 50	92	23	56	17	4

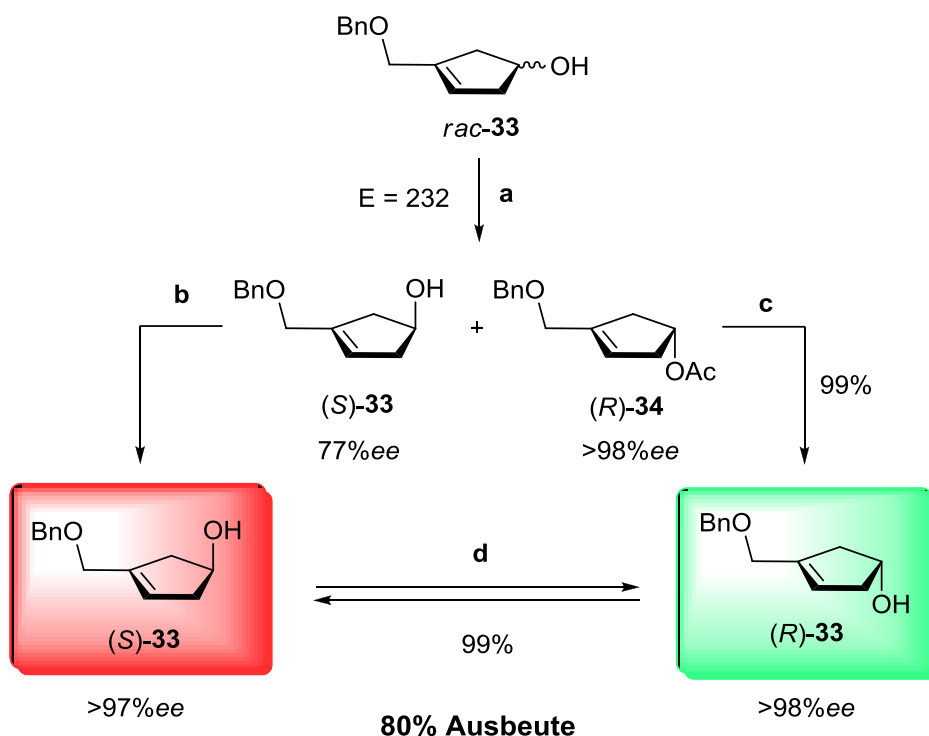
[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg *rac*-33, 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Aceton, Rt; 50 mg *rac*-33, 150 mg PPL, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Toluol, Rt.

e) Optimierte Bedingungen:

Letztendlich waren die idealen Reaktionsbedingungen für die chemoenzymatische Racematspaltung von *rac*-33 mit dem kostengünstigen und isolierten Enzym PPL, der Verwendung von 2 Äquivalenten Vinylacetat und Triethylamin in Toluol als Lösungsmittel gefunden. Hierbei konnte das Acetat (R)-34 bei einem Umsatz von 43% mit 92%ee und einer guten Enantioselektivität von 49 nach 25 Stunden erhalten werden. Eine Temperatursteigerung sollte wie im Fall des Pankreatins zu einer kürzeren Reaktionszeit und einer höheren Selektivität führen, da sowohl Pankreatin wie auch PPL aus Schweinepankreas gewonnen und die optimale Temperatur für die Enzyme daher bei etwa 38 °C, der Körpertemperatur von Schweinen liegen sollte.

Die optimalen Reaktionsbedingungen, um eine möglichst hohe Enantioselektivität für die kinetische Racematspaltung von *rac*-33 mit Pankreatin zu erreichen, waren der Einsatz von 5 g bis 15 g des racemischen Alkohols 33 sowie 5 Massenäquivalenten des Enzymgemisches Pankreatin. Der geeignetste Acyldonor blieb auch nach den weiteren Optimierungsversuchen Vinylacetat, so dass weiterhin 2 Äquivalente Vinylacetat und Triethylamin verwendet wurden. Auch Aceton war nach wie vor das optimale Lösungsmittel für die Reaktion mit Pankreatin, obwohl die Reaktionszeit in *n*Hexan mit 3 Stunden deutlich kürzer war. Allerdings würde sich eine Reaktionsverfolgung bei einer so kurzen Reaktionsdauer deutlich schwieriger gestalten, da die Reaktion idealerweise exakt bei einem Umsatz von 40-45% gestoppt werden sollte. Eine Temperaturerhöhung auf 38 °C hatte einen zusätzlichen positiven Einfluss auf die Reaktionszeit und die Enzymselektivität der kinetischen

Racematspaltung. Die Reaktionsverfolgung und Bestimmung der Reaktionsparameter sollte, um eine höhere Genauigkeit zu erzielen, gaschromatographisch und nicht mittels HPLC erfolgen. Durch die Verwendungen der optimierten Bedingungen konnte eine Steigerung des Stereoselektivitätsfaktors der kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin von $E=95$ auf einen sehr guten Wert von $E=232$ erzielt werden. Wie in Abbildung 33 dargestellt, wurde das (*R*)-Acetat **34** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von $>98\%ee$ nach 23 Stunden mit einem Umsatz von 44% erhalten. Das (*S*)-Cyclopentenol **33** konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von $77\%ee$ isoliert werden. Durch Änderungen



a 5 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et_3N , Aceton, $38\text{ }^\circ\text{C}$, 23 h **b** 4 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et_3N , Aceton, Rt, 6 h **c** NaOH, CH_3OH , 6 h **d** 1) PPh_3 , DIAD, Benzoesäure, Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, Rt, 16 h 2) NaOH, CH_3OH , Rt, 16 h

Abb. 33: Optimierte Kinetische Racematspaltung von *rac*-**33** mit Pankreatin

der Reaktionsbedingungen der zweiten kinetischen Racematspaltung mit (*S*)-**33** zur Erhöhung dessen $\%ee$ -Wertes konnte dieser auf $>97\%ee$ gesteigert werden. Hier wurde nun ebenfalls Aceton als Lösungsmittel verwendet und die eingesetzten Massenäquivalente an Pankreatin auf 4 erhöht. Die anschließende Deacetylierung des (*R*)-Acetats **34** zum (*S*)-Cyclopentenol **33** verlief quantitativ. Da es sich bei den dargestellten Cyclopentenolen **33** um enantiomere sekundäre Alkohole mit nur einem

Stereozentrum handelt, können diese mittels *Mitsunobu*-Inversion ineinander überführt werden.^[115]

Bei der *Mitsunobu*-Reaktion handelt es sich um eine Kondensation eines Alkohols mit einem Nucleophil. Es wird zunächst *Diisopropylazodicarboxylat* **54** (DIAD) nucleophil von Triphenylphosphin **53** angegriffen, wobei sich das in Abbildung 34 gezeigte Zwitterion **55** bildet. Weiter wird der (S)-Alkohol **33** von diesem zwitterionischen Addukt **55** deprotoniert. Durch einen nucleophilen Angriff des Alkoholats (S)-**52** an das positiv geladene Phosphoratom von **56** kommt es zur Bildung eines Hydrazophosphoniumsalzes (S)-**57**, welches wiederum zu einem

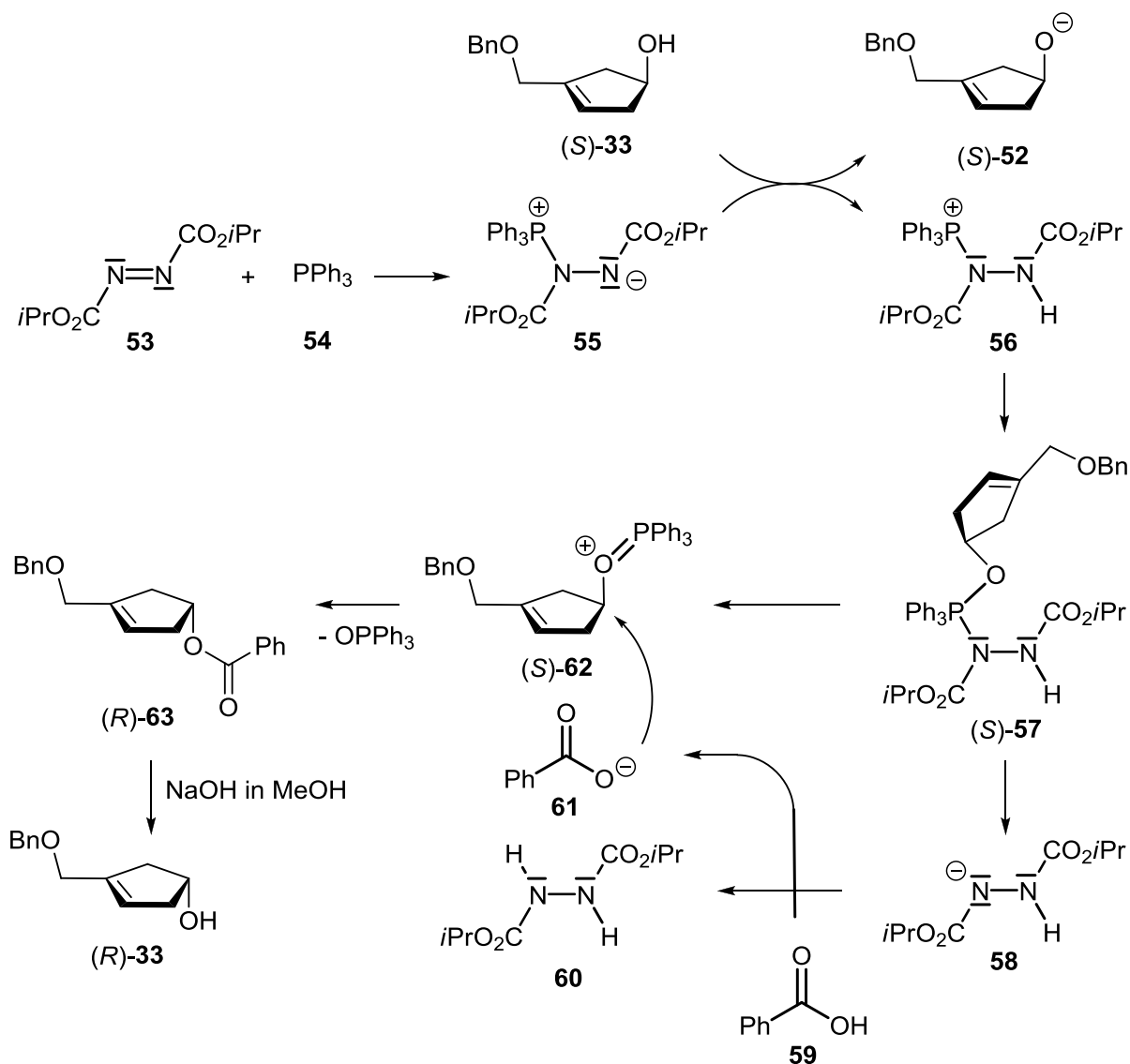


Abb. 34: Mechanismus der *Mitsunobu*-Inversion^[116]

Hydrazinderivat **58** und einem Oxophosphoniumsalz (*S*)-**62** reagiert. Anschließend findet eine nucleophile Substitution zwischen dem zuvor deprotonierten Nucleophil **61**, hier Benzoesäure **59**, und dem Oxophosphoniumsalz (*S*)-**62** statt. Das Nucleophil **61** greift das Carboxylation von der Rückseite an, so dass die Reaktion unter Inversion der Konfiguration abläuft. Nach alkalischer Hydrolyse des Esters **63** wird das invertierte Produkt erhalten.^[116, 117]

Die *Mitsunobu*-Inversion der Enantiomere des Cyclopentenols **33** verlief mit einer Ausbeute von 99%, so dass jeweils ein Enantiomer mit einer sehr guten Ausbeute von 80% mit >98%*ee* ausgehend von *rac*-**33** mittels der kinetischen Racematspaltung hergestellt werden konnte. Das Einmalige an diesem Verfahren ist, dass aus einem racemischen carbocyclischen Vorläufermolekül zwei Verbindungen mit nur einer Stereoinformation erhalten werden und somit die Ausbeute nach dem Transfer eines Enantiomers **33** mit 80% Gesamtausbeute höher ist als normalerweise bei einer kinetischen Racematspaltung. Des Weiteren ist durch dieses Verfahren auch erstmals ein Zugang zu einer Vielzahl von carbocyclischen D- und L-Nucleosiden, und das im Multigrammaßstab, möglich.

4.1.4 Versuch einer dynamischen kinetischen Racematspaltung

Der große Nachteil einer kinetischen Racematspaltung ist, dass die maximale Ausbeute auf 50% begrenzt ist und die anderen 50% vom Produkt getrennt und zurückgewonnen werden müssen. Da es sich bei den Enantiomeren des 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopentenols **33** um sekundäre Alkohole mit nur einem Chiralitätszentrum handelt, ist die Ausbeute zwar höher, jedoch werden dafür drei weitere Reaktionen (Deacetylierung, eine zweite kinetische Racematspaltung und *Mitsunobu*-Inversion) und somit auch weitere chromatographische Reinigungsschritte benötigt.

Eine Alternative stellt eine *dynamische kinetische Racematspaltung* (DKR) dar. Bei dieser gelten die gleichen grundlegenden Voraussetzungen wie für eine kinetische Racematspaltung. Das heißt, die Geschwindigkeitskonstante k_R muss größer sein als k_S (Abbildung 35). Außerdem sollte der Stereoselektivitätsfaktor *E* größer als 30 sein. Bei einer DKR wird das Substrat racemisiert, während die kinetische Racematspaltung abläuft. Damit die gesamte Reaktion effizient verlaufen kann, muss

dabei die Geschwindigkeitskonstante k_{rac} gleich oder größer als k_R sein. Dadurch ist die theoretische Ausbeute der DKR im Gegensatz zur der normalen 100%.^[90,110,118,119]

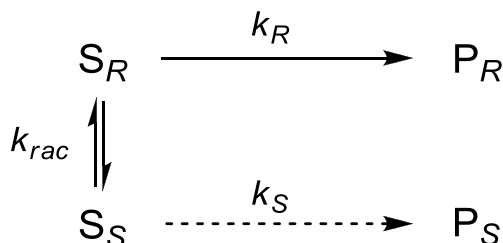
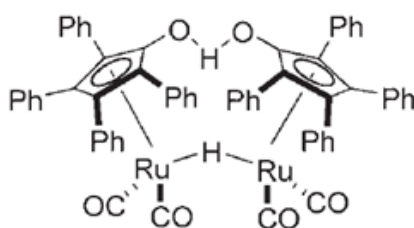


Abb. 35: Schematische Darstellung einer DKR

Die eingesetzte Racemisierungstechnik ist stark von dem Substrat abhängig. Für sekundäre Alkohole werden meist Säure-katalysierte oder Übergangsmetall-katalysierte Racemisierungen verwendet.^[90,120,121] Einer der am häufigsten verwendeten Übergangsmetall-Katalysatoren ist der in Abbildung 36 gezeigte dimere Shvo's Katalysator **64**.^[122] Dieser Ruthenium-Komplex katalysiert die Racemisierung *via* reversiblen Wasserstofftransfer.



64

Abb. 36: Shvo's Katalysator^[122]

Eine große Herausforderung ist es, die chemoenzymatische Racematspaltung und die Übergangsmetall-katalysierte Racemisierung des Substrates auf einander abzustimmen. Enzyme benötigen milde Reaktionsbedingungen und niedrige Temperaturen, wohingegen die Racemisierungen durch die Katalysatoren meist unter hohen Temperaturen ablaufen.^[90,111] Auch das Lösungsmittel ist entscheidend, da es sowohl einen Einfluss auf die Lipasen-katalysierte Veresterung wie auch auf die Geschwindigkeit der Racemisierung des Substrates hat. Die Enzymaktivitäten sind besonders in hydrophoben, unpolaren Lösungsmitteln hoch, jedoch weisen viele

Katalysatoren in diesen schlechte Löslichkeiten auf.^[90] Auch die Wahl des Acyldonors ist wichtig. Denn diese und die bei der Acetylierung freiwerdenden Nebenprodukte können mit dem Katalysator wechselwirken und somit mit dem Substrat konkurrieren.^[111,119] Auch die Beschaffenheit des Katalysators kann für den Verlauf einer DKR wichtig sein. So benötigt der *Shvo*'s Katalysator beispielsweise keinen weiteren Zusatz an Base für die Racemisierung. Starke Basen setzten häufig die Enzymaktivität herab und fördern die direkte Basen-katalysierte Veresterung.^[117]

Ein Beispiel einer DKR mit dem *Shvo*'s Katalysator **64** für die Synthese von carbocyclischen Vorläufermolekülen und den entsprechenden Nucleosiden wurde im Jahr 2008 von *Castillón et al.* beschrieben.^[123] Im entscheidenden Schritt wurde hier, wie in Abbildung 35 dargestellt, unter Verwendung von *PCL*, *pClPhOAc* **51** und dem gezeigten Rutheniumkatalysator in Toluol bei 70 °C das Acetat **66** mit einem Umsatz von 93% und einem Diastereomerenüberschuss von >95%*de* hergestellt.

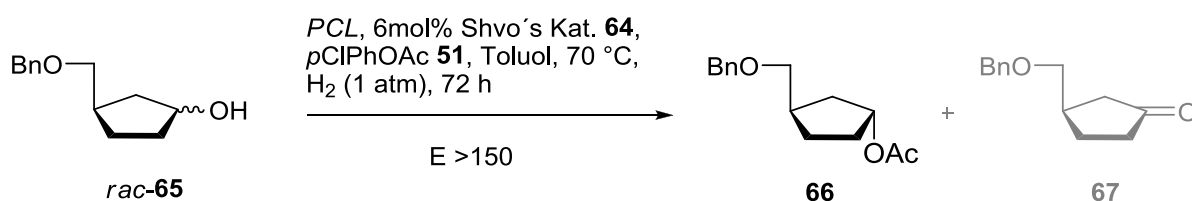


Abb. 37: DKR zum carbocyclischen Vorläufer **66**

In ersten Testreaktionen kam es aber vor allem zur Bildung des Ketons **67**. Um das Gleichgewicht der Racemisierung zu verschieben und die Bildung des Ketons zu unterdrücken wurde die Synthese unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt und die Menge an Katalysator **64** auf 6mol% erhöht. Dieses führte schließlich zu den oben beschriebenen Resultaten.

Um zu untersuchen, ob der *Shvo*'s Katalysator **64** ein geeigneter Übergangsmetallkatalysator für die Racemisierung von 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **33** ist, wurde der Alkohol in Toluol gelöst und mit 4mol% des *Shvo*'s Katalysators **64** bei 40 °C gerührt. Es wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen und der Reaktionsverlauf mittels HPLC verfolgt. Zu späteren Zeitpunkten wurde etwas Triethylamin hinzugegeben und die Temperatur auf 70 °C erhöht. Nach dem alle entnommenen Proben vermessen wurden, sah es zunächst danach aus, als wäre die Racemisierung des Alkohols schon bei niedrigeren Temperaturen nach 54 Stunden

erfolgreich gewesen. Deshalb wurde im Folgenden mit beiden zuvor optimierten kinetischen Racematspaltungen der Versuch unternommen, DKRs durchzuführen. Für die DKR mit Pankreatin wurde statt Aceton, welches den Katalysator während der Reaktion vollständig blockieren würde, 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Des Weiteren wurden 6mol% des Katalysators sowie 2 Äquivalente Vinylacetat und Triethylamin verwendet und die Reaktion bei Raumtemperatur und unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen für den Ansatz mit *PPL* waren die gleichen, jedoch wurde hier als Lösungsmittel Toluol verwendet. Wieder wurden nach verschiedenen Zeitintervallen Proben entnommen, jetzt aber wurde zur Reaktionsverfolgung die Gaschromatographie genutzt. In beiden Reaktionen konnte die Bildung des (*R*)-Acetats **34** mit vergleichsweise höheren Enantiomerenüberschüssen als in den jeweiligen kinetischen Racematspaltungen beobachtet werden, allerdings stoppten beide Reaktionen nach einer Reaktionszeit von 22 Stunden. Durch die Zugabe von 2 Äquivalenten Vinylacetat schienen die Reaktionen wieder einzusetzen. In beiden Testansätzen konnte die Bildung unbekannter Nebenprodukte beobachtet werden. Die Identifizierung der Nebenprodukte sollte mittels GC-MS erfolgen. Hierzu wurden die Proben nach einer Reaktionszeit von jeweils 8 Stunden ausgewählt und vermessen. Die Probe der Reaktion mit *PPL* ist in Abbildung 38 gezeigt (rot). An Hand der Massenspektren der

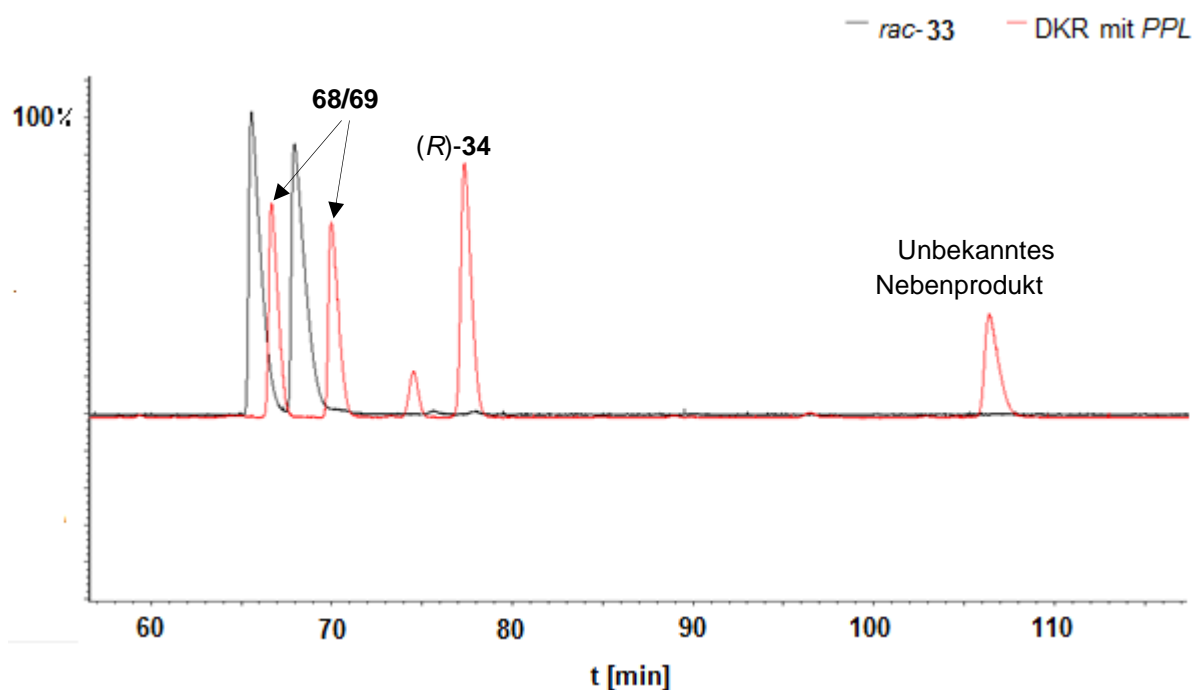


Abb. 38: GC-MS-Lauf der erprobten DKR mit *PPL* nach 8 Stunden (rot) und des racemischen Alkohols **33** (schwarz)

einzelnen Peaks stellte sich heraus, dass nicht nur die Bildung von Nebenprodukten ein Problem war, sondern auch, dass es sich bei den vermeintlichen Enantiomeren des Alkohols **33** gar nicht mehr um diese, sondern um zwei isomere Ketone **68**, **69** handelte. Eine Injektion des racemischen Alkohols **33** konnte diesen Befund bestätigen (schwarz). Dies war aus den zuvor durchgeführten HPLC und GC-Läufen nicht ersichtlich, da die Retentionszeiten der Enantiomere von **33** mit denen der Ketone **68**, **69** bei den verwendeten Messbedingungen identisch waren. Die Bildung eines Ketons wäre aufgrund des Mechanismus zu erwarten gewesen, denn durch Dissoziation der dimeren Rutheniumspezies **64** entstehen, wie in Abbildung 39 dargestellt, zunächst ein koordinativ gesättigter Hydridkomplex **70** und der als Base agierende Komplex **71**. Durch Reaktion des negativ geladenen Sauerstoffatoms von **71** mit dem Alkohol **72** resultierten eine Protonenabstraktion sowie die Bildung des Ruthenium-Hydrid-Intermediates **70** und des Ketons **73**. Letzteres wird von dem Ruthenium-Intermediat **70** wieder zum Alkohol **72** reduziert unter erneuter Bildung von **71**.^[90,118] Die Bildung eines zweiten Ketons während der erprobten DKRs, lässt darauf schließen, dass es in Anwesenheit des Katalysators zu einer Isomerisierung

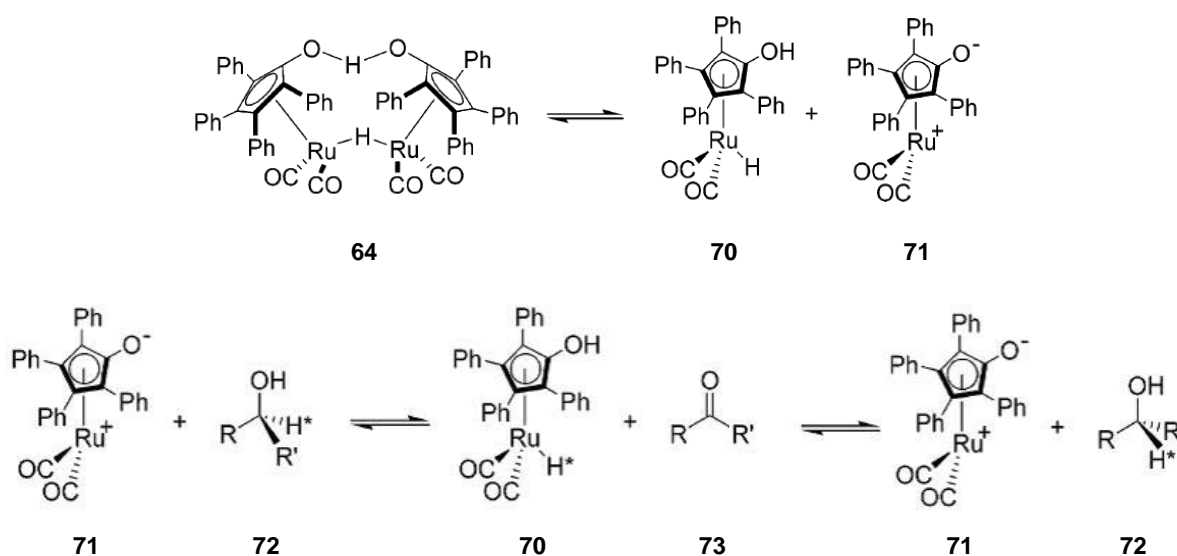


Abb. 39: Vorgeschlagener Mechanismus für die Racemisierung eines Alkohols katalysiert durch **64**^[90]

des Ketons **68** zum stabileren α,β -ungesättigten Keton **69** kommt. Die Bildung von **69** verläuft irreversibel und macht damit die Entwicklung einer effizienten DKR mit dem Substrat 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **33** unmöglich. Die erhaltene Ausbeute der DKR könnte aufgrund der Bildung von Nebenprodukten nicht mit der

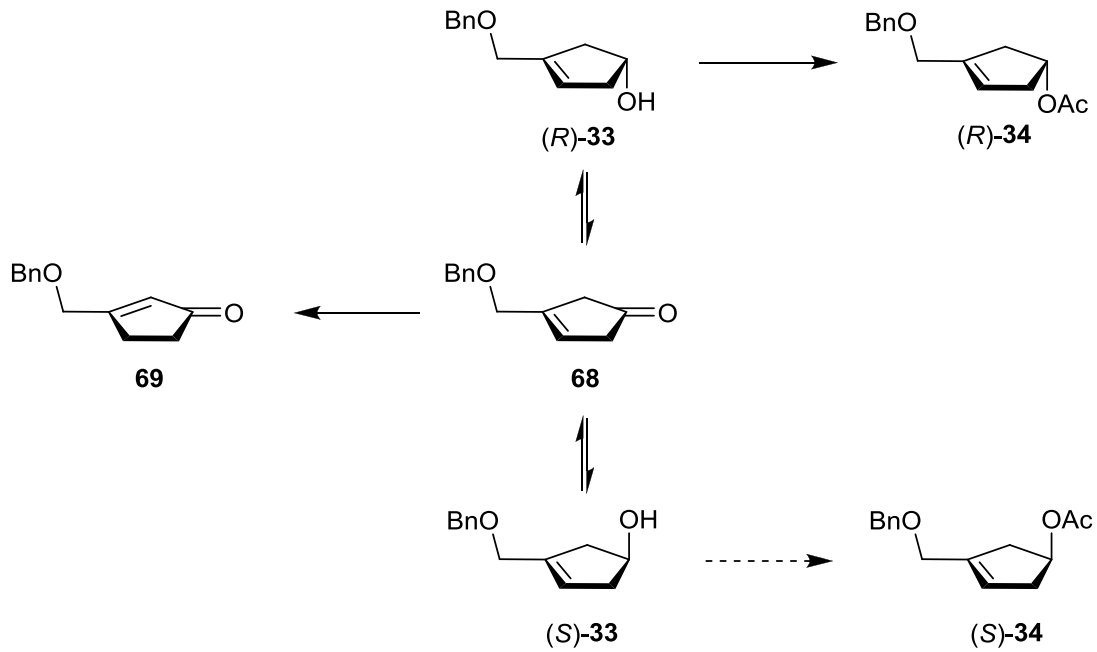


Abb. 40: Isomerisierung des Ketons **68** zum α,β -ungesättigten Keton **69** während der DKR von *rac*-**33**

Gesamtausbeute von 80% der kinetischen Racematspaltung mit dem anschließenden Transfer der Enantiomere **33** durch *Mitsunobu*-Inversion konkurrieren. Auf weitere Optimierungsversuche wurde deshalb im Folgenden verzichtet und das optimierte Verfahren der kinetischen Racematspaltung für die Synthese carbocyclischer Nucleoside genutzt.

4.2 Synthese von D-carba-dT 8

4.2.1 Syntheseversuch von D-carba-dT 8 durch Funktionalisierung von carba-2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydrothymidin

Um weitere Untersuchungen bezüglich der antiviralen Eigenschaften von D-carba-dT 8 und dessen 3-Methyl-cycloSal-nucleotids D-35 durchführen zu können, sollten größere Mengen der beiden Verbindungen hergestellt werden. Die Darstellung von D-carba-dT 8 sollte zunächst über die konvergente Synthese des 2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydronucleosids D-75 erfolgen. Durch Funktionalisierung an der Doppelbindung und anschließender Deblockierung sollte D-74, wie in dem folgenden Retrosyntheschema gezeigt, in wenigen Reaktionsschritten erhalten werden.

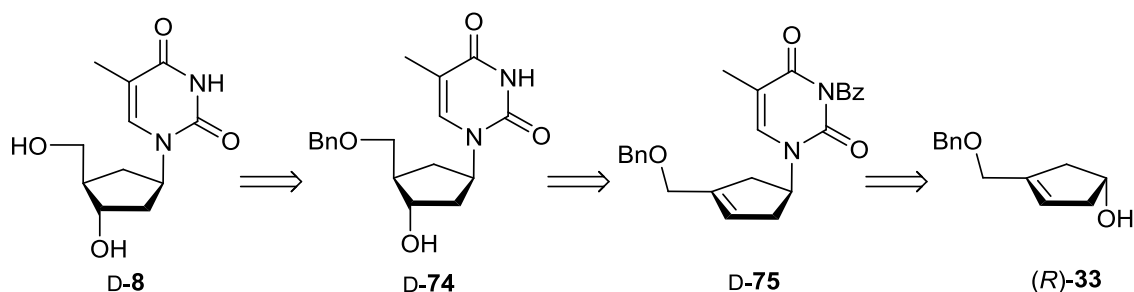


Abb. 41: Retrosyntheschema zur Darstellung von D-carba-dT 8 ausgehend von (R)-33

Hierfür erfolgte, wie in Abbildung 41 dargestellt, die Schützung der N3-Position der Pyrimidinbase Thymin 76 mit 2.2 Äquivalenten Benzoylchlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Pyridin. Zunächst bildete sich das dibenzoylierte Produkt 77. Durch die weitere Umsetzung mit einer 0.5 M Kaliumcarbonatlösung und 1,4-Dioxan kam es zur selektiven Spaltung der N1-Benzoylschutzgruppe und zur Bildung des N3-benzoylgeschütztes Thymins 78 mit einer Ausbeute von 75%.^[124] Dies war notwendig, um die Bildung weiterer unerwünschter Nebenprodukte während der folgenden Kupplung zu verhindern.

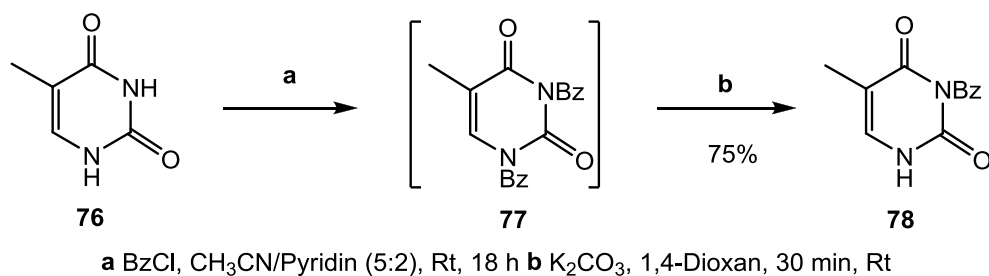


Abb. 42: Synthese des N3-Benzoylthymins 78

Die Darstellung des carbocyclischen D-Nucleosidanalogons **75** erfolgte durch Kondensation des (*R*)-Cyclopentenols **33** und der *N*3-geschützten Nucleobase **78** unter *Mitsunobu*-Bedingungen. Der Mechanismus verläuft analog zu dem in Abschnitt 4.1.3 (S. 44) beschriebenen Mechanismus der *Mitsunobu*-Inversion. Im letzten Schritt findet lediglich eine nucleophile Substitution zwischen dem deprotonierten Thymin und dem Oxophosphoniumsalz (*R*)-**62** statt. Die Reaktion wurde in Acetonitril bei -40 °C durchgeführt, da unter diesen Reaktionsbedingungen in der Vergangenheit die besten *N1/O*²-Selektivitäten und Ausbeuten erzielt werden konnten.^[75,76,125] Die *N1/O*²-Produktzusammensetzung vom benzylierten Produkt **75** konnte nach beendeter Reaktion aus dem Rohgemisch NMR-spektroskopisch auf 4:1 bestimmt werden. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von *O. R. Ludek* beobachteten Alkylierungsverhältnis überein.^[125]

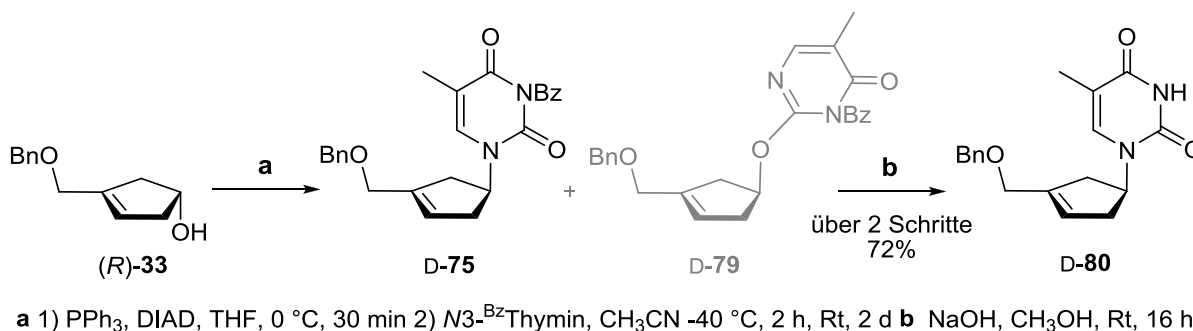


Abb. 43: Darstellung von D-**80** durch Kupplung unter *Mitsunobu*-Bedingungen

Nach der Kupplung erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung. Dies war an diesem Punkt nötig, da der reduzierte DIAD-Komplex **60** eine ähnliche Polarität wie das debenzoylierte Nucleosid D-**80** zeigte. Erst nach der Trennung erfolgte die Abspaltung der *N*3-Benzoylgruppe von der Nucleobase mit einer 1%igen Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol. Das 2',3'-Didesoxy-3',4'-didehydronucleosid D-**80** konnte ausgehend von dem Cyclopentenol (*R*)-**33** mit einer Ausbeute von 72% dargestellt werden.

In vorangegangenen Arbeiten wurde die Hydroborierung des 2',3'-Didesoxy-3',4'-didehydronucleosids D-**80** mit verschiedenen Hydroborierungsreagenzien bereits erprobt. Die 3'-Hydroxygruppe sollte dabei gerade von sterisch anspruchsvollen Reagenzien und anschließender Oxidation in anti-*Markownikow*-Position erzeugt werden. *O. R. Ludek* nutzte 9-BBN und konnte nach einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C das *N*3-benzyloxymethylgeschützte *carba*-Thymidin-

derivat mit einer Ausbeute von 76% erhalten.^[125] Jedoch war dieses Ergebnis nicht reproduzierbar. Deshalb erprobte *B. Reichardt* im Anschluss den Einsatz von Disiamylboran als Hydroborierungsreagenz bei 50 °C Reaktionstemperatur an dem N3-deblockierten Thymidinderivat. Disiamylboran wurde zuvor aus 2-Methyl-2-buten und Boran-Dimethylsulfid in THF synthetisiert. Das gewünschte Produkt konnte nach Oxidation nur in einer Ausbeute von 12% erhalten werden und die Bildung zahlreicher Nebenprodukte erschwerte zusätzlich die Reinigung des Produktes.^[65] Deshalb wurden erneut die Hydroborierungen von N3-benzoylgeschützten D-75 wie auch deblockierten D-80 mit 9-BBN und Disiamylboran bei 50 °C durchgeführt. Allerdings konnte in den Reaktionen mit 9-BBN wiederholt kein Produkt isoliert werden und auch die Ausbeuten bei dem Einsatz von Disiamylboran blieben weiterhin >12%, so dass eine Herstellung von *carba*-dT D-8 in größeren Mengen auf diesem Weg nicht möglich war.

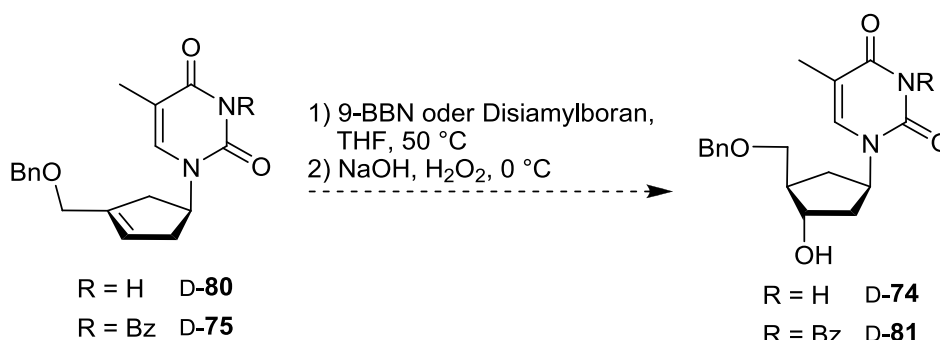


Abb. 44: Hydroborierung von D-75 und D-80

Deshalb war nun das Ziel, das 2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydronucleosid in das entsprechende Epoxid zu überführen und durch anschließende Ringöffnung das carbocyclische Thymidinderivat D-8 zu erhalten. Die Epoxidierungen von D-75 und D-80 erfolgten mit *mChlorperbenzoesäure* (*mCPBA*) in Dichlormethan (Abbildung 45).^[126] Nach zwei Tagen wurden die Reaktionen durch die Zugabe von gesättigter Natriumsulfidlösung beendet. Bei diesen Reaktionen entstanden jeweils zwei Diastereomere, die chromatographisch voneinander getrennt werden konnten. Die Trennung der Diastereomere D-82 und D-83 war aufgrund der höheren Polarität durch die freien NH-Gruppen der Nucleobasen schwieriger. Erst nach mehrmaligen Trennungsversuchen konnten die Diastereomere isoliert erhalten werden. Die Ausbeute des gewünschten Diastereomers D-82 war mit 44% allerdings ein wenig höher als bei der Synthese mit D-75. Hier konnte das gewünschte Diastereomer D-84

nur mit 30% isoliert werden. Die Gesamtausbeute beider Ansätze betrug jeweils 69%.

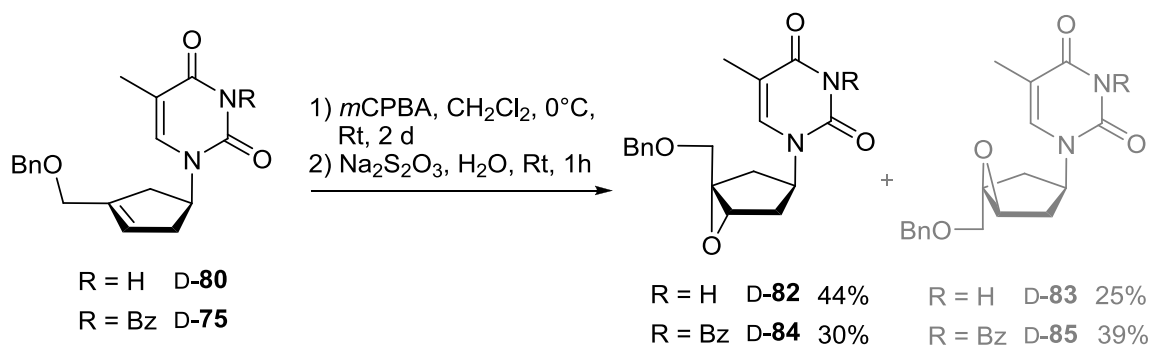
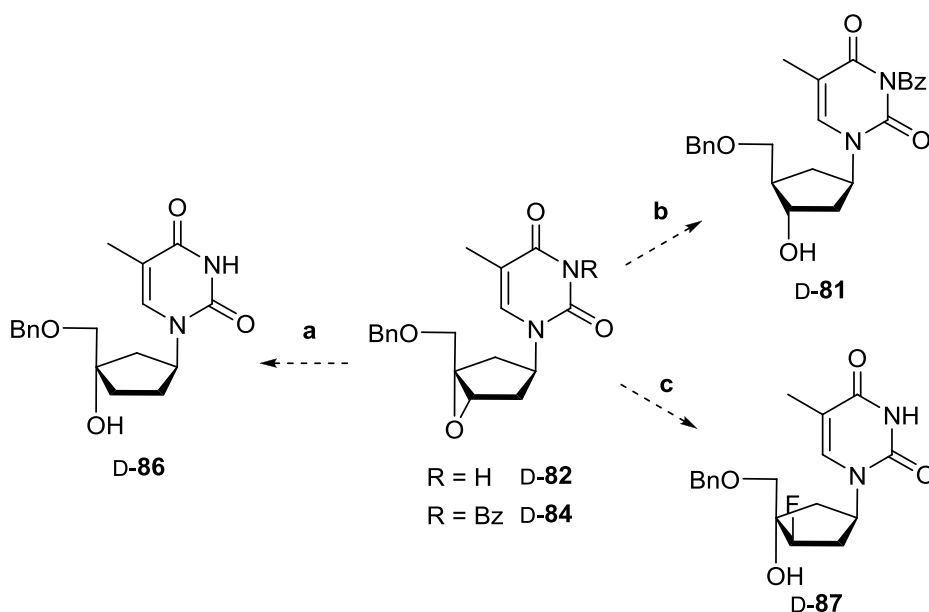


Abb. 45: Epoxidierung der 2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydronucleoside D-75 und D-80

Im Folgenden sollte die Ringöffnung der Epoxide D-82 und D-84 erfolgen (Abbildung 46). Mit hydridübertragenden Reduktionsmitteln wie Lithiumaluminiumhydrid wird in unsymmetrischen Epoxiden regioselektiv die sterisch weniger gehinderte C-O-Bindung angegriffen, so dass ein *Markownikow* Alkohol entsteht.^[116,127] Dies würde bevorzugt zur Bildung des 5'-O-Benzyl-2',3'-dideoxy-4'-hydroxy-*carba*-thymidins D-86 führen. *Parker et al.* verwendeten für die Ringöffnung ihres Epoxids Bortrifluorid-Etherat und Benzylalkohol, wobei Bortrifluorid nicht als Fluorierungsreagenz agierte, sondern als Komplexbildner eingesetzt wurde.^[128] Deshalb sollte durch den Zusatz der Lewissäure Bortrifluorid erprobt werden, ob eine



a LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 18 h **b** LiAlH_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , 0°C , Rt, 2 h **c** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , 0°C , 18 h

Abb. 46: Versuch der Epoxidöffnungen von D-82 und D-84

Komplexierung des Sauerstoffatoms des Epoxids möglicherweise zu einer C-O-Bindungsschwächung führen würde und so die Bildung der 3'-Hydroxygruppe in Anwesenheit eines hydridübertragenden Reagenzes bevorzugt wäre. Dieses könnte dann zur Darstellung von D-**81** dienen. Des Weiteren wurde auch die alleinige Verwendung von Bortrifluorid-Etherat getestet. Dieses kann bei einigen Epoxiden ebenfalls als Fluorierungsmittel eingesetzt werden.^[129] In allen drei Fällen konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht isoliert werden (Abbildung 46). In den Reaktionen **a** und **b** mit Lithiumaluminiumhydrid entstanden zwar jeweils nucleosidische Produkte, diese konnten jedoch nicht von Nebenprodukten befreit und somit nicht einwandfrei identifiziert werden. Bei der Synthese **c** mit Bortrifluorid -Etherat verwandelte sich das Gemisch bereits während der Reaktion zu einem äußerst zähen Syrup. Die Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung gestalteten sich deshalb schwierig und es konnte am Ende kein Produkt isoliert werden. Somit war eine Darstellung von D-*carba*-dT **8** über die Darstellung des 2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydronucleosids D-**80** und anschließender Funktionalisierung der Doppelbindung nicht möglich.

4.2.2 Synthese von D-*carba*-dT **8** und des 3-Methyl-*cycloSal*-nucleotides **35**

Um D-*carba*-dT **8** und das entsprechende 3-Methyl-*cycloSal*-nucleotid **35** dennoch im Grammmaßstab zu erhalten, wurde nun eine von *B. Reichardt* entwickelte Synthesesequenz ausgehend vom (S)-Cyclopentenol **33** verwendet.^[65,115] Bei dieser erfolgte zu Beginn die Hydroborierung an der Doppelbindung des Cyclopentenderivates, die weitere Modifizierung des Vorläufermoleküls und erst am Ende der Sequenz die Kondensation zu dem *carba*-2'-Desoxythymidin unter *Mitsunobu*-Bedingungen. Das entsprechende Retrosyntheseschema ist in Abbildung 47 gezeigt.

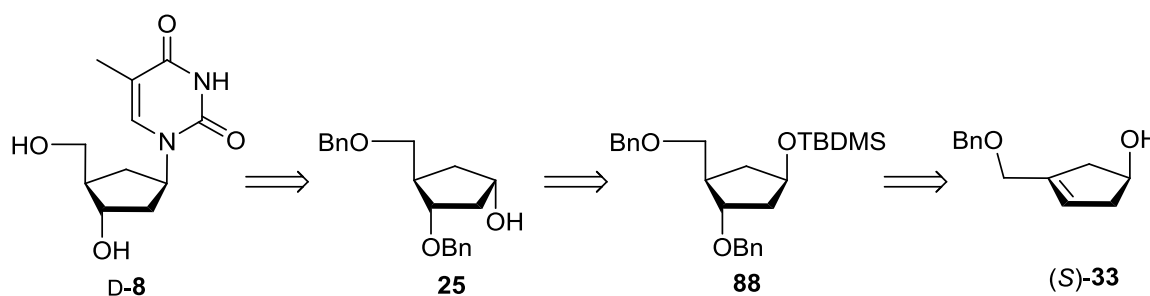


Abb. 47: Retrosyntheseschema zur Darstellung von D-*carba*-dT D-**8** ausgehend (S)-**33**

Um eine solch große Mengen der beiden Verbindungen D-**8** und D-**35** herzustellen, war vorher die Synthese des (*S*)-Cyclopentenols **33** nötig. Mittels Hydroborierung des racemischen Cyclopentenols **33**, kinetischer Racematspaltung und anschließendem Transfer des (*R*)-Enantiomers **33** wurden insgesamt 11 Gramm von (*S*)-**33** für die Herstellung von D-**8** generiert. Im ersten Schritt der Synthesesequenz erfolgte dann die Blockierung der freien Hydroxygruppe mittels *t*Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl). Hierbei war es möglich den Reaktionsansatz ohne weitere Probleme auf bis zu 5 Gramm des verwendeten Ausgangsmaterials (*S*)-**33** zu erhöhen und die Ausbeute gleichzeitig von 84% auf 98% zu steigern.

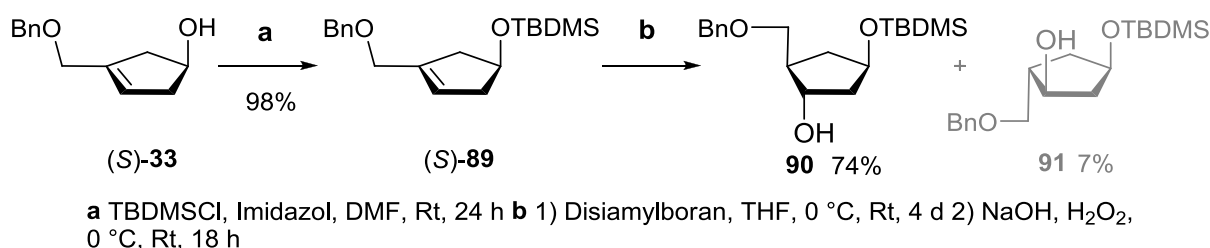
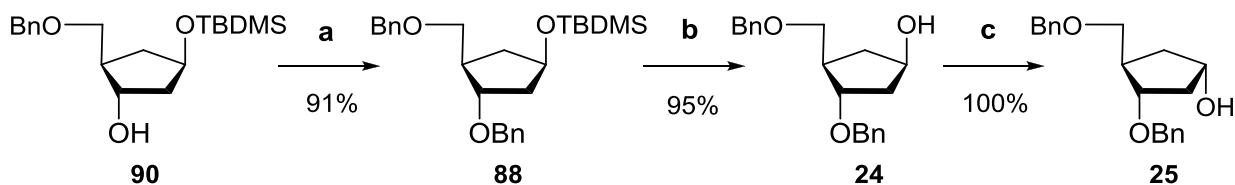


Abb. 48: TBDMS-Blockierung und Hydroborierung mit Disiamylboran

Wie in Abbildung 48 dargestellt, folgte dann die Hydroborierung von (*S*)-**89** mit Disiamylboran. Die vorherige Darstellung des Hydroborierungsreagenzes erfolgte aus 2-Methyl-2-buten und Boran-Dimethylsulfid bei 0 °C, wobei auf die Verwendung von THF als Lösungsmittel nach ersten Versuchen verzichtet wurde. Die Hydroborierung in THF lieferte das gewünschte Produkt **90** mit einer Ausbeute von 74% und das diastereomere Nebenprodukt **91** mit einer Ausbeute von 7%. Allerdings zeigten sich bei dieser Synthese auch erste Schwierigkeiten, die auf eine Erhöhung der Größe der Reaktionsansätze zurückzuführen waren. Die erhaltenen Ausbeuten blieben nur bei Syntheseansätzen bis zu einem Gramm reproduzierbar und die säulenchromatographische Trennung der beiden Diastereomere war in größeren Mengen unmöglich. Deshalb waren die Synthesen und die anschließenden Separationen von **90** und **91** sehr zeitaufwendig. Trotzdem konnten ausgehend von 13 Gramm (*S*)-**89** insgesamt etwas über 8 Gramm **90** für den weiteren Syntheseverlauf erhalten werden.

Im Anschluss erfolgte die Blockierung der zuvor generierten Hydroxygruppe von **90** (Abbildung 49). Die Benzylierung erfolgte mit Benzylbromid, Natriumhydrid und *Tetrabutylammoniumiodid* (TBAI) in THF mit einer Ausbeute von 91%. Es war

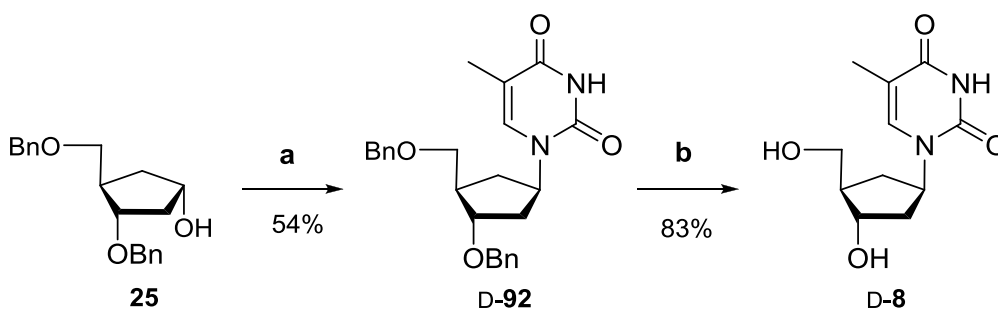
deutlich zu beobachten, dass höhere Ansatzgrößen zu längeren Reaktionszeiten von 3 bis 7 Tagen führten. Auch der weitere Zusatz von Benzylbromid, Natriumhydrid und TBAI änderte daran nichts.



a BnBr, NaH, TBAI, THF, Rt, 2 d **b** TBAF, THF, Rt, 18 h **c** 1) PPh₃, DIAD, Benzoessäure, Et₂O, 0 °C, Rt, 16 h 2) NaOH, CH₃OH, Rt, 16 h

Abb. 49: Benzylierung, TBDMS-Deblockierung und *Mitsunobu*-Inversion

Die Deblockierung der TBDMS-Gruppe von **88** mit *Tetrabutylammoniumfluorid* (TBAF) in THF verlief mit einer Ausbeute von 95%. Jedoch waren die Ausbeuten für die größeren Ansätze von 4 und 5 Gramm mit 68% bis 73% etwas geringer. Durch *Mitsunobu*-Inversion von **24** konnte anschließend das dibenzylierte Cyclopentanol **25** erhalten werden. Die Synthese bereitete keine Probleme, aber die chromatographische Trennung des Produktes von dem DIAD-Komplex hätte aufgrund eines ähnlichen Elutionsverhaltens bei der Säulenchromatographie mehrere Reinigungsschritte erfordert. Da für die Kondensation des carbocyclischen Vorläufers **25** und der *N*3-benzoylierten Nucleobase **78** ohnehin DIAD benötigt wurde, wurde an dieser Stelle auf eine vollständige Reinigung des Produktes **25** verzichtet.



a 1) PPh₃, DIAD, *N*3-Bz-Thymin, CH₃CN, -40 °C, 2 h, Rt, 3 d 2) NaOH, CH₃OH, Rt, 16 h
b Pd/C, H₂, CH₃OH, Rt, 2 d

Abb. 50: *Mitsunobu*-Kupplung und Deblockierung zu *D*-carba-dT **8**

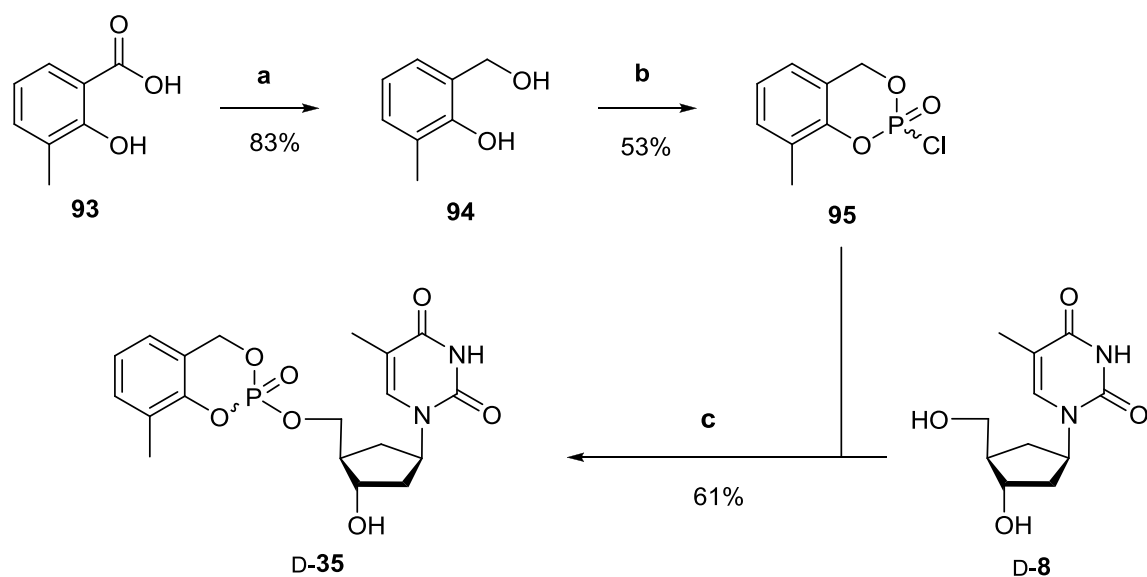
Die Kupplung unter *Mitsunobu*-Bedingungen erfolgte in Acetonitril bei -40 °C und wurde nach zwei Stunden Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Es zeigte sich

deutlich, dass die *Mitsunobu*-Kupplung nicht für größere Ansätze geeignet ist. Bereits bei der Verwendung von zwei Gramm Edukt stoppte der Umsatz der Reaktion nach zwei Tagen, obwohl noch Cyclopentanol **25** vorhanden war. Auch die zusätzliche Addition von DIAD-Komplex zum Reaktionsgemisch und eine Reaktionszeit von 6 Tagen verhinderten dies nicht. Nach der Debenzoylierung konnten lediglich 54% des benzylblockierten Nucleosids D-**92** anstelle der zuvor erhaltenen 72% isoliert werden. Zusätzlich konnten noch 26% des Eduktes **25** zurück gewonnen werden. Die *N1/O2*-Produktzusammensetzung wurde erneut nach beendeter Reaktion und vor der Deblockierung der Benzoylgruppe aus dem Rohgemisch NMR-spektroskopisch bestimmt und das Verhältnis betrug wieder 4:1. Die anschließende Abspaltung der Benzylgruppen erfolgte unter hydrogenolytischen Bedingungen mit Palladium auf Aktivkohle in variierenden Ausbeuten bis zu 83%.

Die Gesamtausbeute betrug ausgehend von Cyclopentadien **21** und über 12 Stufen 17%.^[115] Insgesamt konnten auf diesem Syntheseweg 2.4 Gramm D-*carba*-dT **8** hergestellt werden.

Anschließend erfolgte die Herstellung des 3-Methyl-*cycloSal*-nucleotids **35**. Hierfür wurden 1.44 Gramm des zuvor synthetisierten D-*carba*-dT **8** und das 3-Methylsaligenylchloridat **95** verwendet. *O. R. Ludek* und *S. Warnecke* benutzten zuvor für die Darstellung verschiedener *cycloSal-carba*-thymidin-5'-monophosphatderivate jeweils das entsprechende Saligenylchlorophosphit.^[67,130] Da aber *carba*-dT D-**8** eine freie Hydroxygruppe in der 3'-Position trägt, wurde auf die Verwendung des reaktiveren phosphitylierungs Reagenz verzichtet und stattdessen die entsprechende Phosphor(V)-Verbindung eingesetzt, um eine unselektive Mehrfachphosphorylierung zu verhindern. Die Synthese des Saligenylchloridates **95** erfolgte ausgehend von der 3-Methylsalicylsäure **93** unter bekannten Standardbedingungen (Abbildung 51).^[131] Zunächst wurde die Säure **93** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zu dem Alkohol **94** reduziert und dieser schließlich mit Phosphorylchlorid zu dem 3-Methylsaligenylchloridat **95** umgesetzt.

Das 3-Methyl-*cycloSal*-nucleotid **35** wurde im Anschluss durch die Umsetzung des Chloridates **95** mit dem Nucleosid D-**8** und Pyridin in THF bei -40 °C erhalten. Da die Synthese bei größeren Reaktionsansätzen nicht reproduzierbar war, wurden für die Reaktionen im Folgenden jeweils 200 mg von D-**8** verwendet. Auf diese Weise konnte der *cycloSal*-Triester **35** mit einer Ausbeute von 61% isoliert und insgesamt 600 mg für weitere antivirale Untersuchungen hergestellt werden



a LiAlH₄, THF, Rt, 16 h, Reflux, 2 h **b** POCl₃, Et₃N, Molsieb, Et₂O, -60 °C, 1 h, -40 °C, 2 h **c** 3-Methylsaligenylchloridat **95**, Molsieb, Pyridin, THF, -40 °C, 5 h

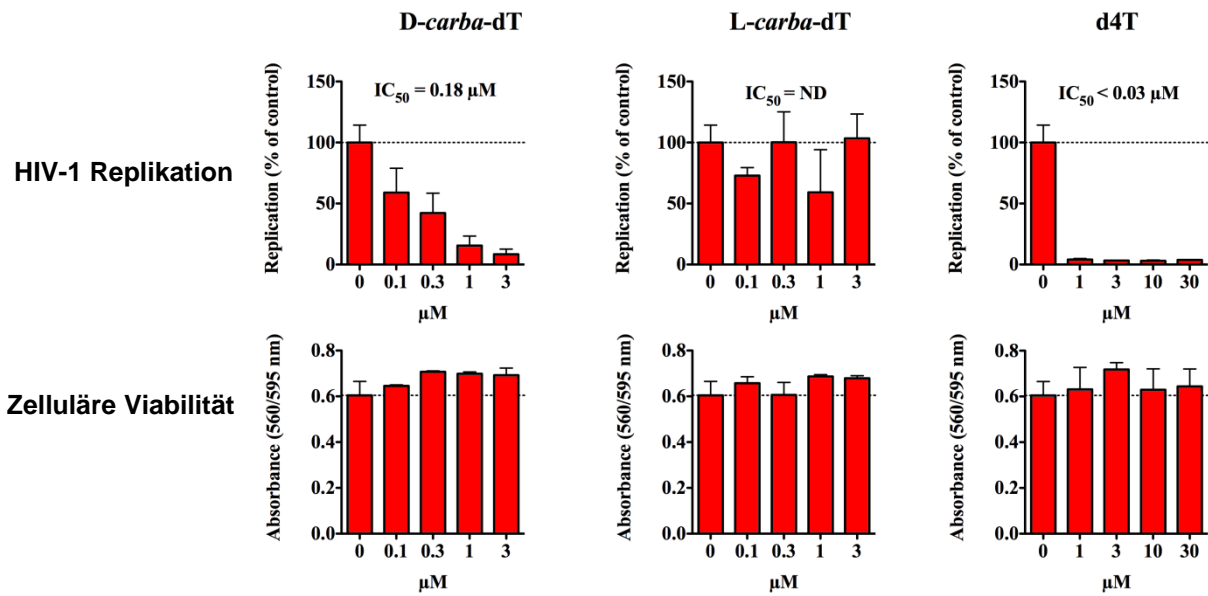
Abb. 51: Synthese des 3-Methyl-*cycloSal-carba*-thymidin-5'-monophosphats D-35

4.2.3 Antivirale Daten

Zusätzlich zu den vorangegangenen Studien bezüglich der antiviralen Aktivität von D-*carba*-dT **8** wurde dessen Effizienz als HIV-RT Inhibitor gegenüber einem Wildtyp HIV-1-Stamm (NL4/3) und zwei MDR-Klonen (E2-2, 8ka3) getestet. Dies erfolgte durch die Kooperationspartner Dr. P. Hartjen und Prof. Dr. J. van Lunzen vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Heinrich Pette Institut. Beide verwendeten MDR-Klone weisen eine Reihe bekannter Mutationen und TAMs auf, welche zu Resistenzen gegenüber den in der Klinik eingesetzten Wirkstoffen und vor allem gegenüber den bekannten Nucleosidanaloga führen. So zeigt E2-2 unter anderem die bereits in Abschnitt **2.2** erwähnten Mutationen M184V, Q151M und K65R sowie die TAMs D67N und K219E. Der MDR-Klon 8ka3 besitzt ebenfalls die Mutation M184V und eine Vielzahl an TAMs wie M41L, K70R, L210W, T215Y, D67N und K219E, welche unter anderem zu den Resistenzen gegenüber den Thymidinanaloga AZT **3** und d4T **4** führen.

In Abbildung 52 sind die Resultate der Tests für den HIV-1 Wildtyp NL4/3 und den MDR-Klone E2-2 dargestellt. Die Daten für den MDR-Klon 8ka3 sind nicht gezeigt. Aus der oberen Hälfte ist ersichtlich in wie weit D-*carba*-dT, L-*carba*-dT und d4T die HIV-1 Replikation des Wildtyp NL4/3 inhibieren und ob die Nucleosidanaloga einen negativen Einfluss auf die zelluläre Viabilität der jeweiligen Kultur zeigen. Wie

Wildtyp HIV-1 NL4/3



Multiresistenter HIV-1 Klon E2-2

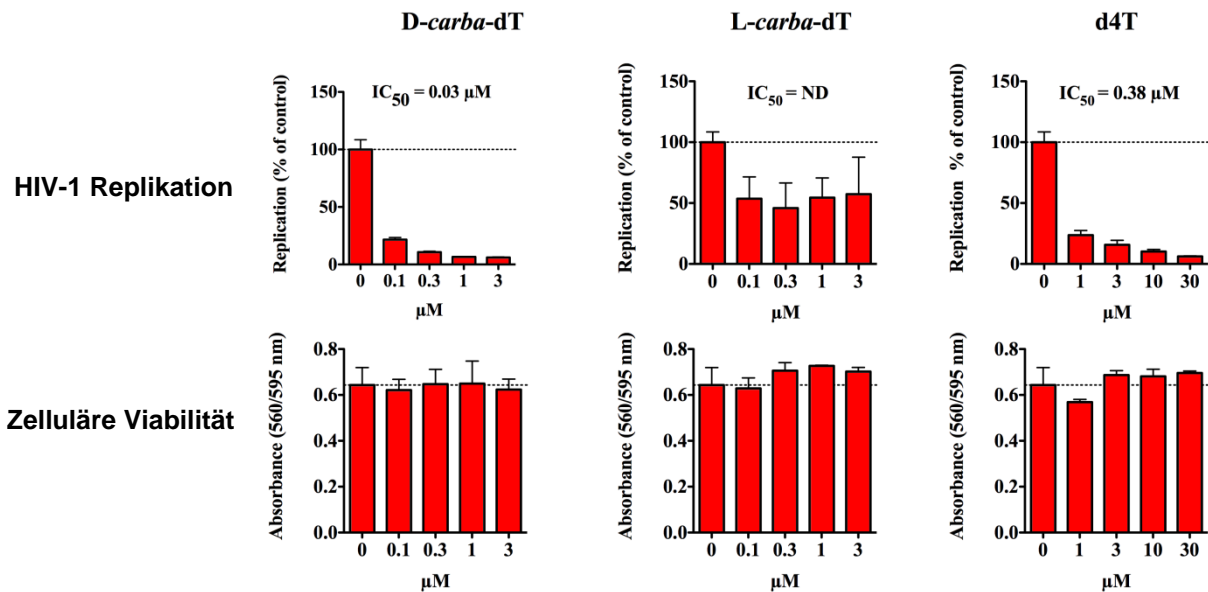


Abb. 52: Antivirale Aktivitäten und Toxizitäten in HIV-1 Wildtyp (NL4/3) und MDR-Klon E2-2 von D-carba-dT **8**, L-carba-dT **96** und d4T **4**^[113]

erwartet zeigte d4T im HIV-1 Wildtyp Stamm den größten inhibitorischen Effekt gegen die Virus Replikation. Der Wert für IC₅₀ betrug hier <0.03 µM. Auch D-carba-dT wies eine Inhibition gegen die HIV-1 Replikation auf. Der IC₅₀-Wert lag mit 0.18 µM über dem des d4Ts **4**. L-carba-dT **96** zeigte wie auch in vorherigen Test keinerlei Aktivität. Zusätzlich ist aus den Diagrammen für die zelluläre Viabilität zu

erkennen, dass keine der Verbindungen zelluläre Toxizitäten in den Zellen in den getesteten Konzentrationen aufweist.

Erstaunlicherweise zeigte *D-carba-dT* **8** gegenüber beiden MDR-Klonen einen deutlichen inhibitorischen Effekt gegen die Virus Replikation. In Abbildung 52 sind in der unteren Hälfte die Daten für die Tests mit dem E2-2 MDR-Klon abgebildet. Für *D-carba-dT* ist deutlich zu erkennen, dass dieses die Replikation des E2-2 Klones in einer dosisabhängigen Weise inhibierte. Der IC_{50} lag bei $0.03 \mu\text{M}$. Der Wert für den nicht abgebildeten MDR Klon 8ka3 lag mit $0.14 \mu\text{M}$ ein wenig höher. Im Gegensatz dazu zeigte d4T hier eine deutlich geringere Inhibition der Virus Replikation mit einem IC_{50} von $0.38 \mu\text{M}$. Dies ist auf die vorhandenen viralen Mutationen zurückzuführen, welche Resistenzen gegenüber d4T auslösen. Wie erwartet war *L-carba-dT* auch hier völlig inaktiv und es konnten erfreulicherweise keine Toxizität gemessen werden.^[115]

Das *D-carba-dT* **8** die HIV-1 Replikation auch deutlich in MDR-Klonen inhibiert und somit die vorhandenen viralen Resistenzen umgeht, ist ein erstaunliches Ergebnis und kann an Hand der bis heute durchgeführten Untersuchungen nicht ausreichend erklärt werden. Deshalb sollten Tests bezüglich antiviraler Aktivitäten und Toxizitäten sowie Studien, die sich mit dem Wirkmechanismus und der Umgehung der Resistenzbildung von *D-8* beschäftigen, unbedingt folgen. Denn aufgrund dieses Befundes könnte *D-carba-dT* **8** ein vielversprechender Wirkstoff in der HIV-Therapie werden und ein Lösungsansatz für die zunehmende Problematik der Resistenzbildungen sein.

4.3 Synthese von *N*-Methano-*carba*-nucleotiden

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese der *N*-Methano-*carba*-nucleosid-5'-phosphate. Vor allem von den biologisch aktiven Nucleosidanaloga *northern*-Methano-*carba*-thymidin (*N*-MCT) **36** und *northern*-Methano-*carba*-adenosin (*N*-MCA) **37** sollten die Darstellungen der entsprechenden 5'-Mono-, 5'-Di- und 5'-Triphosphate **40-45** erfolgen.

Nucleoside und Nucleotide liegen entweder in einer *northern*- oder *southern*-Konformation vor. Die jeweilige Konformation hat einen entscheidenden Einfluss auf die metabolischen Eigenschaften der Verbindung. Denn Enzyme können meist nur ein Konformer in ihrem aktiven Zentrum binden. Konformativ-fixierte carbocyclische Methanoderivate können genutzt werden, um zu untersuchen, welche Konformationen bestimmte Kinasen und Polymerasen präferieren. Durch die Einführung einer Methylengruppe kommt es zur Bildung eines Bicyclo[3.1.0.]hexangrundgerüsts und dieses kann gezielt genutzt werden, um eine Konformation zu simulieren. Entscheidend ist dabei die Lage der Methylengruppe: wird diese an das 4'- und 6'-Kohlenstoffatom gebunden, wird eine *northern*-Konformation simuliert. Die *southern*-Konformation wird hingegen durch die Bindung der Methylengruppe an das 6'- und das 1'-Kohlenstoffatom gebildet. In Abbildung 53 sind beide Isomere des MCTs gezeigt.^[49,132]

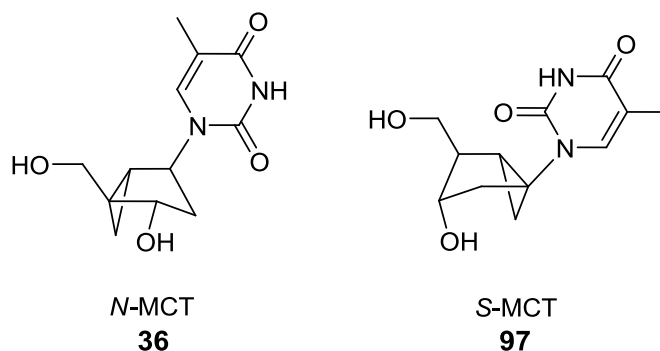


Abb. 53: *northern*- und *southern*-Isomer von MCT^[132]

Das *northern*-Isomer des MCTs **36** zeigt im Gegensatz zu dem *southern*-Isomer **97** hohe Aktivitäten gegen HSV-1 und HSV-2. Diese sind sogar um ein Vielfaches höher als die des gegen Herpes Simplex klinisch eingesetzten Wirkstoffs Acyclovir.^[49,132] Der Unterschied der Aktivitäten hängt unter anderem davon ab, mit welcher Effizienz die einzelnen Phosphorylierungsschritte von dem Nucleosidanalogen zum aktiven 5'-

Triphosphat ablaufen. Die drei aufeinander folgenden Phosphorylierungsreaktionen können sowohl von zellulären wie auch von viralen Kinasen katalysiert werden. Im Fall von *N*-MCT **36** wird die erste Phosphorylierung zu dem *N*-MCTMP **40** sowohl von der zellulären Thymidinkinase (*Tk*) wie auch von der HSV-Thymidinkinase (HSV-*Tk*) katalysiert, wobei die virale Kinase viel effektiver ist. Der zweite Phosphorylierungsschritt zu *N*-MCTDP **41** wird ausschließlich durch die HSV-*Tk* katalysiert und ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Phosphorylierungskaskade zu dem 3'-Triphosphat. Die Bildung des *N*-MCTTPs **42** wird hingegen wieder durch zelluläre Kinasen katalysiert.^[133] Da die vollständige Phosphorylierung zu *N*-MCTTP nur in Zellen mit HSV-*Tk* stattfinden kann, ist der Wirkungsbereich des Nucleosidanalogons auf HSV infizierte Zelle beschränkt. Die Phosphorylierung des *S*-MCTs **97** läuft mit einer höheren Effizienz als die des *N*-MCTs ab, da das *southern*-Isomer ein besseres Substrat für die Kinasen in den letzten beiden Schritten ist. Allerdings bevorzugt die DNA-Polymerase für den Einbau der Nucleotide in den DNA-Strang das *northern*-Isomer, so dass letztendlich das *N*-MCT der aktivere Wirkstoff ist.^[132,134]

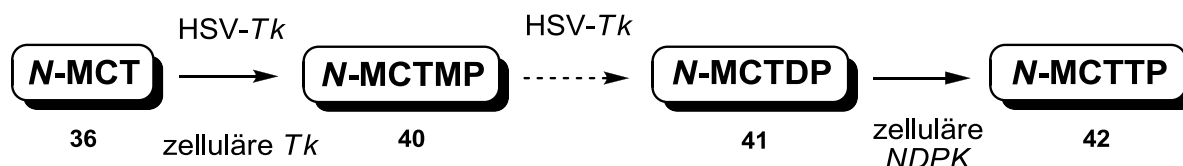


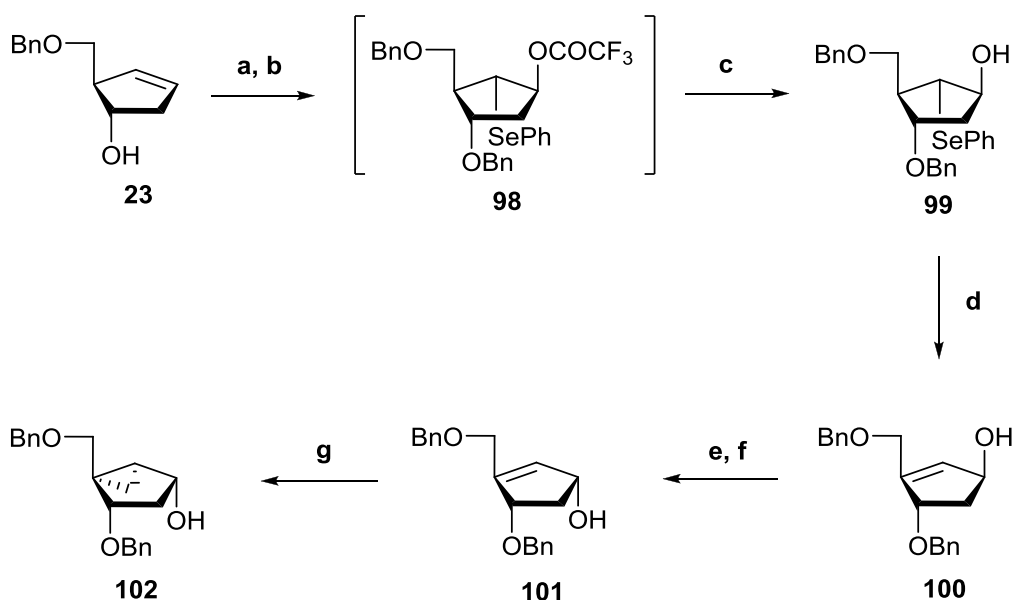
Abb. 54: Phosphorylierung von *N*-MCT **36** durch zelluläre und virale Kinasen zu *N*-MCTTP **42**

Weder *S*-MCT **97** noch *N*-MCT **36** zeigen antivirale Aktivität gegenüber HIV-1 in Zellen, in denen die HSV-*Tk* nicht expremiert wird. Inhibitionsstudien mit HIV-1 RT und dem *N*-MCTTP **42** zeigten jedoch, dass das TP von der RT eingebaut wurde und die Synthese des viralen DNA-Stranges inhibiert. Bei dem Wirkmechanismus des *N*-MCTs **36** handelt es sich, genau wie bei *D-carba*-dT **8**, um einen *delayed chain termination* Mechanismus. Durch die vorhandene 3'-Hydroxygruppe wird die Synthese des DNA-Stranges zwar langsam fortgesetzt, terminiert aber nach dem Einbau weiterer Nucleotide.^[25,132] Damit umgeht auch *N*-MCT HIV-1 Resistenzen, die durch das selektive Ausschneiden der Nucleotide aus dem DNA-Strang, also dem *excision* Mechanismus, verursacht werden. Allerdings führte die Mutation M184V,

welche bei verschiedenen Nucleotidanaloga (z.B. 3TC **5**) Resistenzen durch Diskriminierung hervorruft, auch hier zu einer signifikanten Resistenzbildung.^[36]

N-MCA **37** zeigt ebenfalls antivirale Aktivität gegen HSV-1 und HSV-2 sowie gegen das *Humane Cytomegalie Virus* (HCMV) und das *Ebstein-Barr Virus* (EBV), sowie geringe Cytotoxizität.^[135]

Die stereoselektive Darstellung der *N*-MC-Nucleoside wurde inzwischen auf verschiedenen Synthesewegen realisiert,^[49,135-138] bleibt aber trotzdem eine Synthesesequenz mit einer Vielzahl an Schritten. Eine bereits beschriebene Variante zur Darstellung des Vorläufermoleküls **102** geht von (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **23** aus, welches ebenfalls durch selektive Hydroborierung gewonnen wurde.^[139]



a NaH, BnBr, TBAI, THF, Rt, 2.5 h, 95% **b** PhSeCl, AgCF₃CO₂, DMSO, Rt, 1 h **c** KOH, EtOH, 0 °C, 15 min, 74% **d** NaIO₄, CH₃OH, H₂O, Rt, 1 h, 73% **e** PPh₃, DEAD, Benzoessäure, Benzol, Rt, 30 min, 85% **f** K₂CO₃, CH₃OH, 3 h, 80% **g** Et₂Zn, CH₂I₂, CH₂Cl₂, 0 °C, Rt, 6 h, 80%

Abb. 55: Herstellung des Vorläufermoleküls **102** für die Synthese von *N*-MC-Nucleosiden

Hierbei reagierte die Doppelbindung von **23** regio- und stereoselektiv mit Phenylselenenylchlorid und Silbertrifluoracetat, so dass sich nach Hydrolyse **99** bildete. Durch Oxidation der Phenylselenogruppe und anschließender Eliminierung wurde der allyliche Alkohol **100** erhalten. Es folgten die Inversion der freien Hydroxygruppe durch eine *Mitsunobu*-Reaktion und die Cyclopropanierung unter *Simmons-Smith*-Bedingungen zu dem carbocyclischen Vorläufermolekül **102**. Dieses konnte somit in einer Ausbeute von 35% ausgehend von **23** erhalten werden.^[139] Das Cyclopentanol

102 wurde bereits sowohl in einer konvergenten Synthesestrategie unter den *Mitsunobu*-Bedingungen als auch auf einem linearen Weg für die Darstellung der entsprechenden *N*-MC-Nucleoside verwendet.

Die Synthese der carbocyclischen Nucleotide **40-45** sollte nun über die Darstellung der 5-Chlor-*cycloSal*igenyl-*N*-Methanonucleotide **38** und **39** erfolgen. Das entsprechende Retrosyntheseschema ist in Abbildung 56 gezeigt. Da die *N*-MC-Nucleoside freie 3'-Hydroxygruppen besitzen und nur geringe Mengen der Analoga zur Verfügung standen, sollten die Nucleoside mit einer Blockierungsstrategie in das jeweilige 3'-Acetylderivat **103** und **104** überführt werden. Hierdurch sollte es möglich sein, die reaktivere Phosphor(III)-Verbindung für die Synthese der *cycloSal*-Triester zu verwenden. Ausgehend von 5-Chlor-*cycloSal*icylsäure **106** sollte das Phosphitylierungsreagenz **105** hergestellt werden. Anschließend sollte **105** mit den 3'-blockierten Nucleosiden unter den etablierten Bedingungen zu den *cycloSal*-Nucleotiden **38** und **39** umgesetzt werden.^[131] Aus diesen sollten dann durch Umsetzung mit Phosphat- bzw. Pyrophosphatsalz und anschließender Deacetylierung die *N*-MC-Nucleotide **40-45** erhalten werden.

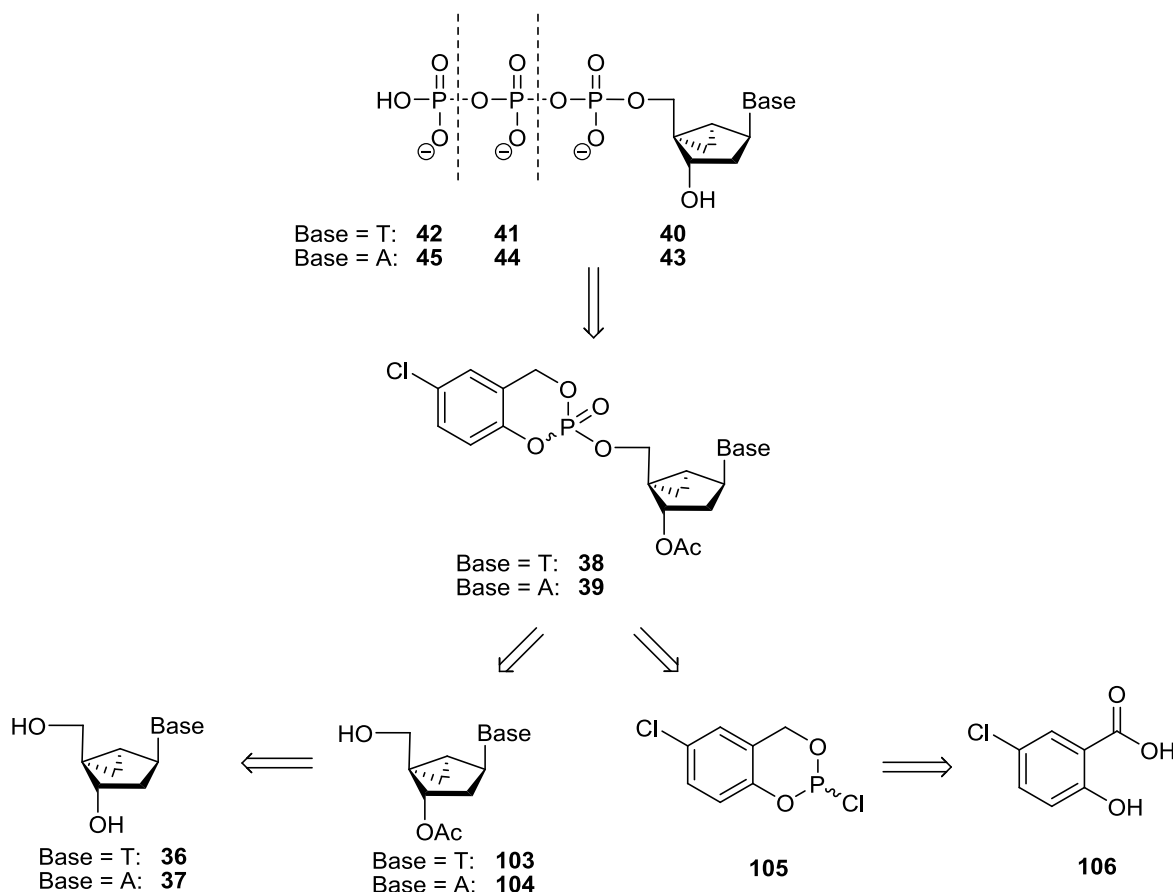
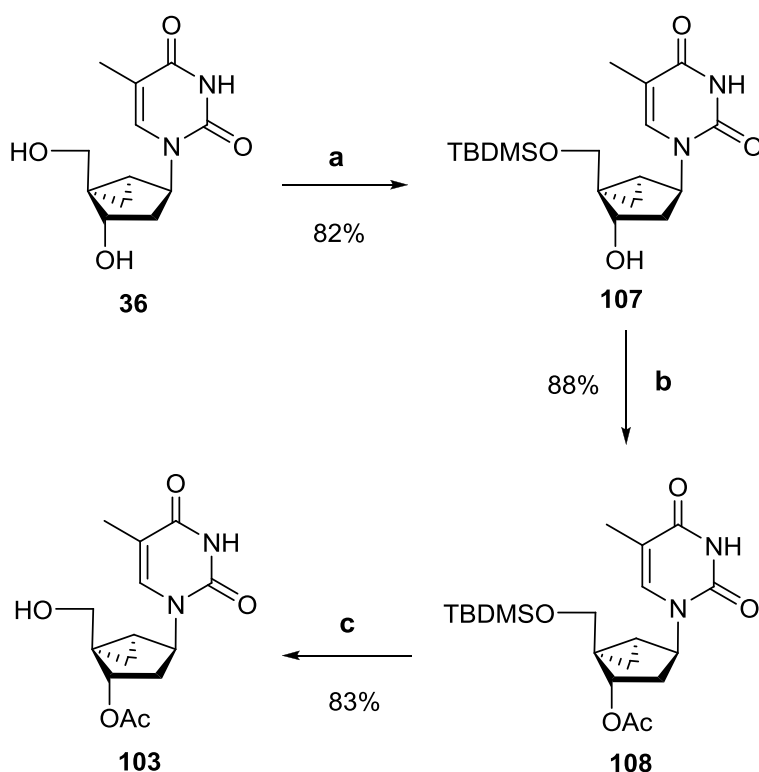


Abb. 56: Retrosyntheseschema der Darstellung von *N*-MC-Nucleotiden **40-45**

4.3.1 Synthese 5'-phosphorylierter *N*-Methano-*carba*-thymidinderivate

Für die Darstellung phosphorylierter *N*-MCT-Derivate **40-42** musste zunächst das 3'-*O*-Acetyl-*N*-methano-*carba*-thymidin **103** erhalten werden. Die Darstellung erfolgte nach einer etablierten und effizienten Blockierungsstrategie, welche in Abbildung 57 dargestellt ist.^[140,141]

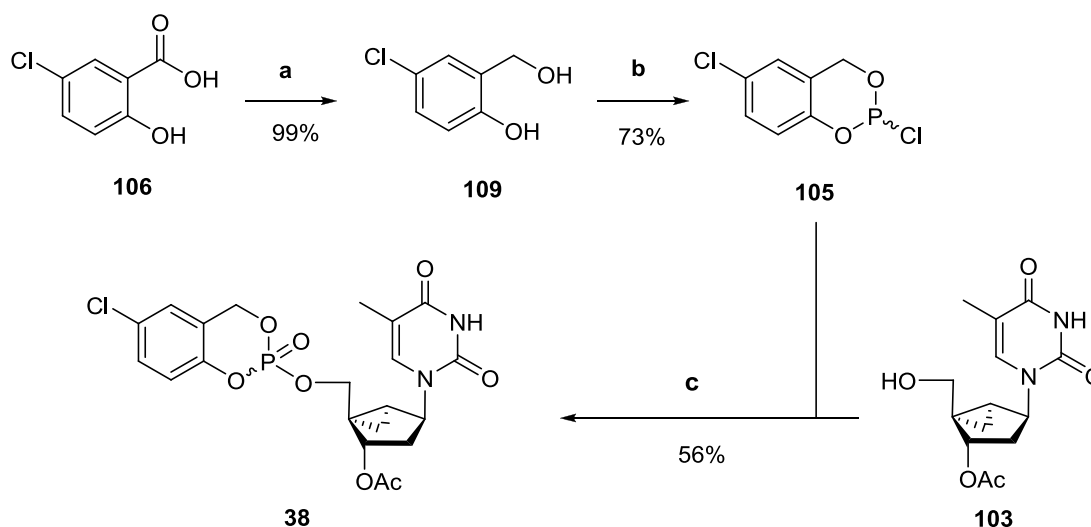


a) TBDMSO, Pyridin, Rt, 24 h b) Ac₂O, Pyridin, Rt, 20 h c) Et₃N·3HF, Et₃N, THF, Rt, 20 h

Abb. 57: Synthese des 3'-*O*-Acetyl-*N*-methano-*carba*-thymidins **103**

Der erste Schritt bestand aus einer selektiven Blockierung der 5'-Hydroxygruppe mit einer TBDMS-Gruppe. Das carbocyclische Nucleosidanalogen **36** wurde hierfür einen Tag mit TBDMSO in Pyridin bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. Die Acetylierung der freien 3'-Hydroxygruppe erfolgte mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Das gänzlich blockierte *N*-MCT-Derivat **108** konnte mit einer Ausbeute von 88% isoliert werden. Die anschließende Entfernung der 5'-TBDMS-Gruppe erfolgte in der Anwesenheit von Triethylamin-Trihydrofluorid und Triethylamin bei Raumtemperatur und lieferte das 3'-blockierte *N*-MCT **103** nach Reinigung mit 83%.

Parallel erfolgte die Synthese des Saligenylchlorphosphits **105** aus dem Salicylakohol **109**. Dieser wurde durch vorherige Reduktion aus der 5-Chlorsalicylsäure **106** in 99% Ausbeute erhalten. Wie in dem Syntheschema 58 abgebildet, erfolgte die Herstellung des Phosphitylierungsreagenzes **105** dann durch Umsetzung von **109** mit Phosphortrichlorid und Pyridin in Diethylether. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung über Nacht bei -20 °C aufbewahrt, um eine vollständige Fällung des Pyridiniumchlorids zu gewährleisten. Der Feststoff wurde unter Inertgas filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, so dass nach dem Trocknen ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 73% erhalten wurde. Bei der angegebenen Ausbeute des Chlorphosphits handelt es sich um die Rohausbeute, da **105** keiner weiteren Reinigung unterzogen wurde.



a LiAlH_4 , THF, Rt, 2 h, Reflux, 1 h b PCl_3 , Pyridin, Et_2O , -20 °C, 3 h, Rt, 2 h, -20 °C, 16 h c 5-Chlor-saligenylphosphit **105**, DIPEA, CH_3CN , -20 °C, Rt, 2.5 h, Oxone[®], H_2O , -10 °C, 15 min

Abb. 58: Synthese des 5-Chlor-*cycloSal*-Phosphat triesters **38**

Im Anschluss wurde **105** zur Herstellung des 5-Chlor-*cycloSal*-Phosphat triesters **38** genutzt. Für die Reaktion wurde 3'-O-Acetyl-*N*-methano-*carba*-thymidin **103** in Acetonitril gelöst und bei -20 °C mit *Diisopropylethylamin* (DIPEA) und dem Chlorphosphit **105**, gelöst in Acetonitril, versetzt. Hiernach wurde die Reaktionslösung für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Oxidation des gebildeten Phosphor(III)-Intermediats erfolgte durch Zugabe von Oxone[®] in Wasser bei -10 °C. Nach 15 minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt

und aufgearbeitet. Der *cycloSal*-Phosphattriester **38** konnte nach Reinigung am Chromatotron mit einer Ausbeute von 56% als Gemisch zweier Diastereomere erhalten werden.

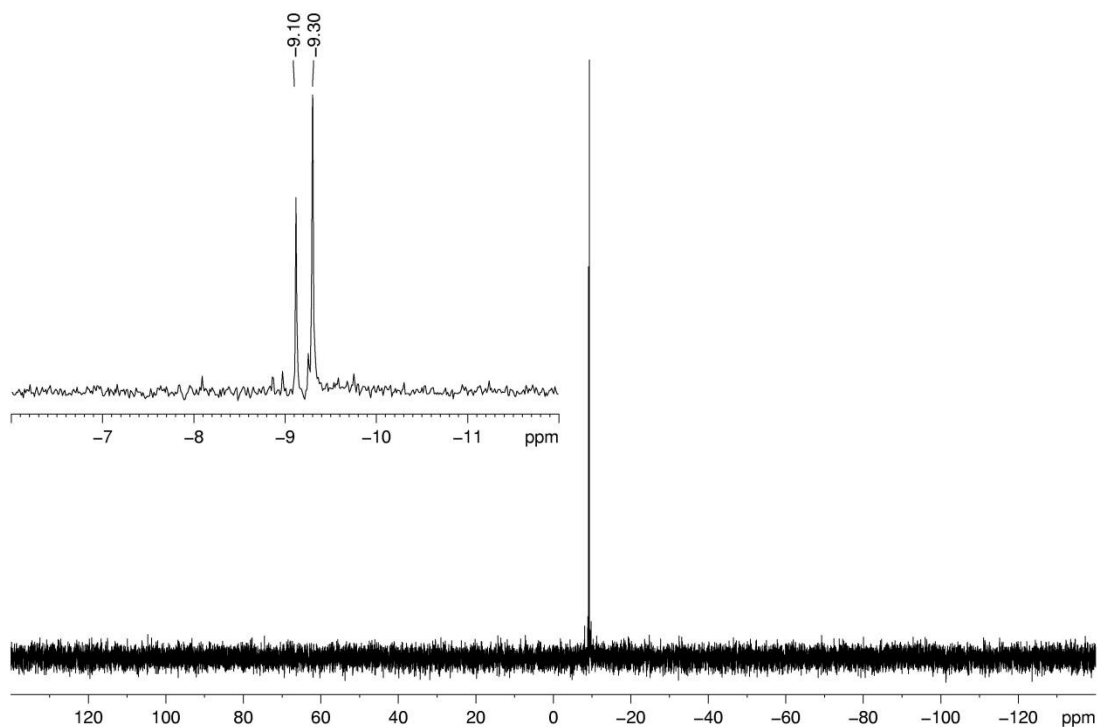


Abb. 59: ^{31}P -NMR-Spektrum des 5-Chlor-*cycloSal*-*N*-MCT-Triesters **38**

Der 5-Chlor-*cycloSal*-*N*-MCT-Triester **38** wurde zur Darstellung der entsprechenden carbocyclischen Nucleotide verwendet. Ein großer Vorteil der Anwendung der *cycloSal*-Technik bei der Synthese von Nucleotiden besteht darin, dass aus einem *cycloSal*-Nucleotid das jeweilige 5'-Mono-, 5'-Di- und 5'-Triphosphat gewonnen werden kann. Keine andere Methode ist so effizient und erlaubt die Darstellung aller drei Moleküle ausgehend von einer Verbindung.^[67,142]

Die Darstellung des *N*-MCT-5'-monophosphats **40** erfolgte durch chemische Hydrolyse des *cycloSal*-Nucleotids **38** nach einer literaturbekannten Synthese (Abbildung 60).^[142] Der 5-Chlor-*cycloSal*-Phosphattriester **38** wurde in Acetonitril gelöst und mit Wasser und wenig Triethylamin versetzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt bis **38** vollständig zu dem Monophosphat hydrolysiert war. Anschließend wurden die Lösung gefriergetrocknet und der verbliebene Feststoff chromatographisch an RP-18-Kieselgel gereinigt. Das *N*-MCT-5'-monophosphat **110**

konnte mit einer Ausbeute von 55% erhalten werden. Jedoch wurde zu wenig Triethylamin zum Reaktionsgemisch hinzugegeben, so dass das isolierte Produkt noch immer die Acetylgruppe an der 3'-Position trug. Da es sich hierbei nur um 9 mg handelte, wurde auf einen erneuten Versuch der Deacetylierung verzichtet.

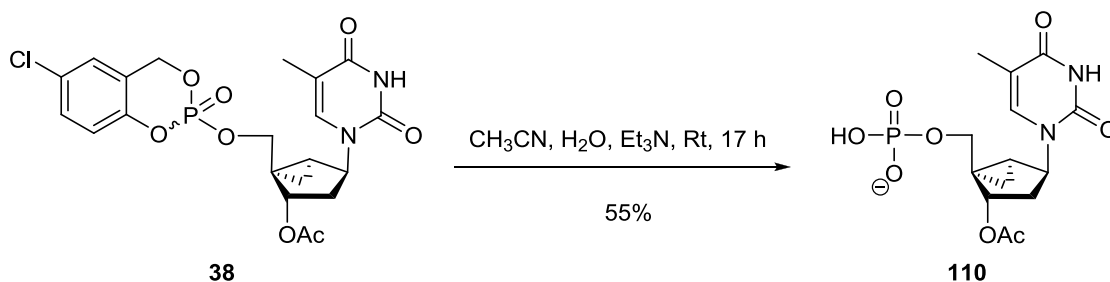


Abb. 60: Synthese des acetylierten *N*-MCT-5'-monophosphats **110**

Für die Herstellung des *N*-MCT-5'-diphosphats **41** wurde eine von *S. Warnecke* entwickelte Synthese ausgehend von dem 5-akzeptorsubstituierten *cycloSal*-Nucleotid verwendet.^[67] Es wurde für diesen Zweck, wie auch bei der Darstellung des Mono- und Triphosphates, der 5-Chlor-substituierte Triester eingesetzt. Aufgrund des -I-Effektes des Chlorsubstituenten wird die Elektrophilie des Phosphors stark erhöht, wodurch ein nucleophiler Angriff wesentlich schneller ablaufen kann als bei donorsubstituierten *cycloSal*-Triestern. Das Nucleophil in der Synthese des *N*-MCT-diphosphats war das zuvor hergestellte Bis(tetra-*n*butylammonium)-mono-phosphat.

In Abbildung 61 ist die Reaktionen zu dem entsprechenden Nucleosid-5'-diphosphat **41** dargestellt. Alle Edukte wurden erst nach längerer Trocknung im Vakuum eingesetzt. Außerdem wurde das Phosphatsalz zu aktiviertem Molekularsieb gegeben und in DMF gelöst. Es wurde 3 Stunden gerührt um wasserfreie Bedingungen zu gewährleisten. Währenddessen wurde der *cycloSal*-Nucleotidtriester **38** in DMF gelöst, langsam zum Phosphatsalz getropft und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter vermindertem Druck wurde schließlich das Lösungsmittel entfernt und nach Aufarbeitung wurde die wässrige Phase gefriergetrocknet. Die Abspaltung der 3'-Acetylgruppe erfolgte mit einem Gemisch (7:3:1) aus Methanol, destilliertem Wasser und Triethylamin. Nach erneuter Gefrier Trocknung erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an einer RP-18-Kieselgelsäule. Es konnten 24% des gewünschten *N*-MCTDPs **41** isoliert werden. Die Ausbeute lag deutlich unter denen der natürlichen Nucleosid-5'-diphosphate. Diese konnten ausgehend von den *cycloSal*-Triestern mit

Ausbeuten von 55 bis 83% gewonnen werden.^[67] Die niedrige Ausbeute für **41** ist wahrscheinlich auf die Modifikationen und Konformation des *N*-MCTs **36** zurückzuführen.

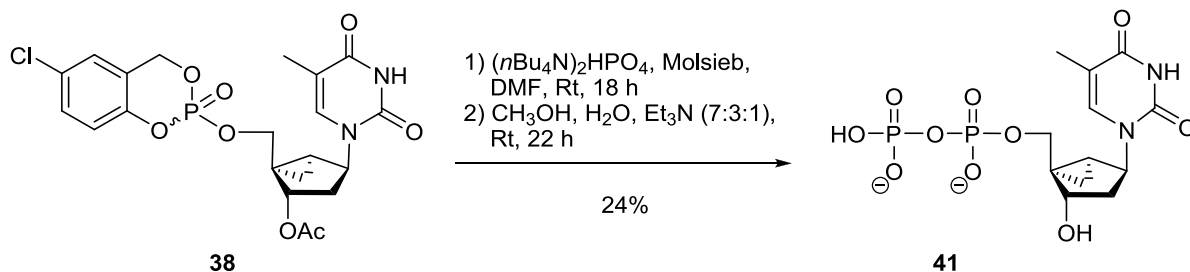
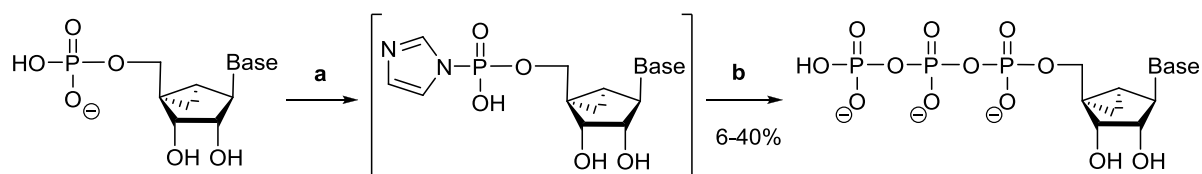


Abb. 61: Synthese des *N*-MCT-5'-diphosphats **41**

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten Nucleosid-5'-triphosphate darzustellen. In der bereits im Jahr 1961 von *J. G. Moffat* und *H. G. Khorana* vorgestellten Triphosphatsynthese werden Monophosphate durch den Einsatz von Morpholin und *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) aktiviert. Es bilden sich stabile Nucleosid-phosphomorpholidat-Intermediate, welche durch die Umsetzung mit Pyrophosphat die gewünschten Triphosphate liefern.^[143] Die Aktivierung der Monophosphate ist nicht nur über Phosphomorpholidate, sondern auch über zahlreiche andere Formen wie Phosphoimidazolate, -amidate, -anhydride oder -diester möglich.^[144-147] Eine weitere, häufig verwendete Methode ist die von *J. Ludwig* und *F. Eckstein*. Hierbei wird zunächst ausgehend von einem geschützten Nucleosid und einem Salicylphosphochloridit das Nucleosidphosphit erhalten, welches durch Umsetzung mit Pyrophosphat ein cyclisches Triphosphat bildet. Durch Reaktion mit Iod in Pyridin und Wasser sowie mit Ammoniak wird das cyclische in das lineare Nucleosid-5'-triphosphat überführt.^[148]

Jedoch stellt die 5'-Triphosphatsynthese einiger Nucleosidanaloga immer noch eine große Herausforderung dar, da diese zum Teil gar nicht oder nur in sehr geringen Ausbeuten mit den obengenannten Verfahren erhalten werden können. Dies gilt auch für die Darstellung der *N*-Methano-*carba*-nucleosid-5'-triphosphate. Es wurden verschiedenste Verfahren getestet, jedoch schlugen die meisten fehl. Einige Standardmethoden in denen die Umsetzung mit Phosphorylchlorid und Pyrophosphat erfolgten, verliefen gänzlich erfolglos. Es wird vermutet, dass dies an der Bildung von cyclischen 3',5'-Nucleotiden während der verwendeten *one-pot* Methoden lag. Diese Nebenproduktbildung ist wahrscheinlich aufgrund der Nähe

zwischen der 3'- und der 5'-Hydroxygruppe in der fixierten *northern*-Konformation stark begünstigt.^[149] Deshalb erfolgte die Darstellung der 5'-Triphosphate dann, wie in Abbildung 62 dargelegt, durch Reaktion der entsprechenden Monophosphate mit einem Überschuss 1,1'-Carbonyldiimidazol. Es folgten die Umsetzungen des Phosphorimidazolidat-Intermediates mit Tributylammoniumpyrophosphat, so dass die *N*-MC-Ribonucleosid-5'-triphosphate mit variierenden Ausbeuten zwischen 6% und 40% isoliert werden konnten.^[149]



a 1,1'-Carbonyldiimidazol, DMF, Rt, 6 h, 5% Et₃N in H₂O, CH₃OH, Rt, 2 h **b** Tributylammoniumpyrophosphat, DMF, Rt, 3 d

Abb. 62: Schrittweise Phosphorylierung der *N*-MCN via Phosphorimidazolidat-Intermediat

Die Darstellung des *N*-MCT-5'-triphosphats **42** fand nun ebenfalls ausgehend von dem 5-Chlor-*cycloSal*-Phosphattriester **38** statt (Abbildung 63). Auch hier wurden alle Edukte vor der Umsetzung für längere Zeit im Vakuum getrocknet, aktiviertes Molekularsieb zu dem Tris(tetra-*n*butylammonium)-pyrophosphat gegeben und dann für 5 Stunden in DMF gerührt. Der *cycloSal*-Nucleotidtriester **38** wurde in DMF gelöst, langsam zum Phosphatsalz getropft und das Reaktionsgemisch für 19 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und nach Aufarbeitung die wässrige Phase gefriergetrocknet. Die Abspaltung der 3'-Acetylgruppe erfolgte wieder mit einem Gemisch (7:3:1) aus Methanol, destilliertem Wasser und Triethylamin. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte an einer RP-18-Kieselgelsäule. Das isolierte Triphosphat wurde über eine Ionenaustauschersäule (Dowex 50X8, Na⁺) eluiert. Das *N*-MCT-5'-triphosphat **42** wurde

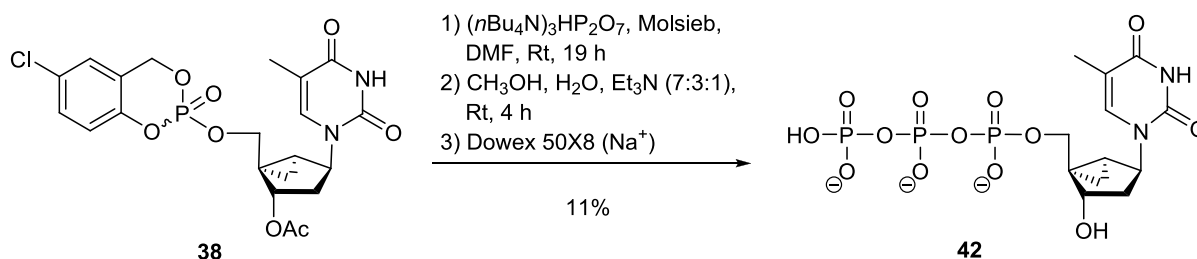


Abb. 63: Synthese des *N*-MCT-5'-triphosphats **42**

nach erneuter Gefriertrocknung mit einer Ausbeute von 11% erhalten. Das entsprechende ^{31}P -NMR-Spektrum ist in Abbildung 64 gezeigt. Die Ausbeuten der natürlichen 5'-Triphosphate unter Verwendung der *cycloSal*-Technik liegen in einem Bereich zwischen 40 und 80%.^[67] Somit ist die niedrige Ausbeute von 11% für **42** wahrscheinlich auch bei dieser Triphosphatsynthese auf die Modifikationen und Konformation des *N*-MCTs **36** zurückzuführen.

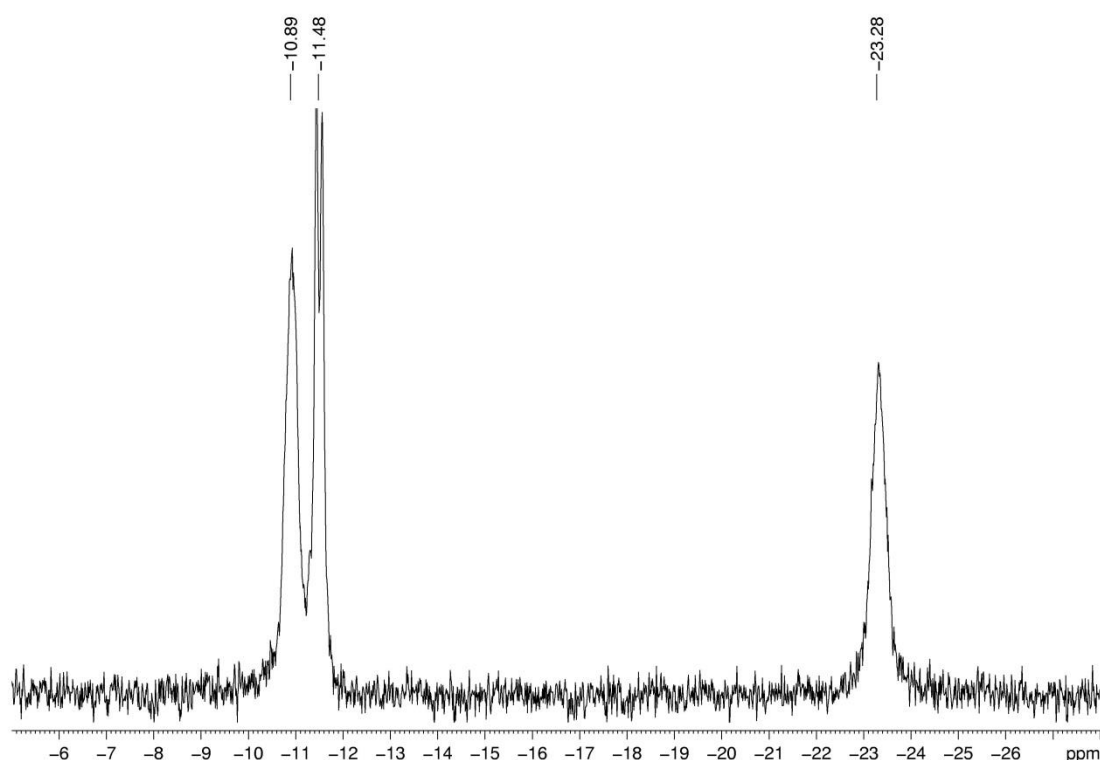


Abb.64: ^{31}P -NMR-Spektrum des *N*-MCT-5'-triphosphates **42**

Zusammenfassend waren die Darstellungen des 5-Chlor-*cycloSal*igenyl-3'-O-Acetyl-*N*-methano-*carba*-nucleotides **38** sowie des 5'-Tri- **42**, des 5'-Di- **41** und des acetylierten 5'-Monophosphates **101** erfolgreich und **42** und **41** standen für Studien über *N*-MCT **36** zu Verfügung.

4.3.2 Syntheseversuch 5'-phosphorylierter *N*-Methano-*carba*-adenosinderivate

Für die Darstellung der Nucleotide des *N*-MCAs **43-45** sollte wie im vorherigen Fall mit dem Thymidinderivat zunächst auch hier die Synthese des 3'-*O*-Acetyl-*N*-methano-*carba*-adenosins **104** mittels der etablierten Blockierungsstrategie erfolgen. Das zu Verfügung gestellte *N*-MCA **37** lag jedoch als Trifluoressigsäure-Salz vor, so dass dieses durch eine vorangehende Behandlung mit Base in die salzfreie Form überführt werden sollte, damit es in den organischen Solventien für die Synthese vollständig gelöst vorlag. Dies führte zu erheblichen Problemen, da in einem kleineren Testansatz dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch nicht eindeutig zu klären war, ob das Vorgehen und somit die folgende TBDMS-Blockierung und die Acetylierung erfolgreich verliefen. Da gerade noch eine ausreichende Menge von **37** für einen weiteren Versuch der 5'-Triphosphatsynthese vorhanden war, wurde versucht, in einem etwas größeren, letzten Reaktionsansatz das nucleosidische Salz durch Rühren in Pyridin über 72 Stunden zu lösen. Da dünnschichtchromatographisch eine Veränderung festgestellt werden konnte, aber immer noch Spuren des Salzes vorhanden waren, wurde zunächst weiteres Pyridin und schließlich etwas Triethylamin zugegeben. Die Blockierung der 5'-Hydroxygruppe erfolgte dann durch die Zugabe von einem Äquivalent TBDMSCl erneut bei Raumtemperatur. Da nach 21 Stunden Rühren keine Veränderung zu beobachten war, wurden über einen Zeitraum von 7 Stunden weitere 0.7 Äquivalente portionsweise zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Nach weiteren 18 Stunden

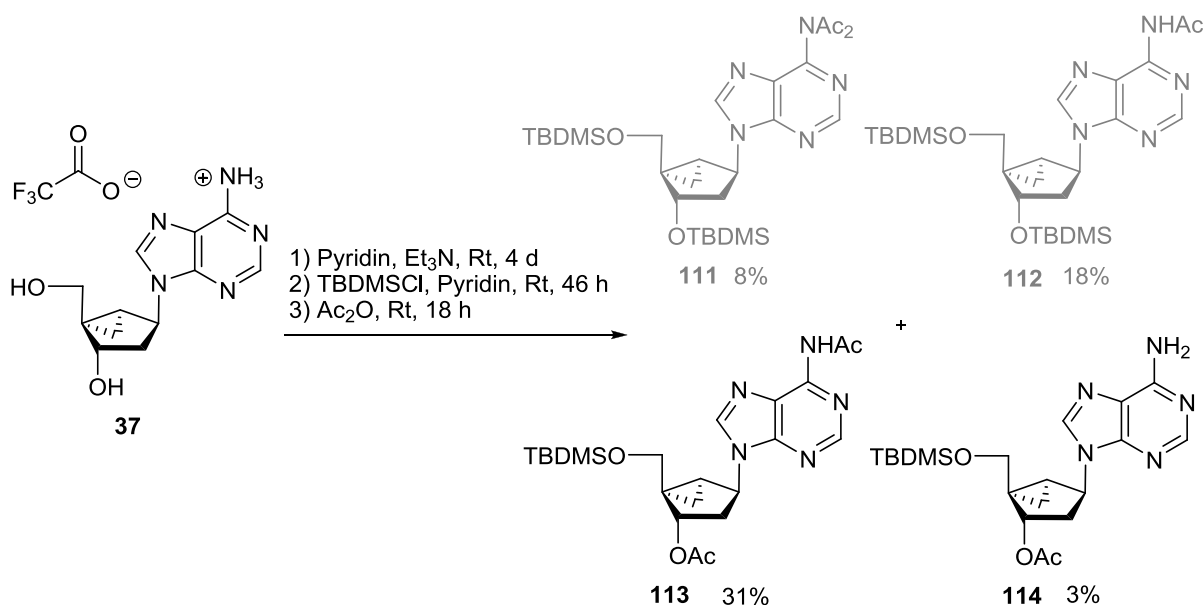


Abb. 65: Synthese des 3'-*O*-Acetyl-5'-*O*-(*t*-butyldimethylsilyl)-*N*-methano-*carba*-adenosins **114**

wurde direkt Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten, wie in dem Reaktionsschema 65 abgebildet, eine Reihe verschiedener Produkte (**111-114**) mit entsprechend niedrigen Ausbeuten isoliert werden. Hieraus wurde ersichtlich, dass die Blockierungen aufgrund der geringen Löslichkeit des Eduktes wenig selektiv verliefen.

Die anschließende Entfernung der 5'-TBDMS-Gruppe der vereinigten Produkte **113** und **114** erfolgte wieder in der Anwesenheit von Triethylamin-Trihydrofluorid und Triethylamin bei Raumtemperatur und lieferte nach Reinigung das an der Nucleobase monoacetylierte und 3'-blockierte *N*-MCT **115** mit 24% Ausbeute und das 3'-blockierte *N*-MCT **104** mit einer Ausbeute von 22%. Da nur sehr geringe Mengen der Produkte erhalten werden konnten und dieses für eine Darstellung der Nucleotide nicht ausgereicht hätte, wurde auch auf einen Syntheseversuch des 5-Chlor-*cycloSal-N*-MCT-Triesters **39** verzichtet. Somit konnten das *N*-Methano-*carba*-adenosin-5'-MP,-DP und -TP **43-45** für weitere Untersuchungen nicht erhalten werden.

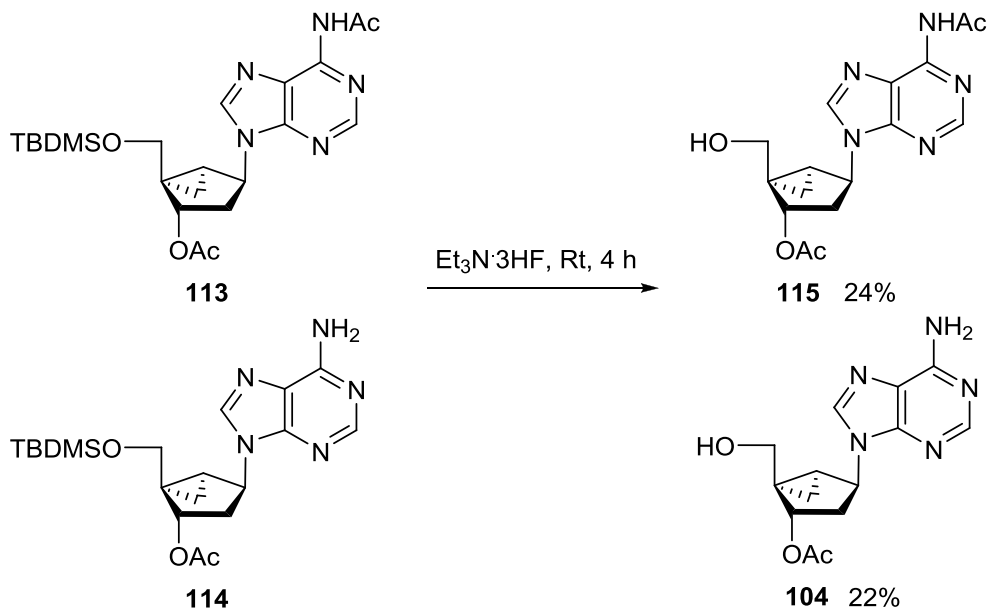


Abb. 66: Synthese des 3'-O-Acetyl-*N*-methano-*carba*-adenosins **104**

4.4 Syntheseversuch von *carba*-2'-Methyl-, „up“-nucleosiden

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Nucleosidanaloga hergestellt, die sich in der Entwicklung als potentielle *nucleosidische NS5B-Inhibitoren* gegen HCV befinden. Die vielversprechendsten Verbindungsklassen sind hierbei die 2'-Methyl-, „up“-nucleoside und die entsprechenden 2'-Desoxy-2'-fluor-2'-methyl-derivate. Die Nucleosidanaloga NM107 **118** und PSI6130 **119** zeigen hohe Aktivitäten gegenüber der HCV RNA-Polymerase, aber auch äußerst geringe orale Bioverfügbarkeiten.^[150,151] Infolgedessen wurden die in Abbildung 67 gezeigten Ester-Prodrugs NM283 **116** und RG7128 **117** entwickelt, welche diese Problematik umgehen sollten. In beiden Fällen war dieser Ansatz erfolgreich, jedoch wurden die klinischen Studien von NM283 **116** aufgrund von auftretenden Toxizitäten eingestellt.^[150] Die Tests für RG7128 **117** verliefen erfolgreich, so dass erwartet wird, dass die Verbindung in naher Zukunft in die dritte Phase der klinischen Studien gehen wird.^[17]

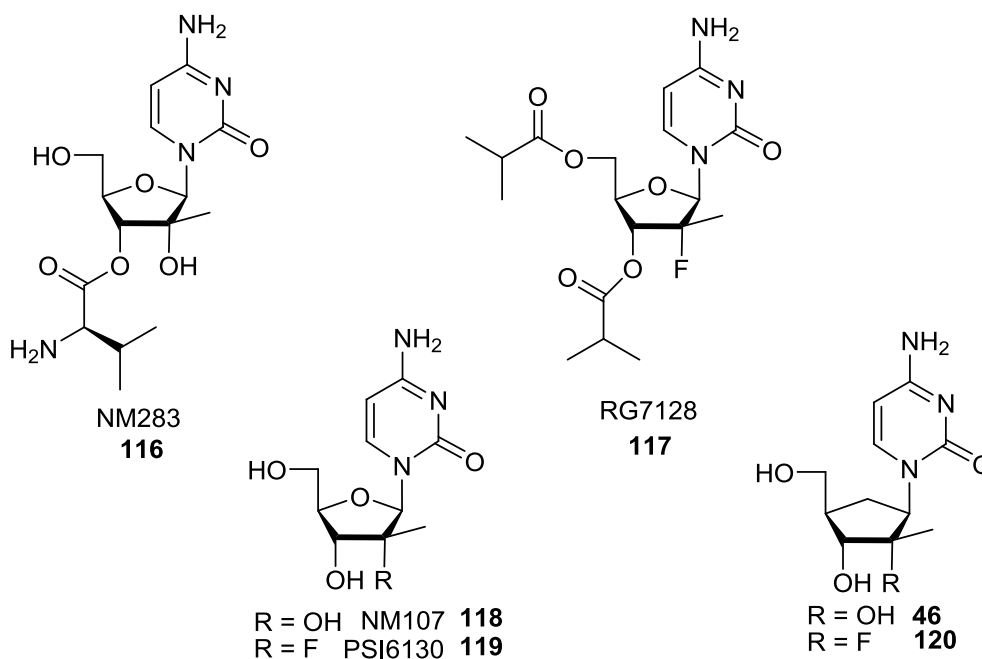


Abb. 67: 2'-Methyl-, „up“-nucleoside

Zusätzlich zu der oben erwähnten geringen Bioverfügbarkeit treten im Fall von **118** weitere Probleme auf: So unterliegt das Nucleosid metabolischen Abbaureaktionen durch Desaminierung und es ist ein schlechtes Substrat für die humane Kinase, welche den ersten Phosphorylierungsschritt in der Reaktionskaskade zu dem aktiven

5'-Triphosphat katalysiert.^[150] Dies kann aber durch den Einsatz von Monophosphat-Prodrugs umgangen werden.^[152]

In der Vergangenheit gelang bereits die stereoselektive Synthese des HCV-aktiven, carbocyclischen Fluorderivates **120**.^[153] Die Darstellung des carbocyclischen 2'-Methyl-,„up“-cytidins **46** konnte bis heute nur racemisch realisiert werden.^[154-156] Die lineare Synthese verlief dabei ausgehend von 2-Methylcyclopent-2-enon, so dass bereits zu Beginn der 11-stufigen Synthesesequenz die spätere 2'-Methylgruppe im Molekül enthalten war. Allerdings wurden in den Berichten keinerlei Aussagen über die antiviralen Aktivitäten von **46** getroffen.^[154,155] Des Weiteren war es möglich, ausgehend von dem carbocyclischen 2'-Methyl-,„up“-neplanocin A **20** durch Hydrierung der Doppelbindung die 4'-Diastereoisomere von *rac*-**121** in einem 1:1 Gemisch zu erhalten. Somit scheiterte die stereoselektive Darstellung der *carba*-2'-Methyl-,„up“-nucleoside im letzten Schritt der Syntheseroute.^[156]

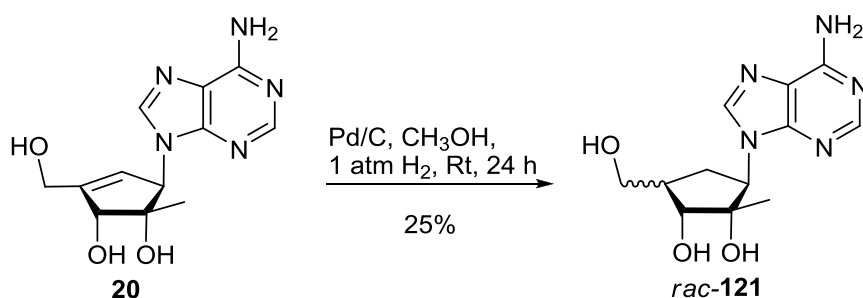


Abb. 68: Hydrierung von *carba*-2'-Methyl-,„up“-neplanocin A **20**

Eine Aufgabe dieser Arbeit war deshalb die Entwicklung einer stereoselektiven Synthese des D-*carba*-2'-Methyl-,„up“-cytidins **46**, um in folgenden Studien die antiviralen Eigenschaften des potentiellen neuen Wirkstoffes zu überprüfen. Die in Abbildung 68 gezeigte Darstellung von **46** sollte über eine konvergente Synthesestrategie durch Kupplung der Nucleobase Uracil mit **122** unter *Mitsunobu*-Bedingungen erfolgen. Das Uridinderivat sollte dann unter den etablierten Bedingungen in das entsprechende Cytidinanalogon überführt werden.^[157] **122** sollte unter anderem durch *Mitsunobu*-Inversion, selektive Methylierung und Blockierung mit der *Markiewicz*-Gruppe in einer mehrstufigen Synthesesequenz aus dem optisch reinen Cyclopent-2-enylbenzoat **127** hergestellt werden. Die Darstellung des Benzoats **127** sollte dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen möglich sein. Um die

effizientere Route für die Synthese von *carba*-2'-Methyl-, „up“-nucleosiden ausgehend von Cyclopentadien **21** zu ermitteln, sollten beide Möglichkeiten in größeren Reaktionsansätzen getestet werden. **Route A** sollte die Anwendung der in Abschnitt 4.1.3 optimierten kinetischen Racematspaltung sowie die Synthese des Benzoats (S)-**132** beinhalten. Die Schlüsselschritte zur Generierung von **127** sollten eine Hydroborierung sowie die Eliminierung von **131** sein. Die alternative **Route B** sollte die in Abschnitt 2.6.2 beschriebene selektive Hydroborierung mittels (-)-(ipc)₂-BH nutzen. Die Darstellung des Benzoats **127** sollte anschließend in Anlehnung an eine von S. Jesse/ entwickelte Synthesesequenz erfolgen.^[158]

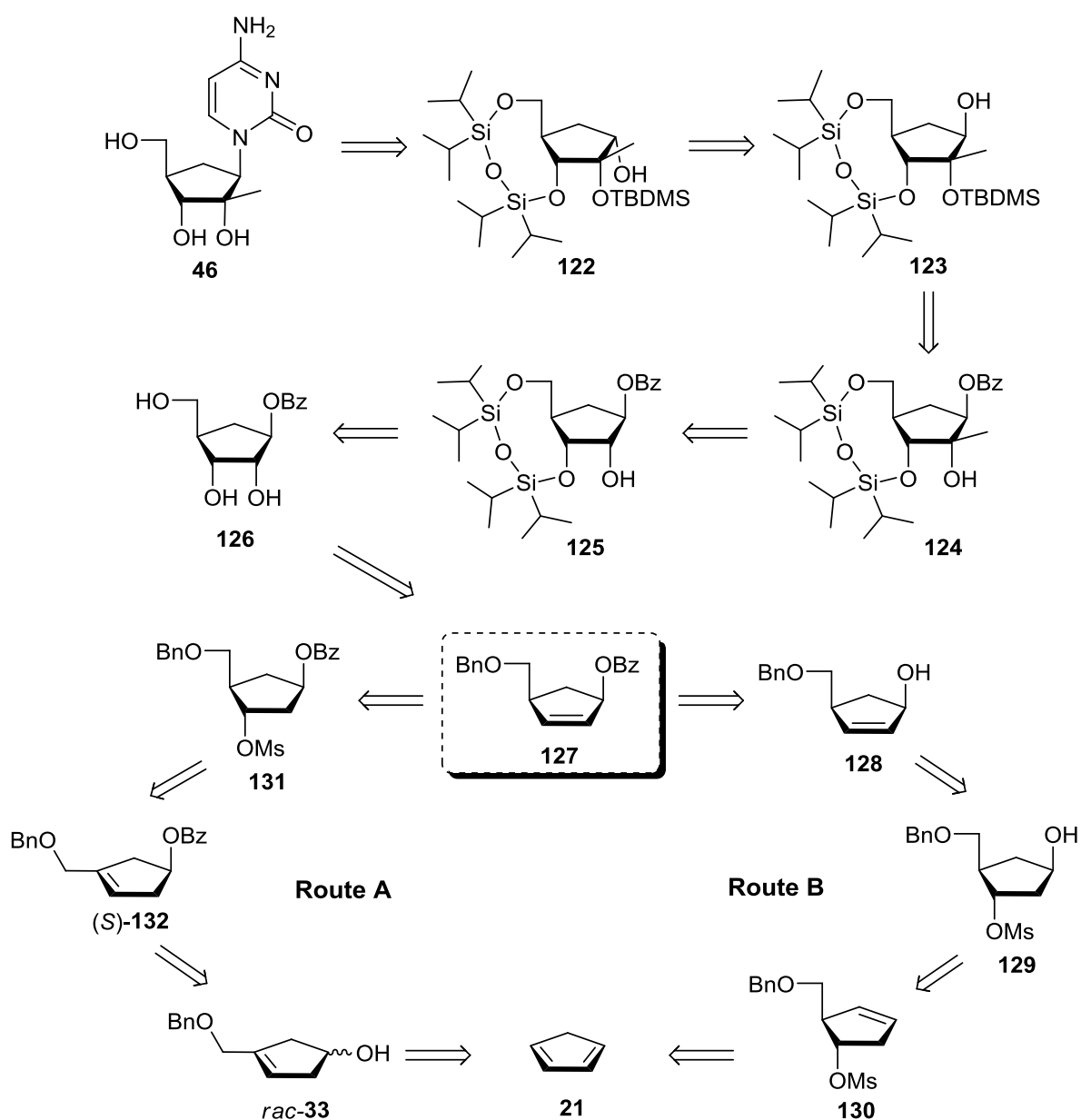
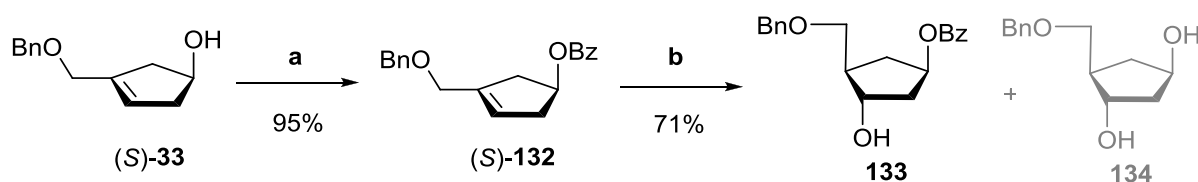


Abb. 69: Retrosyntheseschema für die Darstellung von D-*carba*-2'-Methyl-, „up“-cytidin **46** ausgehend von Cyclopentadien **21**

4.4.1 Synthese von (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoat **127** über Route A

Für die Synthese des Cyclopent-2-enylbenzoats **127** über die **Route A** musste zunächst das (*S*)-konfigurierte 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol (*S*)-**33** generiert werden. Hierfür wurde, wie in Kapitel **2.6.3** (S. 20f) beschrieben, ausgehend von Cyclopentadien **21** durch Alkylierung mit BOMCl, Hydroborierung mit Boran-THF-Addukt und anschließende Oxidation der racemische Alkohol **33** in einer Ausbeute von 59% hergestellt. Dieser wurde dann mit Hilfe der in Abschnitt **4.1.3** (S. 42f) erprobten kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin, der Deacetylierung des (*R*)-Acetats **34**, einer zweiten kinetischen Racematspaltung von (*S*)-**33** sowie einer *Mitsunobu*-Inversion in das (*S*)-Cyclopentenol **33** überführt.

Im Anschluss erfolgte die Benzoylierung des Alkohols (*S*)-**33** mit Benzoylchlorid in Pyridin und Acetonitril (Abbildung 70). Dabei entstand das Benzoat (*S*)-**132** mit einer sehr guten Ausbeute von 95%.



a Benzoylchlorid, Pyridin, CH₃CN, 0 °C, Rt, 3 d **b** 1) Disiamylboran, THF, 0 °C, Rt, 18 h 2) NaOH, H₂O₂, 0 °C, Rt, 20 h

Abb. 70: Benzoylierung, Hydroborierung mit Disiamylboran und Oxidation

Die anschließende stereoselektive Einführung der Hydroxygruppe an der Doppelbindung von (*S*)-**132** erfolgte durch Hydroborierung mit Disiamylboran. Im Gegensatz zu der in Kapitel **4.2.2** (S. 65) beschriebenen Hydroborierung des TBDMS-geschützten Cyclopentens **89** konnte hier, auch bei der Durchführung von größeren Reaktionsansätzen, die Bildung eines diastereomeren Produktes nicht beobachtet werden. Dies erleichterte die spätere säulenchromatographische Reinigung des Produktes, im Vergleich zu der zuvor beschriebenen, erheblich. Stattdessen konnten aber Spuren des debenzoylierten Produktes **134** gefunden werden. Dieses war auf die Oxidation unter alkalischen Bedingungen zurückzuführen. Obwohl die erzielte Ausbeute von **133** mit 71% sehr gut war, wurde die Oxidation mit Oxone[®] erprobt. Oxone[®] ist ein Salzgemisch, dessen Hauptbestandteil Kaliumperoxomonosulfat ist. In vorangegangenen Arbeiten wurde

beschrieben, dass durch den Einsatz dieses Oxidationsmittels die Bildung von Nebenprodukten aufgrund von basenlabilen Gruppen umgangen werden kann.^[158,159] Deshalb wurden nach vollendeter Hydroborierung 3 Äquivalente Oxone[®] in wenig destilliertem Wasser gelöst und vorsichtig bei 0 °C zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Allerdings konnte das gewünschte Produkt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nur mit 37% Ausbeute erhalten werden. Zusätzlich zu dem debenzoylierten Nebenprodukt **134** konnte die Bildung weiterer nicht identifizierter Nebenprodukte beobachtet werden. Infolgedessen wurde bei dieser Synthese die Verwendung von Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel präferiert.

Im nächsten Schritt wurde die freie Hydroxygruppe von **133** mit einer Mesylgruppe versehen. Dies diente nicht dem Schutz der Hydroxygruppe, sondern sollte diese in eine bessere Abgangsgruppe für die folgende Eliminierung überführen. Hierzu wurde das Cyclopentanol **133** mit *Methansulfonylchlorid* (MsCl) und Triethylamin in THF bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Mesylat **131** in einer Ausbeute von 97% isoliert werden.

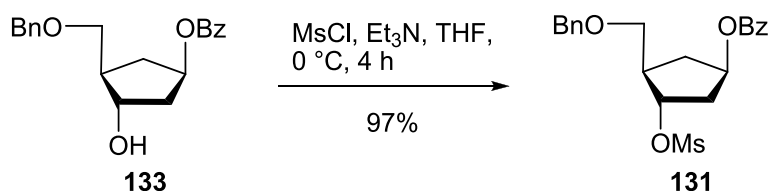


Abb. 71: Mesylierung von **133**

Die Eliminierung des Mesylats **131** sollte in Anlehnung an die von *S. Jessel* durchgeführte Synthese ausgehend von dem spiegelbildlichen debenzoylierten Vorläufermolekül **135** zu **136** erfolgen. Die Reaktionsbedingungen der E2-Eliminierung wurden zugunsten des *Hofmann*-Produktes **136** optimiert.^[158] Dieses ist im Allgemeinen das weniger stabile Produkt. Das *Saytzev*-Produkt enthält die höher alkylierte Doppelbindung und ist somit das thermodynamisch stabilere.

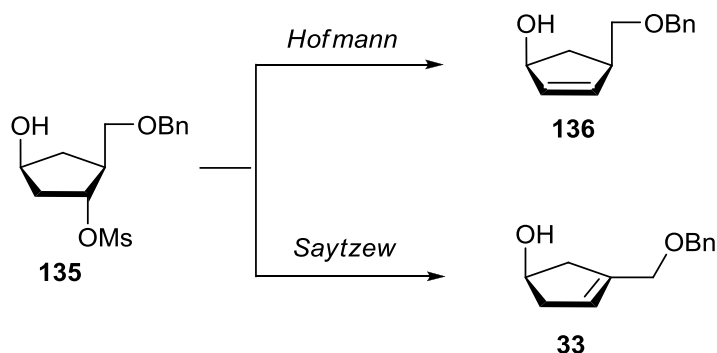


Abb. 72: Hofmann- und Saytzev-Produkt der Eliminierung von **135**

Die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Basen, tiefen Reaktionstemperaturen, schlechteren Abgangsgruppen und polar aprotischen Lösungsmitteln führt in der Regel zu kinetisch kontrollierten Eliminierungen, in denen sich bevorzugt das weniger stabile *Hofmann*-Produkt bildet.^[160] Das beste Verhältnis von *Hofmann*- **136** zu *Saytzev*-Produkt **33** der Eliminierung mit **135** konnte mit 2 Äquivalenten Kalium-*t*-butanolat in DMF bei 30 minütigem Rühren und einer kurzen Erhitzungsphase auf über 140 °C erzielt werden. Das Produktverhältnis betrug 99:1 und das gewünschte Produkt **136** konnte mit einer guten Ausbeute von 82% erhalten werden.^[158]

Deshalb wurden die erprobten Reaktionsparameter ebenfalls in der Eliminierung von **131** verwendet. Da es unter den alkalischen Bedingungen aber zu einer Spaltung der Benzoylgruppe kommen würde, wurde die eingesetzte Menge an Base auf 3 Äquivalente erhöht, um eine möglichst vollständige Deblockierung während der Reaktion zu erzielen. Allerdings war die Synthese nur schlecht reproduzierbar und das gewünschte Cyclopent-2-enol **128** konnte mit nur 38% Ausbeute erhalten werden. Als Nebenprodukte bildeten sich das unerwünschte *Saytzev*-Produkt **33** mit 26% und das bei der Aufarbeitung gebildete Acetat **137** mit 5% Ausbeute.

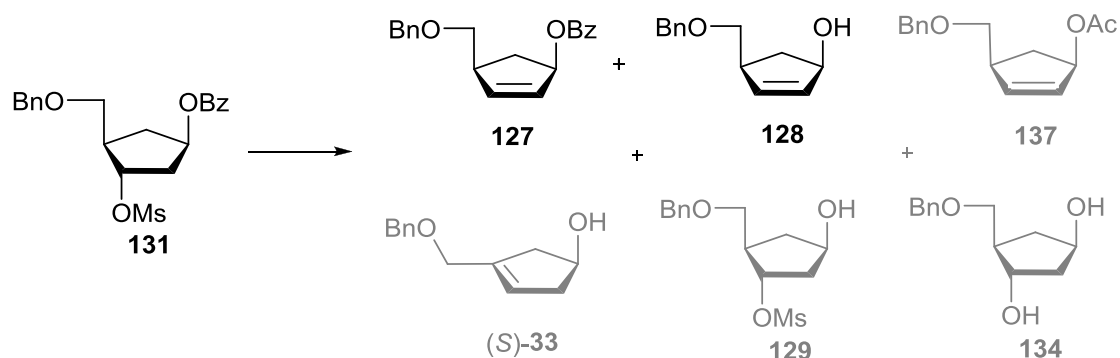


Abb. 73: Produkte und Nebenprodukte bei der Optimierung der Eliminierung von **131**

Infolgedessen wurden in einem weiteren Testansatz die Äquivalente an Base auf 2.1 reduziert, aber die übrigen Reaktionsbedingungen beibehalten. Bei dieser Reaktion konnte das Benzoat **127** mit 24% und der Alkohol **128** mit 41% Ausbeute erhalten werden (Tabelle 7). Des Weiteren konnte das Diol **134**, welches durch alkalische Verseifungen der Mesylgruppe sowie der Benzoylgruppe entsteht, mit einer Ausbeute von 7% isoliert werden. Das Ziel war es nun, eine möglichst hohe Ausbeute an **127** in Kombination mit **128** zu erhalten. Dies wurde durch Variation der Temperatur und der Menge an Base sowie durch den Einsatz der Mikrowelle versucht. Eine Senkung der Temperatur und Menge an Base führte jedoch zu einem unvollständigen Umsatz und zu der vermehrten Bildung von **129**. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, wurden die besten Resultate für die kleineren Testansätze mit 2.1 Äquivalenten Kalium-*t*-butanolat bei einer Temperatur von 125 °C und bei 10 minütigem Rühren in der Mikrowelle erzielt. Unter diesen Bedingungen konnte zunächst keine Bildung unerwünschter Nebenprodukte beobachtet werden. Dieses Ergebnis konnte jedoch bei der Durchführung von Ansätzen im Grammaßstab nicht reproduziert werden.

Tab. 7: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Eliminierung von **131**

	Ansatzgröße	<i>t</i> BuOK	Zeit	Temperatur	Sonstiges	Ausbeute 127	Ausbeute 128
1	0.1 g	3 Äquiv.	<30 min	140 °C	-	0%	38%
2	0.1 g	2.1 Äquiv.	35 min	140 °C	-	24%	41%
3	0.1 g	2 Äquiv.	45 min	Rt	-	7%	26%
4	0.1 g	1.1 Äquiv.	10 min	50 °C	150 W	41%	33%
5	0.1 g	2.1 Äquiv.	10 min	125 °C	150 W	45%	45%
6	1 g	2 Äquiv.	2x 10 min	125 °C	150 W	16%	32%
7	1 g	1.5 Äquiv.	15 min	115 °C	150 W	28%	40%
8	1 g	1.5 Äquiv.	2 h	50 °C	-	32%	37%
9	1 g	1.5 Äquiv.	2 h	50 °C	1 M HCl	43%	47%

In der Folge wurden die weiteren Testansätze im Grammaßstab durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass die Verwendung von 1.5 Äquivalenten Kalium-*t*-butanolat sowie eine Reaktionstemperatur von 50 °C für 2 Stunden in DMF ohne den Einsatz der Mikrowelle ideal waren. Eine höhere Reaktionszeit führte zu einem

Ausbeuteverlust aufgrund der Bildung des Saytzev-Produktes **33**. Um eine Acetylierung zu **137** während der Aufarbeitung zu vermeiden, erfolgte die Neutralisation mit 1 M Salzsäure und während der Aufarbeitung wurde das destillierte Wasser ebenfalls durch 1 M Salzsäure ersetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten das Benzoat **127** und das Cyclopent-2-enol **128** in gut reproduzierbaren Ausbeuten von 43% und 47% erhalten werden.

Im Anschluss wurde der Alkohol **128** durch Reaktion mit Benzoylchlorid in Pyridin und Acetonitril in das entsprechende Benzoat **127** überführt. Dieses konnte mit einer Ausbeute von 75% erhalten werden, so dass die Gesamtausbeute für **127** über beide Syntheseschritte ausgehend von dem Mesylat **131** sehr gute 78% betrug.

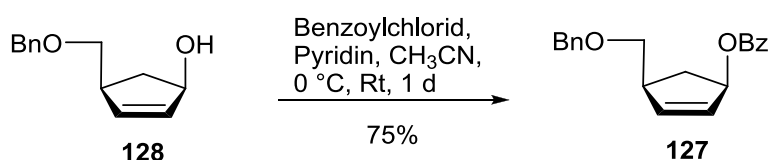


Abb. 74: Benzoylierung von **128**

In einem weiteren Versuch zur Optimierung der Eliminierung von **131** wurde zeitgleich durch die Verwendung von TBAF versucht, selektiv **127** als Produkt zu erhalten.^[161] Hierzu wurde das Mesylat **131** mit TBAF in THF bei Raumtemperatur für drei Tage gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt **127** mit 42% erhalten werden. Erneut wurde jedoch auch der Alkohol **128** erhalten. Zusätzlich zu diesem bildeten sich aber auch die entsprechenden fluorierten, racemischen Produkte **138** und **139** mit 10% bzw. 11% Ausbeute.

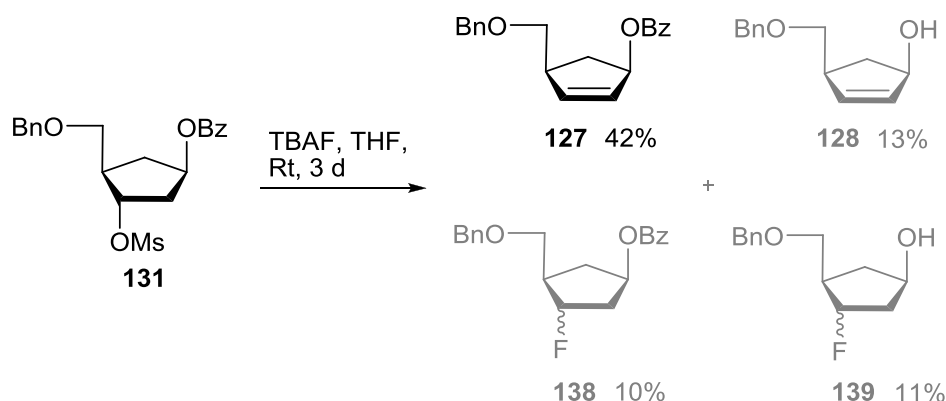


Abb. 75: Eliminierung von **131** unter der Verwendung von TBAF

Das ^{19}F -NMR-Spektrum der Verbindung **138** ist in Abbildung 76 dargestellt. Somit brachte der Einsatz von TBAF keine Verbesserung für die Eliminierung von **131**.

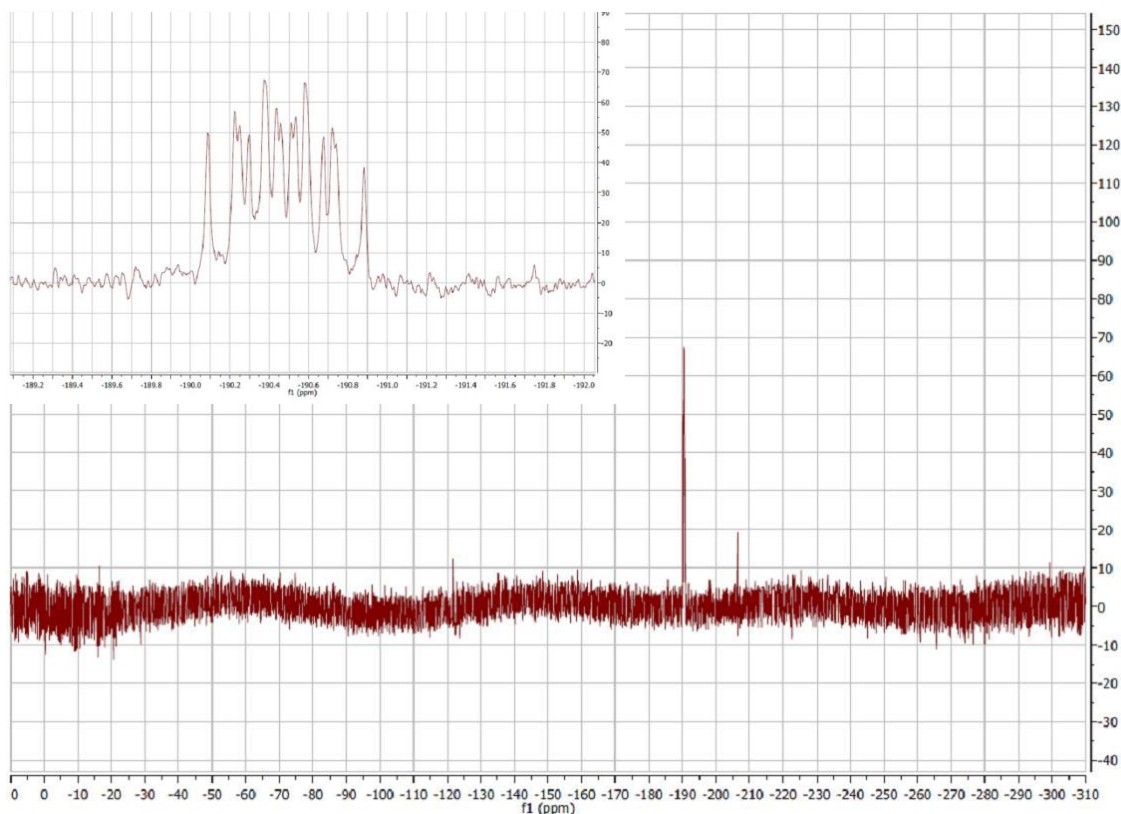


Abb. 76: ^{19}F -NMR-Spektrum der Verbindung **138**

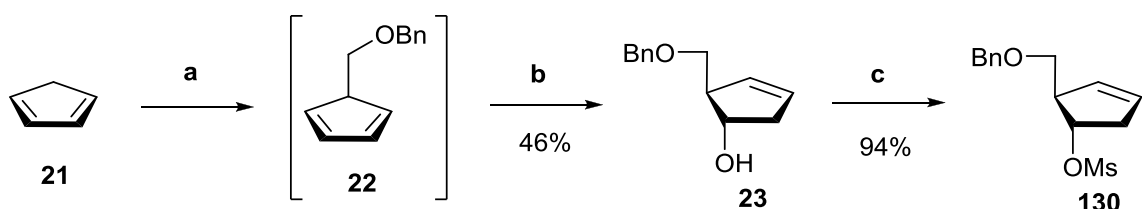
Die **Route A** lieferte das gewünschte (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoat **127** ausgehend von Cyclopentadien **21** mit einer guten Gesamtausbeute von 24% über 10 Schritte, auch unter der Verwendung von größeren Reaktionsansätzen. Ein Nachteil der Synthesesequenz über die **Route A** war jedoch, dass diese durch die hohe Anzahl der benötigten Synthese- und somit auch Reinigungsschritte sehr zeitaufwendig war.

4.4.2 Synthese von (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoat **127** über **Route B**

Die **Route B** begann mit der im Abschnitt **2.6.2** entwickelten Hydroborierung von *Biggadike et al.* und erfolgte dann analog einer literaturbekannten Syntheseroute, die ursprünglich für die Darstellung von carbocyclischen 2',3'-modifizierten L-Nucleosid-

analoga entwickelt wurde. In dieser wurde durch die Verwendung von (+)(-)-(ipc)₂-BH zunächst das spiegelbildliche Hydroborierungsprodukt zu (1*S*,2*R*)-**23** und folglich später auch das (1*S*,4*R*)-Cyclopent-2-enol **136** erhalten.^[79,158]

Für die Herstellung des (1*R*,4*S*)-Cyclopent-2-enylbenzoats **128** über **Route B** wurde also im ersten Reaktionsschritt (-)-(ipc)₂-BH verwendet (Abbildung 77). Zu Beginn der Synthese von (1*S*,2*R*)-**23** wurde Cyclopentadien **21** mit Natriumhydrid deprotoniert und mit BOMCl alkyliert. Während der gesamten Reaktion und der anschließenden Aufarbeitung war eine permanente Kühlung auf mindestens 0 °C erforderlich, da das symmetrische Dien **22** sonst zu den beiden thermodynamisch stabileren, unsymmetrischen Dienen **32a** und **32b** isomerisiert wäre. Die Hydroborierung von **22** erfolgte mit dem zuvor frisch hergestellten Hydroborierungsreagenz und wurde für 16 Stunden bei 0 °C gerührt. Die anschließende Oxidation wurde wieder mit Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid durchgeführt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes gestaltete sich schwierig, da das bei der Reaktion entstehende *Isopinocampheol* von dem Produkt getrennt werden musste. Dies wurde umso schwieriger, je größer der Reaktionsansatz gewählt wurde. Am Ende konnte das (1*S*,2*R*)-Cyclopent-2-enol **23** mit einer Ausbeute von 46% isoliert werden.



a NaH, THF, 0 °C, 1 h, BOMCl, THF, -60 °C, 2 h b 1) (-)-(ipc)₂BH, THF, 0 °C, 16 h 2) NaOH, H₂O₂, 0 °C, Rt, 4 h c MsCl, Et₃N, Rt, 3 h

Abb. 77: Hydroborierung, Oxidation und Mesylierung

Die anschließende Mesylierung von **23** mit Mesylchlorid und Triethylamin in THF verlief auch in einem größeren Maßstab mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 94%.

Für die Einführung der Hydroxygruppe wurde eine Hydroborierung mit 9-BBN in THF und anschließender Oxidation durchgeführt. Zunächst erfolgte die Oxidation mit Oxone[®] analog zu der literaturbekannten Synthese.^[66,158] Es wurde beschrieben, dass die alkalischen Oxidationsbedingungen mit Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid zu der Eliminierung der Mesylgruppe führen können und stattdessen sehr

gute Ausbeuten von 77% durch die Verwendung von Oxone[®] erzielt werden konnten. Hier konnte allerdings nach säulenchromatographischer Reinigung nur ein stark

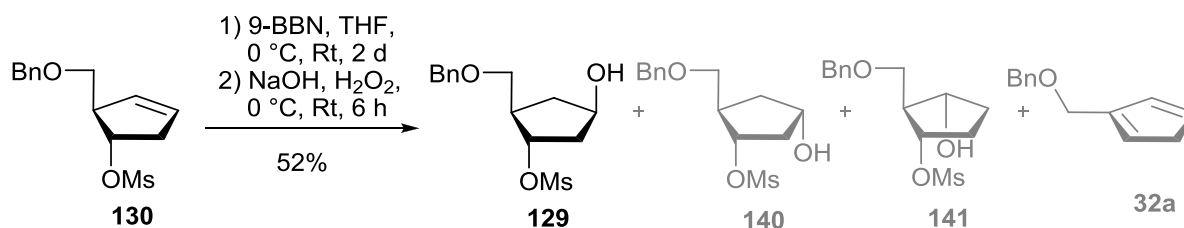


Abb. 78: Hydroborierung und Oxidation von **130**

verunreinigtes Produktgemisch aus unterschiedlichen Alkoholen mit einer Ausbeute von 74% erhalten werden. NMR-spektroskopisch konnte bewiesen werden, dass es sich bei den gebildeten Nebenprodukten um die zuvor vermuteten und in Abbildung 78 dargestellten Verbindungen **140** und **141** handelte. Die Bildung dieser Nebenprodukte resultiert aus einem Regio- und Stereoselektivitätsproblem der Hydroborierung von **130** mit 9-BBN. Aufgrund der zusätzlichen Reinigungsprobleme durch die Verwendung von Oxone[®] als Oxidationsmittel wurde in einem weiteren Reaktionsansatz auf Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid zurückgegriffen. Die Ausbeute von **129** war mit 52% zwar höher als in der Literatur beschrieben, jedoch bildeten sich auch hier, wie erwartet, die zuvor beschriebenen Nebenprodukte. Allerdings blieb die Bildung des Eliminierungsproduktes **32a** auch bei größeren Reaktionsansätzen gänzlich aus. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die niedrigen Ausbeuten der Synthese von **129** auf die Hydroborierung mit 9-BBN und nicht auf die Oxidationsschritte zurückzuführen sind.

Die Eliminierung sollte analog zu den literaturbekannten Reaktionsbedingungen aus dem zuvor beschriebenen Kapitel 4.4.1 (S. 80f) durchgeführt werden. Also wurde **129** mit 2 Äquivalenten Kalium-*t*-butanolat in DMF für einen kurzen Zeitraum refluxiert. Jedoch konnte das Eliminierungsprodukt **128** nach säulenchromatographischer Reinigung nur in einer Ausbeute von 16% erhalten werden. Zudem wurde erneut das unerwünschte Saytzev-Produkt (*S*)-**33** mit einer Ausbeute von 11% isoliert. Es blieb völlig unklar, weshalb die Eliminierung unter den optimierten Bedingungen so schlecht ablief. Deshalb wurden nun die erprobten Reaktionsbedingungen für die Eliminierung des benzoylgeschützten Mesylats **131** aus Abschnitt 4.4.1 verwendet. Das Mesylat wurde mit 1.5 Äquivalenten Base versetzt und bei 50 °C in DMF gerührt.

Die Reaktion wurde bereits nach einer Stunde beendet, da dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektiert werden konnte. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt aber auch hier nur mit 46% Ausbeute erhalten werden. Des Weiteren werden wieder 15% des Saytzev-Produktes erhalten, welches allerdings verunreinigt vorlag. Eine mögliche Erklärung für die geringen Ausbeuten und die Bildung des Nebenproduktes könnte sein, dass das verwendete DMF oder die Base, trotz vorheriger Trocknung, nicht vollständig wasserfrei vorlagen.

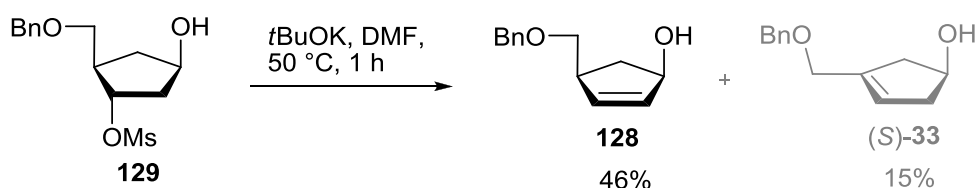


Abb. 79: Eliminierung des Mesylats 129

Die anschließende Benzoylierung von 128 wurde wie in Kapitel 4.4.1 durchgeführt, so dass das Produkt 127 mit 75% Ausbeute erhalten wurde.

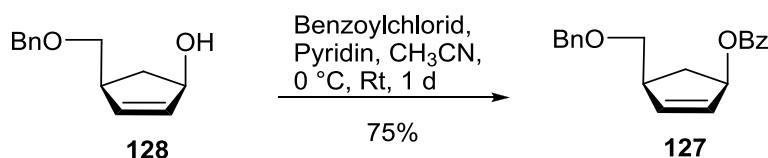


Abb. 80: Benzoylierung von 128

Somit konnte das Cyclopent-2-enolbenzoat 127 ausgehend von Cyclopentadien 21 über **Route B** in nur 5 Syntheseschritten dargestellt werden. Jedoch war die Gesamtausbeute mit 8% aufgrund von schlechten Reproduzierbarkeiten der einzelnen Synthesen in größeren Reaktionsmaßstäben sehr gering. Daher sollte diese Synthesesequenz gerade bezüglich der Hydroborierung von 130 weiter verbessert werden, um diese zukünftig für die Darstellung der carbocyclischen 2'-Methyl-, „up“-nucleoside nutzen zu können.

4.4.3 Darstellung des 2-Methyl-, „up“-cyclopentanderivates 124

Grundsätzlich erfolgt die Herstellung von glycosidischen aber auch carbocyclischen 2'-Methyl-, „up“-ribonucleosiden durch den Einsatz von methylhaltigen

Ausgangsmolekülen oder durch die selektive Einführung einer Methylgruppe in eine Vorläuferverbindung während der Synthesesequenz. Die Darstellung zahlreicher optisch reiner, carbocyclischer Alkylderivate des *carba*-2'-Methyl-, „up“-cytidins **rac-46** und -adenosins **rac-121** erfolgte beispielsweise ausgehend von methylierten Vorläufermolekülen unter Verwendung einer Ringschlussmetathesereaktion als Schlüsselschritt.^[162-164] Die stereoselektive Synthese von **46** und **121** selbst konnte jedoch nicht realisiert werden. Die Darstellung des 2'-Methyl-, „up“-*N*-MCCs **145** gelang hingegen, wie in Abbildung 81 gezeigt, durch eine Oxidation (**b**) an der 2'-Position des TIPDS-blockierten Nucleosides **143** und anschließender selektiver Einführung der Methylgruppe (**c**).^[156]

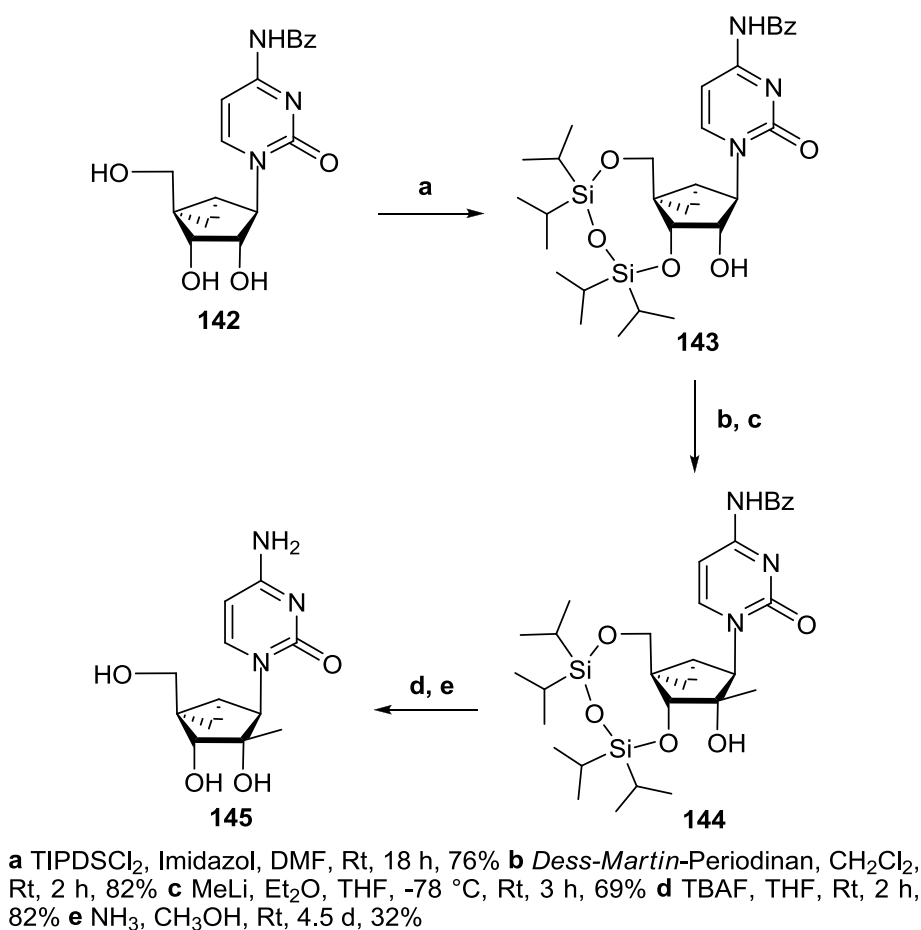


Abb. 81: Oxidation und selektive Methylierung des *N*-MCCs **142**

Die Darstellung des an der 2-Position methylierten Cyclopentylderivates **124** sollte, wie in dem Retrosyntheschema 82 abgebildet, ausgehend von dem Cyclopent-2-enolbenzoat **127** erfolgen. Dabei sollte **124** durch Oxidation der freien Hydroxygruppe von **125** und anschließende selektive Methylierung an dem Carbonylkohlenstoff erhalten werden. Das Cyclopentanol **125** sollte ausgehend von **126** durch

die Verwendung der *Markiewicz*-Gruppe zugänglich sein. Durch eine asymmetrische Dihydroxylierung und Spaltung der Benzylgruppe sollte das Triol **126** aus dem zuvor synthetisierten Cyclopentenolbenzoat **127** erhalten werden.

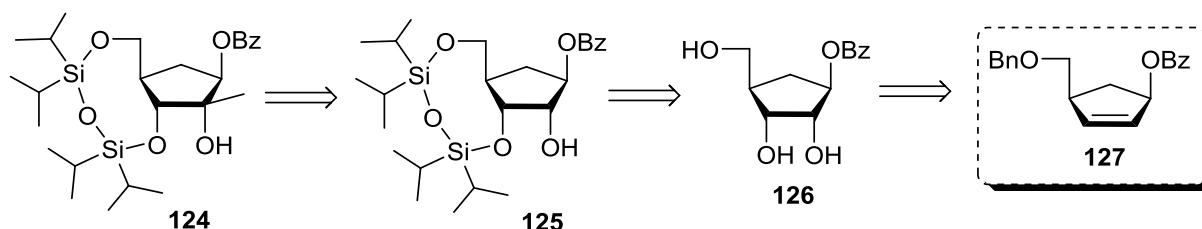


Abb. 82: Retrosyntheseschema für die Darstellung von **124** ausgehend von **127**

Für die Einführung der *cis*-ständigen Hydroxygruppen an die Doppelbindung des Cyclopent-2-enylderivates **127** wurde die asymmetrische Dihydroxylierung nach *K. B. Sharpless* verwendet.^[165,166] Die hierfür benötigten Reagenzmischungen AD-Mix- α und AD-Mix- β sind kommerziell erhältlich. Es handelt sich um Mischungen aus etwa 0.002 Äquivalenten Kaliumtetrahydrodioxosmat, 0.01 Äquivalenten des jeweiligen chiralen Liganden sowie jeweils 3 Äquivalenten Kaliumhexacyanoferrat und Kaliumcarbonat. Bei den Liganden handelt es sich um diastereomorphe Alkaloide. In dem Gemisch AD-Mix- α ist das in Abbildung 83 links dargestellte (DHQ)₂-PHAL **146** und in dem AD-Mix- β das rechts gezeigte (DHQD)₂-PHAL **147** als Ligand enthalten.^[165]

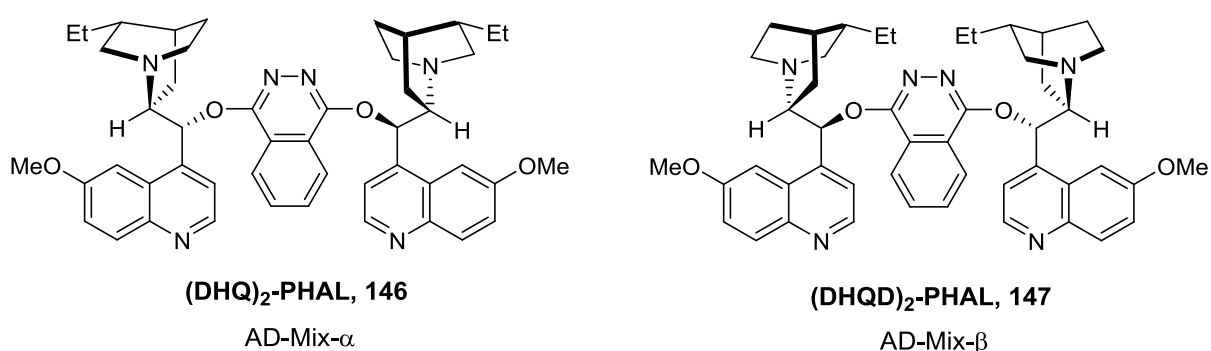


Abb. 83: Liganden für die Asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*^[165]

Der Katalysezyklus der zwei Phasen-Synthese ist in Abbildung 84 dargestellt. In diesem bildet sich aus Osmiumtetroxid **148**, dem Liganden und dem Olefin **149** durch eine [3+2]-Cycloaddition zunächst ein Osmiumoxid-Liganden-Komplex **150**, welcher durch Hydrolyse das *cis*-ständige Diol **151** und den freien Ligand in der organischen

Phase freisetzt. Das reduzierte Osmat **152** geht in die wässrige Phase über und dort wird aus diesem in Gegenwart von Hydroxid-Ionen und des Cooxidants Hexacyanoferrat(III) Osmiumtetroxid **148** regeneriert.^[166]

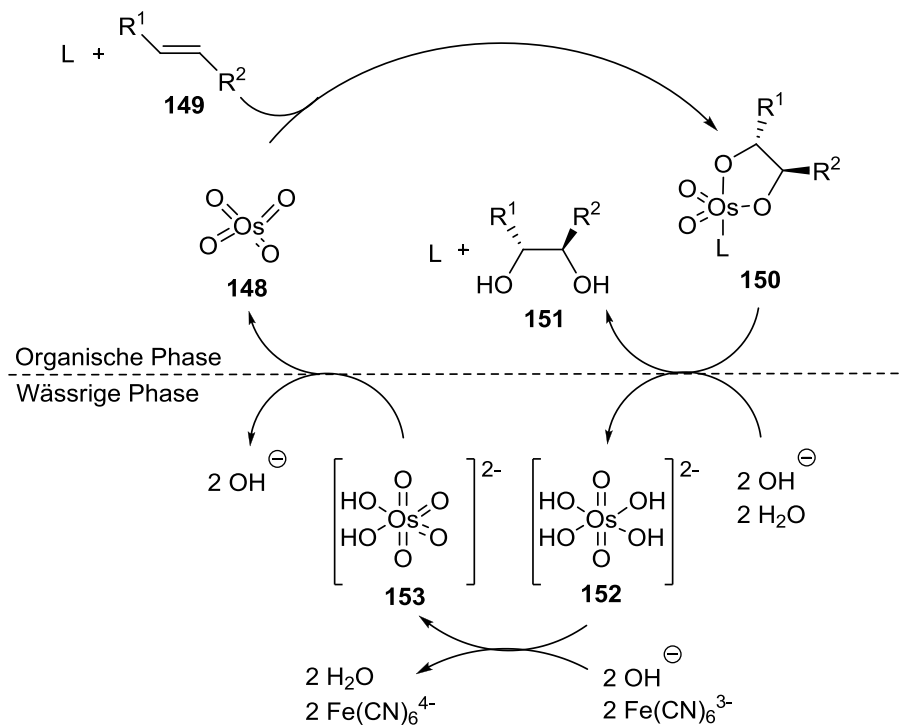


Abb. 84: Katalysezyklus der zwei Phasen-Synthese nach Sharpless^[166]

Zunächst musste nun erprobt werden, welches der beiden Reagenziengemische bevorzugt das für die Synthese benötigte Diastereomer **154** liefert. Da sowohl die Benzyloxymethyl- wie auch die Benzoylgruppe die obere Seite sterisch abschirmen, wurde erwartet, dass sich ohne Verwendung von AD-Mix das Diastereomer **154** bevorzugt gegenüber **155** bilden sollte. Unter Einsatz des richtigen AD-Mix sollte aufgrund der vorgegeben Stereochemie des Liganden die Stereoselektivität zusätzlich erhöht werden.

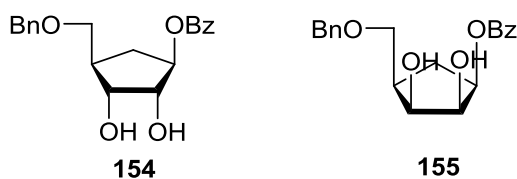


Abb. 85: Mögliche diastereomere Produkte der *cis*-Dihydroxylierung von **127**

Es wurde das Cyclopentenylbenzoat **127** in einem Gemisch aus *t*Butanol und Wasser (2:1) bei 0 °C mit entweder AD-Mix- α oder mit AD-Mix- β gerührt. Zusätzlich wurde zu dem jeweiligen Reaktionsansatz ein Äquivalent Methansulfonamid gegeben, da durch das Additiv die Hydrolyse des Osmatesters **150** beschleunigt und somit die Reaktionszeit verkürzt werden sollte.^[166] Trotzdem verlief die Reaktion mit AD-Mix- β nur äußerst langsam. Mit AD-Mix- α konnte auch nach 11 Tagen kaum ein Umsatz zu den diastereomeren Diolen beobachtet werden. Die Reaktionen wurden, obwohl in beiden Fällen dünnschichtchromatographisch noch Edukt detektiert werden konnte, durch die Zugabe von Natriumhydrogensulfidlösung beendet und schließlich aufgearbeitet. Vor den säulenchromatographischen Reinigungen sollte das jeweilige Verhältnis der Diastereomere **154** und **155** aus den entsprechenden ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte bestimmt werden. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohgemisches der Reaktion mit AD-Mix- β ist in Abbildung 86 dargestellt.

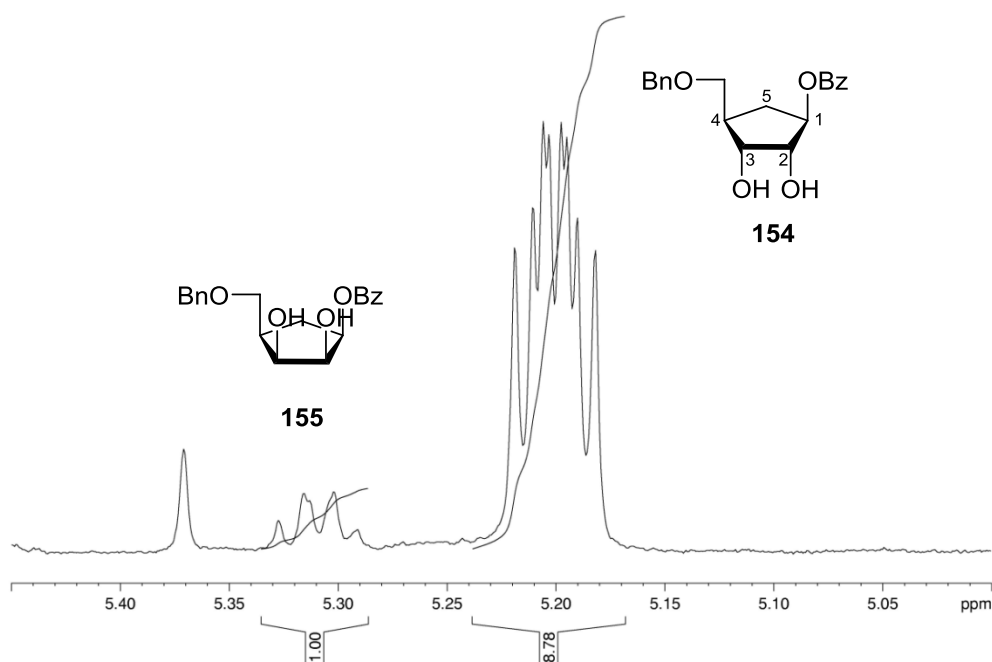


Abb. 86: ¹H-NMR-Spektrum des Rohgemisches zur Bestimmung des Produktverhältnisses von **154:155**

Das Verhältnis der Diastereomere **154** und **155** wurde durch Integration der ¹H-NMR-Signale der diastereomeren *H*-1-Protonen bestimmt und betrug 9:1. An Hand des ¹H-NMR-Spektrums der Reaktion mit AD-Mix- α wurde erneut ersichtlich, dass kaum eine Umsetzung zu den Diolen stattgefunden hatte. Hier konnte als Hauptbestandteil das Edukt **127** identifiziert und nur Spuren der Diole gefunden werden. Das

Verhältnis der Diole betrug 6:1 (Tabelle 8). Auch bei einer Vergleichsreaktion mit Kaliumosmat-Dihydrat und Kaliumhexacyanoferrat ohne AD-Mix konnten nur Spuren der beiden Diastereomer **154** und **155** ebenfalls in einem Verhältnis von 6:1 erhalten werden.

Tab. 8: Ergebnisse der Dihydroxylierung von **127** mit AD-Mix

Reagenz	Zeit	Verhältnis 154:155	Ausbeute
AD-MIX- α	11 d	6:1	Spuren
AD-MIX- β	11 d	9:1	78%

Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte mit Hilfe des in Abbildung 87 gezeigten NOESY-Spektrums des Gemisches der Reaktion mit AD-Mix- β . In dem Spektrum ist eine starke Kopplung zwischen dem Proton *H*-1 und dem Proton *H*-5a zuerkennen. Das *H*-5b koppelt hingegen mit den Protonen *H*-2, *H*-3 sowie mit den beiden Protonen von O-CH₂. Da zwischen den letzten Vier und *H*-5a kaum eine Kopplung zu

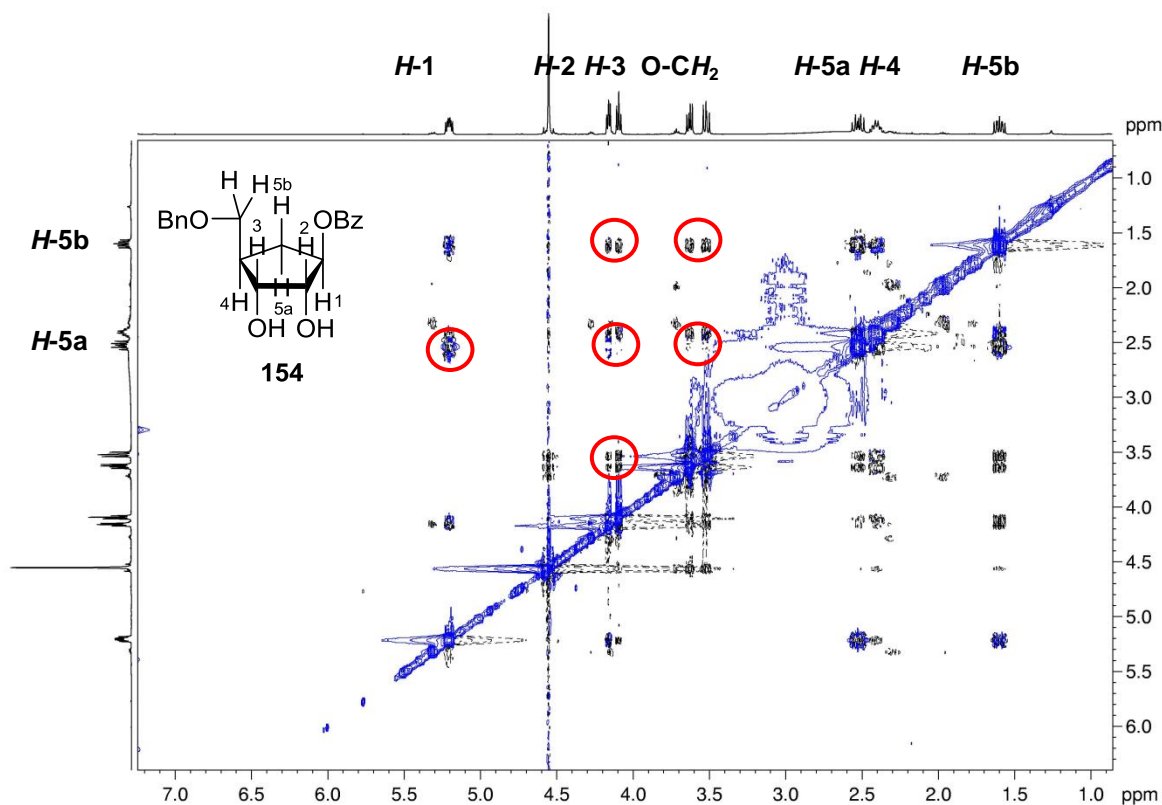


Abb. 87: NOESY-Spektrum der Verbindungen **154** und **155**

beobachtet ist, muss es sich bei dem Hauptprodukt um das gewünschte Diol **154** handeln.

Somit konnten die Diole **154** und **155** mit dem Reagenzgemisch AD-Mix- β und den in Schema 88 gezeigten Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 78% und einem Verhältnis von 9:1 dargestellt werden. Eine Trennung der Diastereomere war jedoch säulenchromatographisch auf dieser Synthesestufe nicht möglich und konnte erst später in der Synthesesequenz realisiert werden.

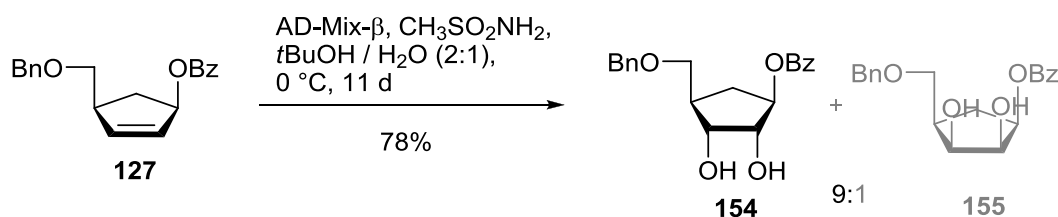


Abb. 88: Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless von **127**

Im Anschluss erfolgte die hydrogenolytische Spaltung der Benzylgruppe von **154** mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle in Methanol. Nach einem Tag Rühren unter Wasserstoffatmosphäre konnte das Triol **126** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer sehr guten Ausbeute von 95% erhalten werden (Abbildung 89).

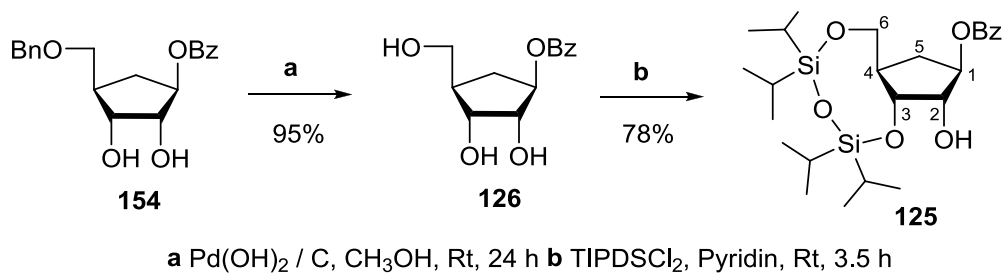


Abb. 89: Debenzylierung und 3,6-Blockierung mit der Markiewicz-Gruppe

Es folgte die 3,6-Blockierung von **126** mit der Markiewicz-Gruppe.^[167,168] Diese funktioniert auch mit carbocyclischen Vorläufermolekülen in guten Ausbeuten.^[79,169] Hierfür wurde das Triol **126** in Pyridin gelöst, mit 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraiso-propyldisiloxan (TIPDSCl₂) versetzt und 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das silylgeklammerte Produkt **125** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 78% isoliert werden. Des Weiteren war es hier möglich, das entsprechende Diastereomer, welches sich ursprünglich während der

cis-Dihydroxylierung als unerwünschtes Nebenprodukt bildete, vollständig von **125** zu trennen.

Die Darstellung des entsprechenden 2-Methyl-„up“-derivates **124** sollte durch Oxidation und Methylierung ausgehend von dem Cyclopentanolderivat **125** erfolgen. Dabei war die Verwendung unterschiedlicher Oxidationsmethoden zur Herstellung des Ketons **156** denkbar.^[170,171] Eine sehr effiziente Methode sollte in diesem Fall aber die Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan sein.^[172,173] Diese führte in anderen Synthesen, wie z.B. der in Abbildung 81 gezeigten, zu guten Ausbeuten.^[156,171] Für die in Abbildung 90 gezeigte Oxidation wurde der Alkohol **125** in Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit dem ebenfalls in Dichlormethan gelösten *Dess-Martin*-Periodinan versetzt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion durch das Entfernen des Lösungsmittels beendet und analog zu der literaturbekannten Synthese das Rohgemisch in Diethylether aufgenommen. In diesem Lösungsmittel war das überschüssige Oxidationsreagenz nur teilweise löslich und konnte durch Filtration über Natriumsulfat weitgehend abgetrennt werden. Dieser Schritt war nötig, da durch die anschließende lange Behandlung im alkalischen Milieu, welche für die

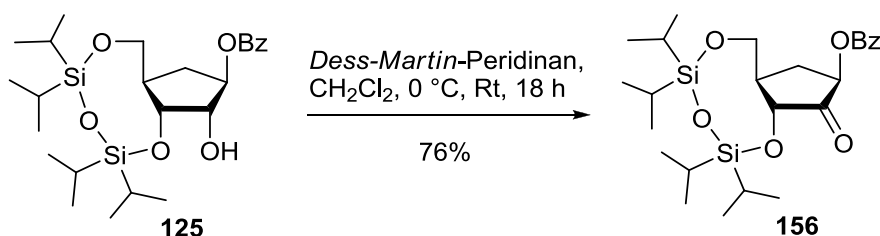
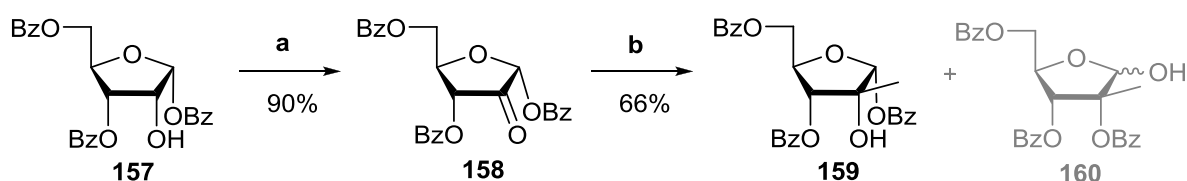


Abb. 90: *Dess-Martin*-Oxidation von **125**

vollständige Zerstörung des restlichen *Dess-Martin*-Reagenzes erforderlich gewesen wäre, die Spaltung von Benzoylgruppen beobachtet wurde. Durch die vorherige Entfernung war es nun möglich die organische Phase für nur 2 Minuten mit einer gesättigten Natriumhydrogensulfatlösung sowie einer Natriumthiosulfatlösung zu rühren, bis die Phase klar und das restliche Reagenz zerstört war. Nach der weiteren Aufarbeitung konnte das Produkt **156** als ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Da aber geringe Spuren einer Verunreinigung zu erkennen waren, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt. Dies führte jedoch zu einer fast gänzlichen Zerstörung des Ketons **156**. In einem zweiten Reaktionsansatz konnte das Produkt **156** mit einer guten Ausbeute von 76% nahezu

rein erhalten werden, so dass das Keton ohne weitere Reinigung in der Methylierung zu **124** eingesetzt wurde.

Die Alkylierung funktionalisierter Ketone konnte bereits durch den Einsatz von zahlreichen Metallorganylanen realisiert werden.^[170,174-177] Organotitanverbindungen zeigen häufig eine höhere Chemo- und Stereoselektivität als die entsprechenden Lithium- oder Magnesiumorganyle. Sie sind nicht basisch, sterisch anspruchsvoll und weniger reaktiv und können somit auch Ketone in der Anwesenheit von weiteren funktionellen Gruppen wie Nitro-, Cyano- oder Estergruppen zu den methylierten Verbindungen umgesetzt.^[177] *Harry-O'kuru et al.* beschrieben die Synthese des Ketons **158** unter Verwendung von *Dess-Martin*-Periodinan und die anschließende selektive Methylierung mit Methyltitantrichlorid zu dem entsprechenden Methyl-,up“-furanosederivat **159** und der racemischen Verbindung **160** mit einer Ausbeute von 66%.^[174]



a *Dess-Martin* Periodinan, CH_2Cl_2 , 0 °C, Rt, 12 h **b** TiCl_4 , CH_3MgBr , Et_2O , -78 °C, -30 °C bis -10 °C, 4 h

Abb. 91: Oxidation und selektive Methylierung mit CH_3TiCl_3

Die Darstellung der methylierten carbocyclischen Verbindung **124** ausgehend von dem Keton **156** erfolgte analog der zuvor beschriebenen Synthese mit Methyltitantrichlorid. Hierfür wurde, wie in Reaktionsschema 92 gezeigt, zunächst das Titanorganyl aus Titan-tetrachlorid und Methylmagnesiumbromid in Diethylether bei -78 °C hergestellt. Anschließend wurde das Keton **156** bei -30 °C zugetropft und die Reaktion für 7 Stunden bei -30 °C bis -10 °C gerührt. Nach Hydrolyse und

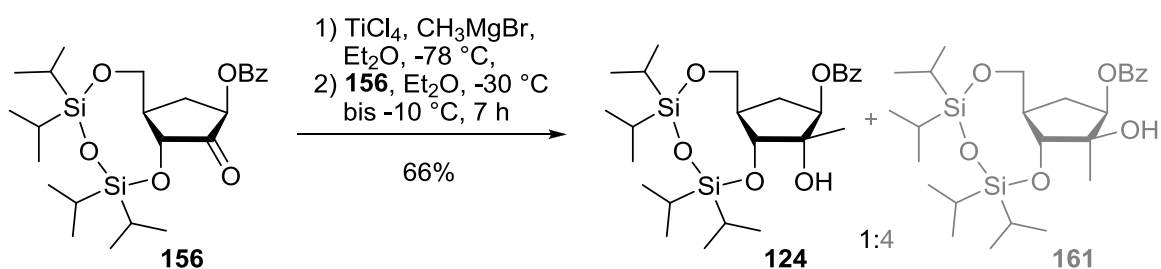


Abb. 92: Methylierung des Ketons **156**

weiterer Aufarbeitung wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes gemessen. Aus diesem konnte das Verhältnis durch Integration der Methylprotonen von **124** und **161** auf 1:9 bestimmt werden. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohgemisches, welches **124** und **161** mit einer guten Ausbeute von 66% lieferte. Eine vollständige Trennung der beiden Diastereomere war nicht möglich, allerdings betrug das Verhältnis der Diastereomere nach der Reinigung nur noch 1:4. Das entsprechende $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abbildung 93 dargestellt.

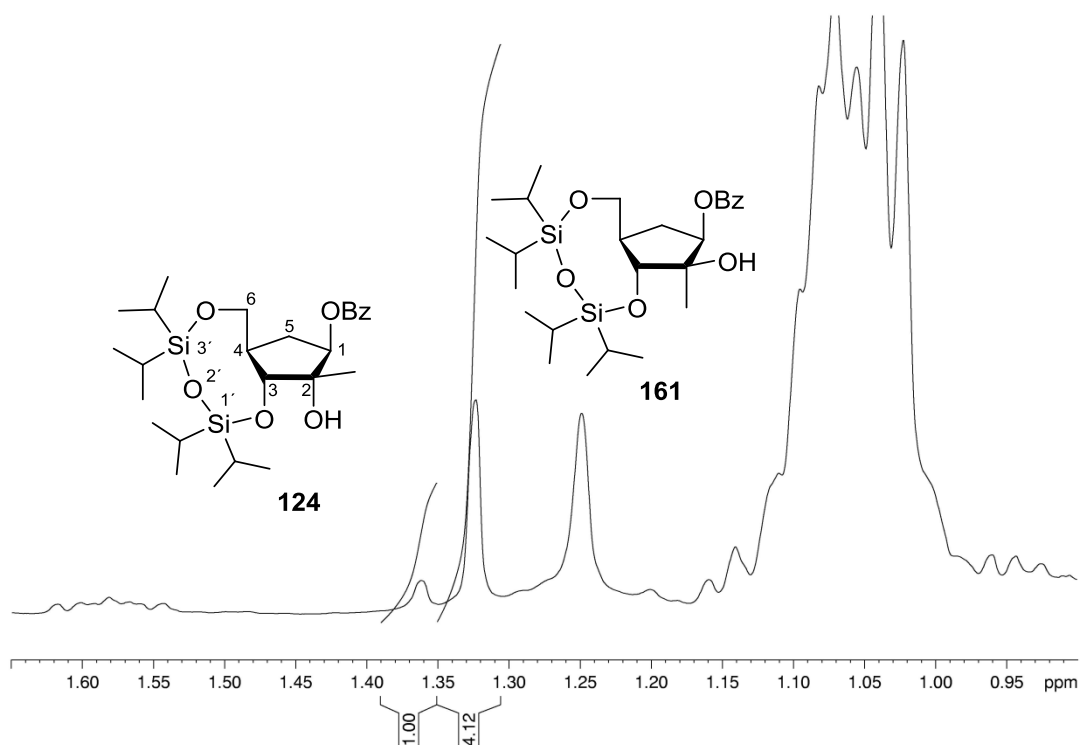


Abb. 93: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Bestimmung des Produktverhältnisses von **124:161** nach säulenchromatographischer Reinigung

Die Zuordnung des 2-Methyl-„up“- **124** und des 2-Methyl-„down“-derivates **161** erfolgte an Hand des in Abbildung 94 dargestellten NOESY-Spektrums der Verbindungen. Hieraus zeigte sich, dass es sich bei dem Hauptprodukt nicht um das gewünschte 2-Methyl-„up“-cyclopentenol **124** handelte. Die vorliegende (*R*)-Konfiguration an dem C-1-Kohlenstoffatom führte zu der bevorzugten Bildung des Diastereomers **161**. Des Weiteren scheint die Benzoylgruppe sowie die Konfiguration an dem C-1-Atom einen größeren Einfluss auf die Selektivität der Methylierung auszuüben als die TIPDS-Gruppe an dem C-3-Kohlenstoffatom. Im NOESY-Spektrum ist eine starke Kopplung zwischen den *H*-6-Protonen des

diastereomeren Hauptproduktes und dem *H*-5b-Proton und eine nur eine geringe Kopplung zu dem *H*-5a-Proton zuerkennen. Bei letzterem sind jedoch Kopplungen zu den Methyl-„down“-Protonen und dem *H*-1-Proton zu beobachten. Somit befinden sich diese auf der unteren Seite des Moleküls. Als Konsequenz muss es sich bei dem Hauptprodukt um das 2-Methyl-„down“-derivat **161** handeln.

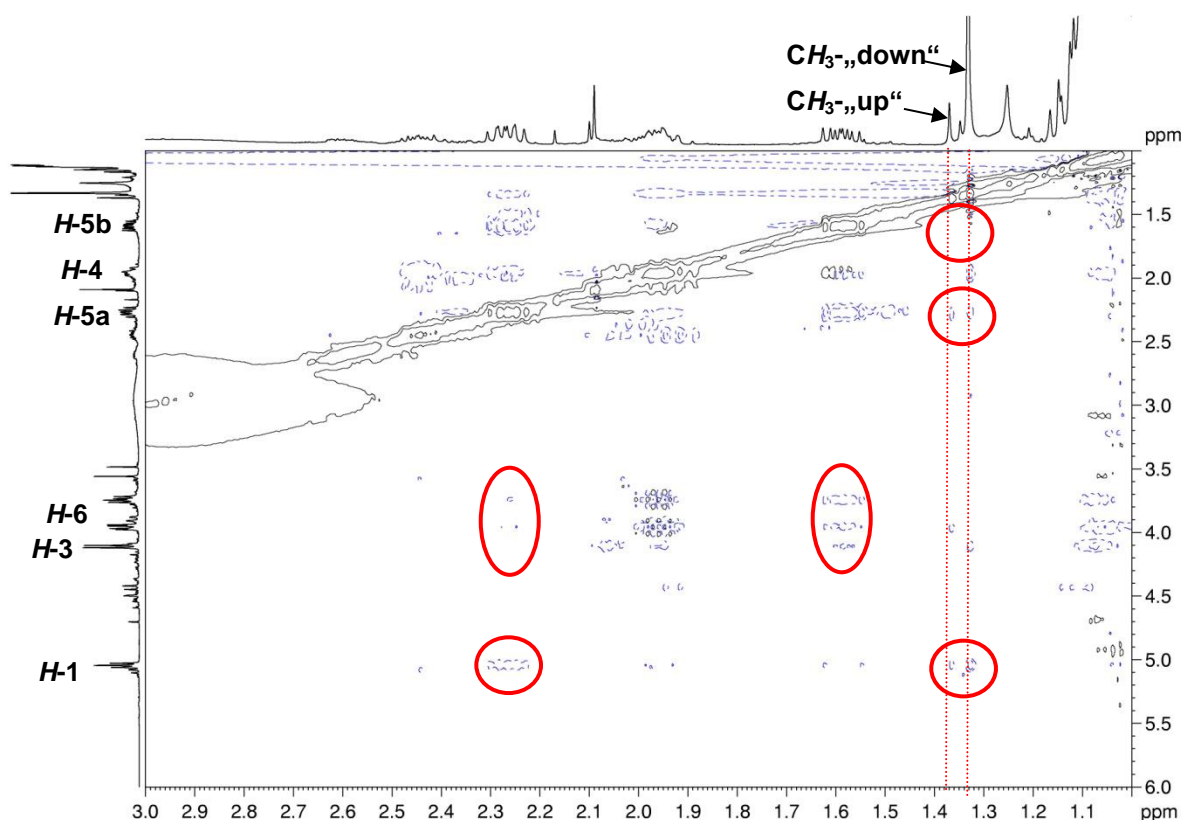


Abb. 94: NOESY-Spektrum der Verbindungen **124** und **161**

Ein Versuch, das Produktverhältnis mit Methyllithium zugunsten des 2-Methyl-„up“-cyclopentenols **124** zu verschieben, schlug fehl. Wie erwartet kam es hier nicht zu Bildung der methylierten Produkte **124** und **161**, sondern zu einer Spaltung der Benzoylgruppe.

Eine Darstellung des *carba*-2'-Methyl-„up“-cytidins **124** war somit über die geplante Route nicht möglich. Allerdings könnte das 2-Methyl-„down“-cyclopentylderivat **161** in der Zukunft für die Darstellung der 2'-Desoxy-2'-fluor-2'-methyl-derivate genutzt werden. Durch die Umsetzung von **161** mit *Diethylaminoschwefeltrifluorid* (DAST) könnte das entsprechende Fluorderivat **162** generiert werden (Abbildung).^[151,178,179]

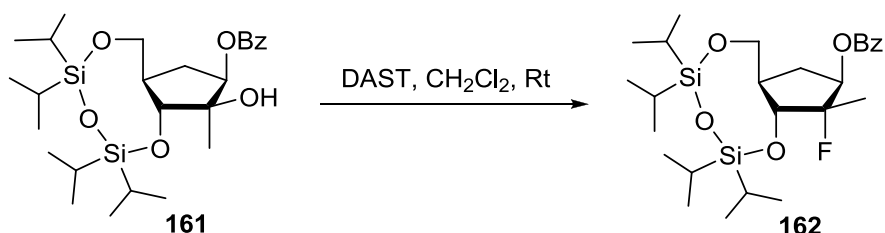


Abb. 95: Mögliche Darstellung des Fluorderivates **162** unter Verwendung von DAST

Allerdings ist die entstehende Stereoinformation bei der Transformation tertiärer Alkohole substratspezifisch und lässt sich nicht ohne Weiteres voraussagen. Des Weiteren kommt es bei der Umsetzung mit DAST häufig zu der Bildung unerwünschter Nebenreaktionen wie zum Beispiel auch bei dem Cytidinanolgon **163**. Hierbei bildete sich stereospezifisch das fluorierte Diastereomer **164** durch Inversion der Konfiguration. Allerdings konnten auch das durch Dehydratisierung erhaltene Nebenprodukt **165** und das ausschließlich invertierte **166** in erheblichen Mengen erhalten werden.^[151]

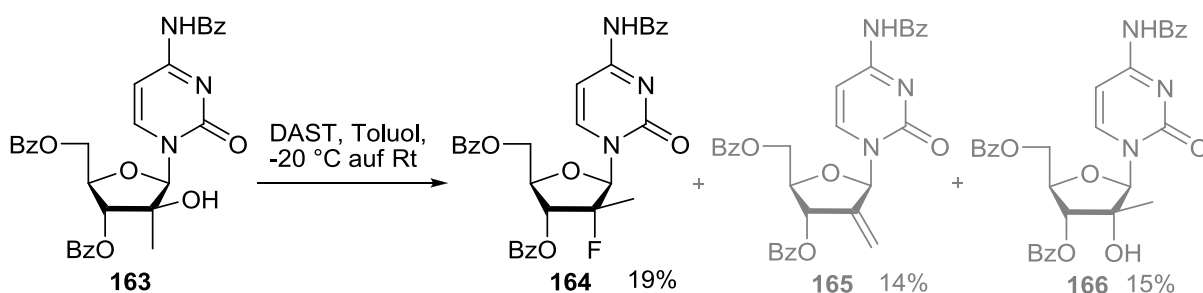


Abb. 96: Darstellung von **164** unter Verwendung von DAST

4.4.4 Versuche der Darstellung des 2-Methyl-,up“-cyclopentanderivates **124**

Da die Darstellung des gewünschten 2-Methyl-,up“-cyclopentanol **124** als Hauptprodukt über die zuvor beschriebene Syntheseroute nicht möglich war, wurde diese modifiziert. Da durch die Methylierung mit dem (1*R*)-konfigurierten Keton **156** vor allem **161** gebildet wurde, sollte überprüft werden, ob durch eine geänderte Stereoinformation an dem C-1-Kohlenstoffatom von **156** die Produktverhältnisse der selektiven Methylierung mit Methyltitantrichlorid zugunsten von **124** verschoben werden können. Hierfür musste, wie in dem Retrosyntheschema 97 gezeigt, die *Mitsunobu*-Inversion in der Syntheseroute vor der Methylierung stattfinden. Um die Konfigurationsänderung durchführen zu können, sollte aber zunächst eine

Blockierung der freien 2-Hydroxygruppe von **125** mit einer geeigneten Schutzgruppe erfolgen.

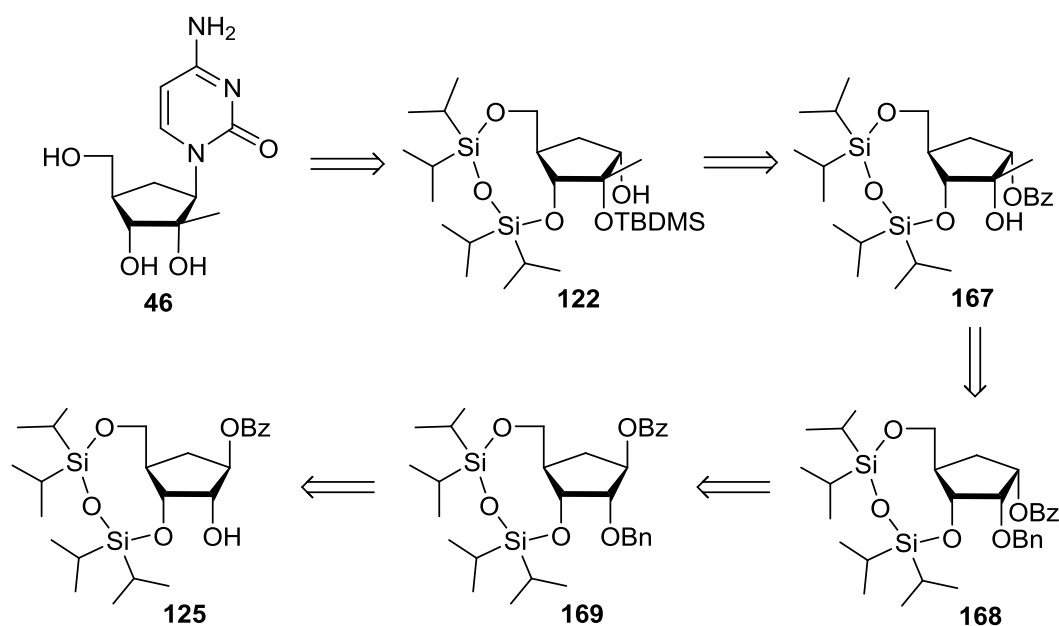


Abb. 97: Retrosyntheseschema für die Darstellung von D-carba-2'-Methyl-,up'-cytidin **46** ausgehend von **125**

Die Blockierung der 2-Hydroxygruppe des TIPDS-geschützten Derivates **125** sollte mit einer Benzylschutzgruppe erfolgen. Hierfür wurden Natriumhydrid und der Alkohol **125** zunächst bei 0 °C umgesetzt und anschließend Benzylbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Eis beendet. Das vollständig blockierte Benzoat **169** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 40% isoliert werden. Auch nach einer mehrmaligen Durchführung und Erhöhung der Reaktionszeiten konnte keine Verbesserung erzielt werden. Als Nebenprodukt der Reaktion konnte das debenzoylierte Produkt identifiziert werden. Der Versuch die Bildung dieses durch Neutralisation mit 1 M Salzsäure während der Aufarbeitung zu unterbinden, führte zu einer teilweisen Abspaltung der TIPDS-Gruppe. Gleiches konnte auch bei der Zugabe von TBAI zu dem Reaktionsgemisch beobachtet werden.

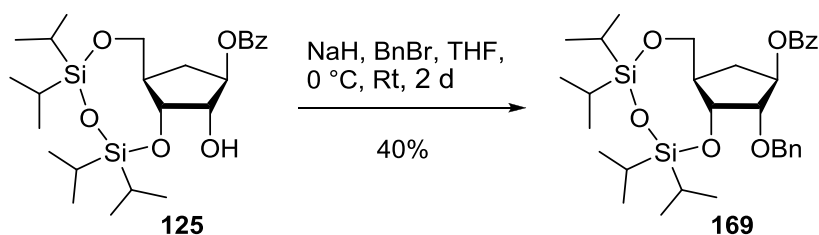


Abb. 98: Benzylierung von **125** mit Benzylbromid

Deshalb wurde in einem weiteren Reaktionsansatz versucht, auf Natriumhydrid als Base zu verzichten. Der Alkohol **125** wurde mit Silber(I)oxid und Benzylbromid in DMF für zwei Tage gerührt. Diese Methode ist ursprünglich für die selektive Monobenzylierung von Diolen entwickelt worden. Es wurde vermutet, dass das Silberoxid an die Hydroxyfunktionen komplexiert und durch die unterschiedlichen Aciditäten der Wasserstoffatome die Reaktionen dann selektiv ablaufen.^[180] Der Syntheseversuch verlief jedoch erfolglos, so dass das benzylierte Produkt **169** nicht isoliert werden konnte. Außerdem kam es erneut zu einer teilweisen Abspaltung der TIPDS-Gruppe, so dass nur 10% des Eduktes **125** zurückgewonnen werden konnten.

Ein Grund für die niedrigen Ausbeuten der Benzylierung von **125** mit Benzylbromid könnte die sterische Abschirmung der 2-Position sein, welche durch die *iso*Propyl-Gruppen am Siliciumatom der TIPDS-Gruppe hervorgerufen werden könnte. Eventuell könnte die Verwendung räumlich anspruchsloserer Silylether wie zum Beispiel *Diisopropylsilylditriplat* oder *Di β butylsilylditriplat* eine Verbesserung bringen.^[181] Eine weitere Möglichkeit könnte der Einsatz einer sterisch anspruchsloseren und reaktiveren Schutzgruppe sein. Daher wurde die Blockierung von **125** mit einem Allylether unter neutralen Bedingungen versucht. Hierzu können Allylalkylcarbonate in der Gegenwart eine Palladiumspezies verwendet werden.^[182,183] Zunächst wurde eine Lösung aus Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin in THF hergestellt und Allylmethylcarbonat und das Cyclopentanolderivat **125** ebenfalls gelöst in THF zugegeben. Die Reaktion wurde für 6 Stunden bei 65 °C gerührt (Abbildung 99). Allerdings konnte auch hier kein Produkt **170** erhalten werden. Es wurden lediglich 13% des Eduktes reisoliert und es konnte die Bildung zahlreicher unbekannter Nebenprodukte beobachtet werden.

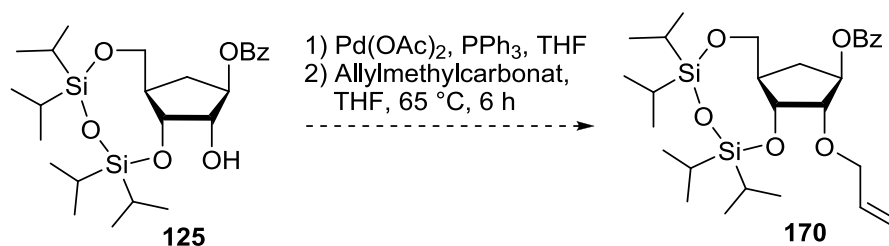


Abb. 99: Versuch der Allylierung von **125**

In einem letzten Versuch erfolgte die Allylierung von **125** durch die erneute Verwendung von Natriumhydrid. Dieses und **125** wurden zunächst bei 0 °C gerührt und schließlich Allylbromid zugegeben. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Hydrolyse beendet und nach säulenchromatographischer Reinigung konnten das Produkt **170** mit 28% und das allylierte, debenzoylierte Nebenprodukt **171** mit 8% Ausbeute isoliert werden. Somit war durch die Wahl der Allylgruppe keine Erhöhung der Ausbeuten bei der Blockierung der 2-Position möglich.

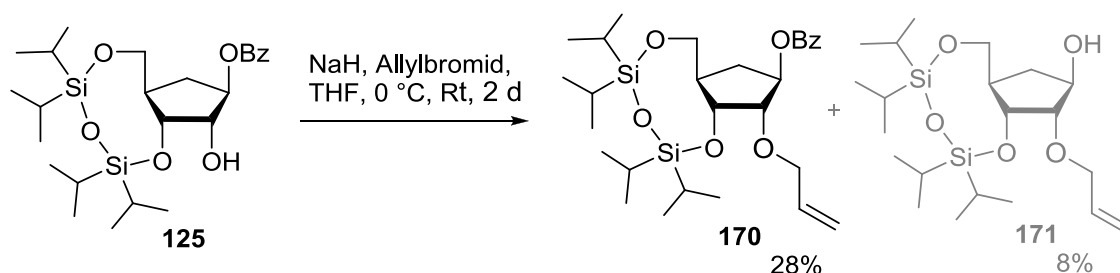


Abb. 100: Allylierung von **125** mit Allylbromid

Infolgedessen wurde die weitere Syntheseroute mit dem benzylblockierten Derivat **169** erprobt. Dies wurde mit 1%iger methanolischer Natrumhydroxidlösung gerührt, so dass es zu einer Spaltung der Benzoylgruppe kam und das Cyclopentenol **172** erhalten wurde. Dies wurde dann durch *Mitsunobu*-Inversion in das entsprechende Benzoat **168** überführt. Dabei wurde auf eine alkalische Hydrolyse verzichtet, da in den folgenden Schritten eine Schutzgruppe auf der invertierten Hydroxygruppe benötigt wurde. Es konnten lediglich 17 mg des gewünschten Produktes erhalten werden, was einer Ausbeute von 17% entsprach.

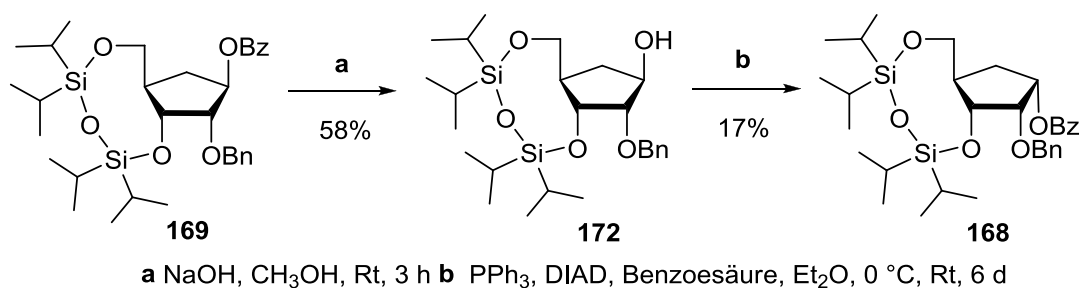


Abb. 101: Debenzoylierung und Mitsunobu-Inversion

Aufgrund der geringen Menge an **168** konnten die hydrogenolytische Spaltung der Benzylgruppe, die anschließende Oxidation mit *Dess-Martin-Periodinan* sowie die Methylierung nicht mehr durchgeführt werden. Abschließend konnte somit nicht untersucht werden, ob die Konfigurationänderung an dem C-1-Atom von **168** ein verbessertes Diastereomerenverhältnis bei der Methylierung mit Methyltitantrichlorid liefert.

Allerdings wurden die meisten Syntheseschritte bereits dahingehend optimiert, dass eine Herstellung der benötigten carbocyclischen Vorläufermoleküle in größeren Maßstäben erfolgreich ist. Daher können diese für die Erprobung und Optimierung der noch ausstehenden Schritte genutzt werden, so dass in der Zukunft die Darstellung des 2'-methylierten Vorläufermoleküls **124** und somit der 2'-Methyl-,„up“-nucleoside möglich sein sollte.

4.4.5 Alternative Versuche zur Darstellung des 2-Methyl-,„up“-cyclopentyl-derivates **124**

Neben der oben aufgeführten Syntheseroute wurde in weiteren Versuchen getestet, ob ein alternativer Zugang zu den 2'-Methyl-,„up“-nucleosiden geschaffen werden kann.

Zunächst wurde die Möglichkeit untersucht, ob eine der freien Hydroxygruppen des Diols **154** selektiv blockiert werden kann. Dies würde zum Vorteil haben, dass auf die Verwendung raumerfüllender Silylklammern verzichtet werden könnte. Deshalb wurde die selektive Alkylierung unter Verwendung einer Organozinnverbindung erprobt.^[184-186]

Hierfür wurde zunächst durch die Zugabe von 1.1 Äquivalenten Di-*n*butylzinnoxid zu **154** in Methanol und durch anschließendes Refluxieren für drei Stunden das

intermediäre Di-*n*butylstannylacetal **173** generiert. Die anschließende Alkylierung wurde nach der Vorschrift von *Ley et al.* durchgeführt.^[184] Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in Toluol gelöst. Als Alkylierungsmittel wurden 1.1 Äquivalente Benzylbromid verwendet. Zusätzlich wurden 1.5 Äquivalente TBAI zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Durch Zugabe von Wasser wurde die Reaktion beendet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgte die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch.

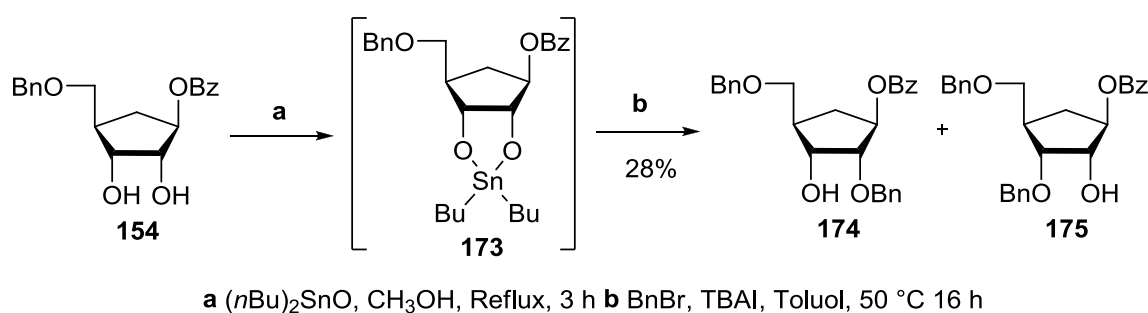


Abb. 102: Versuch der selektiven Benzylierung von **154**

Jedoch konnte nur ein 1:1 Gemisch der monobenzylierten Produkte **174** und **175** mit 28% Ausbeute erhalten werden. Des Weiteren konnten 57% von **154** zurückgewonnen werden. Dies lag an einer zu kurzen Reaktionszeit der Alkylierung. Das Verhältnis der monoalkylierten Verbindungen **174** und **175** wurde an Hand der Integrale der *H*-1-Protonen aus dem ¹H-NMR-Spektrum in Abbildung 103 auf 1:1 bestimmt. Dieses spricht dafür, dass die Nucleophilie der Sauerstoffatome in dem Stannylintermediat **173** annähernd gleich waren und somit keine selektive Alkylierung stattfand. Eine Trennung der Verbindungen war nicht möglich, so dass diese nicht für eine Darstellung der 2'-Methyl-,up“-nucleoside genutzt werden konnten.

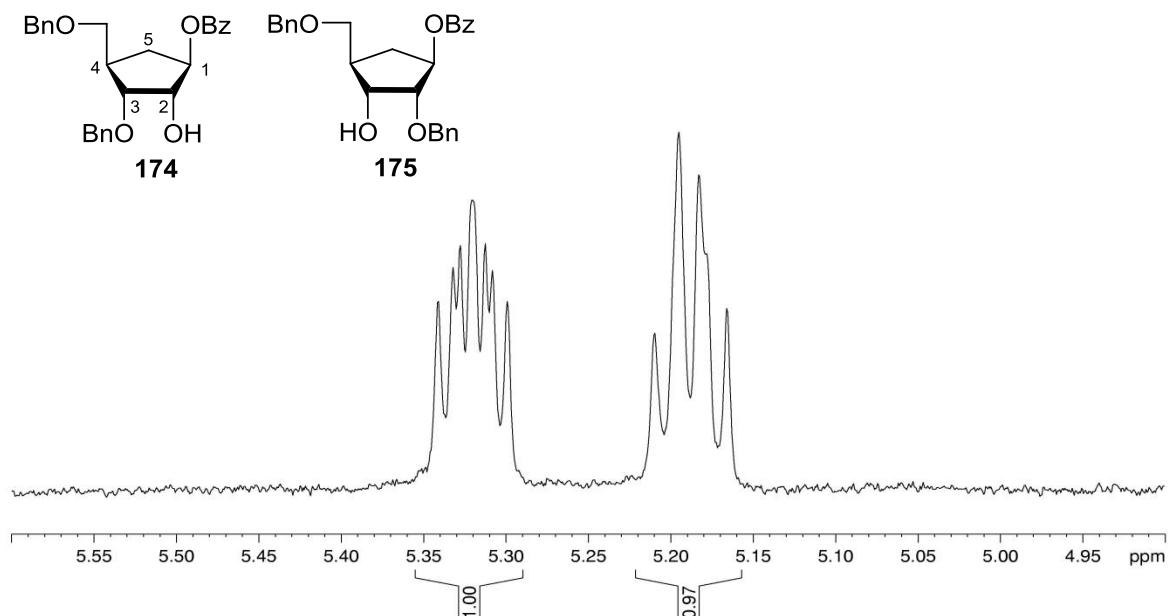


Abb. 103: ^1H -NMR-Spektrum von **174** und **175** zur Bestimmung der Produktverhältnisse von **174:175**

Des Weiteren sollte überprüft werden, ob die 2'-Methyl-, „up“-nucleoside durch selektive Deblockierung als Schlüsselschritt erhalten werden können. Dies sollte zum einen an dem geschützten Cyclopentanderivat **178** erfolgen, zum anderen auch auf nucleosidischer Ebene getestet werden. Die Synthesen sollten analog einer von *M. Kawana* publizierten durchgeführt werden. Hier wurde ein benzyliertes Riboadenosinderivat mit einem Grignard-Reagenz in Benzol und Diethylether bei hohen Temperaturen selektiv in das 2'-debenzylierten Produkt überführt.^[187] Die Deblockierung von **176** erscheint vielversprechender, da sich die benzylgeschützten 2'- und 3'-Positionen aufgrund der vorhandenen Nucleobase deutlicher unterscheiden sollten, als die 2- und 3-Positionen in **178**. Allerdings kann es sein, dass das Fehlen der glycosidischen Bindung ein Problem darstellt.

Die Darstellung der benzylierten Verbindungen **174** und **177** sollte, wie in dem Retrosyntheschema 104 abgebildet, ebenfalls ausgehend von dem Diol **154** erfolgen. Hierfür sollte **154** durch Benzylierung vollständig blockiert und im Anschluss die Benzoylgruppe gespalten werden. Durch *Mitsunobu*-Inversion sollte dann eine Konfigurationsänderung an dem C-1-Kohlenstoffatom folgen. An dieser Stelle könnte **178** bzw. **179** einerseits durch Kupplung unter *Mitsunobu*-Bedingungen in das geschützte *carba*-Ribonucleosid **176** überführt, aber auch durch Blockierung mit einer geeigneten Schutzgruppe und anschließender selektiver Deblockierung zu **177** umgesetzt werden.

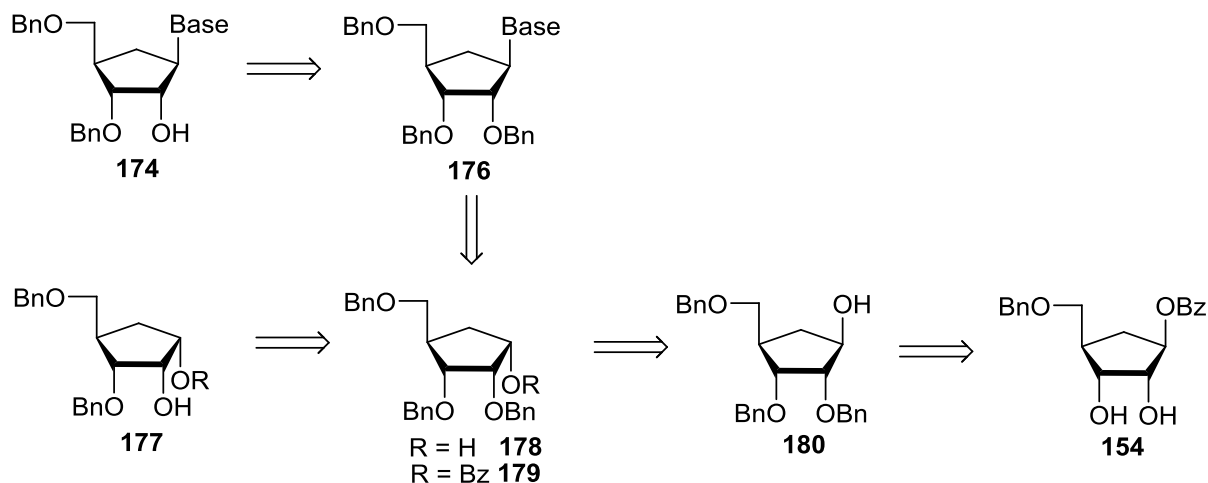
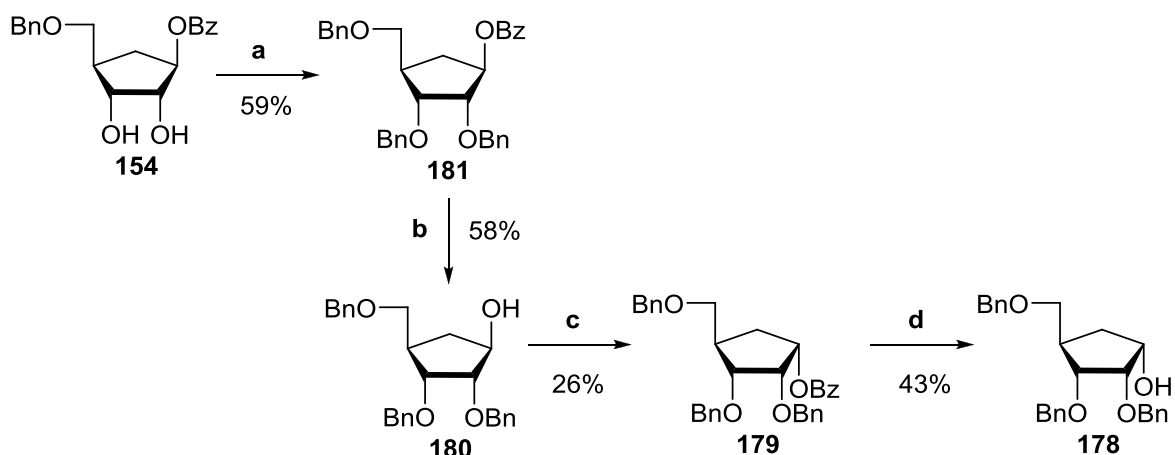


Abb. 104: Retrosyntheschema für die Darstellungen von 2- und 2'-deblockierten Vorläufermolekülen

Die Benzylierung des Diols **154** fand unter Standardbedingungen statt. Das heißt, **154** wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und durch Zugabe von Benzylbromid und katalytischen Mengen TBAI dialkyliert. Die Reaktion wurde nach zwei Tagen durch Hydrolyse mit Eis beendet und nach Extraktion mit Ethylacetat und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt **181** mit einer Ausbeute von 59% isoliert werden.



a BnBr, TBAI, THF, Rt, 2 d b NaOH, CH₃OH, Rt, 2 h c PPh₃, DIAD, Benzoessäure, Et₂O, 0 °C, Rt, 11 d d NaOH, CH₃OH, Rt, 5 d

Abb. 105: Benzylierung, Debenzoylierung und Mitsunobu-Inversion

Für die Spaltung des Esters von **181** wurde erneut eine 1%ige Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol verwendet. Das Reaktionsgemisch rührte zwei Stunden bei Raumtemperatur. Nach Neutralisation, Entfernen des Lösungsmittels und

säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt **180** mit einer Ausbeute von 58% erhalten werden.

Die *Mitsunobu*-Inversion von **180** lief unter den bekannten Reaktionsbedingungen ab. Es wurden jeweils 2 Äquivalente Triphenylphosphin, DIAD sowie Benzoesäure in Diethylether verwendet. Da jedoch nach vier Tagen kaum ein Umsatz zu beobachten war, wurde zunächst ein Äquivalent des zuvor hergestellten DIAD-Komplexes und später Benzoesäure zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Auch nach 7 Tagen konnte dünschichtchromatographisch noch Edukt **180** detektiert werden. Trotzdem wurde die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch getrennt. Es konnten 67% von **180** reisoliert werden. Dabei blieb unklar, weshalb die *Mitsunobu*-Inversion mit einem solch geringen Umsatz ablief. Das erhaltene Produkt **179** wurde bei Raumtemperatur mit einer 2 M Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol versetzt und für 5 Tage gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Reinigung konnte der invertierte Alkohol **178** mit einer Ausbeute von 43% isoliert werden.

Da die *Mitsunobu*-Inversion und die alkalische Spaltung des Benzylesters mit nur sehr geringen Ausbeuten durchgeführt werden konnten und nur wenige Milligramm von **178** erhalten wurden, war es in dieser Arbeit nicht mehr möglich, den zuvor vorgeschlagenen Syntheseweg zu vollenden.

Somit konnte keine alternative Syntheseroute zu der im Kapitel **4.4.3** beschriebenen Sequenz gefunden werden, so dass diese weiterhin für eine zukünftige Darstellung der *carba*-2'-Methyl-, „up“-nucleoside genutzt werden sollte.

5 Zusammenfassung

Ein bedeutendes Problem bei der Behandlung viraler Erkrankungen wie HIV oder HCV ist die zunehmende Resistenzbildung gegen die klinisch eingesetzten Wirkstoffe. Deshalb ist die Entwicklung neuer, effizienterer Substanzen dringend erforderlich. Viele carbocyclische Nucleosidanaloga zeigen interessante biologische Aktivitäten gegenüber diesen Erregern.

Die stereoselektive Synthese von carbocyclischen Nucleosiden ist anspruchsvoll und umfasst meist viele Syntheseschritte. Die größte Schwierigkeit ist dabei die richtige Stereoinformation in das Nucleosid einzubringen. In der Vergangenheit konnte erstmals ein genereller Zugang für die Darstellung von carbocyclischen D- und L-Nucleosiden ausgehend von nur einem gemeinsamen Vorläufermolekül geschaffen werden.^[65] Bei diesem Verfahren wurde als Schlüsselschritt eine kinetische Racematspaltung mit Pankreatin genutzt, um das racemische 3-(Benzyloxymethyl)cyclopentenol **33** in die Enantiomere des Cyclopentenols **33** zu überführen. Da es sich bei diesen um Enantiomere eines sekundären Alkohols mit nur einem Stereozentrum handelt, war es möglich (*R*)-**33** und (*S*)-**33** durch *Mitsunobu*-Inversion ineinander zu transferieren. Somit war erstmals durch die Wahl eines der Enantiomere von **33** die Darstellung von Nucleosiden aus der D- aber auch aus der L-Reihe möglich.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Optimierung dieses Verfahrens zur Herstellung des optisch reinen (*R*)- bzw. (*S*)-Cyclopentenols **33**. Hierfür wurde der Einfluss unterschiedlicher Enzyme, Lösungsmittel, Acyldonoren sowie Temperaturen auf die chemoenzymatische Racematspaltung von *rac*-**33** untersucht.^[115] Des Weiteren wurde eine verbesserte Messmethode mittels Gaschromatographie zur Reaktionsverfolgung und für die Bestimmung der Reaktionsparameter (%*ee*, *c*, *E*) etabliert (Kapitel 4.1.2, S. 27). Hierdurch war es möglich, die Reaktion hinsichtlich der Reproduzierbarkeit, der Enantiomerenüberschüsse der Produkte, der Reaktionszeiten, der Ausbeuten sowie der Genauigkeiten der zu bestimmenden Reaktionsparameter zu optimieren (Kapitel 4.1.3, S. 32). Somit konnte eine sehr effiziente Methode für die Darstellung von carbocyclischen Nucleosiden geschaffen werden (Abbildung 106).

Der Versuch, eine dynamisch kinetische Racematspaltung durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen und unter Verwendung eines dimeren Rutheniumkatalysators zu entwickeln, zeigte dass *rac*-**33** als Substrat aufgrund der Bildung unerwünschter Isomerisierungsprodukte ungeeignet war (Kapitel 4.1.4, S. 45).

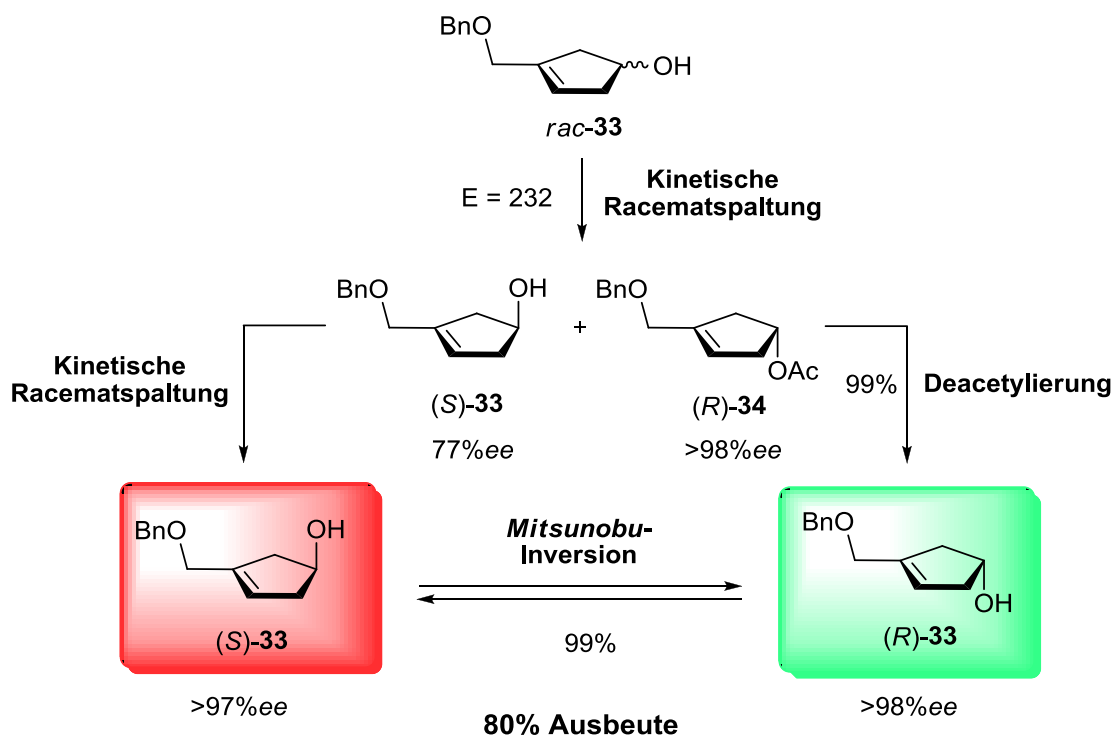


Abb. 106: Verfahren zur Darstellung des (R)- sowie (S)-Cyclopentenols **33**

Im Anschluss wurde die kinetische Racematspaltung von *rac*-**33** für die Darstellung des carbocyclischen 2'-Desoxythymidins **D-8** und des 3-Methyl-cycloSal-nucleotids **D-35** genutzt. Das *carba*-Nucleosid zeigte in der Vergangenheit vielversprechende antivirale Eigenschaften gegen das HI-Virus.^[36,61-64] Die Darstellung von **D-8** erfolgte nach einer im Arbeitskreis entwickelten, konvergenten Syntheseroute, welche aufgrund der größeren Reaktionsansätze in eigenständigen Arbeiten optimiert wurde.^[65] Ein Schlüsselintermediat der Sequenz war das optisch reine (S)-Cyclopentenol **33**. Dieses wurde in mehreren Schritten modifiziert und das generierte Vorläufermolekül **25** mit der N3-blockierten Nucleobase unter Mitsunobu-Bedingungen zu dem *carba*-2'-Desoxythymidin **D-8** umgesetzt. Die Gesamtausbeute von **8** betrug ausgehend von Cyclopentadien **21** 17% über 12 Stufen. Insgesamt konnten auf diesem Syntheseweg 2.4 Gramm *D-carba*-dT **8** sowie 0.6 Gramm des cycloSal-nucleotids **35** hergestellt werden (Kapitel 4.2.2, S. 55).

Im Rahmen einer Kooperation mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Heinrich Pette Institut wurde D-*carba*-dT **8** in Wildtyp- und Multidrug-resistenten HIV-1 Stämmen bezüglich der antiviralen Eigenschaften untersucht.^[115] Erstaunlicherweise zeigte D-*carba*-dT **8** gegenüber den Multidrug-resistenten Klonen einen deutlichen inhibitorischen Effekt gegen die HI-Virus Replikation in einer dosisabhängigen Weise. Der IC₅₀ lag für den E2-2-Klon bei einem Wert von 0.03 µM. Der Wirkstoff d4T **4** zeigte im Gegensatz dazu eine deutlich geringere Inhibition der Virus Replikation mit einem IC₅₀ von 0.38 µM. Erfreulicherweise wurde erneut keine Toxizität gemessen (Kapitel **4.2.3**, S. 59). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte D-*carba*-dT **8** ein vielversprechender Wirkstoff in der HIV-Therapie werden und ein Lösungsansatz für die zunehmende Problematik der Resistenzbildungen sein.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese phosphorylierter *N*-MCT-Derivate. Vor allem von den biologisch aktiven, carbocyclischen Nucleosidanaloga *N*-MCT **36** und *N*-MCA **37** sollten die entsprechenden 5'-Mono-, -Di- und -Triphosphate generiert werden. Vorherige Unternehmungen anderer Arbeitsgruppen diese zu generieren, verliefen wenig erfolgreich.^[149]

Hierfür lieferte ein in der Arbeitsgruppe etabliertes Syntheseprotokoll zunächst das benötigte 3'-*O*-Acetyl-*N*-MCT **103** mit 60% Ausbeute über drei Stufen. Dieses wurde erfolgreich für die Darstellung des entsprechenden 5-Chlor-*cycloSal*-nucleotides **38** über die Phosphor(III)-Route genutzt. Die anschließenden Synthesen des *N*-MCTTP **42**, *N*-MCTDP **41** und das 3'-*O*-acetylierte *N*-MCTMP **110** verliefen mit Ausbeuten von 11-55% erfolgreich und die Produkte **42** und **41** standen für Studien über *N*-MCT zur Verfügung. Das 3'-*O*-Acetyl-*N*-MCA **104** konnte zwar ausgehend von *N*-MCA gewonnen werden, allerdings nicht in einer ausreichenden Menge. Das zur Verfügung gestellte *N*-MCA **37** lag als Trifluoressigsäure-Salz vor. Aufgrund dessen kam es zu Löslichkeitsproblemen und zu der Bildung diverser Nebenprodukte bei der Synthese des 3'-*O*-Acetyl-*N*-MCAs **104**. Die Darstellung des *cycloSal*-nucleotides **39** und der Nucleotide **43-45** konnte somit nicht realisiert werden. (Kapitel **4.3**, S. 62).

Aufgrund ihrer anti-HCV Aktivitäten sind die 2'-Methyl-, „up“-nucleoside eine sehr vielversprechende Verbindungsklasse. Deshalb sollte durch die Entwicklung einer geeigneten Synthesestrategie erstmals ein stereoselektiver Zugang zu den carbocyclischen 2'-Methyl-, „up“-nucleosiden geschaffen werden.

Hierfür wurden zunächst zwei unterschiedliche Syntheserouten für die Darstellung des Schlüsselintermediates (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoat **127** ausgehend von Cyclopentadien **21** bezüglich ihrer Effizienz getestet und optimiert. Für die Synthese von **127** über die **Route A** wurde erneut das (*S*)-konfigurierte 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **33** mittels enzym-katalysierter Racematspaltung generiert. Die folgenden, erstmalig durchgeführten Syntheseschritte zu dem Schlüsselintermediat **127** konnten in sehr guten Ausbeuten realisiert werden. Allerdings bedurften die Hydroborierung von **132** sowie die Eliminierung des Mesylats **131** intensiverer Optimierungsarbeiten. Die **Route A** lieferte das gewünschte Benzoat **127** ausgehend von Cyclopentadien **21** mit einer guten Gesamtausbeute von 24% über 10 Schritte, auch bei Verwendung von größeren Reaktionsansätzen (Kapitel 4.4.1, S. 78). Die **Route B** begann mit der von *Biggadike et al.* entwickelten Hydroborierung mit (-)-(ipc)₂-BH zu **23** und erfolgte dann analog einer im Arbeitskreis entwickelten Syntheseroute.^[79,158] Die Sequenz umfasste nur 5 Syntheseschritte, jedoch war die Gesamtausbeute von **127** mit 8% aufgrund der schlechteren Reproduzierbarkeiten einzelner Syntheseschritte in größeren Reaktionsmaßstäben eher gering (Kapitel 4.4.2, S. 83).

Im Folgenden konnten aus dem in **Route A** und **B** gewonnenen Schlüsselintermediat **127** durch eine asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*, Debenzylierung und durch 3,6-Blockierung mit der *Markiewicz*-Gruppe in guten Ausbeuten das Vorläufermolekül **125** erhalten werden. Durch *Dess-Martin*-Oxidation sowie selektive Einführung der Methylgruppe mit Methyltitantrichlorid sollte das 2-Methyl-,„up“-cyclopentenol **124** gebildet werden. Die Reaktionen verliefen in guten Ausbeuten, allerdings wurde als Hauptprodukt das entsprechende 2-Methyl-,„down“-derivat **161** gebildet (Kapitel 4.4.3, S. 86). Deshalb wurden die Synthesestrategie modifiziert und weitere Ansätze getestet, um den benötigten 2-Methyl-,„up“-precursor **124** darstellen zu können. (Kapitel 4.4.4, 4.4.5., S. 97). Jedoch konnte dies nicht realisiert werden, so dass die Darstellung der 2'-Methyl-,„up“-nucleoside noch aussteht.

Insgesamt konnten in dieser Arbeit grundlegende Vorarbeiten sowie Optimierungen für generell anwendbare, stereoselektive Synthesen carbocyclischer Nucleosidanaloga geschaffen werden. Des Weiteren konnten vielversprechende carbocyclische Nucleoside und Nucleotide mit interessanten antiviralen Eigenschaften, unter anderem auch gegen Multidrug-resistente HI Viren, für weitere Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden.

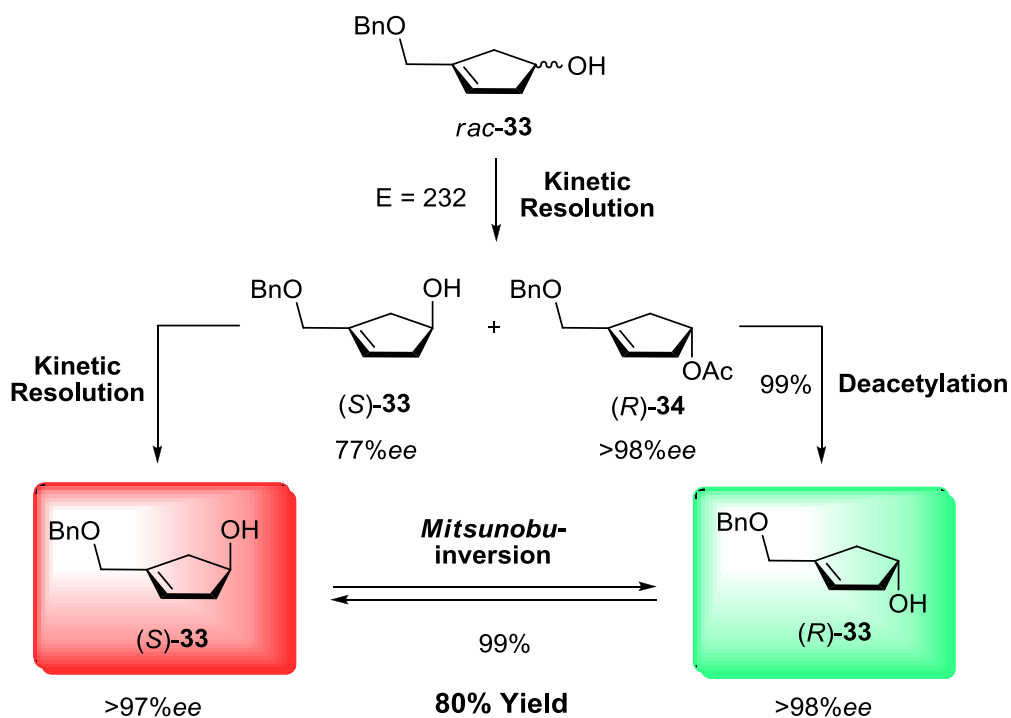
6 Summary

A growing problem in the treatment of antiviral infections like HIV or HCV is the increasing formation of virus-resistances against drugs that are in clinical use. Therefore, there is an urgent need to develop new and efficient compounds. Many carbocyclic nucleoside analogues exhibit interesting biological activities against several different viruses.

The most challenging part of the development of new carbocyclic agents is the stereoselective synthesis. Usually, it is necessary to perform a multistep synthesis to introduce the required stereoinformation. In the past, a general route for the preparation of carbocyclic D- and L-nucleosides starting from only one precursor was presented.^[65] This approach uses as the key step a kinetic resolution with pancreatin to transfer the racemic 3-(benzyloxymethyl)-cyclopentenol **33** into the enantiomers. Because the molecule is a secondary alcohol with only one stereogenic center, it is possible to interconvert the enantiomers (*R*)-**33** and (*S*)-**33** into each other by a *Mitsunobu*-inversion. Through the choice of one enantiomer of **33** the preparation of several carbocyclic nucleosides with either D- or L-configuration can be realized.

One objective of this work was to optimize this enzymatic procedure for the synthesis of the optically pure (*R*)- or (*S*)-cyclopentenol **33**. For this purpose, the influence of different isolated enzymes, solvents, acyl donors and temperatures on the chemoenzymatic resolution of *rac*-**33** was tested in detail.^[115] Furthermore, an improved method for measuring and calculating the reaction parameters (%*ee*, *c*, *E*) by using gaschromatography was established. Through this, it was possible to optimize the reaction relating to its reproducibility, the enantiomeric excesses of the products, the yields and the exactness of the determined reaction parameters. In the end, a very efficient approach for the synthesis of several carbocyclic nucleosides was created (Schema 107).

An attempt to perform a dynamic kinetic resolution by the choice of the right reaction conditions and the application of a dimeric ruthenium catalyst showed that the substrate *rac*-**33** was improper due to the formation of isomeric byproducts.



Schema 107: Chemoenzymatic approach for the preparation of (*R*)- and (*S*)-cyclopentenol **33**

Subsequent, the kinetic resolution of *rac*-**33** was used for the syntheses of the carbocyclic 2'-deoxythymidine **D-8** and its 3-methyl-*cycloSal*-nucleotide **D-35**. In previously studies the *carba*-nucleoside showed interesting antiviral properties against the HI-virus.^[36,61-64] The preparation of **D-8** was realized by a convergent synthetic strategy that was developed in the group.^[65] In this work the pathway was optimized towards the reaction sizes. A key intermediate was the enantiomerically pure (*S*)-cyclopentenol **33**. This was modified in further steps and afterwards the building block **25** was coupled with the *N3*-protected nucleobase under *Mitsunobu*-conditions to give the *carba*-2'-deoxythymidine **D-8**. The overall yield of **8** averages 17% over 12 step starting from cyclopentadiene **21**.^[115] Altogether 2.4 gramm of *D-carba*-dT **8** and 0.6 gramm of its *cycloSal*-nucleotide **D-35** were prepared by this synthesis route.

In cooperation with the University Medical Center Hamburg-Eppendorf and the Heinrich Pette Institute *D-carba*-dT **8** was tested concerning its antiviral potency in wildtype HIV-1 and two multidrug-resistant HIV-1 clones.^[115] Surprisingly, *D-carba*-dT **8** showed a marked inhibitory effect against the HIV replication in a dose-dependent manner. The IC₅₀ value was 0.03 μM for the MDR clone E2-2. The IC₅₀ value of the

HIV-drug d4T **4** was significant lower with 0.38 μM . Additionally, no cytotoxicity was observed. These results make D-*carba*-dT **8** a promising compound for the HIV therapy and could be a solution for the growing virus-resistance problem.

Another objective of this work was the synthesis of 5'-phosphorylated *N*-MCT-derivatives. Especially, the 5'-mono-, di- and triphosphate of the biologically active carbocyclic nucleoside analogues *N*-MCT **36** and *N*-MCA **37** should be generated. Previous attempts of several groups were less successful.^[149]

First, the 3'-acetylated *N*-MCT **103** was generated with a yield of 60% over three steps by using an established synthetic procedure. The preparation of the appropriated 5-chlorosubstituted *cycloSal*-nucleotide **38** was done by applying the more reactive phosphorous(III) reagents. Starting from **38** the *N*-MCTTP **42**, *N*-MCTDP **41** and 3'-*O*-acetylated *N*-MCTMP **110** were generated with yields of 11% to 55%. The 5'-di- **41** and 5'-triphosphate **42** were sent to further tests to examine more about the antiviral properties of *N*-MCT. The preparation of the 3'-*O*-acetylated *N*-MCA **104** starting from *N*-MCA **37** succeed, but not in an adequate amount. The *N*-MCA **37** existed as a salt of the trifluoroacetic acid. Problems due to the solubility appeared and led to the formation of multiple byproducts in the synthesis of the 3'-*O*-acetylated *N*-MCAs **104**. Therefore, the syntheses of the *cycloSal*-nucleotide **39** and the nucleotides **43-45** were not realized.

Based on their anti-HCV activity 2'-methyl-“up”-nucleosides are a promising class of compounds. Thus, in the last part of the thesis a new synthetic strategy should be developed for the stereoselective preparation of carbocyclic 2'-methyl-“up”-nucleosides.

First, two different synthetic routes were tested and optimized concerning the efficiency of the preparation of the key intermediate (1*R*,4*S*)-4-(benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoate **127** starting from cyclopentadiene **21**. In **Route A** the (*S*)-configured 3-(benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **132** was generated by using the chemoenzymatic resolution of *rac*-**33**. The following synthesis steps towards the key intermediate **127** were carried out for the first time and the reactions proceeded with good yields. However, the hydroboration of **132** and the elimination of the mesylate **131** needed further optimization. **Route A** delivered the benzoate **127** starting from cyclopentadiene **21** with an overall yield of 24% over 10 steps, even if the reaction sizes were scaled up.

Route B started with the hydroboration to **23** with (-)-(ipc)₂-BH, which was developed by *Biggadike et al.*^[79] Afterwards the route proceeded analog to a synthetic strategy that was developed by *S. Jessel* in the group.^[158] The sequence enfolded only 5 steps, but the overall yield of **127** was low with 8%. This was due to poor reproducibilities of individual reactions in a bigger reaction scale.

In the following **125** was prepared starting from the key intermediate **127** by an asymmetric *Sharpless* dihydroxylation, debenzylation and a 3,6-protection with the *Markiewicz*-group in good yields. Subsequently, the 2-methyl-precursor **124** was formed by a *Dess-Martin* oxidation as well as an introduction of the methyl group with methyl titanium trichloride. Both reactions proceeded with good yields, but instead of the 2-methyl-“up“- **124** the 2-methyl-“down“-derivative **161** was the major product of the alkylation. The synthetic strategy was modified and further approaches were tested for preparing the 2'-methyl-“up“-nucleosides. However, this has not been realized, so that the synthesis of the 2'-methyl-“up“-nucleosides is still an objective in the future.

In conclusion, this thesis contains an optimized procedure and also deals with the development of new strategies for generally applicable stereoselective syntheses of diverse carbocyclic nucleoside analogues. Furthermore, within this work promising carbocyclic nucleosides and nucleotides with interesting antiviral properties, amongst others with activity against multidrug-resistant HIV-1 strains, have been generated for more detailed studies.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeines

7.1.1 Reagenzien und Lösungsmittel

Alle Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka und VWR bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Benzyloxymethylchlorid: Über Calciumchlorid getrocknet und unter Inertgas destilliert.

Benzoylchlorid: Unter Inertgas destilliert.

Dichlormethan: Unter Normaldruck destilliert.

N,N-Diisopropylethylamin: Unter Rückfluss über Natrium und Benzophenon getrocknet, unter Inertgas destilliert und unter Lichtausschluss aufbewahrt.

Diethylether: Unter Normaldruck destilliert und über Kaliumhydroxid aufbewahrt.

Ethylacetat: Unter Normaldruck destilliert.

Methanol: Unter Normaldruck destilliert.

Natriumhydrid: Unter Inertgas mit Petrolether gewaschen.

Petrolether (50.70): Unter Normaldruck destilliert.

Phosphortrichlorid: Unter Inertgas destilliert.

Phosphorylchlorid: Unter Inertgas destilliert.

Tetrahydrofuran: Unter Normaldruck destilliert und über Kaliumhydroxid aufbewahrt.

7.1.2 Absolute Lösungsmittel

Für Reaktionen, die unter Inertgas erfolgten, wurden die folgenden absoluten Lösungsmittel verwendet.

Acetonitril: Unter Rückfluss über Calciumhydrid getrocknet, unter Stickstoffatmosphäre destilliert und über Molekularsieb (3Å) gelagert.

Dichlormethan:	Unter Rückfluss über Calciumhydrid getrocknet, unter Inertgas destilliert und über Molekularsieb (4Å) aufbewahrt.
Diethylether:	Unter Rückfluss über Natrium und Benzophenon getrocknet, unter Stickstoffatmosphäre destilliert und über Molekularsieb (4Å) gelagert.
<i>N,N</i> -Dimethylformamid:	Sigma-Aldrich Nr. 40248, über Molekularsieb gelagert.
Dimethylsulfoxid:	Fluka Nr. 41648, über Molekularsieb gelagert.
Methanol:	Sigma-Aldrich Nr. 65542, über Molekularsieb gelagert.
Pyridin:	Sigma-Aldrich Nr. 82704, über Molekularsieb gelagert.
Tetrahydrofuran:	Unter Rückfluss über Kalium und Benzophenon getrocknet, unter Inertgas destilliert und über Molekularsieb (4Å) aufbewahrt.

7.1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurde mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolie mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck (VWR Nr. 5554, Schichtdicke 0.2 mm) bzw. der Firma Macherey-Nagel (Alugram[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄) verwendet. Alle R_F-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt. Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm. Zusätzlich wurden die Substanzen mit einem Gemisch aus Ethanol (20 mL), Wasser (20 mL), konz. Schwefelsäure (0.5 mL), *p*Methoxybenzaldehyd (0.5 mL) und Essigsäure (0.1 mL) oder mit 10%iger Schwefelsäure angefärbt.

Präparative zirkulare Dünnschichtchromatographie

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

Säulenchromatographie

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) der Firma VWR verwendet.

Umkehrphasenchromatographie

Für säulenchromatographische Trennungen wurde LiChroprep[®] RP-18 (40-63µm) von der Firma Merck (VWR Nr. 7749) verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die analytische Hochleistungschromatographie wurde an einer Merck-Hitachi-Anlage des Modells D-7000 durchgeführt.

Software:	Chromatography Data Station Software
Interface:	L-7000
Solvent Degaser:	L-7612
Automatischer Probenwechsler:	L-7200
Detektor:	Diode Array Detector L-7455
Säule:	CHIRALPAK [®] OD (250 x 4.6 mm, 5 µm, CS-Chromatographie Service GmbH, Langerwehe, Deutschland), Cellulose- <i>tris</i> -(3,5-dimethylphenyl)-carbammat gebunden auf ultrareinem Kieselgel mit 100 µm Porengröße.

Lösungsmittel:

Für alle HPLC Anwendungen wurden Acetonitril, *iso*Propanol und *n*Hexan des Reinheitsgrades „HPLC Grade“, bezogen von den Firmen Acros und VWR, sowie Reinstwasser (Milli-Q) verwendet.

HPLC-Methoden:

I) Methode zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Cyclopentenole (*S*)-**33** und (*R*)-**33**: Von 0 bis 30 min isokratisch 95:5 *n*Hexan/*iso*Propanol, bis 35 min 60:40 *n*Hexan/*iso*Propanol, dann bis 40 min 95:5 *n*Hexan/*iso*Propanol, Flussrate 1 mL/min, UV-Detektion (200-400 nm).

II) Methode zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Cyclopentenylacetats (*R*)-**34**: Von 0 bis 15 min isokratisch 98:2 *n*Hexan/*iso*Propanol, bis 20 min 60:40 *n*Hexan/*iso*Propanol, dann bis 25 min 98:2 *n*Hexan/*iso*Propanol, Flussrate 1 mL/min, UV-Detektion (200-400 nm).

Gaschromatographie (GC)

Die analytische Gaschromatographie wurde an einer Anlage von Agilent Technologies des Modells GC 7890-A durchgeführt.

Software:	OpenLAB CDS EZChrom
Einlass:	Kapillar S/SL Einlass mit EPC
Automatischer Probengeber:	7693A
Detektor:	Flammenionisationsdetektor mit EPC
MS:	5975C inert XLMSD mit Triple-Axis Detektor
Säule:	Kapillarsäule FS HYDRODEX β -6TBDM (Länge: 25 m, ID: 0.25 mm) der Firma MACHEREY-NAGEL, Heptakis-(2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> - <i>t</i> butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin.

GC-Methoden:

I) Methode zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der Cyclopentenole (*S*)- und (*R*)-**33** und der Acetate (*S*)- und (*R*)-**34**: Trägergas: Stickstoff, Flussrate: 25 ml/min, Druck: 0.86 bar, Injektor: Split 20:1, Injektionsvolumen: 1 μ L, Injektortemperatur: 200 °C, Ofentemperatur: 170 °C von 0 bis 60 min, Detektortemperatur: 220 °C, Probe: gelöst in 1 mL CH₂Cl₂.

7.1.4 Spektroskopie

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in der spektroskopischen Abteilung des Instituts Organische Chemie sowie dem Institut für Anorganische Chemie an der Universität Hamburg gemessen. Sämtliche Spektren wurden auf Bruker-Geräten aufgenommen. Auf den Modellen AMX 400, AV 400 und DRX 500 wurden 400 MHz- und 500 MHz-

^1H -NMR, 101 MHz- ^{13}C -, 162 MHz- ^{31}P - und 471 MHz- ^{19}F -Spektren aufgenommen. Alle ^{31}P -NMR-Spektren wurden ^1H -entkoppelt gemessen. Zusätzlich wurden H,H-COSY, HMBC, HSQC und NOESY Korrelationsspektren aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ [ppm] wurde auf das jeweilige Lösungsmittelsignal bezogen, wobei CDCl_3 auf 7.26 ppm, $\text{DMSO-}d_6$ auf 2.50 ppm und D_2O auf 4.79 ppm kalibriert wurden. Die Standardisierung in ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte bei CDCl_3 auf 77.16 ppm und bei $\text{DMSO-}d_6$ auf 39.52 ppm. Die Verschiebung der ^{31}P -NMR-Signale wurde gegen einen externen Standard von 85%iger Phosphorsäure angegeben. Die Verschiebung der ^{19}F -NMR-Signale wurde gegen CFCl_3 als externen Standard angegeben.

Massenspektrometrie (MS)

Alle Massenspektren wurden im Institut für Organische Chemie an der Universität Hamburg gemessen. Alle EI-Massenspektren wurden mit einem doppelfokussierenden Spektrometer VG/70-250 S der Firma VG Analytical aufgenommen. Die FAB-Massenspektren wurden mit einem doppelfokussierenden Spektrometer VG/70-250 F der Firma VG Analytical gemessen. Hierbei diente *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix und Xenon als Stoßgas. Die ESI-Massenspektren wurden mit einem Agilent Technologies ESI-TOF 6224 Massenspektrometer der Firma Finnigan gemessen. Des Weiteren wurden die Nucleotide an einem Bruker maXis ESI-Q-TOF, welches an einen Dionex Ultimate 3000 UPLC gekoppelt war, vermessen. Bei der verwendeten Säule handelte es sich um eine EC 150/2 Nucleoshell HILIC (2.7 μm).

Infrarotspektroskopie (IR)

Die IR-Spektren wurden an einem Bruker Alpha IR-Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen.

7.1.5 Geräte

Polarimeter

Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden an einem P8000 Polarimeter der A. Krüss Optonic GmbH mit einer Natriumlampe bei Rt und einer Wellenlänge von 589 nm vermessen.

Gefriertrocknung

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

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktgerät apotec der Firma Otto Stein ermittelt.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AVV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Inversion einer Hydroxygruppe

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Triphenylphosphin (2 Äquiv.) in abs. Diethylether gelöst und bei 0 °C mit DIAD (2 Äquiv.) versetzt. Für 30 Minuten wurde die Lösung bei 0 °C gerührt und anschließend langsam zu einer Lösung aus dem Alkohol (1 Äquiv.) und Benzoesäure (2 Äquiv.) in abs. Diethylether getropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einer 1%igen Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 1 M Salzsäure wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von benzoylgeschützten Nucleosiden unter Mitsunobu-Bedingungen

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Triphenylphosphin (3 Äquiv.) in abs. Acetonitril oder abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit DIAD (2.8 Äquiv.) versetzt. Für 30 Minuten wurde die Lösung bei 0 °C gerührt und anschließend langsam zu einer Lösung aus *N*3-Benzoylthymin (2 Äquiv.) und dem Alkohol (1 Äquiv.) in abs. Acetonitril oder abs. THF bei -50 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei -40 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das verbliebene Öl säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:2, v/v) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde in einer 1%igen Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 1 M Salzsäure wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v) gereinigt.

AVV 3: Hydroborierung mit Disiamylboran

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 2-Methyl-2-buten (6.3 Äquiv.) bei 0 °C mit Boran-Dimethylsulfid (3 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt, so dass Disiamylboran entstand. Der entsprechende Alkohol (1 Äquiv.) wurde in abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam das Disiamylboran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0 °C mit einer 3 M Natriumhydroxidlösung (350 µL pro 1 mmol Boran) und 30%igem Wasserstoffperoxid (350 µL pro 1 mmol Boran) versetzt. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung von Benzylethern durch Hydrierung

Es wurde der zu spaltende Benzylether (1 Äquiv.) in wenig Methanol gelöst und in Anwesenheit des Hydrierkatalysators Palladium auf Aktivkohle bzw. Palladiumhydroxid auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre gerührt bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war. Dann wurde der Katalysator durch Filtration über Celite[®] abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5: Benzoylblockierung einer Hydroxyfunktion

Unter Stickstoffatmosphäre wurde der entsprechende Alkohol (1 Äquiv.) in einem Gemisch aus abs. Acetonitril und abs. Pyridin gelöst und bei 0 °C langsam mit Benzoylchlorid (2 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand dreimal mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 6: Mesylierung eines Alkohols

Unter Stickstoffatmosphäre wurde der Alkohol (1 Äquiv.) in abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden Triethylamin (1.1 Äquiv.) und Methansulfonylchlorid (1.1 Äquiv.) unter Rühren langsam zugetropft. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von etwas Eis beendet und anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

7.3 Optimierung der kinetischen Racematspaltung

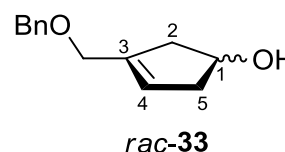
Synthese von *rac*-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol *rac*-33

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 0 °C 5.00 mL (60.7 mmol, 1 Äquiv.) frisch destilliertes Cyclopentadien **21** langsam zu einer Suspension aus 1.46 g (60.7 mmol, 1 Äquiv.) gewaschenem Natriumhydrid und 40 mL abs. THF zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei 0 °C wurde die Lösung zu einer Lösung aus 8.44 mL (66.8 mmol, 1.1 Äquiv.) Benzyloxymethylchlorid in 50 mL abs. THF bei -50 °C gegeben. Nach weiteren zwei Stunden Rühren bei -40 °C wurde die orangefarbene Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 300 mL einer Mischung aus Petrolether und Eiswasser (2:1) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 200 mL Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt.

Das erhaltene Öl wurde in 80 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam mit 21.3 mL (21.3 mmol, 1 M in THF, 0.35 Äquiv.) einer Boran-THF-Lösung versetzt. Die Lösung wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C wurden 20 mL einer 3 M Natriumhydroxidlösung und 7 mL 30%iges Wasserstoffperoxid zugegeben und erneut bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Petrolether mit Ethylacetatgradient 0-50%) gereinigt.

Ausbeute: 6.66 g (32.6 mmol, 54%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 2:1, v/v) = 0.18. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.35-7.27 (m, 5H, *H*-Bn), 5.67-5.62 (m, 1H, *H*-4), 4.58-4.54 (m, 1H, *H*-1), 4.51 (s, 2H, CH_2 -Bn), 4.08 (s, 2H, O- CH_2), 2.76-2.68 (m, 2H, *H*-2a, *H*-5a), 2.37-2.30 (m, 2H, *H*-2b, *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 139.9 (C-3), 138.8 (C_q -Bn), 128.5 (2x C-Bn), 127.9 (2x C-Bn), 127.8 (C-Bn), 125.1 (C-4), 72.3 (O- CH_2), 72.2 (C-1), 68.9 (CH_2 -Bn), 43.3 (C-2), 42.8 (C-5). **HRMS** (FAB, m/z): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$:



205.1229 [M+H]⁺, gef.: 205.1222. IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 696, 735, 906, 944, 1027, 1068, 1354, 1453, 1496, 2847, 2920, 3030, 3398.

7.3.1 Optimierung der Synthese von (1*R*)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylacetat (*R*)-**34** und (1*S*)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol (*S*)-**33**

a) Temperatur:

Es wurden je 100 mg (0.496 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols *rac*-**33** in 4 mL Aceton gelöst und mit 136 μ L (0.979 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin und 91 μ L (0.98 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat versetzt. Direkt im Anschluss wurden 300 mg Pankreatin (3 mÄquiv.) zugegeben und die jeweiligen Reaktionsgemische bei Raumtemperatur, 30 °C, 40 °C, 50 °C oder 60 °C gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels HPLC verfolgt. Für letzteres wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst das jeweilige Enzym durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

b) Enzyme:

Es wurden jeweils 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol *rac*-**33** (1 Äquiv.) in Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (2 Äquiv.) und Vinylacetat (2 Äquiv.) versetzt. Direkt im Anschluss wurde das jeweilige Enzym (*PPL*, *CAL*, *PCC*, *PCL*, *PFL*, *RA*, *RN*, *HP*, *AL*, *MML*, *PLE*, *PPE*) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels HPLC verfolgt. Für letzteres wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst das jeweilige Enzym durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

c) Lösungsmittel:

Es wurden je 50 mg (0.25 mmol, 1 Äquiv.) 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol *rac*-**33** in 2 mL des entsprechenden Lösungsmittels (Aceton, THF, Toluol, 1,4-Dioxan, Cyclohexan, *n*Hexan) gelöst und bei Raumtemperatur mit 68 μ L (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin und 45 μ L (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat versetzt. Direkt im Anschluss wurden 150 mg Pankreatin bzw. *PPL* zu dem

Reaktionsgemisch hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels HPLC verfolgt. Für letzteres wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst das jeweilige Enzym durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

d) Acyldonor:

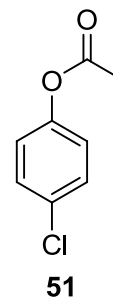
Es wurden je 50 mg (0.25 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols *rac*-**33** in 2 mL Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 68 µL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin und dem jeweiligen Acyldonor (2 Äquiv.) Vinylacetat, *iso*Propenylacetat oder *p*Chlorphenylacetat **51** versetzt. Direkt im Anschluss wurden 150 mg Pankreatin (3 mÄquiv.) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels HPLC verfolgt. Für letzteres wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst das jeweilige Enzym durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Synthese von *p*Chlorphenylacetat 51

Es wurden 643 mg (5.00 mmol, 1 Äquiv.) *p*Chlorphenol, 2.08 mL (15.0 mmol, 3 Äquiv.) Triethylamin und 12 mg (0.098 mmol, 0.02 Äquiv.) DMAP in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst und 0.39 mL (5.5 mmol, 1.1 Äquiv.) Acetylchlorid zugetropft. Dabei färbte sich die Reaktionslösung gelblich und es bildete sich ein farbloser Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit je 8 mL einer 1 M Salzsäure gewaschen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 8 mL Diethylether extrahiert. Anschließend wurden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (15:1 → 9:1, v/v) gereinigt.

Ausbeute: 0.724 g (4.24 mmol, 85%) eines gelben Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 9:1, v/v) = 0.84. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.33 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, *H*-3, *H*-5), 7.03 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, *H*-2, *H*-6), 2.30 (s, 3H, *H*-Ac). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (125 MHz, CDCl_3) = 169.3 (C_q -Ac), 149.3 (*C*-1), 131.4 (*C*-4), 129.7 (*C*-2, *C*-6), 123.1 (*C*-3, *C*-5), 21.2 (CH_3 -Ac). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1760, 1485, 1368, 1190, 1086, 1011, 907, 842, 798, 718, 683, 591, 504, 438.

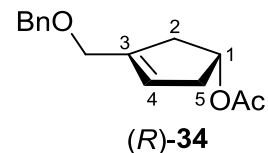


Beste Reaktionsbedingungen der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**33** mit Pankreatin

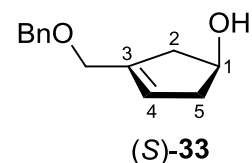
Es wurden 5.00 g (24.5 mmol, 1 Äquiv.) 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol *rac*-**33** in 170 mL Aceton gelöst und mit 6.79 mL (49.0 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin und 4.54 mL (49.0 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat bei Raumtemperatur versetzt. Zuletzt wurden 25.0 g (5 mÄquiv.) Pankreatin zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels HPLC verfolgt. Nach 23 Stunden erfolgte der Reaktionsabbruch bei einem Umsatz von 44% durch Filtration über Celite[®]. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der braune Rückstand säulenchromatographisch (Petrolether mit Ethylacetatgradient 25-50%) gereinigt. Es wurden sowohl das acetylierte Cyclopentenderivat (*R*)-**34** als auch der nicht umgesetzte Alkohol (*S*)-**33** erhalten. In einer zweiten Resolution wurden 2.81 g (13.8 mmol, 56%, 77%ee, 1 Äquiv.) des isolierten Cyclopentenols (*S*)-**33** in 90 mL Aceton mit 3.81 mL (27.5 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin, 2.55 mL (27.5 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat und Pankreatin 11.2 g (4 mÄquiv.) versetzt. Nach 6 Stunden wurde die Reaktion erneut durch Filtration über Celite[®] beendet und der gewünschte nicht umgesetzte Alkohol (*S*)-**33** nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether mit Ethylacetatgradient 25-50%) isoliert.

Ausbeute: 2.01 g (8.16 mmol, 33%, >98%ee) der acetylierten Verbindung (*R*)-**34** in Form eines gelblichen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.39. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.27 (m, 5H, *H*-Bn), 5.66-5.62 (m, 1H, *H*-4), 5.41-5.36 (m, 1H, *H*-1), 4.51 (s, 2H, CH_2 -Bn), 4.07 (s, 2H, O- CH_2), 2.83-2.75 (m, 2H, *H*-2a, *H*-5a), 2.44-2.40 (m, 2H, *H*-2b, *H*-5b) 2.03 (s, 3H, CH_3 -Ac). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 170.4 (C_q -Ac), 137.9 (C-3), 132.2 (C_q -Bn), 128.5 (2x C-Bn), 127.8 (2x C-Bn), 127.7 (C-Bn), 124.8 (C-4), 74.6 (C-1), 72.3 (CH_2 -Bn), 68.6 (O- CH_2), 40.2 (C-5), 39.7 (C-2), 21.4 (CH_3 -Ac). **HRMS:** (FAB, m/z): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 247.1334 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 247.1333. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 463, 606, 697, 980, 1026, 1072, 1189, 1239, 1372, 1732, 2849. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -15.4^\circ$ (c = 0.5, CHCl_3).



Ausbeute: 1.86 g (9.11 mmol, 37%, >97%ee) des Alkohols (*S*)-**33** in Form eines gelblichen Öls. Die analytischen Daten entsprechen den in Abschnitt 7.3 (S. 122) angegebenen. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +20.0^\circ$ (c = 0.25, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).



Beste Reaktionsbedingungen der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**33** mit *PPL*

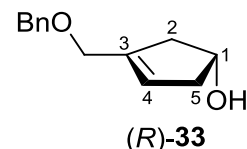
Es wurden 50 mg (0.25 mmol, 1 Äquiv.) 3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol *rac*-**33** in 2 mL Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit 68 μL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin und 45 μL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat versetzt. Zuletzt wurden 150 mg *PPL* zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels HPLC verfolgt. Nach 47 Stunden erfolgte der Reaktionsabbruch bei einem Umsatz von 46% durch Filtration über Celite[®]. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Synthese von (1*R*)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol (*R*)-**33** durch Deacetylierung

Es wurden 1.41 g (5.72 mmol, 1 Äquiv.) (1*R*)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylacetat (*R*)-**34** mit 60 mL einer 2.5 M Lösung aus Natriumhydroxid und Methanol bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionslösung mit 10%iger Salzsäure neutralisiert und Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Die

verbliebene wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

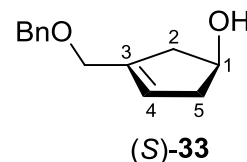
Ausbeute: 1.17 g (5.72 mmol, 99%, 93%ee) eines gelblichen Öls. Die analytischen Daten entsprechen den in Abschnitt 7.3 (S. 122) angegebenen. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} : -20.0^\circ$ ($c = 0.25$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).



Synthese von (1S)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol (S)-33 durch Mitsunobu-Inversion

Die Darstellung erfolgte nach der **AAV 1**, wobei 2.00 g (9.79 mmol, 1 Äquiv.) (1R)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol (R)-33 mit 5.14 g (19.6 mmol, 2 Äquiv.) Triphenylphosphin **54**, 3.84 mL (19.6 mmol, 2 Äquiv.) DIAD **53** und 2.39 g (19.6 mmol, 2 Äquiv.) Benzoesäure **59** in 70 mL abs. Diethylether umgesetzt wurden. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

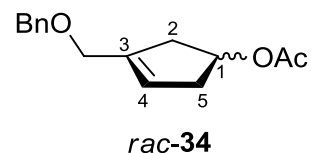
Ausbeute: 1.98 g (9.72 mmol, 99%) des Alkohols (S)-33 in Form eines gelben Öls. Die analytischen Daten entsprechen den in Abschnitt 7.3 (S. 122) angegebenen.



Synthese von rac-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylacetat rac-34

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 542 mg (2.65 mmol, 1 Äquiv.) des Cyclopentenols *rac*-33 in 10 mL abs. Pyridin gelöst und mit 194 mg (1.59 mmol, 0.6 Äquiv.) DMAP und 1.26 mL (13.3 mmol, 5 Äquiv.) Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Tage bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend dreimal mit Toluol coevaporiert. Das Rohgemisch wurde in Dichlormethan gelöst und fünfmal mit je 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie dreimal mit je 20 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 592 mg (2.40 mmol, 91%) des Acetats (*R*)-**34** in Form eines gelblichen Öls. Die analytischen Daten entsprechen den in Abschnitt **7.3.1** (S. 125) angegebenen.



7.3.2 Versuche einer dynamischen kinetischen Racematspaltung von *rac*-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol *rac*-**33**

a) Katalysator:

Es wurden je 50 mg (0.25 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols *rac*-**33** in 2 mL Toluol gelöst und bei 40 °C 11 mg (4mol%) des Shvo's Katalysators **64** hinzugegeben. Nach 23 Stunden Rühren bei 40 °C wurde die Temperatur für weitere 27 Stunden auf 70 °C erhöht. Zusätzlich wurden nach 46 Stunden 68 µL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin zum Reaktionsgemisch gegeben. Der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC verfolgt. Hierfür wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst der Katalysator durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

b) Versuch einer dynamischen kinetischen Racematspaltung mit Pankreatin:

Es wurden 50 mg (0.25 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols *rac*-**33** in 2 mL 1,4-Dioxan gelöst und mit 68 µL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin, 45 µL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat und 16 mg (6mol%) Shvo's Katalysator **64** versetzt. Direkt im Anschluss wurden 150 mg Pankreatin (3 mÄquiv.) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und bei Raumtemperatur sowie unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels GC verfolgt. Für letzteres wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst Pankreatin durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

c) Versuch einer dynamischen kinetischen Racematspaltung mit PPL:

Es wurden 50 mg (0.25 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols *rac*-**33** in 2 mL Toluol gelöst und mit 68 µL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Triethylamin, 45 µL (0.49 mmol, 2 Äquiv.) Vinylacetat und 16 mg (6mol%) Shvo's Katalysator **64** versetzt. Direkt im Anschluss wurden 150 mg PPL zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und bei Raumtemperatur

sowie unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und mittels GC verfolgt. Für letzteres wurden Proben nach bestimmten Zeitintervallen entnommen, zunächst *PPL* durch Filtration über Celite[®] und schließlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

7.4 Synthesen von *D-carba-dT* 8

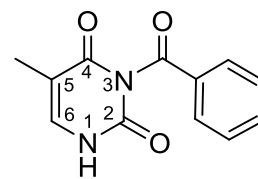
7.4.1 Syntheseversuch von *D-carba-dT* 8 durch Funktionalisierung von *carba-2',3'-Dideoxy-3',4'-didehydrothymidin*

Synthese von *N3-Benzoylthymidin* 78

Unter Inertgas wurden 5.00 g (3.97 mmol, 1 Äquiv.) Thymin **76** in 56 mL eines Gemisches aus Acetonitril und Pyridin (5:2) suspendiert und mit 10.1 mL (8.73 mmol, 2.2 Äquiv.) frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt. Die farblose Suspension wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert und der Rückstand, das entstandene 1,3-Dibenzoyluracil **77**, in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit je 50 mL destilliertem Wasser gewaschen, die Phasen getrennt und das Lösungsmittel der organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 300 mL eines Gemisches aus 0.5 M Kaliumcarbonatlösung und 1,4-Dioxan aufgenommen. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde durch Zugabe von Eisessig der pH-Wert auf 5 eingestellt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 500 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde die Suspension filtriert und der Niederschlag dreimal mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Anschließend wurde das Produkt in Aceton aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 6.85 g (2.96 mmol, 75%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30:1, v/v) = 0.29. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 11.35 (bs, 1H, NH), 7.93-7.59 (m, 5H, *H*-Bz), 7.52 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, *H*-6), 1.82 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3 -Thymin). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 170.4 ($\text{C}_q\text{-O-Bz}$), 163.9 (*C*-4), 150.2 (*C*-2), 139.1



78

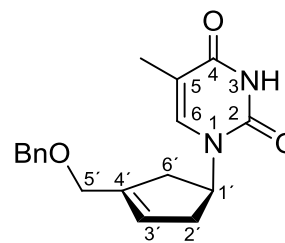
(*C*-6), 138.2 (2x *C*-Bz), 131.4 ($\text{C}_q\text{-Bz}$), 130.5 (2x *C*-Bz), 129.2 (*C*-Bz), 108.2 (*C*-5), 12.9 (CH_3 -Thymin). **MS:** (FAB, m/z): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 231.1. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3213, 3092, 2955, 1747, 1650, 1423, 1252, 932, 766, 690. **Smp.:** 176 °C.

Synthese von D-5'-O-Benzyl-2',3'-dideoxy-3',4'-didehydro-carba-thymidin 80

Die Durchführung und Reinigung erfolgte entsprechend der **AAV 2**. Es wurden 1.11 g (5.42 mmol, 1 Äquiv.) (1*R*)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol (*R*)-**33** mit 4.27 g (16.3 mmol, 3 Äquiv.) Triphenylphosphin **54**, 2.98 mL (15.2 mmol, 2.8 Äquiv.) DIAD **53** und 2.55 g (1.11 mmol, 2 Äq.) *N*3-Benzoylthymine **78** in 50 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

Ausbeute: 1.21 g (3.88 mmol, 72%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:2, v/v) = 0.17. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 8.25 (bs, 1H, NH), 7.38-7.28 (m, 5H, *H*-Bn), 7.00 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, *H*-6), 5.76-5.73 (m, 1H, *H*-3'), 5.40-5.34 (m, 1H, *H*-1'), 4.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.13-4.09 (m, 2H, *H*-5'), 2.99-2.89 (m, 2H, *H*-2a', *H*-6a'), 2.44-2.39 (m, 2H, *H*-2b', *H*-6b'), 1.87 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H,



D-80

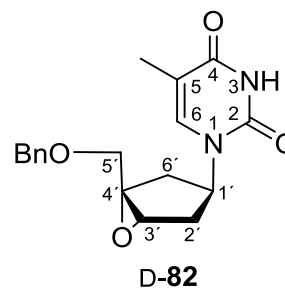
CH_3 -Thymin). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 180.1 (*C*-4), 179.5 (*C*-2), 140.4 (*C*-4'), 136.7 (*C*-6), 128.6 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 128.5 (2x *C*-Bn), 127.9 (*C*-Bn), 127.4 (2x *C*-Bn), 125.5 (*C*-3'), 119.6 (*C*-5), 72.7 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 68.5 (*C*-5'), 53.3 (*C*-1'), 39.8 (*C*-2'), 39.5 (*C*-6'), 12.3 (CH_3 -Thymin). **HRMS:** (FAB m/z) = ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 313.1552 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 313.1551. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3272, 2853, 1665, 1452, 1264, 1220, 1065, 1027, 806, 735, 697. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +25.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

Synthese von D-5'-O-Benzyl-2',3'-didesoxy-3',4'-oxa-carba-thymidin **82**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 331 mg (1.92 mmol, 1.5 Äquiv.) *m*CPBA in 25 mL abs. Dichlormethan gelöst und zu dieser Lösung bei 0 °C 400 mg (1.28 mmol, 1 Äquiv.) des Nucleosids D-**80**, gelöst in 15 mL abs. Dichlormethan, getropft. Die Kühlung wurde entfernt und das Reaktionsgemisch zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 10 mL einer gesättigten Natriumsulfatlösung zugegeben und die Reaktionslösung für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (25:1, v/v) gereingt. Da hierbei die Trennung der Diastereomere nicht möglich war, erfolgten weitere Reinigungen am Chromatotron (Petrolether mit 0-2% Ethylacetatgradient).

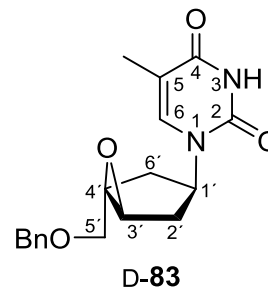
Ausbeute: 186 mg (0.567 mmol, 44%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:2, v/v) = 0.39. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.09 (bs, 1H, NH), 7.67 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.38-7.28 (m, 5H, H-Bn), 5.45-5.38 (m, 1H, H-1'), 4.61 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, CH₂a-Bn), 4.55 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, CH₂b-Bn), 3.78 (d, ²J = 11.2 Hz, 1H, H-5a'), 3.66 (d, ²J = 11.2 Hz, 1H, H-5b'), 3.53-3.51 (m, 1H, H-3'), 2.59-2.45 (m, 2H, H-2a', H-6a'), 2.12-2.01 (m, 2H, H-2b', H-6b'), 1.93 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 3H, CH₃-Thymin). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 163.9 (C-4), 151.7 (C-2), 138.6 (C-6), 137.4 (C_q-Bn), 128.6 (2x C-Bn), 128.1 (C-Bn), 127.8 (2x C-Bn), 111.4 (C-5), 73.8 (CH₂-Bn), 69.4 (C-5'), 68.8 (C-4'), 62.2 (C-3'), 53.1 (C-1'), 35.8 (C-6'), 35.2 (C-2'), 12.7 (CH₃-Thymin). **HRMS:** (ESI⁺ m/z) = ber. für C₁₈H₂₀N₂O₄: 329.1490 [M+H]⁺, gef.: 329.11563 **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3159, 3029, 2927, 2822, 1676, 1639, 1467, 1456, 1277, 883, 743, 699, 426. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +12.7^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).



Ausbeute: 105 mg (0.320 mmol, 25%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 1:2, v/v) = 0.41. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.03 (bs, 1H, NH), 7.39-7.28 (m, 5H, H-Bn), 6.94 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 4.63-4.50 (m, 3H, H-1', CH₂-Bn), 3.80 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, H-5a'), 3.70 (d, ²J = 11.4 Hz, 1H, H-5b'), 3.52-3.51 (m, 1H, H-3'), 2.46-2.39 (m, 2H, H-2a', H-6a'), 2.21-2.07 (m, 2H, H-2b', H-6b'), 1.92 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 163.2 (C-4), 152.1 (C-2), 138.5 (C-6), 137.4 (C_q-Bn), 128.5 (2x C-Bn), 127.9 (C-Bn), 127.8 (2x C-Bn), 106.5 (C-5), 73.2 (CH₂-Bn), 69.7 (C-5'), 66.7 (C-4'), 58.8 (C-3'), 54.1 (C-1'), 31.3 (C-6'), 30.6 (C-2'), 12.1 (CH₃-Thymin). **HRMS:** (ESI⁺ m/z) = ber. für C₁₈H₂₀N₂O₄: 329.1490 [M+H]⁺, gef.: 329.1505. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3182, 3031, 2929, 2858, 1666, 1453, 1265, 1074, 888, 734, 697, 461, 420. **Drehwert:** [α]₅₈₉²⁵ = +13.0° (c = 0.5, CHCl₃).

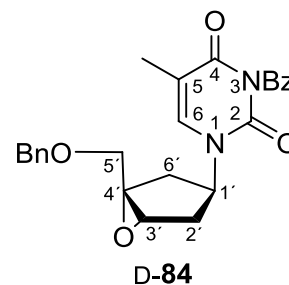


Synthese von D-N3-Benzoyl-5'-O-benzyl-2',3'-dideoxy-3',4'-oxa-carbathymidin 84

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 182 mg (1.06 mmol, 1.5 Äquiv.) *m*CPBA in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und zu dieser Lösung bei 0 °C 318 mg (0.764 mmol, 1 Äquiv.) des benzoylgeschützten Nucleosids D-75, gelöst in 10 mL abs. Dichlormethan, getropft. Die Kühlung wurde entfernt und das Reaktionsgemisch zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 8 mL einer gesättigten Natriumsulfitlösung zugegeben und die Reaktionslösung für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand am Chromatotron Dichlormethan und Methanol (25:1, v/v). gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (0.231 mmol, 30%) eines farblosen Feststoffes.

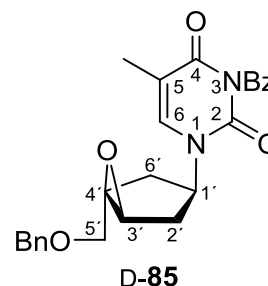
DC: R_f-Wert (PE/EE, 1:2, v/v) = 0.54. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆) = 7.98-7.94 (m, 2H, *H*-Bz), 7.83 (s, 1H, *H*-6), 7.77-7.76 (m, 1H, *H*-Bz), 7.62-7.57 (m, 2H, *H*-Bz), 7.40-7.30 (m, 5H, *H*-Bn), 5.18-5.11 (m, 1H, *H*-1'), 4.58-4.53 (m, 2H, CH₂-Bn), 3.82 (d, ²*J* = 11.2 Hz, 1H, *H*-5a'), 3.64-3.59 (m, 2H, *H*-5b', *H*-3'), 2.55-2.43 (m, 2H, *H*-2a', *H*-6a'), 2.21-



2.14 (m, 2H, *H*-2b', *H*-6b'), 1.87 (s, 3H, CH₃-Thymin). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆) = 170.5 (C_qO-Bz), 162.7 (C-4), 150.0 (C-2), 140.0 (C-6), 138.6 (C_q-Bn), 135.5 (C-Bz), 131.9 (C_q-Bz), 129.8 (2x C-Bz), 128.6 (2x C-Bz), 128.4 (2x C-Bn), 128.1 (C-Bn), 127.3 (2x C-Bn), 108.9 (C-5), 72.9 (CH₂-Bn), 69.4 (C-5'), 67.8 (C-4'), 61.2 (C-3'), 53.9 (C-1'), 35.0 (C-6'), 34.7 (C-2'), 12.7 (CH₃-Thymin). **HRMS:** (ESI⁺ *m/z*) = ber. für C₂₅H₂₄N₂O₅: 433.1685 [M+H]⁺, gef.: 433.1915. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063, 3032, 2929, 2858, 1742, 1693, 1643, 1436, 1366, 1310, 1277, 736, 698, 685. **Drehwert:** [α]₅₈₉²⁵ = +9.7° (c = 0.5, CHCl₃).

Ausbeute: 127 mg (0.294 mmol, 39%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 2:1, v/v) = 0.56. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, DMSO-*d*₆) = 8.00-7.77 (m, 4H, *H*-Bz, *H*-6), 7.67-7.58 (m, 2H, *H*-Bz), 7.38-7.29 (m, 5H, *H*-Bn), 4.64-4.46 (m, 3H, *H*-1', CH₂-Bn), 3.89 (d, ²*J* = 11.2 Hz, 1H, *H*-5a'), 3.60-3.55 (m, 3H, *H*-5b', *H*-3'), 2.39-2.29 (m, 2H, *H*-2a', *H*-6a'), 2.19-2.06 (m, 2H, *H*-2b', *H*-6b'), 1.87 (s, 3H, CH₃-Thymin).



¹³C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, DMSO-*d*₆) = 171.9 (C_qO-Bz), 162.7 (C-4), 149.3 (C-2), 140.8 (C-6), 138.6 (C_q-Bn), 131.6 (C_q-Bz), 130.9 (C-Bz), 130.3 (2x C-Bz), 128.8 (2x C-Bz), 128.6 (2x C-Bn), 127.5 (C-Bn), 127.4 (2x C-Bn), 108.6 (C-5), 72.2 (CH₂-Bn), 70.6 (C-5'), 65.1 (C-4'), 56.8 (C-3'), 54.0 (C-1'), 32.5 (C-6'), 31.6 (C-2'), 12.0 (CH₃-Thymin). **HRMS:** (ESI⁺ *m/z*) = ber. für C₂₅H₂₄N₂O₅: 433.1685 [M+H]⁺, gef.: 433.1743. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063, 3032, 2929, 2858, 1742, 1693, 1643, 1436, 1366, 1310, 1277, 736, 698, 685. **Drehwert:** [α]₅₈₉²⁵ = +10.7° (c = 0.5, CHCl₃).

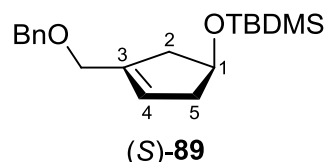
7.4.2 Synthese von D-carba-dT **8** und des 3-Methyl-cycloSal-nucleotides **D-35**

Synthese von (1S)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enyl-*t*-butyldimethylsiloxan (**S**)-**89**

Die Reaktion wurde unter Stickstoff als Inertgas durchgeführt. Es wurden 2.44 g (11.9 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohol (**S**)-**33** in 35 mL abs. DMF gelöst und mit 2.11 g (31.0 mmol, 2.6 Äquiv.) Imidazol und 2.52 g (16.7 mmol, 1.4 Äquiv.) *t*-Butyldimethylsilylchlorid bei Raumtemperatur versetzt und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbliebene Rückstand in 50 mL Dichlormethan gelöst und dreimal mit je 40 mL destilliertem Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (4:1, v/v).

Ausbeute: 3.72 g (11.7 mmol, 98%) eines farblosen Öls.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.93. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 7.37-7.28 (m, 5H, *H*-Bn), 5.59-5.57 (m, 1H, *H*-4), 4.60-4.54 (m, 1H, *H*-1), 4.48 (d, ²*J* = 3.1 Hz, 2H, CH₂-Bn), 4.05 (s, 2H, O-CH₂), 2.67-2.58 (m, 2H,



H-2a, *H*-5a), 2.36-2.26 (m, 2H, *H*-2b, *H*-5b), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.06 (s, 6H, 2x CH₃-TBDMS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 138.9 (C-3), 138.5 (C_q-Bn), 128.3 (2x C-Bn), 127.7 (2x C-Bn), 127.5 (C-Bn), 125.1 (C-4), 72.7 (C-1), 71.9 (CH₂-Bn), 68.9 (O-CH₂), 43.0 (C-2/C-5), 42.6 (C-2/C-5), 25.9 (C(CH₃)₃-TBDMS), 18.6 (C_q-TBDMS), -4.7 (CH₃-TBDMS), -4.7 (CH₃-TBDMS). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*) = ber. für C₁₉H₃₀O₂Si: 341.1907 [M+Na]⁺, gef.: 341.1887. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 2854, 1361, 1252, 1194, 1067, 892, 832, 773, 733, 696. **Drehwert:** [α]₅₈₉²⁵ = +1.6° (c = 0.1, CHCl₃).

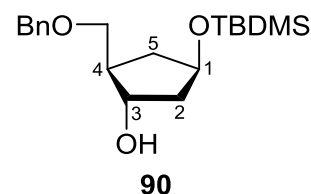
Synthese von (1R,3S,4R)-3-(Benzyloxymethyl)-3-hydroxycyclopentyl-*t*-butyldimethylsiloxan **90**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 3**. Es wurden 1.00 g (3.13 mmol, 1 Äquiv.) des (1S)-3-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enyl-*t*-butyldimethylsiloxans **89** in 15 mL abs. THF gelöst und mit dem zuvor aus 2.09 mL (19.7 mmol, 6.3 Äquiv.)

2-Methyl-2-buten und 906 μL (9.42 mmol, 3 Äquiv.) Dimethylsulfidboran hergestellten Disiamylboran versetzt. Die Reaktion wurde 4 Tage gerührt und mit 12 mL einer 3 M Natriumhydroxidlösung und 9 mL 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung für einen weiteren Tag gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (4:1, v/v).

Ausbeute: 786 mg (2.33 mmol, 74%) eines farblosen Öls. Außerdem konnten 7% des diastereomeren Produktes **91** erhalten werden.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.28. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.30 (m, 5H, *H*-Bn), 4.53 (s, 2H, *CH*₂-Bn), 4.37-4.31 (m, 1H, *H*-1), 4.24 (dd, ³*J* = 13.6 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-4), 3.59 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, O-*CH*₂a), 3.45 (dd, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, O-*CH*₂b), 2.16-2.00 (m, 2H, *H*-2b, *H*-3), 1.98-1.90 (m, 1H, *H*-5a), 1.82-1.74 (m, 1H, *H*-5b), 1.28-1.18 (m, 1H, *H*-2b), 0.85 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.03 (s, 3H, *CH*₃-TBDMS), 0.02 (s, 3H, *CH*₃-TBDMS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl_3) = 138.5 (*C*_q-Bn), 128.6 (2x *C*-Bn), 127.8 (*C*-Bn), 127.7 (2x *C*-Bn), 76.7 (*C*-4), 74.5 (O-*CH*₂), 73.5 (*CH*₂-Bn), 71.7 (*C*-1), 46.6 (*C*-2), 44.2 (*C*-5), 37.7 (*C*-3), 26.0 (*C*(*CH*₃)₃-TBDMS), 18.0 (*C*_q-TBDMS), -4.7 (2x *CH*₃-TBDMS). **HRMS:** (FAB, *m/z*) = ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: 337.2199 [*M*+*H*]⁺, gef.: 337.2200. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3406, 2954, 2928, 2855, 1471, 1361, 1252, 1096, 1044, 844, 774, 735, 697. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +5.0^\circ$ (*c* = 1.0, CHCl_3).



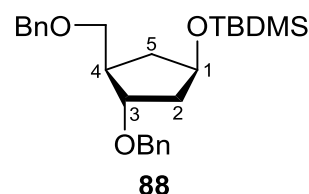
Synthese von (1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzyloxy-4-(benzyloxymethyl)-*t*-butyldimethylsiloxan **88**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3.59 g (10.7 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **90** in 30 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C tropfenweise zu einer Suspension aus 307 mg (12.8 mmol, 1.2 Äquiv.) Natriumhydrid in 40 mL abs. THF gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C wurde die Kühlung entfernt und 1.65 mL (13.9 mmol, 1.3 Äquiv.) Benzylbromid und 79 mg (0.21 mmol, 0.02 Äquiv.) TBAI bei Raumtemperatur hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für zwei Tage bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Eis beendet, die

Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (4:1, v/v).

Ausbeute: 4.15 g (9.73 mmol, 91%) eines farblosen Öls.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.85. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.41-7.27 (m, 10H, *H*-Bn), 4.50 (s, 2H, CH₂-Bn), 4.49 (s, 2H, CH₂-Bn), 4.40-4.32 (m, 1H, *H*-1), 3.92-3.8 (m, 1H, *H*-3), 3.52 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.42 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H,



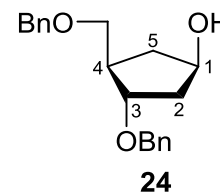
O-CH₂b), 2.35-2.26 (m, 1H, *H*-4), 2.18-2.10 (m, 1H, *H*-5a), 1.96-1.90 (m, 1H, *H*-2a), 1.87-1.80 (m, 1H, *H*-2b), 1.38-1.31 (m, 1H, *H*-5b), 0.86 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.03 (s, 6H, 2x CH₃-TBDMS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.0 (C_q-Bn), 138.8 (C_q-Bn), 128.6 (2x C-Bn), 128.5 (C-Bn), 128.4 (C-Bn), 127.9 (C-Bn), 127.8 (C-Bn), 127.7 (2x C-Bn), 127.6 (C-Bn), 127.5 (C-Bn), 81.7 (C-3), 73.4 (O-CH₂), 73.2 (CH₂-Bn), 72.6 (C-1), 71.3 (CH₂-Bn), 44.6 (C-4), 42.1 (C-5), 37.9 (C-2), 26.0 (C(CH₃)₃-TBDMS), 18.1 (C_q-TBDMS), -4.7 (CH₃-TBDMS), -4.6 (CH₃-TBDMS). **MS:** (EI, m/z) = ber. für C₂₆H₃₈O₃Si: 426 [M], gef.: 426. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927, 2856, 1454, 1251, 1090, 1068, 775, 692, 603, 547. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +3.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Synthese von (1*R*,3*S*,4*R*)-3-Benzoyloxy-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **24**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.32 g (5.43 mmol, 1 Äquiv.) des Silylethers **88** in 45 mL abs. THF gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit 13.6 mL (13.6 mmol, 1 M in THF, 2.5 Äquiv.) TBAF versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:2, v/v).

Ausbeute: 1.57 g (5.03 mmol, 93%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 2:1, v/v) = 0.17. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.27 (m, 10H, $H\text{-Bn}$), 4.53 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.50 (dd, $^2J = 11.7$ Hz, $^4J = 14.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.34-4.30 (m, 1H, $H\text{-1}$), 4.11-4.06 (m, 1H, $H\text{-3}$), 3.55 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_2\text{a}$), 3.50 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_2\text{b}$), 2.40 (bs, 1H, OH), 2.36-2.26 (m, 2H, $H\text{-4}$, $H\text{-5a}$), 2.11-2.05 (m, 1H, $H\text{-2a}$), 1.89-1.83 (m, 1H, $H\text{-2b}$), 1.54-1.48 (m, 1H, $H\text{-5b}$). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 138.8 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 138.0 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 128.6 (2x C-Bn), 128.5 (2x C-Bn), 127.9 (C-Bn), 127.9 (2x C-Bn), 127.8 (2x C-Bn), 127.7 (C-Bn), 82.1 (C-1), 73.5 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 72.5 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 72.4 (C-3), 71.6 (O-CH_2), 44.7 (C-4), 42.8 (C-2), 37.5 (C-5). **HRMS:** (FAB, m/z) = ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 313.1804 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 313.1798. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3395, 2857, 1453, 1348, 1204, 1062, 1027, 733, 695, 607. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +36.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

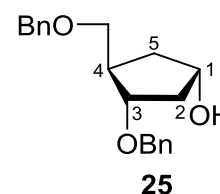


Synthese von (1S,3S,4R)-3-Benzyloxy-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 25

Die Darstellung erfolgte nach der **AAV 1**, wobei 3.84 g (12.3 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **24** mit 6.46 g (24.6 mmol, 2 Äquiv.) Triphenylphosphin **54**, 3.84 mL (24.6 mmol, 2 Äquiv.) DIAD **53** und 3.01 g (24.6 mmol, 2 Äquiv.) Benzoesäure **59** in 120 mL abs. Diethylether umgesetzt wurden. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 3.84 g (12.3 mmol, 100%) eines gelben Öls, verunreinigt mit DIAD.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:2, v/v) = 0.47. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.27 (m, 10H, $H\text{-Bn}$), 4.58-4.45 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.31-4.26 (m, 1H, $H\text{-1}$), 4.00-3.95 (m, 1H, $H\text{-3}$), 3.41 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_2\text{a}$), 3.26 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_2\text{b}$), 2.71-2.61 (m, 1H, $H\text{-4}$), 2.10-1.97 (m, 2H, $H\text{-2a}$, $H\text{-5a}$), 1.88-1.80 (m, 1H, $H\text{-2b}$), 1.55 (ddd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, $H\text{-5b}$). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 139.1 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 138.2 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 128.9 (C-Bn), 128.8 (C-Bn), 128.2 (C-Bn), 128.1 (C-Bn), 82.4 (C-1), 74.1 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 73.70 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 72.8 (C-3), 71.5 (O-CH_2), 44.9 (C-4), 40.8 (C-2), 37.8



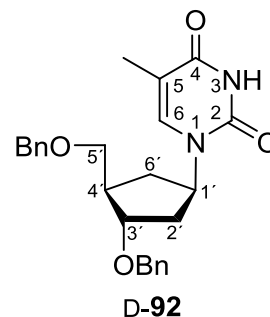
(C-5). **HRMS:** (FAB, m/z) = ber. für C₂₀H₂₄O₃: 313.1804 [M+H]⁺, gef.: 313.1799. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3410, 2857, 1497, 1453, 1358, 1205, 1065, 1027, 733, 696, 607, 456. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +19.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Synthese von D-3',5'-Di-O-benzyl-carba-thymidin 92

Die Durchführung und Reinigung erfolgte entsprechend der **AAV 2**. Es wurden 1.95 g (6.266 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **25** mit 4.92 g (18.8 mmol, 3 Äquiv.) Triphenylphosphin **54**, 3.47 mL (17.5 mmol, 2.8 Äquiv.) DIAD **53** und 2.88 g (12.6 mmol, 2 Äquiv.) N3-Benzoylthymidin **78** in 160 mL abs. Acetonitril eingesetzt.

Ausbeute: 1.43 g (3.40 mmol, 54%) eines farblosen Öls, wobei 504 mg (1.61 mmol) des Eduktes **25** reisoliert werden konnten und die Ausbeute somit 80% betragen würde.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 1:2, v/v) = 0.48. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 8.53 (bs, 1H, NH), 7.40-7.27 (m, 10H, H-Bn), 7.09 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-6), 5.19-5.08 (m, 1H, H-1'), 4.56-4.43 (m, 4H, 2x CH₂-Bn), 4.02-3.97 (m, 1H, H-3'), 3.59 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, H-5'a), 3.54 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1H, H-5'b), 2.44-2.29 (m, 2H, H-4', H-6'a), 2.23-2.15 (m, 1H, H-2'a), 2.01-1.92 (m, 1H, H-2'b), 1.78 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.67-1.58 (m, 1H, H-6'b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 164.1 (C-4), 151.24 (C-2), 138.3 (C_q-Bn), 138.2 (C_q-Bn), 137.2 (C-6), 128.5 (C-Bn), 128.4 (C-Bn), 127.8 (C-Bn), 127.6 (C-Bn), 127.6 (C-Bn), 110.8 (C-5), 80.5 (C-3'), 73.3 (C-5'), 71.6 (CH₂-Bn), 71.0 (CH₂-Bn), 54.9 (C-1'), 44.6 (C-4'), 36.7 (C-2'), 32.1 (C-6'), 12.4 (CH₃-Thymin). **HRMS:** (FAB, m/z) = ber. für C₂₅H₂₈N₂O₄: 421.2127 [M+H]⁺, gef.: 421.2127. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2858, 1672, 1553, 1362, 1270, 1066, 1027, 908, 729, 696, 646, 595, 421. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +13.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

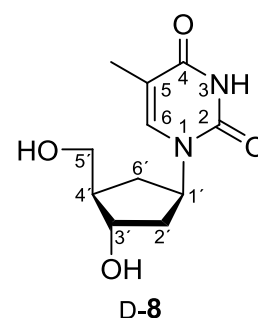


Synthese von D-carba-Thymidin 8

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 4**. Es wurden 1.43 g (3.40 mmol, 1 Äquiv.) des dibenzylierten Nucleosids **D-92** in 50 mL Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (9:1, v/v).

Ausbeute: 0.587 g (2.44 mmol, 72%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v) = 0.21. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 7.52 (d, ⁴ J = 1.0 Hz, 1H, *H*-6), 5.12-5.01 (m, 1H, *H*-1'), 4.22-4.14 (m, 1H, *H*-3'), 3.69 (dd, ² J = 10.9 Hz, ³ J = 5.3 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.63 (dd, ² J = 10.9 Hz, ³ J = 6.1 Hz, 1H, *H*5'b), 2.24 (ddd, ² J = 12.7 Hz, ³ J = 7.5 Hz, ³ J = 7.5 Hz, 1H, *H*-6'a), 2.15-2.02 (m, 2H, *H*-4', *H*-2'a), 2.02-1.93 (m, 1H, *H*-2'b), 1.89 (d, ⁴ J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.64-1.54 (m, 1H, *H*-6'b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 166.4 (C-2), 152.9 (C-4), 111.5 (C-5), 73.7 (C-3'), 64.3 (C-5'), 55.9 (C-1'), 50.3 (C-4'), 40.0 (C-2'), 33.4 (C-6'), 12.3 (CH₃-Thymin). **HRMS:** (FAB, m/z) = ber. für C₁₁H₁₆N₂O₄: 241.1188 [M+H]⁺, gef.: 241.1192. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3383, 2910, 2496, 1669, 1625, 1470, 1264, 1029, 761, 589, 426. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +5.9^\circ$ (c = 0.1, MeOH).



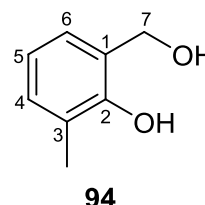
Synthese von 3-Methylsalicylalkohol 94

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.49 g (39.2 mmol, 2 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid in 20 mL abs. THF gelöst und zu dieser Suspension 2.98 g (19.6 mmol, 1 Äquiv.) 3-Methylsalicylsäure **93** in 30 mL abs. THF langsam zugetropft. Die graue Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Hydrolysieren mit Eis färbte sich die stark viskose Lösung hellgrün. Durch Einstellen des pH-Wertes mit 10%iger Schwefelsäure auf eins, entstand eine farblose Suspension, die fünfmal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Produkt unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das gelblich, ölige Rohprodukt wurde in wenig Dichlormethan

aufgenommen und in 70 mL kalten Petrolether getropft. Der entstandene farblose Niederschlag wurde mit dem Petrolether über Nacht im Gefrierschrank gelagert, filtriert und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.25 g (16.3 mmol, 83%) eines kristallinen und farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v) = 0.70. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 8.39 (s, 1H, Ph-OH), 7.05 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.96 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 6.70 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 5.28 (s, 1H, Bn-OH), 4.56 (s, 2H, H-7), 2.15 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 152.9 (C-2), 129.5 (C-5), 128.3 (C-4), 125.3 (C-6), 124.4 (C-1), 120.2 (C-3), 60.2 (C-7), 16.5 (CH_3). **IR:** (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3378, 3028, 2923, 1595, 1471, 1438, 1342, 1271, 1211, 994, 772, 747. **Smp.:** 76 °C.

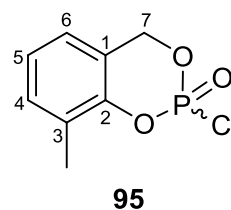


Synthese von 3-Methylsalicylphosphorchloridat **95**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 691 mg (5.00 mmol, 1 Äquiv.) 3-Methylsalicylalkohol **94** und 1.46 mL (10.5 mmol, 2.1 Äquiv.) Triethylamin in 20 mL abs. Diethylether gelöst und 30 Minuten über aktiviertem Molekularsieb zur vollständigen Trocknung stehen gelassen. Dann wurde diese Lösung bei -60 °C über einen Zeitraum von einer Stunde in eine Lösung aus 0.50 mL (5.5 mmol, 1.1 Äquiv.) Phosphorylchlorid in 15 mL abs. Diethylether getropft. Die Reaktionslösung wurde weitere zwei Stunden bei -40 °C gerührt, filtriert und schließlich das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte am Chromatotron mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:1, v/v).

Ausbeute: 576 mg (2.64 mmol, 53%) eines gelben Öls als Gemisch zweier Enantiomere.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.48. **$^1\text{H-NMR}$** δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 7.20 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, $H-4$), 7.04-6.99 (m, 2H, $H-6$, $H-5$), 5.28 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 2H, $H-7$), 2.19 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 130.4 ($C-4$), 126.6 ($C-2$), 126.5 ($C-1$), 123.6 ($C-6$), 122.9 ($C-5$), 121.2 ($C-3$),



95

67.1 ($C-7$), 15.0 (CH_3). **$^{31}\text{P-NMR}$** : δ [ppm] (162 MHz, CDCl_3) = -9.60. **HRMS:** (FAB, m/z) = ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClO}_3\text{P}$: 218.9900 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 218.9978. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1470, 1315, 1172, 1087, 1024, 943, 831, 794, 770, 645, 554, 436, 405. **Smp.:** 53 °C.

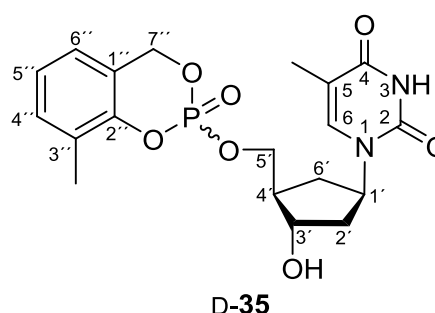
Synthese von 3-Methyl-cycloSaligenyl-carba-thymidin-5'-monophosphat D-35

Unter Inertgas wurden 200 mg (0.832 mmol, 1 Äquiv.) D-carba-Thymidin **8** in 5 mL abs. Pyridin gelöst und mit aktiviertem Molekularsieb versetzt. Dann wurden 1.25 mL (1.50 mmol, 1.2 M in THF, 1.8 Äquiv.) des 3-Methylsaligenylphosphorochloridates **95**, gelöst in abs. THF, bei -40 °C über einen Zeitraum von 4 Stunden zugetropft. Nach 45 minütigem Rühren bei -40 °C wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte am Chromatotron mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (1:1, v/v) und wenigen Tropfen Essigsäure.

Ausbeute: 215 mg (0.509 mmol, 61%) eines farblosen Feststoffes als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1:0.8.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v) = 0.35.

$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 11.17 (bs, 2H, 2x NH), 7.50 (s, 1H, $H-6$), 7.48 (s, 1H, $H-6$), 7.27-7.23 (m, 2H, 2x $H-6''$), 7.11-7.07 (m, 4H, 2x $H-5''$, 2x $H-4''$), 5.52-5.38 (m, 2H, 2x $H-7''$), 4.97-4.85 (m, 4H, 2x $H-1'$, 2x OH), 4.31-4.20 (m, 2H, 2x $H-5'a$), 4.16-4.04 (m, 2H, $H-5'b$),



D-35

4.01-3.96 (m, 2H, 2x $H-3'$), 2.24 (s, 6H, 2x CH_3), 2.14-1.93 (m, 6H, 2x $H-2'a$, 2x $H-4'$, 2x $H-6'a$), 1.81-1.75 (m, 8H, 2x $H-2'b$, 2x CH_3 -Thymin), 1.42-1.24 (m, 2H, 2x $H-6'b$). **$^{13}\text{C-NMR}$** : δ [ppm] (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) = 164.0 (2x $C-2$), 151.4 (2x $C-4$), 148.0 (2x $C-2''$), 138.1 (2x $C-6$), 131.1 (2x $C-4''$), 127.4 (2x $C-3''$), 124.1 (2x $C-5''$), 123.8 (2x $C-6''$), 121.4 (2x $C-1''$), 109.4 (2x $C-5$), 71.0 (2x $C-3'$), 69.4 ($J_{\text{H,P}} = 7.0$ Hz, 2x $C-7''$),

68.6 ($J_{H,P} = 3.8$ Hz, C-5'), 64.3 ($J_{H,P} = 3.8$ Hz, C-5'), 53.2 (2x C-1'), 47.2 (2x C-4'), 38.6 (2x C-2'), 32.3 (2x C-6'), 15.3 (2x CH₃), 12.3 (2x CH₃-Thymin). ³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃) = -9.3, -9.2. HRMS: (ESI⁻, m/z) = ber. für C₁₉H₂₃N₂O₇P: 422.1243 [M+H]⁻, gef.: 422.1252. IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3431, 2954, 2496, 1685, 1625, 1470, 1280, 1019, 755, 421.

7.5 Synthese von *N*-Methano-*carba*-nucleotiden

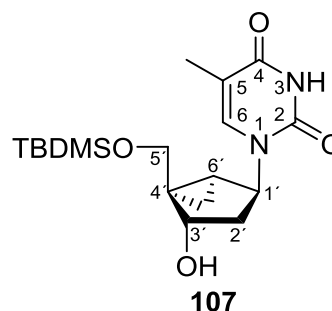
7.5.1 Synthese 5'-phosphorylierter *N*-Methano-*carba*-thymidinderivate

Synthese von 5'-*O*-(*t*Butyldimethylsilyl)-*N*-methano-*carba*-thymidin 107

Im Ölpumpenvakuum wurden 502 mg (1.99 mmol, 1 Äquiv.) *N*-Methano-*carba*-thymidin **36** getrocknet und anschließend unter Stickstoffatmosphäre in 10 mL abs. Pyridin gelöst. Unter Rühren wurden 356 mg (2.36 mmol, 1.2 Äquiv.) *t*Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde nach 24 Stunden durch die Zugabe von 17 mL Methanol beendet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde je dreimal mit Toluol und Dichlormethan coevaporiert. Der Rückstand wurde in 60 mL Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 100 mL destilliertem Wasser gewaschen. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit 100 mL Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (9:1, v/v).

Ausbeute: 602 mg (1.64 mmol, 82%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v) = 0.59. ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.83 (bs, 1H, NH), 7.65 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 4.99-4.97 (m, 1H, H-1'), 4.86-4.78 (m, 1H, H-3'), 4.12 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, H-5'a), 3.52 (d, ²J = 10.9 Hz, 1H, H-5'b), 2.06-2.00 (m, 1H, H-2'a), 1.92 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-Thymin), 1.81-1.73 (m, 1H, H-2b'), 1.42-1.35 (m, 1H, H-6'), 0.93 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.89-0.87 (m, 1H, H-7a'), 0.74-0.69 (m, 1H, H-7b'), 0.12 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.12



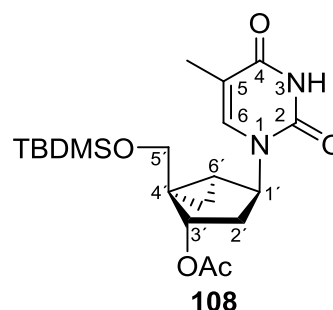
(s, 3H, CH_3 -TBDMS). $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 163.7 (C-4), 150.9 (C-2), 137.0 (C-6), 110.9 (C-5), 71.7 (C-3'), 65.1 (C-5'), 56.4 (C-1'), 38.6 (C-2'), 36.9 (C-4'), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -TBDMS), 25.2 (C-6'), 18.5 (C_q -TBDMS), 12.6 (CH_3 -Thymin), 9.9 (C-7'), -5.1 (CH_3 -TBDMS), -5.2 (CH_3 -TBDMS). **HRMS**: (ESI^+ , m/z): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: 367.2048 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 367.2047. **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3422, 2951, 2927, 2855, 1663, 1470, 1424, 1390, 1365, 1292, 1250, 1055, 781, 765, 688. **Drehwert**: $[\alpha]_{589}^{25} = +34.0^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3).

Synthese von 3'-O-Acetyl-5'-O-(*t*butyldimethylsilyl)-*N*-methano-*carba*-thymidin 108

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 580 mg (1.58 mmol, 1 Äquiv.) 5'-O-(*t*Butyldimethylsilyl)-*N*-methano-*carba*-thymidin **107** in 9 mL abs. Pyridin gelöst. Anschließend wurden 0.7 mL (7 mmol, 4.4 Äquiv.) Essigsäureanhydrid tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde dreimal mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und je dreimal mit 15 mL destilliertem Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Ölpumpenvakuum entfernt.

Ausbeute: 571 mg (1.40 mmol, 88%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v) = 0.93. $^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (500 MHz, CDCl_3) = 8.45 (bs, 1H, NH), 7.48 (s, 1H, H-6), 5.60-5.57 (m, 1H, H-3'), 5.05-5.01 (m, 1H, H-1'), 4.20 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, H-5'a), 3.30 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1H, H-5'b), 2.30-2.24 (m, 1H, H-2'a), 2.05 (s, 3H, CH_3 -Ac), 1.93 (s, 3H, CH_3 -Thymin), 1.75-1.68 (m, 1H, H-2b'), 1.42-1.39 (m, 1H, H-6'), 0.91 (s, 9H, *t*Bu-



TBDMS), 0.87-0.84 (m, 1H, H-7a'), 0.79-0.75 (m, 1H, H-7b'), 0.10 (s, 3H, CH_3 -TBDMS), 0.08 (s, 3H, CH_3 -TBDMS). $^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 171.2 (C_q -Ac), 163.6 (C-4), 150.9 (C-2), 137.0 (C-6), 111.0 (C-5), 73.3 (C-3'), 63.8 (C-5'),

55.8 (C-1'), 36.4 (C-2'), 35.0 (C-4'), 26.1 (C(CH₃)₃-TBDMS), 25.7 (C-6'), 21.0 (CH₃-Ac), 18.8 (C_q-TBDMS), 12.7 (CH₃-Thymin), 10.2 (C-7'), -5.1 (CH₃-TBDMS), -5.4 (CH₃-TBDMS). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₀H₃₃N₂O₅Si: 431.1973 [M+Na]⁺, gef.: 431.1943. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3561, 3493, 3193, 3068, 2952, 2928, 2857, 1731, 1673, 1463, 1288, 1089, 1031, 917, 783, 688. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +8.1^\circ$ (c = 0.25, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

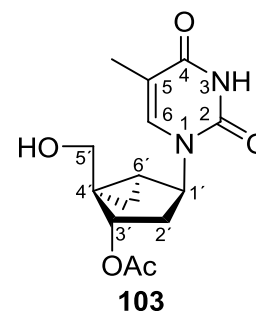
Synthese von 3'-O-Acetyl-N-methano-carba-thymidin 103

Es wurden 556 mg (1.36 mmol, 1 Äquiv.) 3'-O-Acetyl-5'-O-(*t*butyldimethylsilyl)-N-methano-carba-thymidin **108** unter Stickstoffatmosphäre in 14 mL abs. THF gelöst und 1.4 mL (8.6 mmol, 6 Äquiv.) Triethylamin-Trihydrofluorid und 0.96 mL (6.9 mmol, 5 Äquiv.) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (9:1, v/v).

Ausbeute: 333 mg (1.13 mmol, 83%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v) = 0.49. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 8.75 (bs, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, H-6), 5.75-5.70 (m, 1H, H-3'), 4.99-4.96 (m, 1H, H-1'), 4.16 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, H-5'a), 3.22 (d, ²J = 12.2 Hz, 1H, H-5'b), 2.26 (bs, 1H, OH), 2.17-2.05 (m, 1H, H-2'a), 2.09 (s, 3H, CH₃-Ac), 1.92 (s, 3H, CH₃-Thymin), 1.91-1.85 (m, 1H, H-2b'), 1.43-1.41 (m, 1H, H-6'), 0.92-0.87 (m, 1H, H-7a'), 0.78-0.75 (m, 1H, H-7b').

¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 172.1 (C_q-Ac), 163.6 (C-5), 151.0 (C-2), 137.4 (C-6), 111.2 (C-4), 73.1 (C-3'), 63.5 (C-5'), 55.2 (C-1'), 35.6 (C-2'), 35.1 (C-4'), 26.8 (C-6'), 21.1 (CH₃-Ac), 12.5 (CH₃-Thymin), 10.1 (C-7'). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₁₄H₁₈N₂O₅: 317.1108 [M+Na]⁺, gef.: 317.1110. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3435, 3173, 3060, 2931, 2824, 1659, 1471, 1367, 1237, 1120, 1041, 1016, 963, 861, 732, 688. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +12.6^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

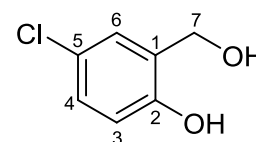


Synthese des 5-Chlorsalicylalkohols **109**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3.10 g (81.6 mmol, 2 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 mL abs. THF suspendiert und 7.00 g (40.8 mmol, 1 Äquiv.) 5-Chlorsalicylsäure **106** in 30 mL abs. THF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Hydrolysieren mit Eis wurde der pH-Wert mittels 10%iger Schwefelsäure auf einen Wert von eins eingestellt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Etylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 6.47 g (40.8 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v) = 0.48. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.64 (s, 1H, Ph-OH), 7.26 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, *H*-6), 7.06 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ⁴*J* = 2.7 Hz, 1H, *H*-4), 6.75 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, *H*-3), 5.11 (bs, 1H, Bn-OH), 4.44 (s, 2H, *H*-7).



109

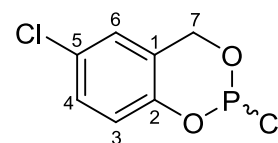
¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, DMSO-*d*₆) = 152.7 (C-2), 130.9 (C-1), 126.6 (C-4), 126.4 (C-6), 122.3 (C-5), 115.9 (C-3), 57.6 (C-7). **HRMS:** (FAB, *m/z*): ber. für C₇H₇ClO₂: 158.0135 [M+H]⁺, gef.: 158.0136. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3403, 3143, 2956, 1481, 1406, 1243, 1216, 1119, 1000, 885, 819, 656. **Smp.:** 70 °C.

Synthese von 5-Chlorsaligenylchlorphosphit **105**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.50 g (9.46 mmol, 1 Äquiv.) 5-Chlorsalicylalkohol **109** in 60 mL abs. Diethylether gelöst und auf -20 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 990 μ L (11.4 mmol, 1.2 Äquiv.) frisch destilliertes Phosphortrichlorid tropfenweise zugegeben. Nach zehnmütigem Rühren wurden 1.75 mL (21.8 mmol, 2.3 Äquiv.) abs. Pyridin, gelöst in 20 mL abs. Diethylether, über einen Zeitraum von 2 bis 3 Stunden zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere zwei Stunden gerührt. Über Nacht wurde die Reaktionslösung bei -20 °C aufbewahrt. Das ausgefallene Pyridiniumchlorid wurde unter Inertgas filtriert und das Lösungsmittel anschließend im Ölpumpenvakuum entfernt.

Ausbeute: 1.53 g (6.88 mmol, 73%) eines farblosen Öls als Gemisch zweier Enantiomere.

¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.22 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, H-4), 6.99 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, H-6), 6.92 (d, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-3), 5.41 (dd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1H, H-7a), 5.00 (dd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 9.6 Hz, 1H, H-7b).



105

³¹P-NMR: δ [ppm] (162 MHz, CDCl₃) = 140.06.

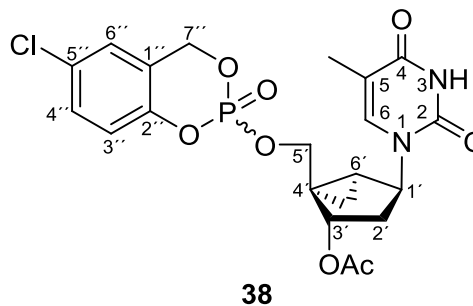
Synthese von 5-Chlor-cycloSaligenyl-3'-O-acetyl-N-methano-carba-thymidin-5'-monophosphat **38**

Unter Inertgas wurden 158 mg (0.537 mmol, 1 Äquiv.) 3'-O-Acetyl-N-methano-carba-thymidin **103** zunächst dreimal mit wenig abs. Acetonitril coevaporiert, dann in 15 mL abs. Acetonitril gelöst und auf -20 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 0.17 mL (1.0 mmol, 2 Äquiv.) DIPEA und schließlich tropfenweise 229 mg (1.03 mmol, 2 Äquiv.) 5-Chlorsaligenylphosphit **105**, gelöst in 1.6 mL abs. Acetonitril, zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion für weitere 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden 1.26 g (2.04 mmol, 4 Äquiv.) Oxone[®], gelöst in 5 mL dest. Wasser, bei -10 °C zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren ohne Kühlung wurde die Reaktion durch Zugabe von kaltem destilliertem Wasser und Ethylacetat beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert und im Anschluss die organische Phase zweimal mit je 10 mL destilliertem Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte am Chromatotron (Dichlormethan mit 0-2% Methanolgradient und wenigen Tropfen Essigsäure).

Ausbeute: 145 mg (0.300 mmol, 56%) eines farblosen Feststoffes als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1:0.8.

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v) = 0.56.

¹H-NMR: δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 8.79 (bs, 2H, 2x NH), 7.36-7.29 (m, 2H, 2x H-6), 7.20-7.15 (m, 2H, 2x H-4''), 7.12-7.10 (m, 2H, 2x H-6''), 7.04-6.97 (m, 2H, 2x H-3''), 5.68 (t, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-3'), 5.60 (t, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-3'), 5.48-5.27 (m, 4H, 2x H-7''), 5.05-5.01



(m, 2H, 2x H-1'), 4.78 (dd, ²J = 11.2 Hz, ⁴J = 5.3 Hz, 1H, H-5'a), 4.70 (dd, ²J = 11.2 Hz, ⁴J = 7.0 Hz, 1H, H-5'a), 4.01 (dd, ²J = 11.2 Hz, ⁴J = 6.6 Hz, 1H, H-5'b), 3.94 (dd, ²J = 11.2 Hz, ⁴J = 6.0 Hz, 1H, H-5'b), 2.30-2.17 (m, 2H, 2x H-2'a), 2.06 (s, 3H, CH₃-Ac), 2.00 (s, 3H, CH₃-Ac), 1.85 (s, 3H, CH₃-Thymin), 1.83 (s, 3H, CH₃-Thymin), 1.89-1.74 (m, 2H, 2x H-2'b), 1.69-1.62 (m, 2H, 2x H-6'), 1.06-1.01 (m, 2H, 2x H-7a'), 0.98-0.93 (m, 2H, 2x H-7b'). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 171.2 (C_q-Ac), 170.0 (C_q-Ac), 163.7 (C-5), 163.6 (C-5), 150.9 (2x C-2), 136.6 (C-6), 136.5 (C-6), 130.1 (2x C-4''), 129.9 (2x C-1''), 125.6 (2x C-5''), 122.3 (C-2''), 122.2 (C-2''), 120.1 (C-3'), 120.0 (C-3'), 111.5 (2x C-4), 73.5 (C-3'), 73.3 (C-3'), 68.2 (J_{H,P} = 6.6 Hz, C-7'), 67.9 (J_{H,P} = 7.0 Hz, C-7'), 69.9 (J_{H,P} = 5.0 Hz, C-5'), 69.7 (J_{H,P} = 5.0 Hz, C-5'), 56.1 (C-1'), 55.9 (C-1'), 36.3 (2x C-2'), 33.9 (C-4'), 33.8 (C-4'), 26.8 (C-6'), 26.6 (C-6'), 21.1 (CH₃-Ac), 20.9 (CH₃-Ac), 12.5 (CH₃-Thymin), 12.4 (CH₃-Thymin), 11.7 (2x C-7'). **³¹P-NMR:** δ [ppm] (202 MHz, CDCl₃) = -9.13, -9.30. **HRMS:** (FAB, m/z): ber. für C₂₁H₂₂ClN₂O₈: 497.0875 [M+H]⁺, gef.: 497.0897.

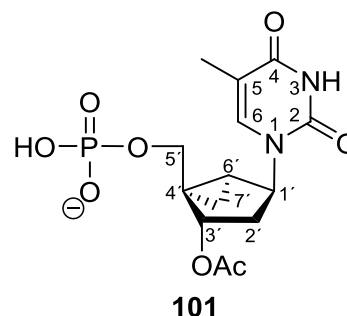
Synthese von *N*-Methano-*carba*-thymidin-5'-monophosphat 40

Bei Raumtemperatur wurden 25 mg (0.050 mmol, 1 Äquiv.) 5-Chlor-*cycloSaligenyl*-3'-*O*-acetyl-*N*-methano-*carba*-thymidin-5'-monophosphat **103** 17 Stunden in einem Gemisch aus 2.5 mL Acetonitril, 450 µL destilliertem Wasser und 15 Tropfen Triethylamin gerührt. Durch Zugabe von 10 mL destilliertem Wasser wurde die Reaktion beendet. Die anschließende Gefriertrocknung lieferte das Rohprodukt, welches dann durch säulenchromatographisch Reinigung an RP-18-Kieselgel erhalten wurde.

Ausbeute: 8.8 mg (0.027 mmol, 55%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (*i*PrOH/NH₄OAc, 2:1, v/v) = 0.11. **¹H-NMR:**

δ [ppm] (500 MHz, D₂O) = 7.85 (s, 1H, *H*-6), 5.67-5.64 (m, 1H, *H*-3'), 4.98-4.96 (m, 1H, *H*-1'), 4.39 (dd, ²*J* = 11.3 Hz, *J*_{H,P} = 4.5 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.71 (dd, ²*J* = 11.3 Hz, *J*_{H,P} = 4.9 Hz, 1H, *H*-5'b), 2.34-2.28 (m, 1H, *H*-2'a), 2.13 (s, 3H, CH₃-Ac), 1.98 (s, 3H, CH₃-Thymin), 1.89-1.86 (m, 1H, *H*-2'b), 1.74-1.72 (m, 1H, *H*-6'), 1.12-1.10 (m, 1H, *H*-7a'), 1.07-1.04 (m, 1H, *H*-7b'). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, D₂O) = 174.4 (C_q-Ac), 166.7 (C-5), 152.3 (C-2), 139.3 (C-6), 111.4 (C-4), 75.1 (C-3'), 66.1 (C-5'), 56.8 (C-1'), 35.0 (C-2'), 34.5 (C-4'), 25.1 (C-6'), 20.5 (CH₃-Ac), 11.7 (CH₃-Thymin), 10.4 (C-7'). **³¹P-NMR:** δ [ppm] (162 MHz, D₂O) = 3.0.



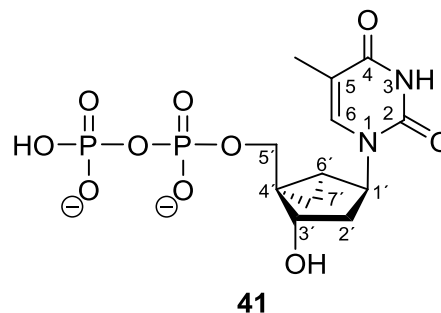
Synthese von *N*-Methano-*carba*-thymidin-5'-diphosphat **41**

Es wurden 80.6 mg (0.237 mmol, 1.5 Äquiv.) Bis(tetra-*n*butylammonium)-monophosphat mit aktiviertem Molekularsieb (4Å) im Vakuum getrocknet. Nach 3 Stunden wurden 3 mL abs. DMF unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und für weitere 5 Stunden gerührt. Währenddessen wurden 75.4 mg (0.152 mmol, 1 Äquiv.) 5-Chlor-*cycloSal*-NMP **38** für 3 Stunden im Vakuum getrocknet, in 2 mL abs. DMF gelöst und schließlich langsam zu dem Phosphatsalz getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus destilliertem Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 8 mL Ethylacetat extrahiert und die organische Phase dreimal mit je 8 mL destilliertem Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde anschließend in einem Gemisch (7:3:1) aus 5 mL (0.1 mol) Methanol, 2 mL (0.1 mol) destilliertem Wasser und 0.7 mL (5 mmol) Triethylamin für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließender Gefrier Trocknung wurde das Rohprodukt erhalten. Das Diphosphat **41** wurde nach säulenchromatographisch Reinigung an RP-18-Kieselgel erhalten.

Ausbeute: 18.4 mg (0.036 mmol, 24%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (*i*PrOH/NH₄OAc, 2:1, v/v) = 0.16.

¹H NMR: δ [ppm] (400 MHz, D₂O) = 7.85 (s, 1H, *H*-6), 4.92-4.85 (m, 2H, *H*-1', *H*-3'), 4.54-4.50 (m, 1H, *H*-5'a), 3.83-3.79 (m, 1H, *H*-5'b), 2.08-2.03 (m, 1H, *H*-2'a), 1.97 (s, 3H, CH₃-Thymin), 1.80-1.72 (m, 1H, *H*-2'b), 1.69-1.65 (m, 1H, *H*-6'), 1.02-0.99 (m, 1H, *H*-7a'), 0.93-0.88 (m, 1H,



H-7b'). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, D₂O) = 161.3 (C-5), 143.3 (C-2), 139.5 (C-6), 108.9 (C-4), 70.3 (C-3'), 67.2 (C-5'), 56.6 (C-1'), 36.3 (C-2'), 34.3 (C-4'), 25.1 (C-6'), 11.8 (CH₃-Thymin), 9.5 (C-7'). **³¹P-NMR:** δ [ppm] (162 MHz, D₂O) = -10.7, -11.3. **HRMS:** (LC-ESI⁺, *m/z*): ber. für C₁₂H₁₈N₂O₁₀P₂: 412.0437 [M+H]⁺, gef.: 413.0583.

Synthese von *N*-Methano-*carba*-thymidin-5'-triphosphat **42**

Es wurden 200 mg (0.303 mmol, 1.5 Äquiv.) Tris(tetra-*n*butylammonium)-pyrophosphat mit aktiviertem Molekularsieb (4Å) im Vakuum getrocknet. Nach 3 Stunden wurden 3 mL abs. DMF unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und für weitere 5 Stunden gerührt. Währenddessen wurden 100 mg (0.201 mmol, 1 Äquiv.) 5-Chlor-*cycloSal*-NMP **38** für 5 Stunden im Vakuum getrocknet, in 2 mL abs. DMF gelöst und schließlich langsam zu dem Phosphatsalz getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus destilliertem Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert und die organische Phase dreimal mit je 10 mL destilliertem Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde anschließend in einem Gemisch (7:3:1) aus 5 mL (0.1 mol) Methanol, 2 mL (0.1 mol) destilliertem Wasser und 0.7 mL (5 mmol) Triethylamin für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und anschließender Gefrier Trocknung wurde das Rohprodukt erhalten. Dieses wurde säulenchromatographisch an RP-18-Kieselgel gereinigt und über eine Ionentauschersäule (Dowex 50X8, Na⁺) eluiert. Das Triphosphat **42** wurde nach erneuter Gefrier Trocknung erhalten.

Ausbeute: 12 mg (0.023 mmol, 11%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (*i*PrOH/NH₄OAc, 2:1, v/v) =

0.11. ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, D₂O) =

7.86 (s, 1H, *H*-6), 4.98-4.90 (m, 1H, *H*-3'),

4.90-4.83 (m, 1H, *H*-1'), 4.60 (dd, ²*J* =

11.3 Hz, ³*J*_{H,P} = 4.8 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.80

(dd, ²*J* = 11.3 Hz, ³*J*_{H,P} = 4.3 Hz, 1H,

H-5'b), 2.09-2.00 (m, 1H, *H*-2'a), 1.96 (s,

3H, CH₃-Thymin), 1.79-1.71 (m, 1H, *H*-2'b), 1.67-1.63 (m, 1H, *H*-6'), 1.01-0.95 (m,

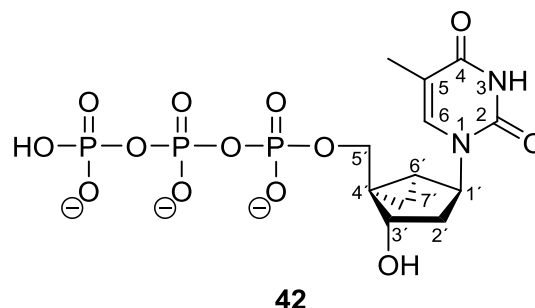
1H, *H*-7a'), 0.94-0.87 (m, 1H, *H*-7b'). ¹³C-NMR: δ [ppm] (126 MHz, D₂O) = 166.8

(C-5), 152.5 (C-2), 139.6 (C-6), 111.1 (C-4), 70.0 (C-3'), 67.4 (C-5'), 56.8 (C-1'), 36.3

(C-2'), 34.1 (C-4'), 25.2 (C-6'), 11.7 (CH₃-Thymin), 9.8 (C-7'). ³¹P-NMR: δ [ppm]

(162 MHz, D₂O) = -5.7 (m, 1P, *P*- γ), -11.2 (m, 1P, *P*- α), -21.7 (m, 1P, *P*- β). HRMS:

(LC-ESI⁺, *m/z*): ber. für C₁₂H₁₉N₂O₁₃P₃: 493.0100 [M+H]⁺, gef.: 493.01963.



7.5.2 Syntheseversuch 5'-phosphorylierter *N*-Methano-*carba*-adenosinderivate

Synthese von 3'-*O*-Acetyl-5'-*O*-(*t*butyldimethylsilyl)-*N*-methano-*carba*-adenosin 114

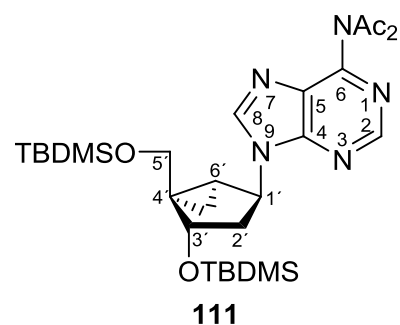
Im Ölpumpenvakuum wurden 110 mg (0.293 mmol, 1 Äquiv.) *N*-Methano-*carba*-thymidin-Trifluoressigsäure **37** getrocknet. Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2 mL abs. Pyridin zugeben und über das Wochenende gerührt, damit sich das Nucleosid lösen kann. Anschließend wurden weitere 2 mL abs Pyridin zugegeben und für weitere 3 Stunden gerührt. Da nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle nicht eindeutig festgestellt werden konnte, ob das Nucleosid ohne Gegenion und gelöst vorlag, wurden 40 μ L (0.29 mmol, 1 Äquiv.) Triethylamin zugegeben und für weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 51 μ L (0.29 mmol, 1 Äquiv.) *t*Butyldimethylsilylchlorid zugegeben und nach 21 Stunden weitere 35 μ L (0.21 mmol, 0.7 Äquiv.) *t*Butyldimethylsilylchlorid über einen Zeitraum von 7 Stunden zu der Reaktionslösung gegeben. Nach 18 Stunden Rühren wurden schließlich 0.18 mL (1.9 mmol, 6.6 Äquiv.) Essigsäureanhydrid tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde dreimal mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und je zweimal mit 5 mL destilliertem Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen

Phasen wurden zweimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Ölpumpenvakuum entfernt. Die Reinigung des Produktgemisches erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (20:1, v/v).

Ausbeute: 13 mg (0.023 mmol, 8%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, v/v) = 0.75.

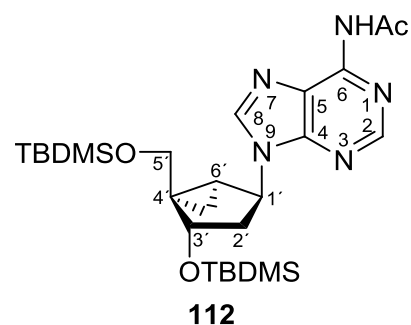
¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.93 (s, 1H, *H*-2), 8.80 (s, 1H, *H*-8), 5.25-5.23 (m, 1H, *H*-1'), 4.92 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-3'), 4.33 (d, ²*J* = 10.9 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.26 (d, ²*J* = 10.9 Hz, 1H, *H*-5'b), 2.37 (s, 6H, 2x CH₃-NAc), 2.09-1.99 (m, 1H, *H*-2'a), 1.89-1.79 (m, 1H, *H*-2b'), 1.57-1.42 (m, 1H, *H*-6'), 1.07-1.03 (m, 1H, *H*-7a'), 0.95 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.78-0.72 (m, 1H, *H*-7b'), 0.13 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.13 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.07 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.01 (s, 3H, CH₃-TBDMS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 172.6 (C_q-NAc), 172.3 (C_q-NAc), 152.2 (C-2), 150.9 (C-6), 148.7 (C-5), 141.7 (C-8), 121.7 (C-4), 70.3 (C-3'), 64.1 (C-5'), 54.4 (C-1'), 39.2 (C-2'), 36.2 (C-4'), 29.5 (C-6'), 26.2 (C(CH₃)₃-TBDMS), 26.2 (C(CH₃)₃-TBDMS), 26.1 (CH₃-NAc), 26.0 (CH₃-NAc), 18.6 (C_q-TBDMS), 18.5 (C_q-TBDMS), 10.3 (C-7'), -4.2 (CH₃-TBDMS), -4.4 (CH₃-TBDMS), -5.3(CH₃-TBDMS), -5.3 (CH₃-TBDMS). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für C₂₈H₄₇N₅O₄Si₂: 574.3239 [M+H]⁺, gef.: 574.3247.



Ausbeute: 28 mg (0.053 mmol, 18%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, v/v) = 0.27. **¹H-NMR:**

δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.71 (bs, 1H, NHAc), 8.67 (s, 1H, *H*-2), 8.65 (s, 1H, *H*-8), 5.14-5.12 (m, 1H, *H*-1'), 4.87 (t, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, *H*-3'), 4.33 (d, ²*J* = 10.8 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.21 (d, ²*J* = 10.8 Hz, 1H, *H*-5'b), 2.60 (s, 3H, CH₃-NHAc), 1.94-1.87 (m, 1H, *H*-2'a), 1.81-1.73 (m, 1H, *H*-2b'), 1.53-1.49 (m, 1H, *H*-6'), 1.05-1.01 (m, 1H,

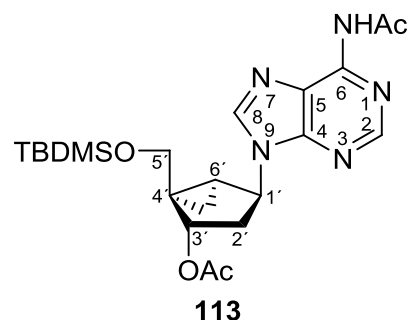


H-7a'), 0.95 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.85 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.72-0.66 (m, 1H, *H*-7b') 0.11 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.10 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.02 (s, 3H, CH₃-TBDMS), -0.04 (s, 3H, CH₃-TBDMS). ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 172.6 (C_q-NHAc), 152.3 (C-2), 151.0 (C-6), 149.2 (C-5), 141.9 (C-8), 121.9 (C-4), 70.5 (C-3'), 64.2 (C-5'), 54.6 (C-1'), 39.3 (C-2'), 36.5 (C-4'), 29.8 (C-6'), 26.2 (C(CH₃)₃-TBDMS), 26.2 (C(CH₃)₃-TBDMS), 26.0 (CH₃-NHAc), 18.6 (C_q-TBDMS), 18.3 (C_q-TBDMS), 10.2 (C-7'), -4.3 (CH₃-TBDMS), -4.6 (CH₃-TBDMS), -5.2 (CH₃-TBDMS), -5.3 (CH₃-TBDMS). HRMS: (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₆H₄₅N₅O₃Si₂: 532.3134 [M+H]⁺, gef.: 532.3143.

Ausbeute: 42 mg (0.091 mmol, 31%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_F-Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, v/v) = 0.25. ¹H-NMR:

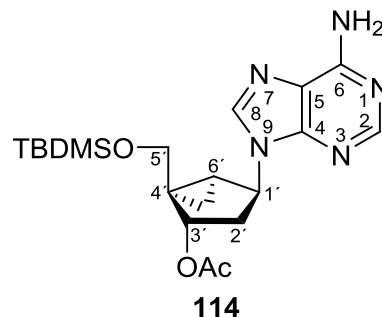
δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.65 (bs, 1H, NHAc), 8.66 (s, 1H, *H*-2), 8.65 (s, 1H, *H*-8), 5.70 (t, ³J = 8.4 Hz, 1H, *H*-3'), 5.22-5.18 (m, 1H, *H*-1'), 4.27 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.35 (d, ²J = 11.6 Hz, 1H, *H*-5'b), 2.62 (s, 3H, CH₃-NHAc), 2.38-2.31 (m, 1H, *H*-2'a), 2.06 (s, 3H, CH₃-Ac), 1.84-1.76 (m, 1H, *H*-2b'), 1.71-1.66 (m, 1H, *H*-



6'), 1.09-1.05 (m, 1H, *H*-7a'), 0.95 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.92-0.86 (m, 1H, *H*-7b') 0.12 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.11 (s, 3H, CH₃-TBDMS). ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 171.1 (C_q-Ac), 170.4 (C_q-NHAc), 152.2 (C-6), 151.1 (C-2), 149.3 (C-5), 141.6 (C-8), 121.8 (C-4), 73.5 (C-3'), 63.9 (C-5'), 54.6 (C-1'), 36.2 (C-2'), 34.4 (C-4'), 27.9 (C-6'), 26.1 (C(CH₃)₃-TBDMS), 24.6 (CH₃-NHAc), 21.1 (CH₃-Ac), 18.5 (C_q-TBDMS), 10.7 (C-7'), -5.3 (CH₃-TBDMS), -5.4 (CH₃-TBDMS). HRMS: (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₂H₃₃N₅O₄Si: 460.2375 [M+H]⁺, gef.: 460.2386.

Ausbeute: 4 mg (9 μmol, 3%) eines farblosen Feststoffes.

DC: R_f -Wert (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, v/v) = 0.11. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 8.56 (s, 1H, *H*-2), 8.32 (s, 1H, *H*-8), 6.40 (bs, 2H, NH₂), 5.70 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-3'), 5.17-5.15 (m, 1H, *H*-1'), 4.28 (d, ²*J* = 10.9 Hz, 1H, *H*-5'a), 3.33 (d, ²*J* = 10.9 Hz, 1H, *H*-5'b), 2.37-2.31 (m, 1H, *H*-2'a), 2.07 (s, 3H, CH₃-Ac), 1.83-1.76 (m, 1H, *H*-2b'), 1.70-1.66 (m, 1H, *H*-6'), 1.08-1.04 (m, 1H, *H*-7a'), 0.95 (s, 9H, *t*Bu-TBDMS), 0.91-0.86 (m, 1H, *H*-7b') 0.13 (s, 3H, CH₃-TBDMS), 0.12 (s, 3H, CH₃-TBDMS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 172.0 (C_q-Ac), 151.7 (C-6), 151.5 (C-2), 147.0 (C-5), 140.6 (C-8), 124.1 (C-4), 73.7 (C-3'), 64.0 (C-5'), 54.6 (C-1'), 36.0 (C-2'), 34.4 (C-4'), 26.1 (C-6'), 26.1 (C(CH₃)₃-TBDMS), 21.0 (CH₃-Ac), 18.6 (C_q-TBDMS), 10.9 (C-7'), -5.1 (CH₃-TBDMS), -5.4 (CH₃-TBDMS). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für C₂₀H₃₁N₅O₃Si: 418.2269 [M+H]⁺, gef.: 418.2286.

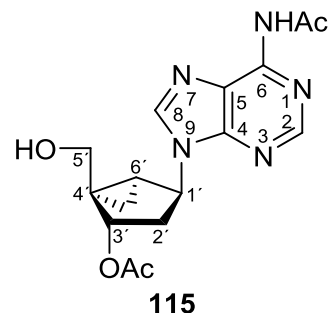


Synthese von 3'-O-Acetyl-*N*-methano-*carba*-adenosin 104

Es wurden 3.0 mg (7.1 μ mmol, 0.1 Äquiv.) 3'-O-Acetyl-5'-O-(*t*butyldimethylsilyl)-*N*-methano-*carba*-adenosins **114** und 30 mg (0.066 mmol, 0.9 Äquiv.) des an der Aminofunktion acetylierte Derivats **113** unter Stickstoffatmosphäre in 2 mL abs. Dichlormethan gelöst und 0.07 mL (0.4 mmol, 6 Äquiv.) Triethylamin-Trihydrofluorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (9:1, v/v).

Ausbeute: 6 mg (0.02 mmol, 24%) eines farblosen Feststoffes.

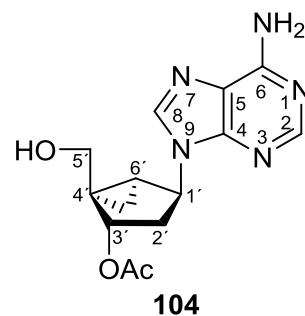
DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v) = 0.29. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 9.08 (bs, 1H, NHAc), 8.60 (s, 1H, $H-2$), 8.47 (s, 1H, $H-8$), 5.82 (t, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, $H-3'$), 5.09-5.06 (m, 1H, $H-1'$), 4.17 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, $H-5'a$), 3.43 (s, 1H, OH), 3.27 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, $H-5'b$), 2.56 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-NHAc}$), 2.28-2.23 (m, 1H, $H-2'a$), 2.04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ac}$), 1.95-1.86 (m, 1H, $H-2b'$), 1.73-1.69 (m, 1H,



$H-6'$), 1.01-0.97 (m, 1H, $H-7a'$), 0.86-0.80 (m, 1H, $H-7b'$). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 171.9 ($\text{C}_q\text{-Ac}$), 170.6 ($\text{C}_q\text{-NHAc}$), 152.9 (C-6), 152.1 (C-2), 149.5 (C-5), 142.2 (C-8), 122.2 (C-4), 73.6 ($\text{C-3}'$), 63.5 ($\text{C-5}'$), 55.9 ($\text{C-1}'$), 35.4 ($\text{C-2}'$), 35.1 ($\text{C-4}'$), 26.8 ($\text{C-6}'$), 25.9 ($\text{CH}_3\text{-NHAc}$), 21.2 ($\text{CH}_3\text{-Ac}$), 10.8 ($\text{C-7}'$). **HRMS:** (ESI^+ , m/z): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$: 346.1437 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, gef.: 346.1682. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3258, 3112, 2961, 2927, 1727, 1606, 1581, 1235, 1019, 800, 728, 643. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -22.0^\circ$ ($c = 0.05$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).

Ausbeute: 5 mg (0.02 mmol, 22%) eines farblosen Feststoffes, verunreinigt mit Triethylammoniumsalzen.

DC: R_f -Wert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v) = 0.17. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 8.28 (s, 1H, $H-2$), 8.17 (s, 1H, $H-8$), 6.42 (bs, 2H, NH_2), 5.90 (t, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, $H-3'$), 5.05-5.00 (m, 1H, $H-1'$), 4.28 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1H, $H-5'a$), 3.48 (s, 1H, OH), 3.32 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1H, $H-5'b$), 2.36-2.28 (m, 1H, $H-2'a$), 2.09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ac}$), 1.99-1.91 (m, 1H, $H-2b'$), 1.78-1.74 (m, 1H, $H-6'$), 1.03-0.98 (m, 1H, $H-7a'$), 0.90-0.85 (m, 1H, $H-7b'$).



$^{13}\text{C-NMR}$: δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 171.5 ($\text{C}_q\text{-Ac}$), 155.7 (C-6), 152.5 (C-2), 144.9 (C-5), 139.9 (C-8), 123.7 (C-4), 72.8 ($\text{C-3}'$), 63.5 ($\text{C-5}'$), 55.9 ($\text{C-1}'$), 35.3 ($\text{C-2}'$), 35.0 ($\text{C-4}'$), 26.4 ($\text{C-6}'$), 21.0 ($\text{CH}_3\text{-Ac}$), 10.6 ($\text{C-7}'$). **HRMS:** (ESI^+ , m/z): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$: 326.1224 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gef.: 326.1229. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3232, 3101, 2960, 1731, 1674, 1609, 1572, 1238, 1075, 1054, 1021, 801, 669. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -38.0^\circ$ ($c = 0.05$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).

7.6 Syntheseversuch von *carba*-2'-Methyl-"up"-nucleosiden

7.6.1 Synthese des (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoats 127 über Route A

Synthese von (1*S*)-3-(Benzoyloxymethyl)-cyclopent-3-enylbenzoat 33

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 5**. Es wurden 3.63 g (17.8 mmol, 1 Äquiv.) des Cyclopent-3-enols (*S*)-**33** in 25 mL abs. Acetonitril und 25 mL abs. Pyridin gelöst und mit 4.14 mL (35.6 mmol, 2 Äquiv.) Benzoylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde nach 3 Tage beendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (9:1, v/v).

Ausbeute: 5.20 g (16.9 mmol, 95%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 2:1, v/v) = 0.60. **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃) = 8.04-8.01 (m, 2H, *H*-Bz), 7.57-7.52 (m,

1H, *H*-Bz), 7.44-7.40 (m, 2H, *H*-Bz), 7.35-7.27 (m, 5H, *H*-Bn),

5.70-5.69 (m, 1H, *H*-4), 5.67-5.64 (m, 1H, *H*-1), 4.53 (d, ²*J* =

2.3 Hz, 2H, CH₂-Bn), 4.11 (s, 2H, O-CH₂), 2.95-2.87 (m, 2H, *H*-2a, *H*-5a), 2.61-2.56

(m, 2H, *H*-2b, *H*-5b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (125 MHz, CDCl₃) = 166.5 (C_qO-Bz), 139.2

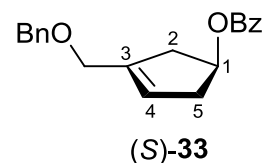
(C-3), 138.4 (C_q-Bn), 132.8 (C-Bz), 130.6 (C_q-Bz), 129.6 (2x C-Bz), 128.4 (2x C-Bn),

128.3 (2x C-Bz), 127.7 (2x C-Bn), 127.6 (C-Bn), 124.9 (C-4), 75.1 (C-1), 72.2 (CH₂-

Bn), 68.6 (O-CH₂), 40.2 (C-2), 39.7 (C-5). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*) = ber. für C₂₀H₂₀O₃:

331.1305 [M+Na]⁺, gef.: 331.1308. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3031, 2849, 1712, 1451, 1359,

1273, 1110, 1068, 1026, 737, 710, 600. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +57.8^\circ$ (c = 0.32, CHCl₃).



Synthese von (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-3-hydroxycyclopentylbenzoat 133

a) Oxidation mit NaOH / H₂O₂

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 3**. Es wurden 1.99 mg (6.47 mmol, 1 Äquiv.) des (*S*)-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylbenzoats **33** in 30 mL abs. THF gelöst und mit dem zuvor aus 4.78 mL (44.9 mmol, 8.4 Äquiv.) 2-Methyl-2-buten und 2.06 mL (21.4 mmol, 4 Äquiv.) Dimethylsulfidboran hergestelltem Disiamylboran versetzt. Die Reaktion wurde 18 Stunden gerührt und mit 8 mL einer 3 M

Natriumhydroxidlösung und 8 mL 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung für weitere 20 Stunden gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

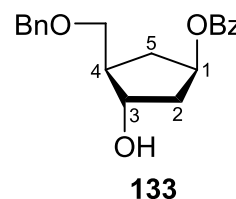
Ausbeute: 1.24 g (3.78 mmol, 71%) eines farblosen Öls.

b) Oxidation mit Oxone[®]

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.70 g (5.51 mmol, 1 Äquiv.) des Cyclopentanol (S)-**33** in 15 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam mit dem zuvor aus 3.69 mL (34.7 mmol, 6.3 Äquiv.) 2-Methyl-2-buten und 1.59 mL (16.5 mmol, 3 Äquiv.) Dimethylsulfidboran hergestelltem Disiamylboran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt anschließend mit einer Lösung aus 5.07 g (16.5 mmol, 3 Äquiv.) Oxone[®], gelöst in 8 mL destilliertem Wasser, langsam bei 0 °C versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 0.619 g (1.90 mmol, 37%) eines farblosen Öls.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 2:1, v/v) = 0.35. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.99-7.96 (m, 2H, H-Bz), 7.57-7.53 (m, 1H, H-Bz), 7.44-7.40 (m, 2H, H-Bz), 7.37-7.28 (m, 5H, H-Bn), 5.48-5.42 (m, 1H, H-1), 4.55 (d, ²J = 2.9 Hz, 2H, CH₂-Bn), 4.35-4.30 (m, 1H, H-3), 3.69-3.64 (dd, ²J = 5.3 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.52-3.47 (m, 1H, O-CH₂b), 2.50-2.43 (m, 1H, H-5a), 2.28-2.25 (m, 1H, H-2a), 2.25-2.19 (m, 1H, H-4), 2.07-2.01 (m, 1H, H-2b), 1.53-1.47 (m, 1H, H-5b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 166.2 (C_qO-Bz), 138.2 (C_q-Bn), 133.0 (C-Bz), 130.6 (C_q-Bz), 129.7 (2x C-Bz), 128.6 (2x C-Bn), 128.5 (2x C-Bz), 127.9 (C-Bn), 127.8 (2x C-Bn), 76.3 (C-3), 74.4 (C-1), 73.7 (O-CH₂), 73.6 (CH₂-Bn), 46.3 (C-4), 40.9 (C-2), 33.9 (C-5). **HRMS:** (ESI⁺, m/z) = ber. für C₂₀H₂₂O₄: 349.1410 [M+Na]⁺,



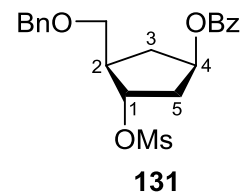
gef.: 349.1413. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3409, 3063, 3031, 2931, 2858, 1713, 1451, 1272, 1095, 1069, 737, 710, 697. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +14.7^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH).

Synthese von (1*S*,2*R*,4*R*)-4-Benzoyl-2-(benzyloxymethyl)-cyclopentylmethansulfonat **131**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 6**. Es wurden 0.90 g (2.8 mmol, 1 Äquiv.) des Cyclopentylbenzoats **133** in 10 mL abs. THF gelöst und mit 0.42 mL (3.0 mmol, 1.1 Äquiv.) Triethylamin und 0.24 mL (3.0 mmol, 1.1 Äquiv.) Methansulfonylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde nach 4 Stunden beendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (4:1, v/v).

Ausbeute: 1.08 g (2.67 mmol, 97%) eines farblosen Öls.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.39. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.97-7.95 (m, 2H, *H*-Bz), 7.58-7.55 (m, 1H, *H*-Bz), 7.44-7.40 (m, 2H, *H*-Bz), 7.36-7.28 (m, 5H, *H*-Bn), 5.51-5.46 (m, 1H, *H*-4), 5.19-5.15 (m, 1H *H*-1), 4.54 (d, ²*J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂-Bn), 3.61-3.51 (m, 2H, O-CH₂), 2.96 (s, 3H, CH₃-Ms), 2.57-2.45 (m, 2H, *H*-2, *H*-3a), 2.41-2.38 (m, 2H, *H*-5), 1.77-1.72 (m, 1H, *H*-3b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 166.1 (C_qO-Bz), 138.1 (C_q-Bn), 133.2 (C-Bz), 130.3 (C_q-Bz), 129.7 (2x C-Bz), 128.6 (2x C-Bn), 128.5 (2x C-Bz), 128.0 (C-Bn), 127.9 (2x C-Bn), 83.3 (C-1), 74.1 (C-4), 73.5 (CH₂-Bn), 70.5 (O-CH₂), 44.6 (C-2), 39.7 (C-5), 38.4 (CH₃-Ms), 33.4 (C-3). **HRMS:** (ESI⁺, m/z) = ber. für C₂₁H₂₄O₆S: 427.1186 [M+Na]⁺, gef.: 427.1191. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063, 3030, 2938, 2860, 1713, 1495, 1353, 1272, 1172, 1111, 962, 911, 858, 711, 524. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +3.0^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).



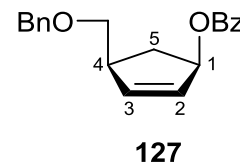
Synthese von (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoat **127** und (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol **128**

a) Optimierte Eliminierung mit Kalium-*t*-butanolat

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1.00 g (2.47 mmol, 1 Äquiv.) des Mesylats **131** in 24 mL abs. DMF gelöst und bei 50 °C mit 416 mg (3.71 mmol, 1.5 Äquiv.) Kalium-*t*-butanolat versetzt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden zunächst mit 1 M Salzsäure neutralisiert und anschließend 200 mL eines Gemisches aus 1 M Salzsäure und Ethylacetat (1:1) zur Reaktionslösung gegeben und die organische Phase dreimal mit je 20 mL 1 M Salzsäure und einmal mit 20 mL destilliertem Wasser gewaschen. Im Anschluss wurde die vereinigte wässrige Phase erneut mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Diese wurde dann über Natriumsulfat und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (6:1, v/v).

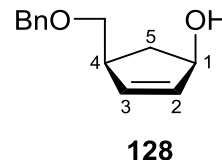
Ausbeute: 328 mg (1.06 mmol, 43%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.69. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 8.04-7.97 (m, 2H, *H*-Bz), 7.58-7.50 (m, 1H, *H*-Bz), 7.45-7.37 (m, 2H, *H*-Bz), 7.36-7.28 (m, 5H, *H*-Bn), 6.15-6.12 (m, 1H, *H*-2), 6.01-5.98 (m, 1H, *H*-3), 5.92-5.88 (m, 1H, *H*-1), 4.55 (s, 2H, CH_2 -Bn), 3.52-3.43 (m, 2H, O- CH_2), 3.04-2.97 (m, 1H, *H*-4), 2.64-2.53 (m, 1H, *H*-5a), 1.79-1.70 (m, 1H, *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 166.5 (C_q -O-Bz), 138.6 (*C*-2), 138.5 (C_q -Bn), 132.9 (*C*-Bz), 130.8 (*C*-3), 130.7 (C_q -Bz), 129.7 (2x *C*-Bz), 128.5 (2x *C*-Bn), 128.4 (2x *C*-Bz), 127.8 (2x *C*-Bn), 127.7 (*C*-Bn), 80.2 (*C*-1), 74.4 (O- CH_2), 73.3 (CH_2 -Bn), 45.1 (*C*-4), 33.9 (*C*-5). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*) = ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 309.1446 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, gef.: 309.1495. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063, 3031, 2931, 2855, 1711, 1494, 1268, 1096, 1069, 1025, 962, 737, 710, 697. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +42.1^\circ$ (*c* = 0.5, CHCl_3).



Ausbeute: 237 mg (1.16 mmol, 47%) eines farblosen Öls.

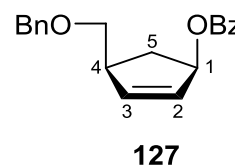
DC: R_f -Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.23. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.27 (m, 5H, *H*-Bn), 5.99-5.93 (m, 1H, *H*-2), 5.85-5.80 (m, 1H, *H*-3), 4.65-4.58 (m, 1H, *H*-1), 4.53 (d, 2J = 2.9 Hz, 2H, CH_2 -Bn), 3.46 (dd, 2J = 3.5 Hz, 3J = 1.5 Hz, 2H, O- CH_2), 2.89-2.82 (m, 1H, *H*-4), 2.40-2.29 (m, 1H, *H*-5a), 1.60-1.54 (m, 1H, *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 137.8 (C_q -Bn), 135.3 (C-2), 135.2 (C-3), 128.8 (C-Bn), 128.7 (2x C-Bn), 128.0 (2x C-Bn), 76.1 (C-1), 73.6 (CH_2 -Bn), 71.6 (O- CH_2), 44.8 (C-4), 37.5 (C-5). **HRMS:** (ESI⁺, m/z) = ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 227.1003 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 227.1045. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3392, 3060, 3031, 2927, 2854, 1454, 1361, 1087, 1051, 1027, 735, 710, 696. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -38.2^\circ$ ($c = 0.5$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).



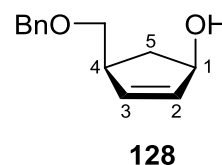
b) Eliminierung mit TBAF

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 311 mg (0.769 mmol, 1 Äquiv.) des Mesylats **131** in 2.6 mL abs. THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 7.7 mL (7.7 mmol, 1 M in THF, 10 Äquiv.) TBAF versetzt und 50 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Da kein vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, wurden weitere 3.2 mL (3.2 mmol, 1 M in THF, 4 Äquiv.) TBAF zur Reaktionslösung gegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf ein Drittel eingeeengt und mit 22 mL Chloroform versetzt. Die organische Phase wurde viermal mit je 9 mL destilliertem Wasser und einmal mit 9 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (8:1 → 4:1, v/v).

Ausbeute: 100 mg (0.32 mmol, 42%) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.

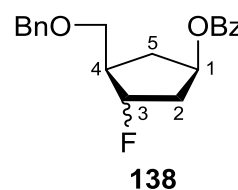


Ausbeute: 20 mg (0.098 mmol, 13%) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten entsprechen den oben angegebenen.



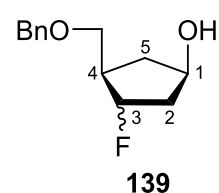
Ausbeute: 25 mg (0.076 mmol, 10%) eines farblosen Öls als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1:1.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.38. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 8.07-8.02 (m, 4H, 2x *H*-Bz), 7.57-7.53 (m, 2H, 2x *H*-Bz), 7.45-7.41 (m, 4H, 2x *H*-Bz), 7.38-7.27 (m, 10H, 2x *H*-Bn), 5.48-5.41 (m, 2H, 2x *H*-1), 5.23-5.21 (m, 1H *H*-3), 5.10-5.07 (m, 1H *H*-3), 4.56 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^4J = 18.3$ Hz, 4H, 2x CH_2 -Bn), 3.78-3.73 (m, 2H, 2x $\text{O-CH}_2\text{a}$), 3.61-3.56 (m, 2H, 2x $\text{O-CH}_2\text{b}$), 2.50-2.15 (m, 8H, 2x *H*-5a, 2x *H*-4, 2x *H*-2a, 2x *H*-2b), 1.84-1.74 (m, 2H, 2x *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 166.6 (2x $\text{C}_q\text{O-Bz}$), 138.4 (2x $\text{C}_q\text{-Bn}$), 133.0 (4x C-Bz), 130.4 (2x $\text{C}_q\text{-Bz}$), 129.8 (2x C-Bz), 128.6 (4x C-Bz), 128.4 (4x C-Bn), 127.8 (6x C-Bn), 95.2 (C-3), 93.3 (C-3), 74.4 (2x C-1), 73.5 (2x $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 68.8 (O-CH_2), 68.7 (O-CH_2), 44.9 (C-4), 44.7 (C-4), 40.3 (C-2), 40.0 (C-2), 33.8 (2x C-5). **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (471 MHz, CDCl_3) = -190.7--190.9 (m, 2x F). **HRMS:** (ESI⁺, m/z) = ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: 351.1367 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 351.1379. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2858, 1713, 1451, 1273, 1110, 1097, 1070, 1026, 738, 711, 698.



Ausbeute: 19 mg (0.085 mmol, 11%) eines farblosen Öls als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 1:1.

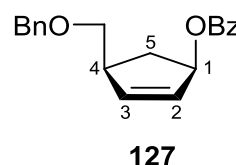
DC: R_f -Wert (PE/EE, 4:1, v/v) = 0.15. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.27 (m, 10H, 2x *H*-Bn), 5.23-5.19 (m, 1H *H*-3), 5.09-5.05 (m, 1H *H*-3), 4.55 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^4J = 16.1$ Hz, 4H, 2x $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.39-4.33 (m, 2H, 2x *H*-1), 3.72-3.68 (m, 2H, 2x $\text{O-CH}_2\text{a}$), 3.58-3.54 (m, 2H, 2x $\text{O-CH}_2\text{b}$), 2.44-2.02 (m, 8H, 2x *H*-5a, 2x *H*-4, 2x *H*-2a, 2x *H*-2b), 1.58-1.49 (m, 2H, 2x *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 138.4 (2x $\text{C}_q\text{-Bn}$), 128.5 (5x C-Bn), 127.8 (5x C-Bn), 96.8 (C-3), 95.1 (C-3), 73.4 (2x C-1), 72.0 (2x $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 69.0 (O-CH_2), 68.9 (O-CH_2), 44.8 (C-4), 44.6 (C-4), 43.1 (C-2), 42.8 (C-2), 37.3 (2x C-5). **$^{19}\text{F-NMR}$:** δ [ppm] (471 MHz, CDCl_3) = -188.7--189.5 (m, 2x F). **HRMS:** (ESI⁺, m/z) = ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FO}_2$: 247.1110 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 247.1219. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930, 2858, 1451, 1273, 1111, 1097, 1058, 1026, 738, 712, 699.



Synthese von (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoat **127**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 5**. Es wurden 534 mg (2.61 mmol, 1 Äquiv.) des (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enols **128** in 4 mL abs. Acetonitril und 4 mL abs. Pyridin gelöst und mit 0.61 mL (5.2 mmol, 2 Äquiv.) Benzoylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde nach 3 Tage beendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (6:1, v/v).

Ausbeute: 602 mg (1.95 mmol, 75%) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten entsprechen den zuvor (S. 158) angegebenen.



7.6.2 Synthese des (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enylbenzoats **127** über Route B

Synthese von (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enol **23**

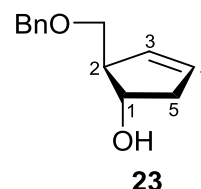
Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 0 °C 5.00 mL (60.7 mmol, 1 Äquiv.) frisch destilliertes Cyclopentadien **21** langsam zu einer Suspension aus 1.46 g (60.7 mmol, 1 Äquiv.) gewaschenem Natriumhydrid und 50 mL abs. THF zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei 0 °C wurde die Lösung zu einer Lösung aus 8.44 mL (66.8 mmol, 1.1 Äquiv.) Benzyloxymethylchlorid in 50 mL abs. DMF bei -40 °C gegeben. Nach 50 Minuten Rühren bei -40 °C wurde die Reaktionslösung in 300 mL eiskaltem Petrolether und Eiswasser (2:1) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase zweimal mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei die Temperatur der organischen Phase durch anhaltende Kühlung während der gesamten Zeit unter 0 °C gehalten wurde.

Das erhaltene Öl wurde in 50 mL abs. THF gelöst und bei -60 °C mit einer frisch hergestellten Suspension aus (60.7 mmol, 1 Äquiv.) (-)-Diisopinocampheylboran in 50 mL abs. THF langsam versetzt. Dieses wurde zuvor durch tropfenweise Zugabe von 60.7 mL (60.7 mmol, 1 Äquiv.) Boran-THF-Lösung zu 21 mL (132 mmol, 2.2 Äquiv.) (+)- α -Pinen bei 0 °C und anschließendem Rühren für 16 Stunden bei ebenfalls 0 °C erhalten. Nach einer Stunde Rühren bei -60 °C wurde die Reaktions-

lösung langsam auf 0 °C erwärmt und für weitere 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden bei 0 °C 19 mL einer 3 M Natriumhydroxidlösung und 19 mL 30%iges Wasserstoffperoxid langsam zugetropft und für 4 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 200 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (3:1, v/v) gereinigt.

Ausbeute: 5.67 g (27.8 mmol, 46%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.44. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.29 (m, 5H, *H*-Bn), 5.75-5.72 (m, 1H, *H*-3), 5.57-5.54 (m, 1H, *H*-4), 4.55 (s, 2H, CH_2 -Bn), 4.34-4.30 (m, 1H, *H*-1), 3.57 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, O- CH_2 a), 3.30 (dd, $^2J = 8.0$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, O- CH_2 b), 2.88-2.86 (m, 1H, *H*-2), 2.73-2.268 (m, 1H, *H*-5a), 2.33-2.28 (m, 1H, *H*-5b), 1.72 (bs, 1H, OH). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 138.4 (C_q -Bn), 130.2 (*C*-3), 129.4 (*C*-4), 128.6 (*C*-Bn), 127.8 (2x *C*-Bn), 127.8 (2x *C*-Bn), 76.5 (*C*-1), 73.4 (CH_2 -Bn), 72.3 (O- CH_2), 55.3 (*C*-2), 41.2 (*C*-5). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 227.1048 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 227.1026. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3386, 3058, 3030, 2854, 1453, 1360, 1090, 1073, 733, 696. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +18.4^\circ$ (*c* = 0.5, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).

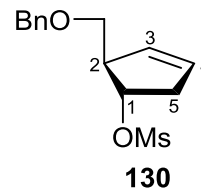


Synthese von (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enylmethansulfonat **130**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 6**. Es wurden 1.80 g (8.85 mmol, 1 Äquiv.) des (1*S*,2*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-3-enols **23** in 24 mL abs. THF gelöst und mit 1.35 mL (9.73 mmol, 1.1 Äquiv.) Triethylamin und 0.95 mL (9.73 mmol, 1.1 Äquiv.) Methansulfonylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde nach 3 Stunden beendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 2.33 g (8.25 mmol, 94%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 2:1, v/v) = 0.39. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.27 (m, 5H, *H*-Bn), 5.79-5.76 (m, 1H, *H*-4), 5.64-5.61 (m, 1H, *H*-3), 5.17 (dt, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, *H*-1), 4.53 (s, 2H, CH_2 -Bn), 3.57 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, O- CH_2 a), 3.32 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, O- CH_2 b), 3.18-3.15 (m, 1H, *H*-2), 2.96 (s, 3H, CH_3 -Ms), 2.94-2.87 (m, 1H, *H*-5a), 2.67-2.60 (m, 1H, *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 138.0 (C_q -Bn), 129.5 (C-4), 129.0 (C-3), 128.5 (2x C-Bn), 127.8 (C-Bn), 127.7 (2x C-Bn), 83.8 (C-1), 73.3 (CH_2 -Bn), 70.1 (O- CH_2), 53.4 (C-2), 40.0 (C-5), 38.2 (CH_3 -Ms). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$: 305.0823 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 305.0805. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063, 3030, 2937, 2860, 1721, 1348, 1166, 1095, 942, 896, 870, 820, 740, 698, 523. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +69.3^\circ$ (*c* = 0.5, CHCl_3).



Synthese von (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(Benzyloxymethyl)-4-hydroxycyclopentylmethansulfonat **129**

a) Oxidation mit NaOH / H_2O_2

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.50 g (8.85 mmol, 1 Äquiv.) des Mesylats **130** in 50 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam 39.2 mL (19.6 mmol, 2 Äquiv.) 9-BBN versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt anschließend mit 6.85 mL einer 3 M Natriumhydroxidlösung und 6.85 mL 30%igem Wasserstoffperoxid bei 0 °C versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 6 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 1.37 g (4.56 mmol, 52%) eines blassgelben Öls.

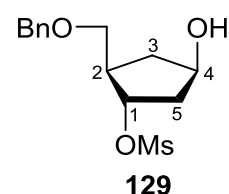
b) Oxidation mit Oxone[®]

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.33 g (8.25 mmol, 1 Äquiv.) des Mesylats **130** in 40 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C langsam 33.0 mL (16.5 mmol, 2 Äquiv.) 9-BBN

versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit einer Lösung aus 7.60 g (24.7 mmol, 3 Äquiv.) Oxone[®], gelöst in 10 mL destilliertem Wasser, langsam bei 0 °C versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 6 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 1.83 g (6.10 mmol, 74%) eines blassgelben Öls, welche jedoch verunreinigt vorlagen.

DC: R_F-Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.11. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.38-7.28 (m, 5H, *H*-Bn), 5.17-5.13 (m, 1H, *H*-1), 4.57 (dd, ²*J* = 11.4 Hz, ⁴*J* = 18.4 Hz, 2H, CH₂-Bn), 4.39-4.34 (m, 1H, *H*-4), 3.69 (dd, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.50 (dd, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, O-CH₂b), 2.93 (s, 3H, CH₃-Ms), 2.53-2.46 (m, 1H, *H*-2), 2.36-2.28 (m, 1H, *H*-3a), 2.27-2.20 (m, 1H, *H*-5a), 2.12-2.04 (m, 1H, *H*-5b), 1.59-1.53 (m, 1H, *H*-3b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 136.0 (C_q-Bn), 128.7 (2x C-Bn), 128.2 (C-Bn), 128.1 (2x C-Bn), 85.0 (C-1), 73.8 (CH₂-Bn), 71.6 (C-4), 71.0 (O-CH₂), 44.7 (C-2), 43.5 (C-5), 38.2 (CH₃-Ms), 37.0 (C-3). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für C₁₄H₁₉O₅S: 323.0929 [M+Na]⁺, gef.: 323.0898. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3407, 3029, 2936, 2862, 1454, 1414, 1347, 1170, 1090, 958, 914, 858, 738, 698. **Drehwert:** [α]₅₈₉²⁵ = +17.4° (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

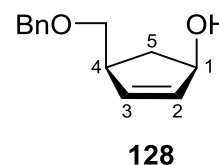


Synthese von (1*R*,4*S*)-4-(Benzyloxymethyl)-cyclopent-2-enol **128**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 437 mg (1.45 mmol, 1 Äquiv.) des Mesylats **129** in 12 mL abs. DMF gelöst und bei 50 °C mit 245 mg (2.18 mmol, 1.5 Äquiv.) Kalium-*t*-butanolat versetzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde zunächst mit 1 M Salzsäure neutralisiert und anschließend 100 mL eines Gemisches aus 1 M Salzsäure und Ethylacetat (1:1) zu der Reaktionslösung gegeben und die organische Phase dreimal mit je 10 mL 1 M Salzsäure und einmal mit 10 mL

destilliertem Wasser gewaschen. Im Anschluss wurde die vereinigte wässrige Phase erneut mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Diese wurde über Natriumsulfat und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (4:1 → 2:1, v/v).

Ausbeute: 136 mg (0.666 mmol, 46%) eines gelben Öls. Die analytischen Daten entsprechen den in Abschnitt 7.6.1 (S. 158) angegebenen.



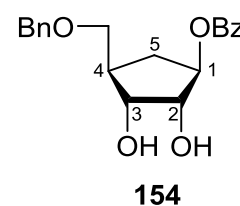
7.6.3 Darstellung des 2-Methyl-,up“-cyclopentanderivates 124

Synthese von (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,3-dihydroxycyclopentylbenzoat 154

Es wurden 250 mg (0.811 mmol, 1 Äquiv.) des Cyclopent-2-enylbenzoats **127** in 9 mL eines Gemisches aus *t*-Butanol und Wasser (2:1) gelöst und bei 0 °C 77.1 mg (0.811 mmol, 1 Äquiv.) Methansulfonamid und 1.14 g (1.4 g pro 1 mmol) AD-Mix-β zugegeben. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat, 1:1, v/v) verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 3 mL gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:1, v/v) säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 216 mg (6.30 mmol, 78%) eines farblosen Öls. Es wurden zwei Diastereomere **154** und **155** in einem Verhältnis von 9:1 isoliert.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.39. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.02-7.99 (m, 2H, *H*-Bz), 7.60-7.55 (m, 1H, *H*-Bz), 7.46-7.42 (m, 2H, *H*-Bz), 7.36-7.27 (m, 5H, *H*-Bn), 5.23-5.18 (m, 1H, *H*-1), 4.55 (d, ²*J* = 1.0 Hz, 2H, CH₂-Bn), 4.17-4.13 (m, 1H *H*-2), 4.10-4.08 (m, 1H *H*-3), 3.63 (dd, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.63 (dd, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, O-CH₂b), 2.56-2.49 (m,



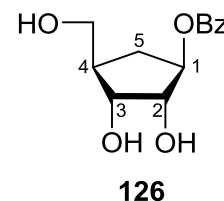
1H, *H*-5a), 2.44-2.36 (m, 1H, *H*-4), 1.63-1.56 (m, 1H, *H*-5b). ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 167.3 (C_qO-Bz), 138.3 (C_q-Bn), 133.4 (C-Bz), 130.0 (C_q-Bz), 129.9 (2x C-Bz), 128.7 (2x C-Bn), 128.6 (2x C-Bz), 128.0 (C-Bn), 127.9 (2x C-Bn), 80.6 (C-1), 77.1 (C-2), 75.5 (C-3), 73.5 (CH₂-Bn), 72.5 (O-CH₂), 42.9 (C-4), 30.5 (C-5). HRMS: (ESI⁺, m/z) = ber. für C₂₀H₂₂O₅: 365.1359 [M+Na]⁺, gef.: 365.1363. IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3411, 3063, 3031, 2929, 2859, 1713, 1451, 1353, 1270, 1096, 1069, 1026, 737, 710, 697. Drehwert: $[\alpha]_{589}^{25} = -10.4^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

Synthese von (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydroxycyclopentylbenzoat **126**

Die Durchführung erfolgte entsprechend der **AAV 4**. Es wurden 215 mg (0.628 mmol, 1 Äquiv.) des benzylierten Diols **154** in 10 mL Methanol gelöst und mit Palladiumhydroxid auf Kohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:2, v/v).

Ausbeute: 150 mg (0.593 mmol, 95%) eines farblosen Öls.

DC: R_F-Wert (PE/EE, 1:6, v/v) = 0.32. ¹H-NMR: δ [ppm] (400 MHz, CD₃OD) = 8.01-7.98 (m, 2H, *H*-Bz), 7.60-7.56 (m, 1H, *H*-Bz), 7.47-7.43 (m, 2H, *H*-Bz), 5.18-5.14 (m, 1H, *H*-1), 4.06 (dd, ³J = 4.7 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, *H*-2), 3.96 (dd, ³J = 5.5 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, *H*-3), 3.68 (dd, ³J = 10.9 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, O-CH₂a), 3.60 (dd, ³J = 10.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, O-CH₂b), 2.51-2.42 (m, 1H, *H*-5a), 2.21-2.11 (m, 1H, *H*-4), 1.51-1.42 (m, 1H, *H*-5b). ¹³C-NMR: δ [ppm] (101 MHz, CD₃OD) = 168.1 (C_qO-Bz), 129.2 (C_q-Bz), 134.3 (C-Bz), 130.6 (2x C-Bz), 129.6 (2x C-Bz), 80.2 (C-1), 77.3 (C-2), 74.3 (C-3), 64.5 (O-CH₂), 45.9 (C-4), 31.2 (C-5). HRMS: (ESI⁺, m/z): ber. für C₁₃H₁₆O₅: 275.0890 [M+Na]⁺, gef.: 275.0899. IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3337, 2933, 2896, 1713, 1452, 1272, 1129, 1093, 1062, 702, 686. Drehwert: $[\alpha]_{589}^{25} = -23.2^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

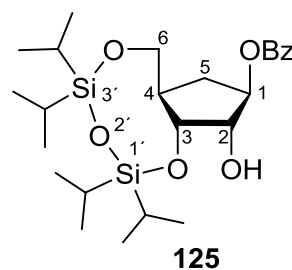


Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-Hydroxy-(3,6-*O*-(1',1',3',3'-tetraisopropyl-disiloxy)-4-methyl)-cyclopentylbenzoat **125**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 130 mg (0.515 mmol, 1 Äquiv.) des Cyclopentylbenzoats **126** dreimal mit abs. Pyridin coevaporiert, in 4 mL abs. Pyridin gelöst und mit 0.21 mL (0.67 mmol, 1.3 Äquiv.) des 1,3-Dichlor-1,1,3,3-tetraisopropylsiloxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend dreimal mit Toluol coevaporiert. Der verbliebene Rückstand wurde in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 10 mL destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:1, v/v). Die bei der Dihydroxylierung entstandenen Diastereomere konnten nach diesem Reaktionsschritt durch eine weitere säulenchromatographische Reinigung mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (6:1, v/v) voneinander getrennt werden.

Ausbeute: 199 mg (0.402 mmol, 78%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:6, v/v) = 0.89. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.02-7.97 (m, 2H, *H*-Bz), 7.58-7.51 (m, 1H, *H*-Bz), 7.45-7.41 (m, 2H, *H*-Bz), 5.21-5.18 (m, 1H, *H*-1), 4.33-4.30 (m, 1H, *H*-3), 4.32 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 5.4 Hz, 1H, *H*-2), 4.10 (dd, ³*J* = 1.9 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, *H*-6a), 3.97 (dd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, *H*-6b), 2.76 (bs, 1H, OH), 2.47-



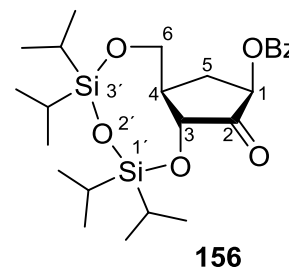
2.34 (m, 1H, *H*-5a), 2.31-2.20 (m, 1H, *H*-4), 1.65-1.45 (m, 1H, *H*-5b), 1.10-1.01 (m, 28H, *H*-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 160.6 (C_qO-Bz), 133.2 (C-Bz), 130.9 (C_q-Bz), 130.0 (2x C-Bz), 128.5 (2x C-Bz), 77.9 (C-1), 76.4 (C-3), 73.7 (C-2), 62.9 (C-6), 44.7 (C-4), 30.3 (C-5), 17.7 (CH₃-TIPDS), 17.6 (2x CH₃-TIPDS), 17.5 (CH₃-TIPDS), 17.4 (CH₃-TIPDS), 17.3 (2x CH₃-TIPDS), 17.2 (CH₃-TIPDS), 13.6 (CH-TIPDS), 13.5 (CH-TIPDS), 13.2 (CH-TIPDS), 12.8 (CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für C₂₅H₄₀O₆Si₂: 495.2553 [M+H]⁺, gef.: 495.2593. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3543, 2944, 2894, 2866, 1722, 1464, 1270, 1033, 922, 833, 688. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -22.8^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

Synthese von (1*R*,3*R*,4*R*)-2-Oxo-(3,6-O-(1',1',3',4'-tetraisopropylidisiloxy)-4-methyl)-cyclopentylbenzoat **156**

Die Reaktion wurde unter Stickstoff als Inertgas durchgeführt. Es wurden 190 mg (0.384 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **125** in 1 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei 0 °C zu einer Lösung aus 244 mg (0.576 mmol, 1.5 Äquiv.) *Dess-Martin*-Periodinan in 2 mL abs. Dichlormethan gegeben. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohgemisch wurde in 10 mL Diethylether aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Zu der organischen Phase wurden 5 mL einer gesättigten Natriumhydrogensulfatlösung sowie 10 mL (1.25 g) einer Natriumthiosulfatlösung gegeben und für 2 Minuten gerührt bis die organische Phase klar war. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 144 mg (0.292 mmol, 76%) eines gelblichen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 6:1, v/v) = 0.52. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 8.07-7.98 (m, 2H, *H*-Bz), 7.59-7.54 (m, 1H, *H*-Bz), 7.45-7.39 (m, 2H, *H*-Bz), 5.12-5.04 (m, 1H, *H*-1), 4.47-4.41 (m, 1H, *H*-2), 4.08 (dd, ²*J* = 11.4 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, *H*-6a), 3.87 (dd, ²*J* = 11.4 Hz, ³*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-6b), 2.48-2.40 (m, 1H, *H*-5a), 2.13-2.01 (m, 1H, *H*-4), 2.00-1.88 (m, 1H, *H*-5b), 1.13-1.02 (m, 28H, *H*-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 208.5 (*C*-2), 165.5 (*C*_qO-Bz), 133.4 (*C*-Bz), 130.0 (2x *C*-Bz), 129.2 (*C*_q-Bz), 128.4 (2x *C*-Bz), 74.6 (*C*-3), 73.0 (*C*-1), 59.8 (O-CH₂), 40.7 (*C*-4), 26.3 (*C*-5), 17.6 (CH₃-TIPDS), 17.5 (3x CH-TIPDS), 17.1 (CH₃-TIPDS), 16.9 (3x CH₃-TIPDS), 13.6 (CH-TIPDS), 13.2 (CH-TIPDS), 13.0 (CH-TIPDS), 12.5 (CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für C₂₅H₄₀O₆Si₂: 493.2436 [M+H]⁺, gef.: 493.2441. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3411, 2925, 2867, 1722, 1603, 1464, 1270, 1085, 1055, 920, 833, 709. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25}$ = -2.6° (*c* = 0.5, CHCl₃).



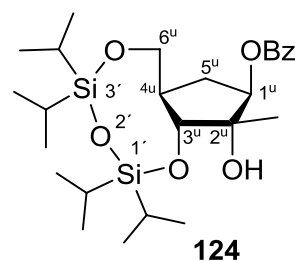
Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-(3,6-*O*-(1',1',3',3'-tetra-*isopropyl*disiloxy)-4-methyl)-cyclopentylbenzoat **124**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0.06 mL (0.6 mmol, 4 Äquiv.) Titan-tetrachlorid bei -78 °C zu 4 mL abs. Diethylether getropft. Anschließend wurden bei derselben Temperatur 0.19 mL (0.57 mmol, 4 Äquiv.) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C erwärmt und 70 mg (0.14 mmol, 1 Äquiv.) des Ketons **156** gelöst in 1 mL abs. Diethylether zugetropft und für 7 Stunden bei einer Temperatur zwischen -30 °C und -10 °C gerührt. Anschließend wurden 6 mL destilliertes Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 5 mL destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (6:1, v/v).

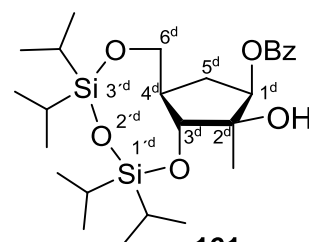
Ausbeute: 48 mg (0.094 mmol, 66%) eines farblosen Öls als Gemisch zweier Diastereomer **124** und **161** in einem Verhältnis 1:4.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:6, v/v) = 0.78. **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃) = 8.09-8.01 (m, 4H, *H*-Bz^{u/d}), 7.60-7.55 (m, 2H, *H*-Bz^{u/d}), 7.46-7.40 (m, 4H, *H*-Bz^{u/d}), 5.11-5.01 (m, 2H, *H*-1^{u/d}), 4.43 (d, ³*J* = 10.8 Hz, 1H, *H*-3^u), 4.11 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, *H*-3^d), 4.10-4.07 (m, 1H, *H*-6a^u), 3.96 (dd, ²*J* = 11.5 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, *H*-6a^d), 3.91-3.86 (m, 1H, *H*-6b^u), 3.74 (dd, ²*J* = 11.6 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, *H*-6b^d), 2.50-2.41 (m, 1H, *H*-5a^u), 2.30-2.23 (m, 1H, *H*-5a^d), 2.11-2.03 (m, 1H, *H*-4^u), 2.02-1.89 (m, 2H, *H*-4^d, *H*-5b^u), 1.63-1.54 (m, 1H, *H*-5b^d), 1.37 (s, 3H, CH₃^u), 1.33 (s, 3H, CH₃^d), 1.10-1.02 (m,



124



161

56H, *H*-TIPDS^u, *H*-TIPDS^d). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 166.3 (2x C_qO-Bz^{u/d}), 133.3 (2x C-Bz^{u/d}), 130.2 (2x C_q-Bz^{u/d}), 129.8 (4x C-Bz^{u/d}), 128.6 (4x C-Bz^{u/d}), 79.7 (C-2^d), 79.2 (C-2^u), 79.0 (C-3^d), 77.9 (C-1^d), 75.3 (C-3^u), 73.4 (C-1^u), 64.2 (C-6^d), 60.0 (C-6^u), 44.7 (C-4^d), 40.6 (C-4^u), 29.2 (C-5^d), 26.9 (C-5^u), 24.9 (CH₃^u), 20.9 (CH₃^d), 17.7 (4x CH₃-TIPDS^{u/d}), 17.6 (2x CH₃-TIPDS^{u/d}), 17.5 (2x CH₃-TIPDS^{u/d}), 17.4 (2x CH₃-TIPDS^{u/d}), 17.3 (2x CH₃-TIPDS^{u/d}), 17.2 (4x

CH₃-TIPDS^{u/d}), 13.8 (CH-TIPDS^{u/d}), 13.7 (CH-TIPDS^{u/d}), 13.6 (CH-TIPDS^{u/d}), 13.3 (CH-TIPDS^{u/d}), 13.2 (CH-TIPDS^{u/d}), 13.1 (CH-TIPDS^{u/d}), 12.8 (CH-TIPDS^{u/d}), 12.5 (CH-TIPDS^{u/d}). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₆H₄₄O₆Si₂: 531.2569 [M+Na]⁺, gef.: 531.2614. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2866, 1724, 1464, 1373, 1271, 1245, 1032, 884, 690. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -13.4^{\circ}$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

7.6.4 Versuche der Darstellung des 2-Methyl-,up“-cyclopentanderivates 124

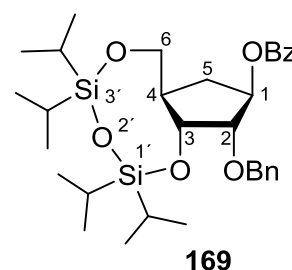
Synthese von (1R,2S,3R,4R)-2-(Benzyloxy)-(3,6-O-(1',1',3',3'-tetra-isopropyl-di-siloxy))-4-methyl)-cyclopentylbenzoat 169

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 64 mg (2.67 mmol, 1.2 Äquiv.) gewaschenes Natriumhydrid in 20 mL abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus 1.10 g (2.22 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **125** und 15 mL abs. THF zugetropft und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.34 mL (2.88 mmol, 1.3 Äquiv.) Benzylbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch für zwei Tage gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (15:1, v/v).

Ausbeute: 520 mg (0.889 mmol, 40%) eines farblosen Öls. Zusätzlich konnten 143 mg (0.245 mmol) des Eduktes **125** reisoliert werden.

DC: R_F-Wert (PE/EE, 9:1, v/v) = 0.70. **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃) = 8.02-7.90 (m, 2H, H-Bz), 7.50-7.47 (m, 1H, H-Bz), 7.39-7.34 (m, 2H, H-Bz), 7.32-7.22 (m, 5H, H-Bn), 5.19-5.17 (m, 1H, H-1), 4.84 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, CH₂a-Bn), 4.73 (d, ²J = 12.3 Hz, 1H, CH₂b-Bn), 4.16 (dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, ²J = 11.9 Hz, ³J =



2.6 Hz, 1H, H-6a), 3.80-3.78 (m, 1H, H-2), 3.72 (dd, ²J = 11.8 Hz, ³J = 1.8 Hz, 1H, H-6b), 2.34-2.28 (m, 2H, H-5a, H-4), 1.67-1.60 (m, 1H, H-5b), 1.06-0.98 (m, 28H, H-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 166.6 (C_qO-Bz), 138.6 (C_q-Bn), 133.1 (C-Bz), 129.6 (2x C-Bz), 128.5 (C_q-Bz), 128.4 (2x C-Bz), 128.3 (2x C-Bn),

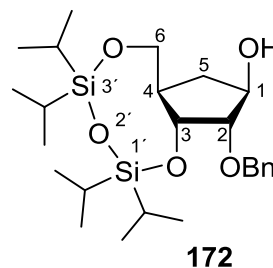
127.7 (2x C-Bn), 127.5 (C-Bn), 83.0 (C-2), 75.6 (C-1), 72.9 (C-3), 72.0 (CH₂-Bn), 59.8 (O-CH₂), 43.0 (C-4), 29.3 (C-5), 17.5 (4x CH-TIPDS), 17.4 (CH₃-TIPDS), 17.3 (3x CH₃-TIPDS), 13.6 (CH-TIPDS), 13.4 (CH-TIPDS), 13.0 (CH-TIPDS), 12.8 (CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₃₂H₄₈O₆Si₂: 607.2887 [M+Na]⁺, gef.: 607.2966. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064, 3032, 2943, 2866, 1720, 1464, 1453, 1267, 1108, 1089, 1069, 1037, 991, 884, 864, 709, 693. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -6.8^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-(Benzyloxy)-(3,6-O-(1',1',3',3'-tetra-isopropyl-di-siloxy))-4-methyl-cyclopentanol 172

Es wurden 50 mg (0.085 mmol, 1 Äquiv.) des Benzoats **169** mit 8 mL einer 1%igen Lösung aus Natriumhydroxid und Methanol bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohgemisches erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (3:1, v/v).

Ausbeute: 24 mg (0.050 mmol, 58%) eines farblosen Öls. Des Weiteren konnten 18 mg (0.034 mmol, 40%) des acetylierten Produktes erhalten werden.

DC: R_f-Wert (PE/EE, 9:1, v/v) = 0.24. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.40-7.28 (m, 5H, *H*-Bn), 4.92 (d, ²*J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂a-Bn), 4.64 (d, ²*J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂b-Bn), 4.23 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, 1H, *H*-3), 4.18-4.13 (m, 1H, *H*-1), 3.97 (dd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 2.9 Hz, 1H, *H*-6a), 3.72 (dd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, 1H, *H*-6b), 3.66 (dd, ³*J* =



4.7 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-2), 2.30-2.15 (m, 2H, *H*-5a, *H*-4), 1.48 (bs, 1H, OH), 1.35-1.25 (m, 1H, *H*-5b), 1.10-0.98 (m, 28H, *H*-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 139.1 (C_q-Bn), 128.5 (2x C-Bn), 127.9 (2x C-Bn), 127.7 (C-Bn), 85.6 (C-2), 74.6 (C-1), 73.2 (C-3), 72.6 (CH₂-Bn), 61.4 (O-CH₂), 44.3 (C-4), 32.4 (C-5), 17.7 (CH₃-TIPDS), 17.6 (3x CH-TIPDS), 17.5 (CH₃-TIPDS), 17.4 (2x CH₃-TIPDS), 13.7 (CH-TIPDS), 13.6 (CH-TIPDS), 13.0 (2x CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₅H₄₄O₅Si₂: 503.2619 [M+Na]⁺, gef.: 503.2662. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2866, 1723, 1464, 1384, 1244, 1122, 1070, 1037, 991, 884, 861, 732. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +2.4^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).

Synthese von (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-(Benzyloxy)-(3,6-*O*-(1',1',3',3'-tetra-*i*sopropyl-di-siloxy)-4-methyl)-cyclopentylbenzoat **168**

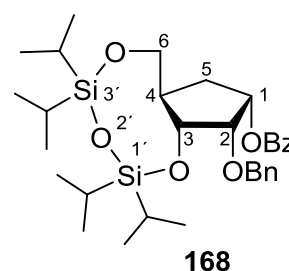
Unter Stickstoffatmosphäre wurden 89 mg (0.34 mmol, 2 Äquiv.) Triphenylphosphin **54** in 8 mL abs. Diethylether gelöst und bei 0 °C mit 0.07 mL (0.3 mmol, 2 Äquiv.) DIAD **53** versetzt. Für 30 Minuten wurde die Lösung bei 0 °C gerührt und anschließend langsam zu einer Lösung aus 82 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **172** und 42 mg (0.34 mmol, 2 Äquiv.) Benzoesäure **59** in 12 mL abs. Diethylether zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Tage gerührt. Da keine vollständige Umsetzung des Eduktes zu beobachten war, wurden weitere 21 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) Benzoesäure **59** zugegeben. Nach weiteren 24 Stunden wurden dann erneut 45 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) Triphenylphosphin **54** in 4 mL abs. Diethylether gelöst und bei 0 °C mit 0.04 mL (0.2 mmol, 1 Äquiv.) DIAD **53** versetzt. Die Reaktionslösung wurde erneut 30 Minuten bei 0 °C gerührt und schließlich zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch trotz unvollständigen Umsatzes filtriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das verbliebene Öl säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (9:1, v/v) gereinigt.

Ausbeute: 17 mg (0.029 mmol, 17%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 9:1, v/v) = 0.85. **¹H-NMR:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl₃) = 8.01-7.96 (m, 2H, *H*-Bz), 7.51-7.46 (m, 1H, *H*-Bz), 7.40-7.33 (m, 2H, *H*-Bz), 7.31-7.02 (m, 5H, *H*-Bn), 5.20-5.09 (m, 1H, *H*-1), 4.85 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂a-Bn), 4.54 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂b-Bn), 4.15-4.13 (m, 1H, *H*-2), 4.04 (dd, ³*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H, *H*-3),

3.90 (dd, ²*J* = 11.6 Hz, ⁴*J* = 3.3 Hz, 1H, *H*-6a), 3.68 (dd, ²*J* = 11.6 Hz, ⁴*J* = 3.4 Hz, 1H, *H*-6b), 2.55-2.46 (m, 1H, *H*-4), 1.99-1.93 (m, 1H, *H*-5a), 1.22-1.15 (m, 1H, *H*-5b), 1.06-0.93 (m, 28H, *H*-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 166.5 (C_qO-Bz), 139.0 (C_q-Bn), 132.9 (2x C-Bz), 129.6 (C-Bz), 129.1 (C_q-Bz), 128.3 (2x C-Bz), 128.0 (2x C-Bn), 127.7 (2x C-Bn), 127.2 (C-Bn), 80.1 (C-2), 73.9 (CH₂-Bn), 73.8 (C-3), 72.1 (C-1), 60.9 (O-CH₂), 43.7 (C-4), 28.8 (C-5), 17.5 (3x CH-TIPDS), 17.4 (CH₃-TIPDS), 17.3 (2x CH₃-TIPDS), 17.2 (CH₃-TIPDS), 17.0 (CH₃-TIPDS), 13.6



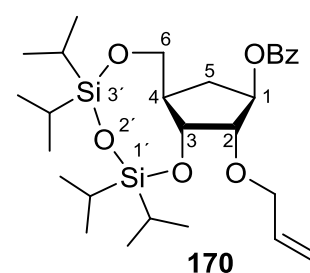
(CH-TIPDS), 13.4 (CH-TIPDS), 13.0 (CH-TIPDS), 12.9 (CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₃₂H₄₈O₆Si₂: 607.2882 [M+Na]⁺, gef.: 607.2887. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2866, 1720, 1464, 1453, 1248, 1111, 1083, 1068, 1028, 884, 864, 709, 693. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +6.2^{\circ}$ (c = 0.5, CHCl₃).

Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-Allyloxy-(3,6-*O*-(1',1',3',3'-tetraisopropylid-siloxy)-4-methyl)-cyclopentylbenzoat **170**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 13 mg (0.525 mmol, 1.3 Äquiv.) gewaschenes Natriumhydrid in 4 mL abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus 200 mg (0.404 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **125** und 3 mL abs. THF zugetropft und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.05 mL (0.5 mmol, 1.3 Äquiv.) Allylbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch für 6 Tage gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (15:1, v/v).

Ausbeute: 61 mg (0.11 mmol, 28%) eines farblosen Öls.

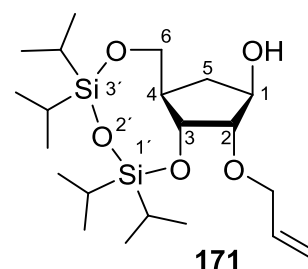
DC: R_F-Wert (PE/EE, 9:1, v/v) = 0.73. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 8.99-7.97 (m, 2H, *H*-Bz), 7.57-7.53 (m, 1H, *H*-Bz), 7.45-7.41 (m, 2H, *H*-Bz), 5.99-5.89 (m, 1H, *CH*-Allyl), 5.35 (dd, ²*J* = 17.1 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, =CH₂a-Allyl), 5.19-5.15 (m, 2H, =CH₂b-Allyl, *H*-1), 4.37-4.24 (m, 2H, CH₂-Allyl), 4.21 (dd, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1H, *H*-3), 3.99 (dd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1H, *H*-6a), 3.81 (d, ³*J* = 4.4 Hz, 1H, *H*-2), 3.78 (dd, ²*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 1.78 Hz, 1H, *H*-6b), 2.40-2.26 (m, 2H, *H*-5a, *H*-4), 1.75-1.72 (m, 1H, *H*-5b), 1.09-0.98 (m, 28H, *H*-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 165.9 (C_qO-Bz), 135.2 (CH-Allyl), 133.2 (C-Bz), 130.3 (C_q-Bz), 129.7 (2x C-Bz), 128.5 (2x C-Bz), 116.8 (=CH₂-Allyl), 83.0 (C-2), 76.0 (C-1), 72.8 (C-3), 71.4 (CH₂-Allyl), 60.2 (O-CH₂), 43.0 (C-4), 28.5 (C-5), 17.6 (3x CH-TIPDS), 17.5 (3x CH-TIPDS), 17.4 (CH₃-TIPDS), 17.3 (CH₃-TIPDS), 13.7 (CH-TIPDS), 13.5 (CH-TIPDS), 13.0



(CH-TIPDS), 12.9 (CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₈H₄₆O₆Si₂: 557.2731 [M+Na]⁺, gef.: 557.2734. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2866, 1721, 1464, 1266, 1177, 1109, 1069, 1036, 884, 864, 709, 690. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -14.6^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

Ausbeute: 13 mg (0.033 mmol, 28%) eines farblosen Öls.

DC: R_F-Wert (PE/EE, 9:1, v/v) = 0.16. **¹H-NMR:** δ [ppm] (500 MHz, CDCl₃) = 5.97-5.87 (m, 1H, CH-Allyl), 5.32 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1H, =CH₂a-Allyl), 5.15 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1H, =CH₂b-Allyl), 4.91-4.88 (m, 1H, H-1), 4.31-4.17 (m, 2H, CH₂-Allyl), 4.09 (dd, ³J = 10.3 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H, H-6a), 3.72 (dd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 1.6 Hz, 1H, H-6b), 3.76 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.29-2.17 (m, 2H, H-5a, H-4), 1.51-1.45 (m, 1H, H-5b), 1.10-0.98 (m, 28H, H-TIPDS). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (126 MHz, CDCl₃) = 135.4 (CH-Allyl), 116.8 (=CH₂-Allyl), 82.8 (C-2), 75.5 (C-1), 72.5 (C-3), 71.3 (CH₂-Allyl), 60.0 (O-CH₂), 42.9 (C-4), 29.5 (C-5), 17.6 (4x CH-TIPDS), 17.5 (2x CH-TIPDS), 17.4 (CH₃-TIPDS), 17.3 (CH₃-TIPDS), 13.7 (CH-TIPDS), 13.5 (CH-TIPDS), 13.0 (CH-TIPDS), 12.8 (CH-TIPDS). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für C₂₁H₄₂O₅Si₂: 415.2332 [M-OH+H]⁺, gef.: 415.2622. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2944, 2867, 1739, 1464, 1372, 1237, 1178, 1122, 1074, 1036, 990, 884, 691. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = -3.0^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂/MeOH 1:1).



7.6.5 Alternative Versuche zur Darstellung des 2-Methyl-, „up“-cyclopentanderivates 124

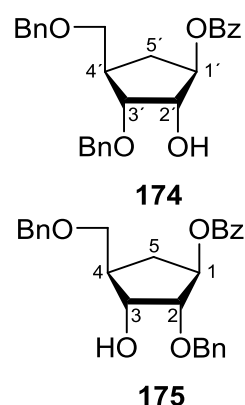
Versuch der Darstellung von (1R,2R,3R,4R)-4-(Benzyloxymethyl)-2-benzyloxy-3-hydroxycyclopentylbenzoat 174

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 390 mg (1.14 mol, 1 Äquiv.) des Diols **154** in 20 mL abs. Methanol gelöst, portionsweise 312 mg (1.25 mol, 1.1 Äquiv.) *n*Dibutylzinnoxid zugegeben und die Reaktion 3 Stunden refluxiert bis das Reaktionsgemisch farblos war. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 20 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 300 mg (0.876 mmol, 1.1 Äquiv.) Benzylbromid und 300 mg (0.876 mmol, 1.5 Äquiv.) TBAI zugegeben und 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Durch Zugabe von destilliertem Wasser wurde die

Reaktion beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (1:1, v/v).

Ausbeute: 137 mg (0.317 mmol, 28%) eines farblosen Öls. Hierbei handelte es sich um ein 1:1-Gemisch des 2-Benzyloxy-3-hydroxycyclopentylderivats **174** und des 3-Benzyloxy-2-hydroxycyclopentylderivats **175**. Des Weiteren konnten 223 mg (0.652 mmol) von **154** zurückgewonnen werden.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.61. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.94-7.89 (m, 2H, $H\text{-Bz}$, $H\text{-Bz}'$), 7.51-7.45 (m, 1H, $H\text{-Bz}$, $H\text{-Bz}'$), 7.37-7.31 (m, 2H, $H\text{-Bz}$, $H\text{-Bz}'$), 7.30-7.20 (m, 20H, $H\text{-Bn}$, $H\text{-Bn}'$), 5.34-5.30 (m, 1H, $H\text{-1}'$), 5.21-5.17 (m, 1H, $H\text{-1}$), 4.74 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{a-Bn}'$), 4.60 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{a-Bn}$), 4.57 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{b-Bn}$), 4.52 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{b-Bn}$), 4.57 (d, $^2J = 3.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}'$), 4.11 (dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, $H\text{-2}$), 4.00 (dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 11.6$ Hz, 1H, $H\text{-3}'$), 3.93 (dd, $^3J = 4.2$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, $H\text{-2}'$), 3.87 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, $H\text{-3}$), 3.52-3.48 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{a}$, $\text{O-CH}_2\text{a}'$), 3.45-3.38 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{b}$, $\text{O-CH}_2\text{b}'$), 2.53-2.34 (m, 3H, $H\text{-5a}$, $H\text{-5}'\text{a}$, $H\text{-4}$), 2.31-2.22 (m, 1H, $H\text{-4}'$), 1.55-1.43 (m, 2H, $H\text{-5b}$, $H\text{-5}'\text{b}$). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 166.2 ($\text{C}_q\text{O-Bz}$), 166.2 ($\text{C}_q\text{O-Bz}'$), 140.2 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 140.0 ($\text{C}_q\text{-Bn}'$), 139.7 ($\text{C}_q\text{-Bn}$), 138.6 ($\text{C}_q\text{-Bn}'$), 133.6 ($\text{C}_q\text{-Bz}$), 133.5 ($\text{C}_q\text{-Bz}$), 133.2 (2x C-Bz), 133.1 (2x $\text{C-Bz}'$), 129.8 (4x C-Bz), 128.6 (2x C-Bz), 128.5 (6x C-Bn), 128.1 (2x C-Bn), 128.0 (4x C-Bn), 127.8 (2x C-Bn), 127.7 (4x C-Bn), 127.6 (2x C-Bn), 83.2 ($\text{C-2}'$), 80.8 (C-3), 79.2 (C-1), 76.8 ($\text{C-1}'$), 75.1 (C-2), 73.5 ($\text{C-3}'$), 73.5 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 73.3 ($\text{CH}_2\text{-Bn}'$), 72.3 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 72.2 ($\text{CH}_2\text{-Bn}'$), 71.7 ($\text{O-CH}_2'$), 71.5 (O-CH_2), 43.5 (C-4), 41.2 ($\text{C-4}'$), 30.9 (C-5), 30.3 ($\text{C-5}'$). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_5$: 455.1834 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 455.1827. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3509, 2927, 2859, 1714, 1452, 1269, 1096, 1069, 1026, 735, 711, 696.

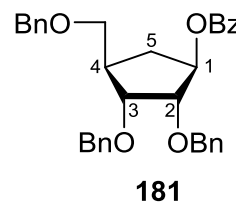


Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Dibenzyloxy-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentylbenzoat **181**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 50 mg (2.1 mol, 2.4 Äquiv.) gewaschenes Natriumhydrid in 8 mL abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus 300 mg (0.876 mmol, 1 Äquiv.) des Diols **154** und 7 mL abs. THF zugetropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.27 mL (2.2 mmol, 2.6 Äquiv.) Benzylbromid und 13 mg (0.035 mmol, 0.04 Äquiv.) TBAI zugegeben und das Reaktionsgemisch für zwei Tage gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (9:1 → 4:1, v/v).

Ausbeute: 271 mg (0.519 mmol, 59%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 6:1, v/v) = 0.29. **¹H-NMR:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl₃) = 7.98-7.94 (m, 2H, *H*-Bz), 7.58-7.54 (m, 1H, *H*-Bz), 7.47-7.38 (m, 2H, *H*-Bz), 7.37-7.24 (m, 15H, *H*-Bn), 5.46-5.40 (m, 1H, *H*-1), 4.75-4.43 (m, 6H, CH₂-Bn), 3.99-3.96 (m, 1H, *H*-2), 3.91-3.88 (m, 1H, *H*-3), 3.53 (d, ²*J* = 4.5 Hz, 2H, O-CH₂), 2.73-2.52 (m, 2H, *H*-5a, *H*-4), 1.69-1.59 (m, 1H, *H*-5b). **¹³C-NMR:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl₃) = 165.9 (C_qO-Bz), 138.6 (C_q-Bn), 138.4 (C_q-Bn), 138.2 (C_q-Bn), 133.6 (C-Bz), 130.6 (C_q-Bz), 129.6 (2x C-Bz), 128.4 (2x C-Bn), 128.3 (2x C-Bz), 128.3 (2x C-Bn), 128.2 (C-Bn), 128.0 (2x C-Bn), 127.8 (2x C-Bz), 127.6 (C-Bn), 127.5 (4x C-Bn), 80.5 (C-2), 79.4 (C-3), 76.5 (C-1), 73.0 (CH₂-Bn), 71.8 (CH₂-Bn), 71.6 (CH₂-Bn), 71.1 (O-CH₂), 41.1 (C-4), 30.3 (C-5). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für C₃₄H₃₄O₅: 5452298 [M+Na]⁺, gef.: 545.2307. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062, 3030, 2860, 1715, 1452, 1359, 1314, 1266, 1095, 1069, 1025, 733, 711, 695. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +13.0^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).



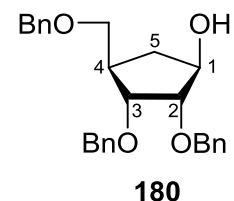
Synthese von (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Dibenzyloxy-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol **180**

Es wurden 175 mg (0.335 mmol, 1 Äquiv.) des Benzoats **181** in 5 mL einer 1%igen Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol bei Raumtemperatur gerührt. Nach

zwei Stunden wurde die Reaktionslösung mit 1 M Salzsäure neutralisiert und Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 81 mg (0.19 mmol, 58%) eines farblosen Öls.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.57. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm] (400 MHz, CDCl_3) = 7.37-7.25 (m, 15H, *H*-Bn), 4.63-4.42 (m, 6H, CH_2 -Bn), 4.23-4.18 (m, 1H, *H*-1), 3.94 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, *H*-3), 3.70 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, *H*-2), 3.47 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, O- CH_2 a), 3.41 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, O- CH_2 b), 2.60 (bs, 1H, OH), 2.43-2.34 (m, 2H, *H*-5a, *H*-4), 1.41-1.32 (m, 1H, *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 138.7 (C_q -Bn), 138.6 (C_q -Bn), 138.5 (C_q -Bn), 128.6 (2x C-Bn), 128.5 (2x C-Bn), 128.4 (2x C-Bn), 128.1 (4x C-Bn), 127.9 (3x C-Bn), 127.8 (C-Bn), 127.7 (C-Bn), 83.7 (C-2), 79.6 (C-3), 74.0 (C-1), 73.5 (CH_2 -Bn), 72.1 (CH_2 -Bn), 71.7 (CH_2 -Bn), 71.5 (O- CH_2), 41.5 (C-4), 32.8 (C-5). **HRMS:** (ESI⁺, m/z): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 441.2036 [M+Na]⁺, gef.: 441.2043. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3351, 3088, 3062, 3030, 2863, 1496, 1453, 1360, 1069, 1026, 733, 695. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +3.2^\circ$ (c = 0.5, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).



Synthese von (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Dibenzoyloxy-4-(benzyloxymethyl)-cyclopentanol 178

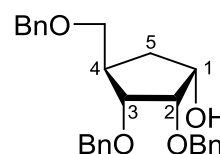
Die Darstellung erfolgte zunächst nach der **AAV 1**, wobei 70 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) des Alkohols **180** mit 88 mg (0.33 mmol, 2 Äquiv.) Triphenylphosphin **54**, 66 μL (0.33 mmol, 2 Äquiv.) DIAD **53** und 41 mg (0.33 mmol, 2 Äquiv.) Benzoesäure **59** in 12 mL abs. Diethylether umgesetzt wurden. Da nach 4 Tagen kaum ein Umsatz zu beobachten war, wurden erneut 44 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) Triphenylphosphin, 33 μL (0.17 mmol, 1 Äquiv.) DIAD und 21 mg (0.17 mmol, 1 Äquiv.) Benzoesäure in 5 mL abs. Diethylether zugegeben. Nach weiteren 7 Tagen wurde die Reaktion, obwohl noch dünnschichtchromatographisch noch Edukt detektiert werden konnte, durch das Entfernen des Lösungsmittels beendet. Es erfolgte eine säulenchromatographische Trennung mit einem Gemisch aus

Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v). Das Benzoat wurde in 5 mL einer 1%igen Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol bei Raumtemperatur für 5 Tage gerührt. Da immer noch dünnschichtchromatographisch Benzoat detektiert werden konnte, wurden 5 mL einer 2 M Lösung aus Natriumhydroxid in Methanol bei Raumtemperatur für weiter 10 Tage gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit 1 M Salzsäure neutralisiert und Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus Petrolether und Ethylacetat (2:1, v/v).

Ausbeute: 8 mg (0.02 mmol, 12%) eines farblosen Öls. Es konnten jedoch 47 mg (0.11 mmol, 67%) des Eduktes reisoliert werden.

DC: R_f -Wert (PE/EE, 1:1, v/v) = 0.59. **$^1\text{H-NMR}$:** δ [ppm]

(400 MHz, CDCl_3) = 7.33-7.17 (m, 15H, *H*-Bn), 4.66-4.52 (m, 4H, CH_2 -Bn), 4.38 (d, $^2J = 3.6$ Hz, 2H, CH_2 -Bn), 4.13-4.09 (m, 1H, *H*-1), 3.80-3.77 (m, 1H, *H*-3), 3.71-3.65 (m, 1H, *H*-2), 3.33 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, O- CH_2 a), 3.21 (dd, $^2J = 9.1$ Hz,



$^3J = 6.2$ Hz, 1H, O- CH_2 b), 2.91 (bs, 1H, *OH*), 2.57-2.51 (m, 1H, *H*-4), 1.96-1.89 (m, 1H, *H*-5a), 1.55-1.46 (m, 1H, *H*-5b). **$^{13}\text{C-NMR}$:** δ [ppm] (101 MHz, CDCl_3) = 138.5 (C_q -Bn), 138.5 (C_q -Bn), 138.4 (C_q -Bn), 128.6 (2x C-Bn), 128.5 (C-Bn), 128.4 (2x C-Bn), 128.0 (2x C-Bn), 127.9 (2x C-Bn), 127.8 (C-Bn), 127.7 (3x C-Bn), 127.6 (2x C-Bn), 81.1 (C-2), 80.5 (C-3), 73.2 (CH_2 -Bn), 72.3 (CH_2 -Bn), 72.2 (CH_2 -Bn), 71.8 (C-1), 71.8 (O- CH_2), 42.2 (C-4), 33.7 (C-5). **HRMS:** (ESI⁺, *m/z*): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 441.2036 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 441.2037. **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063, 2927, 2859, 1715, 1496, 1244, 1088, 1070, 1256, 733, 712, 695. **Drehwert:** $[\alpha]_{589}^{25} = +5.7^\circ$ (*c* = 0.25, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).

8 Literaturverzeichnis

- [1] E. De Clercq, Strategies in the Design of Antiviral Drugs, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 13-25.
- [2] F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), *Science* **1983**, 220, 868-71.
- [3] World Health Organisation (WHO), Global Summary of the AIDS Epidemic, **2011**.
- [4] R. J. Pomerantz, D. L. Horn, Twenty Years of Therapy for HIV-Infections, *Nat. Med.* **2003**, 7, 867-873.
- [5] A. G. Dalgleish, P. C. Beverley, P. Clapham, D. H. Crawford, M. F. Greaves, R. A. Weiss, The CD4 (T4) Antigen is an Essential Component of the Receptor for the AIDS Retrovirus, *Nature* **1985**, 312, 763-767.
- [6] A. Engelman, P. Cherepanov, The Structural Biology of HIV-1: Mechanistic and Therapeutic Insights, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, 10, 279-290.
- [7] E. De Clercq, Antiretroviral Drugs, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2010**, 10, 507-515.
- [8] G. Antonelli, O. Turriziani, Antiviral Therapy: Old and Current, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, 40, 95-102.
- [9] M. Grant, R. Samuel, R. L. Bettiker, B. Suh, Antiretroviral Therapy 2010 Update: Current Practices and Controversies, *Arch. Pharm. Res.* **2011**, 34, 1045-1053.
- [10] World Health Organisation (WHO), Fact Sheet of Hepatitis C, **2012**.
- [11] R. Bartenschlager, V. Lohmann, Replication of Hepatitis C, *J. Gen. Virol.* **2000**, 81, 1631-1648.
- [12] J. J. Feld, J. H. Hoofnagle, Mechanism of Action of Interferon and Ribavirin in Treatment of Hepatitis C, *Nature* **2005**, 436, 967-972
- [13] D. Moradpour, F. Penin, C. M. Rice, Replication of Hepatitis C Virus, *Nature Reviews* **2007**, 5, 453-463.
- [14] J. G. McHutchison, S. C. Gordon, E. R. Schiff, M. L. Shiffman, W. M. Lee, V. K. Rustgi, Z. D. Goodman, M.-H. Ling, S. Cort, J. K. Albrecht, Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C, *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339, 1485-1492.
- [15] W. P. Hofmann, C. Sarrazin, S. Zeuzem, Current Standards in the Treatment of Chronic Hepatitis C, *Dtsch. Arztebl. Int.* **2012**, 19, 352-358.

- [16] V. Soriano, M. G. Peters, S. Zeuzem, New Therapies for Hepatitis C Virus Infection, *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*, 313-320.
- [17] M. J. Sofia, W. Chang, A. Furman, R. T. Mosley, B. S. Ross, Nucleoside, Nucleotide, and Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2481-2531.
- [18] E. De Clercq, The Design of Drugs for HIV and HCV, *Nature Reviews* **2007**, *6*, 1001-1018.
- [19] J. L. Marx, AIDS Drug Shows Promise in Preliminary Clinical Trial, *Science* **1986**, *231*, 1504-1505.
- [20] S. A. Riddler, R. E. Anderson, J. W. Mellors, Antiretroviral Activity of Stavudine (2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidine, d4T), *Antiviral Res.* **1995**, *27*, 189-203.
- [21] J. A. V. Coates, N. Cammack, H. J. Jenkinson, I. M. Mutton, B. A. Pearson, R. Storer, J. M. Cameron, C. R. Penn, The Separated Enantiomers of 2'-Deoxy-3'-Thiacytidine (BCH 189) Both Inhibit Human Immunodeficiency Virus Replication In Vitro, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 202-205.
- [22] R. F. Schinazi, A. MacMillan, D. Cannon, P. Mathis, R. M. Lloyd, A. Peck, J.-P. Sommadossi, M. St. Clair, J. Wilson, P. A. Furman, Selective Inhibition of Human Immunodeficiency Viruses by Racemates and Enantiomers of *cis*-5-Fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2423-2431.
- [23] 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.
- [24] P. L. Boyer, J. G. Julias, Z. Ambrose, M. A. Siddiqui, V. E. Marquez, S. H. Hughes, The Nucleoside Analogs 40C-Methyl Thymidine and 40C-Ethyl Thymidine Block DNA Synthesis by Wild-Type HIV-1 RT and Excision Proficient NRTI Resistant RT Variants, *J. Mol. Biol.* **2007**, *371*, 873-882.
- [25] P. L. Boyer, J. G. Julias, V. E. Marquez, S. H. Hughes, Fixed Conformation Nucleoside Analogs Effectively Inhibit Excision-Proficient HIV-1 Reverse Transcriptases, *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 441-450.
- [26] J. D. Roberts, K. Bebenek, T. A. Kunkel, The Accuracy of Reverse Transcriptase from HIV-1, *Science* **1988**, *242*, 1171-1173.

- [27] P. Ammaranond, S. Sanguansittianan, Mechanism of HIV Antiretroviral Drugs Progress Toward Drug Resistance, *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2012**, *26*, 146-161.
- [28] J. Quer, M. Buti, M. Cubero, J. Guardia, R. Esteban, J. I. Esteban, New Strategies for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection and Implications of Resistance to New Direct-Acting Antiviral Agents, *Infect. Drug Resist.* **2010**, *3*, 133-145.
- [29] K.-C. Young, K. L. Lindsay, K.-J. Lee, W.-C. Liu, J.-W. He, S. L. Milstein, M. M. C. Lai, Identification of a Ribavirin-Resistant NS5B Mutation of Hepatitis C Virus During Ribavirin Monotherapy, *Hepatology* **2003**, *38*, 869-878.
- [30] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard, D. D. Ho, HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time, *Science* **1996**, *271*, 1582-1586.
- [31] L. M. Mansky, Forward Mutation Rate of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in a T Lymphoid Cell Line, *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **1996**, *12*, 307-314.
- [32] E. S. Svarovskaia, S. R. Cheslock, W. H. Zhang, W. S. Hu, V. K. Pathak, Retroviral Mutation Rates and Reverse Transcriptase Fidelity, *Front. Biosci.* **2003**, *8*, D117-D134.
- [33] L. Menendez-Arias, Mechanisms of Resistance to Nucleoside Analogue Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase, *Virus Res.* **2008**, *134*, 124-146.
- [34] R. Krebs, U. Immendorfer, S. H. Thrall, B. M. Wohrl, R. S. Goody, Single Step Kinetics of HIV-1 Reverse Transcriptase Mutants Responsible for Virus Resistance to Nucleoside Inhibitors Zidovudine and 3-TC, *Biochemistry* **1997**, *36*, 10292-10300.
- [35] M. Tisdale, S. D. Kemp, N. R. Parry, B. A. Larder, Rapid *in Vitro* Selection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistant to 3'-Thiacytidine Inhibitors Due to a Mutation in the YMDD Region of Reverse Transcriptase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 5653-5656.
- [36] P. L. Boyer, B. C. Vu, Z. Ambrose, J. G. Julias, S. Warnecke, C. Liao, C. Meier, V. E. Marquez, S. H. Hughes, The Nucleoside Analogue D-carba T Blocks HIV-1 Reverse Transcriptase, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5356-5364.
- [37] D. Arion, N. Kaushik, S. McCormick, G. Borkow, M. A. Parniak, Phenotypic Mechanism of HIV-1 Resistance to 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT): Increased Polymerization Processivity and Enhanced Sensitivity to

- Pyrophosphate of the Mutant Viral Reverse Transcriptase, *Biochemistry* **1998**, 37, 15908-15917.
- [38] P. R. Meyer, S. E. Matsuura, A. G. So, W. A. Scott, Unblocking of Chain-Terminated Primer by HIV-1 Reverse Transcriptase Through a Nucleotide-Dependent Mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, 95, 13471-13476.
- [39] U. M. Parikh, S. Zelina, N. Sluis-Cremer, J. W. Mellors, Molecular Mechanisms of Bidirectional Antagonism Between K65R and Thymidine Analog Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase, *AIDS* **2007**, 21, 1405-1414.
- [40] E. L. Asahchop, M. A. Wainberg, R. D. Sloan, C. L. Tremblay, Antiviral Drug Resistance and the Need for Development of New HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors, *Anitmicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 5000-5008.
- [41] C. Villena, J. G. Prado, M. C. Puertas, M. A. Martinez, B. Clotet, L. Ruiz, N. T. Parkin, L. Menendez-Arias, J. Martinez-Picado, Relative Fitness and Replication Capacity of a Multinucleoside Analogue-Resistant Clinical Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolate with a Deletion of Codon 69 in the Reverse Transcriptase Coding Region, *J. Virol.* **2007**, 81, 4713-4721.
- [42] J. A. Montgomery, Studies on the Biologic Activity of Purine and Pyrimidine Analogs, *Med. Res. Rev.* **1982**, 2, 271-308.
- [43] C. Desgranges, G. Razaka, M. Rabaud, H. Bricaud, J. Balzarini, E. De Clercq, Phosphorolysis of (*E*)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) and other 5-Substituted-2'-deoxyuridines by Purified Human Thymidine Phosphorylase and Intact Blood Platelets, *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 3583-3590.
- [44] M. T. Crimmins, New Developments in the Enantioselective Synthesis of Cyclopentyl Carbocyclic Nucleosides, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9229-9272.
- [45] V. E. Marquez, M. I. Lim, Carbocyclic Nucleosides, *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 1-40.
- [46] R. C. Cookson, P. J. Dudfield, R. F. Newton, P. Ravenscroft, D. I. C. Scopes, J. M. Cameron, (\pm)-Carbocyclic (*E*)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine: a Potent Antitumor Agent, *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, 20, 375-377.
- [47] H. Zhang, R. F. Schinazi, C. K. Chu, Synthesis of Neplanocin F Analogues as Potential Antiviral Agents, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8314-8322.
- [48] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer-Verlag, New York, 1. Auflage, **1984**, S. 51-104.

- [49] V. E. Marquez, M. A. Siddiqui, A. Ezzitouni, P. Russ, J. Wang, R. W. Wagner, M. D. Matteucci, Nucleosides with a Twist. Can Fixed Forms of Sugar Ring Pucker Influence Biological Activity in Nucleosides and Oligonucleotides? *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3739-3747.
- [50] A. Wu, D. Cremer, A. A. Auer, J. Gauss, Extension of the Karplus Relationship for NMR Spin-Spin Coupling Constants to Nonplanar Ring Systems: Pseudorotation of Cyclopentane, *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 657-667.
- [51] V. E. Marquez, Carbocyclic Nucleosides, In *Advances in Antiviral Drug Design*, Elsevier, Amsterdam, **1996**, *2*, S. 89-146.
- [52] J. Balzarini, H. Baumgartner, M. Bodenteich, E. De Clercq, H. Griengl, Synthesis and Biological Properties of (+)- and (-)-(E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxy-1'-a-carbauridine, *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 855-858.
- [53] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani, Studies on Neplanocin A, New Antitumor Antibiotic. I., *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359-365.
- [54] M. Hayashi, S. Yaginuma, Studies on Neplanocin A, New Antitumor Antibiotic. II. Structure Determination, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 675-680.
- [55] G. Y. Song, V. Paul, H. Choo, J. Morrey, R. W. Sidwell, R. F. Schinazi, C. K. Chu, Enantiomeric Synthesis of D- and L-Cyclopentenyl Nucleosides and Their Antiviral Activity Against HIV and West Nile Virus, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3985-3993.
- [56] M. A. Turner, X. Yang, D. Yin, K. Kuczera, R. T. Borchardt, P. L. Howell, Structure and Function of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase, *Cell. Biochem. Biophys.* **2000**, *33*, 101-125.
- [57] S. M. Daluge, M. T. Martin, B. R. Sickles, D. A. Livingston, An Efficient, Scalable Synthesis of the HIV Reverse Transcriptase Inhibitor Ziagen[®] (1592U89), *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2000**, *19*, 297-327.
- [58] R. Vince, M. Hua, J. Brownell, S. Daluge, F. Lee, W. M. Shannon, G. C. Lavelle, J. Qualls, O. S. Weislow, R. Kiser, P. G. Canonico, R. H. Schultz, V. L. Narayaan, J. G. Mayo, R. H. Shoemaker, M. R. Boyd, Potent and Selective Activity of a New Carbocyclic Nucleoside Analog (Carbovir: NSC 614846) Against Human Immunodeficiency Virus In Vitro, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *156*, 1046-1053.
- [59] G. S. Bisacchi, S. T. Chao, C. Baccard, J. P. Daris, S. Innaimo, G. A. Jacobs, O. Kocy, P. Lapointe, A. Martel, Z. Merchant, W. A. Slusarchyk, M. G. Young,

- R. Colonna, R. Zahler, BMS-200475, A Novel Carbocyclic 2'-Deoxyguanosine Analog with Potent and Selective Anti-Hepatitis B Virus Activity in Vitro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 127-132.
- [60] Y. F. Shealy, C. A. O'Doll, Synthesis of the Carbocyclic Analogs of Uracil Nucleosides, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1015-1020.
- [61] Y. F. Shealy, C. A. O'Doll, W. M. Shannon, G. Arnett, Carbocyclic Analogues of 5-Substituted Uracil Nucleosides: Synthesis and Antiviral Activity, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 156-161.
- [62] Y. F. Shealy, C. A. O'Doll, G. Arnett, W. M. Shannon, Synthesis and Antiviral Activity of the Carbocyclic Analogs of 5-Ethyl-2'-deoxyuridine and of 5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 79-84.
- [63] J. Béres, G. Sági, I. Tömösközi, L. Gruber, E. Baitz-Gács, L. Ötvös, E. De Clercq, Stereospecific Synthesis and Antiviral Properties of Different Enantiomerically Pure Carbocyclic 2'-Deoxyribonucleoside Analogues Derived from Common Chiral Pools: (+)-(1*R*,5*S*)- and (-)-(1*S*,5*R*)-2-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1353-1360.
- [64] O. R. Ludek, T. Krämer, J. Balzarini, C. Meier, Divergent Synthesis and Biological Evaluation of Carbocyclic α -, *iso*- and 3'-*epi*-Nucleosides and their Lipophilic Nucleotide Prodrugs, *Synthesis* **2006**, 8, 1313-1324.
- [65] B. Reichardt, Stereoselektive Synthese Carbocyclischer D- und L-Nucleosidanaloga mittels Chemoenzymatischer Methoden, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2010**.
- [66] S. Jessel, Stereoselektive Synthese Carbocyclischer Nucleosidanaloga, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2010**.
- [67] S. Warnecke, C. Meier, Synthesis of Nucleoside Di- and Triphosphates and Dinucleoside Polyphosphates with *cycloSal*-Nucleotides, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3024-3030.
- [68] A. D. Borthwick, K. Biggadike, Synthesis of Chiral Carbocyclic Nucleosides, *Tetrahedron* **1992**, 48, 571-623.
- [69] B. M. Trost, Asymmetric Allylic Alkylation, an Enabling Methodology, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5837.
- [70] B. M. Trost, G.-H. Kuo, T. Benneche, A Transition-Metal-Controlled Synthesis of (\pm)-Aristeromycin and (\pm)-2',3'-*diepi*-Aristeromycin. An Unusual Directive Effect in Hydroxylations, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 622-624.

- [71] H. Baumgartner, C. Marschner, R. Pucher, H. Griengl, General Synthesis of Carbanucleosides via Regiospecific Epoxide Opening by the Aglycone, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 611-614.
- [72] M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Inoue, S. Yamaguchi, N. Murakami, I. Kitagawa, Facile Syntheses of Pseudo- α -D-Arabinofuranose, and two Pseudo-D-Arabinofuranosyl Nucleosides, (+)-Cyclaradine and (+)-1-Pseudo- β -D-Arabinofuranosyluracil from D-Arabinose, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9961-9974.
- [73] O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, Preparation of Esters of Phosphoric Acid by the Reaction of Trivalent Phosphorus Compounds with Diethyl Azodicarboxylate in the Presence of Alcohols, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935-939.
- [74] O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Pyrimidine Nucleosides Using the Mitsunobu Reaction – Part I: Influence of the Alcohol on $N1$ – versus O^2 -Alkylation, *Synlett* **2005**, 20, 3145-3147.
- [75] O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Pyrimidine Nucleosides using the Mitsunobu Reaction - Part II: Influence of the Solvent on $N1$ - versus O^2 -Alkylation, *Synlett* **2006**, 324-326.
- [76] O. R. Ludek, C. Meier, Influence of the $N3$ -Protection on $N1$ - vs. O^2 -Alkylation in the Mitsunobu Reaction, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 941-946.
- [77] H.-R. Lee, J.-A. Kang, A.-Y. Park, W. H. Kim, P. Chun, J. Kim, J.-A. Kim, B. Lee, L. S. Jeong, H. R. Moon, Synthesis of Neplanocin A Analog with 2'-"up"-C-Methyl Substituent as Potential Anti-HCV Agent, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 2043-2050.
- [78] R. L. Whistler, J. N. BeMiller, " α "-D-Galactometasaccharinic acid. Calcium 3-deoxy-D-xylo-hexonate from D-Glucose, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 483-484.
- [79] K. Biggadike, A. D. Borthwick, D. Evans, A. M. Exall, B. E. Kirk, S. M. Roberts, L. Stephenson, P. J. Youds, Use of Diethylsulphur Trifluoride (DAST) in the Preparation of Synthons of Carbocyclic Nucleosides, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 549-554.
- [80] O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Analogues of Thymidine, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, 22, 683-685.

- [81] M. Ferreo, V. Gotor, Biocatalytic Selective Modifications of Conventional Nucleosides, Carbocyclic Nucleosides, and C-Nucleosides, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319-4347.
- [82] K. Laumen, M. P. Schneider, Enzymatic Hydrolysis of Prochiral *cis*-1,4-Diacyl-2-cyclopentendiols: Preparation of (1*S*,4*R*)- and (1*R*,4*S*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenyl derivatives, Versatile Building Blocks for Cyclopentanoid Natural Products, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5875-5878.
- [83] C. R. Johnson, S. J. Bis, Enzymatic Asymmetrization of *meso*-2-Cycloalken-1,4-diols and Their Diacetates in Organic and Aqueous Media, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7287-7290.
- [84] J. Nokami, H. Matsuura, K. Nakasima, S. Shibata, Palladium-Catalyzed Chemoselective Reaction of Allylic Carbonate with Nucleoside Bases and Its Application for the Synthesis of Carbocyclic Nucleosides. (-)- and (+)-Carbovir, *Chem. Lett.* **1994**, 1071-1074.
- [85] C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka, A Facile One-Step Synthesis of *cis*-2-Cyclopentene- and *cis*-2-Cyclohexene-1,4-diols from the Corresponding Cyclodienes, *Synthesis* **1974**, *12*, 876-877.
- [86] J. Nokami, M. Ohkura, Y. Dan-oh, Y. Sakamoto, Facile Synthesis of (+)-Brefeldin A, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2409-2412.
- [87] K. Laumen, M. P. Schneider, A Facile Chemoenzymatic Route to Optically Pure Building Blocks for Cyclopentanoid Natural Products, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1298-1299.
- [88] O. R. Ludek, C. Meier, New Convergent Synthesis of Carbocyclic Nucleoside Analogues, *Synthesis* **2003**, *13*, 2101-2109.
- [89] B. Reichardt, O. R. Ludek, C. Meier, New and Efficient Synthesis of Racemic Cyclopent-3-en-1-yl Nucleoside Analogues and Their Derivatives, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 1011-1028.
- [90] O. Pamies, J.-E. Bäckvall, Combination of Enzymes and Metal Catalysts. A Powerful Approach in Asymmetric Catalysis, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261.
- [91] G. Grogan, Biotransformations, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2010**, *106*, 216-242.

- [92] C. S. Chen, C. J. Charles, Enantioselective Biokatalyse in Organischen Solventien am Beispiel Lipase-Katalysierter Reaktionen, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711-724.
- [93] A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, Application of Lipases in Kinetic Resolution of Racemates, *Chirality* **2005**, *17*, 1-15.
- [94] H. B. Kagan, Kinetic Resolution, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330.
- [95] C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294-7299.
- [96] C. J. Sih, Resolution of Enantiomers *via* Biocatalysis, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63-123.
- [97] D. Parker, NMR Determination of Enantiomeric Purity, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- [98] R. C. Anderson, M. J. Shapiro, 2-Chloro-4(*R*),5(*R*)-dimethyl-2-oxo-1,2,3-dioxaphospholane, a New Chiral Derivatizing Agent, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1304-1305.
- [99] V. Schurig, Chiral Separations Using Gas Chromatography, *Trends Anal. Chem.* **2002**, *21*, 647-661.
- [100] L. F. Tietze, C. Stadler, N. Boehnke, G. Brasche, A. Grube, Synthesis of Enantiomerically Pure Cyclopentene Building Blocks, *Synlett* **2007**, *3*, 485-487.
- [101] D. H. Cook, Temperatur Coefficients of Enzymatic Activity and the Heat Destruction of Pancreatic and Malt Amylases, *J. Biol. Chem.* **1925**, *65*, 135-146.
- [102] T. Luck, U. Hagg, Einflüsse auf die Kinetik der Lipasekatalysierten Fetthydrolysen Fermenterbrühen, *Fat. Sci. Technol.* **1991**, *93*, 141-144.
- [103] F. Secundo, S. Riva, G. Carrea, Effects of Medium and of Reaction Conditions on the Enantioselectivity of Lipases in Organic Solvents and Possible Rationales, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 267-280.
- [104] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**, S. 210-214.
- [105] M. Ahmed, T. Kelly, A. Ghanem, Applications of Enzymatic and Non-Enzymatic Methods to Access Enantiomerically Pure Compounds Using Kinetic Resolution and Racemisation, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6781-6802.

- [106] D. L. Ollis, E. Cheah, M. Cygler, B. Dijkstra, F. Frolow, S. M. Franken, M. Harel, S. J. Remington, I. Silman, J. Schrag, J. L. Sussman, K. H. G. Verschueren, A. Goldman, The α/β -Hydrolase Fold, *Protein Eng.* **1992**, *5*, 197-211.
- [107] K.-E. Jäger, B. W. Dijkstra, M. T. Reetz, Bacterial Biocatalysts: Molecular Biology, Three-Dimensional Structures, and Biotechnological Applications of Lipases, *Annu. Rec. Microbiol.* **1999**, *53*, 315-351.
- [108] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, A Rule to Predict Which Enantiomer of a Secondary Alcohol Reacts Faster in Reactions Catalyzed by Cholesterol Esterase, Lipase from *Pseudomonas Cepacia*, and Lipase from *Candida Rugosa*, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.
- [109] Q. Jing, R. J. Kazlauskas, Determination of Absolute Configuration of Secondary Alcohols Using Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution, *Chirality* **2008**, *20*, 724-735.
- [110] M.-J. Kim, J. Park, Y. K. Choi, Asymmetric Transformations by Coupled Enzyme and Metal Catalysis: Dynamic Kinetic Resolution, In *Multi-Step Enzyme Catalysis: Biotransformations and Chemoenzymatic Synthesis*, 1. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2008**, S.1-19.
- [111] G. Carrea, G. Ottolina, S. Riva, Role of Solvents in the Control of Enzyme Stereoselectivity in Organic Media, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 63-69.
- [112] U. Hanefeld, Reagents for (Ir)reversible Enzymatic Acylations, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2405-2415.
- [113] G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, Q. B. Broxterman, Removal of the Acyl Donor Residue Allows the use of Simple Alkyl Esters as Acyl Donors for the Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1603-1610.
- [114] A. L. Fransson, Y. Xu, K. Leijondahl, J.-E. Bäckvall, Enzymatic Resolution, Desymmetrization, and Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation of 1,3-Cycloalkanediols, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6309-6316.
- [115] M. Mahler, B. Reichardt, P. Hartjen, J. van Lunzen, C. Meier, Stereoselective Synthesis of D- and L-Carbocyclic Nucleosides by Enzymatically Catalyzed Kinetic Resolution, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11046-11062.
- [116] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, **2007**, S. 97f,770.

- [117] O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, Preparation of Esters of Phosphoric Acid by the Reaction of Trivalent Phosphorus Compounds with Diethyl Azodicarboxylate in the Presence of Alcohols, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.
- [118] F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, Racemisation in Asymmetric Synthesis. Dynamic Kinetic Resolution and Related Processes in Enzyme and Metal Catalysis, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331.
- [119] J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, Chemoenzymatic Dynamic Resolution of Alcohols and Amines, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999-1015.
- [120] E. J. Ebbers, G. J. A. Ariaans, J. P. M. Houbiers, A. Bruggink, B. Zwangburg, Controlled Racemization of Optically Active Organic Compounds: Prospects for Asymmetric Transformation, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417-9476.
- [121] A. Parvulescu, J. Janssens, J. Vanderleyden, D. De Vos, Heterogeneous Catalysts for Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Amines and Secondary Alcohols, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 931-941.
- [122] A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, Enzymatic Resolution of Alcohols Coupled with Ruthenium-Catalyzed Racemization of the Substrate Alcohol, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211-1212.
- [123] P. Marce, Y. Diaz, M. I. Matheu, S. Castillón, Synthesis of D- and L-Carbocyclic Nucleosides *via* Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydroacylation as the Key Step, *Org. Lett.* **2008**, 4735-4738.
- [124] M. Frieden, M. Giraud, C. B. Reese, Q. Song, Synthesis of 1-[*cis*-3-(Hydroxymethyl)cyclobutyl]-uracil, -thymine and -cytosin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2827-2832.
- [125] O. R. Ludek, Synthese Carbocyclischer Analoga des Thymidylats für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an Thymidylatkinasen, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2005**.
- [126] C. Fehr, Diastereoseitenselektive Epoxidierungen: Abhängigkeit von der Elektrophile des Reagens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2509-2512.
- [127] M. Colombini, P. Crotti, Regiochemical Control of the Ring Opening of 1,2-Epoxides by Means of Chelating Processes. 9. Synthesis and Ring Opening Reactions of *cis*- and *trans*-Oxides Derived from 3-(Benzyloxy)cyclopentene and Methyl 2-Cyclopenten-1-carboxylate, *Tetrahedron* **1995**, *29*, 8089-8112.

- [128] K. A. Parker, W. Chang, Regioselectivity of Rhodium Nitrene Insertion. Syntheses of Protected Glycols of L-Daunosamine, D-Saccharosamine and L-Ristosamine, *Org.Lett.* **2005**, *7*, 1785-1788.
- [129] J. A. Ramírez, E. G. Gros, L. R. Galagovsky, Effects on Bioactivity Due to C-5 Heteroatom Substituents on Synthetic 28-Homobrassinosteroid Analogs, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6171-6180.
- [130] O. R. Ludek, C. Meier, Synthesis of Carbocyclic Nucleotides as Potential Substrates for Thymidylate Kinase, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 683-686.
- [131] C. Meier, *cycloSal* Phosphates as Chemical Trojan Horses for Intracellular Nucleotide and Glycosylmonophosphate Delivery – Chemistry Meets Biology, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1081-1102.
- [132] V. E. Marquez, S. H. Hughes, S. Sei, R. Agbaria, The History of *N*-Methanocarbathymidine: The Investigation of a Conformational Concept Leads to the Discovery of a Potent and Selective Nucleoside Antiviral Agent, *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 568-275.
- [133] L. Zalah, M. Huleihel, E. Manor, A. Konson, H. Ford, V. E. Marquez, D. G. Johns, R. Agbaria, Metabolic Pathways of *N*-Methanocarbathymidine, a Novel Antiviral Agent, in Native and Herpes Simplex Virus Type 1 Infected Vero Cells, *Antiviral Res.* **2002**, *55*, 63-75.
- [134] V. E. Marquez, T. Ben-Kasus, J. J. Barchi, K. M. Green, M. C. Nicklaus, R. Agbaria, Experimental and Structural Evidence that Herpes 1 Kinase and Cellular DNA Polymerase(s) Discriminate on the Basis of Sugar Pucker, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 543-549.
- [135] M. A. Siddiqui, H. Ford, C. George, V. E. Marquez, Synthesis, Conformational Analysis, and Biological Activity of a Rigid Carbocyclic Analogue of 2'-Deoxyaristeromycin Built on a Bicyclo[3.1.0]hexane Template, *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 235-250.
- [136] H. R. Moon, H. Ford, V. E. Marquez, A Remarkably Simple Chemicoenzymatic Approach to Structurally Complex Bicyclo[3.1.0]hexane Carbocyclic Nucleosides, *Org. Lett.* **2000**, *24*, 3793-3796.
- [137] A. Ezzitouni, V. E. Marquez, Conformationally Locked Carbocyclic Nucleosides Built on a Bicyclo[3.1.0]hexane Template with a Fixed Southern Conformation.

- Synthesis and Antiviral Activity, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1073-1078.
- [138] A. Ezzitouni, P. Russ, V. E. Marquez, (1*S*,2*R*)-[(Benzyloxy)methyl]cyclopent-3-enol. A Versatile Synthone for the Preparation of 4',1'-Methano- and 1',1'-Methanocarbocyclic Nucleosides, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4870-4873.
- [139] V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C. Nicklaus, F. Dai, H. Ford, Synthesis of Conformationally Restricted Carbocyclic Nucleosides: The Role of the (4')-Atom in the Key Hydration Step of Adenosine Deaminase, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2119-2129.
- [140] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 6190-6191.
- [141] 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.
- [142] H. C. Müller, C. Meier, J. Balzarini, J. Reinstein, Novel Nucleotide Analogues as Potential Substrates for TMPK, a Key Enzyme in the Metabolism of AZT, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, 22, 821-823.
- [143] J. G. Moffat, H. G. Khorana, Nucleoside Polyphosphates. X. The Synthesis and Some Reactions of Nucleoside-5'-Phosphoromorpholidates and Related Compounds. Improved Methods for the Preparation of Nucleoside-5'-Polyphosphates, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 649-658.
- [144] H. A. Staab, Reactive *N*-Carboxylic Acid Ester and *N*-Carboxamides of Imidazole and Tetrazole, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 75-82.
- [145] M. Shimazu, K. Shinazuka, H. Sawai, Facile Synthesis of Nucleotides Containing Polyphosphates by Mn(II) and Cd(II) Ion-Catalyzed Pyrophosphate Bond Formation in Aqueous Solution, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 235-238.
- [146] A. M. Michelson, Synthesis of Nucleoside Anhydrides by Anion Exchange, *Biochim. Biophys. Acta* **1964**, 91, 1-13.
- [147] H. Takaku, T. Konishi, T. Hata, 8-Quinolyl Nucleoside 5'-Phosphates as a Useful Intermediate for the Synthesis of Nucleoside 5'-Di and 5'-Triphosphates, *Chem. Lett.* **1977**, 655-658.
- [148] J. Ludwig, F. Eckstein, Rapid and Efficient Synthesis of Nucleoside 5'-(1-Thiotriphosphates), 5'-Triphosphates and 2',3'-Cyclicphosphorothioates Using

- 2-Chloro-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-4-one, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 631-635.
- [149] H. S. Kim, R. G. Ravi, V. E. Marquez, S. Maddileti, A.-K. Wiholborg, D. Erlinge, M. Malmsjö, J. L. Boyer, T. K. Harden, K. A. Jacobsen, Methanocarba Modification of Uracil and Adenine Nucleotides: High Potency of Northern Ring Conformation at P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, and P2Y₁₁ but Not P2Y₆ Receptors, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 208-218.
- [150] C. Pierra, A. Amador, S. Benzaria, E. Cretton-Scott, M. D. Amours, J. Mao, S. Mathieu, A. Moussa, E. G. Bridges, D. N. Standring, J.-P. Sommadossi, R. Storer, G. Gosselin, Synthesis and Pharmacokinetics of Valopicitabine (NM283), and Efficient Prodrug of the Potent Anti-HCV Agent 2'-C-Methylcytidine, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6614-6620.
- [151] J. L. Clark, L. Hollecker, J. C. Mason, L. J. Stuyver, P. M. Tharnish, S. Lostia, T. R. McBrayer, R. F. Schinazi, K. A. Watanabe, M. J. Otto, P. A. Furman, W. J. Stec, S. E. Patterson, K. W. Pankiewicz, Design, Synthesis, Antiviral Activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5504-5508.
- [152] C. Gardelli, B. Attenni, M. Donghi, M. Meppen, B. Pacini, S. Harper, A. Di Marco, F. Fiore, C. Giuliano, V. Pucci, R. Laufer, N. Gennari, I. Marcucci, J. F. Leone, D. B. Olsen, M. MacCoss, M. Rowley, F. Narjes, Phosphoramidate Prodrugs of 2'-C-Methylcytidine for Therapy of Hepatitis C Virus Infection, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5394-5407.
- [153] L. J. Liu, S. W. Kim, W. Lee, J. H. Hong, Selective Ring-Opening Fluorination of Epoxide: An Efficient Synthesis of 2'-C-Fluor-2'-C-methyl Carbocyclic Nucleosides, *Bull, Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2989-2992.
- [154] J.-C. Meillon, L. Griffe, R. Storer, G. Gosselin, Rapid Access to 2'-Branched-Carbocyclic Nucleosides and Their 4'-Epimers from 2-Alkyl-Cyclopentene-1-ones, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 695-699.
- [155] G. Gosselin, L. Griffe, J.-C. Meillon, R. Storer, A Short and Novel Synthesis of Carbocyclic Nucleosides and 4'-*epi*-Carbocyclic Nucleosides from 2-Cyclopenten-1-ones, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 906-914.
- [156] D. C. Pryde, D. S. Middleton, P. T. Stephenson, P. Wainwright, A. Maddaford, X. Zhang, D. Leese, R. Glen, J. Hart, N. Forrest, T. Guyot, Practical Synthetic

- Routes to Carbon-Substituted Nucleosides, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6415-6419.
- [157] K. J. Divahar, C. B. Reese, 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)- and 4-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(β -D-2,3,5-tri-O-acetyl-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-ones. Valuable Intermediates in the Synthesis of Derivatives of 1-(β -D-Arabinofuranosyl)-cytosine (Ara-C), *J. Chem. Soc.* **1982**, *5*, 1171-1176.
- [158] S. Jessel, C. Meier, Synthesis of 2',3'-Modified Carbocyclic L-Nucleoside Analogues, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1702-1713.
- [159] D. H. B. Ripin, W. Cai, S. J. Brenek, A Safe, Scalable Method for the Oxidation of Carbon-Boron Bonds with Oxone[®], *Tetrahedron Lett.* **2000**, 5817-5819.
- [160] K. P. C. Vollhard, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2000**, S.474ff.
- [161] M. F. Jones, P. L. Myers, C. A. Roberson, R. Storer, C. Williamson, Total Synthesis of (-)-Carbovir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2479-2484.
- [162] H. Li, J. C. Yoo; J. H. Hong, Synthesis and Anti-HCV Evaluation of 4'(α)-Ethyl and 2'(β)-Methyl-Carbodine Analogues, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, *28*, 809-820.
- [163] O. H. Ko, J. H. Hong, Synthesis and *in Vitro* Activity Evaluation of 2',3'-C-Dimethyl Carbocyclic Nucleoside Analogues as Potential Anti-HCV Agents, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, *28*, 761-771.
- [164] J. H. Hong, C.-H. Oh, Synthesis and Antiviral Activity of 2'(β)-Hydroxymethylated Carbodine Analogs against Hepatitis C Virus, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2626-2630.
- [165] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wan, D. Xu, X.-L. Zhang, The Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation: A New Ligand Class and a Process Improvement, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- [166] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, Catalytic Asymmetric Dihydroxylation, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [167] W. T. Markiewicz, Tetraisopropylidisiloxane-1,3,-diyl, a Group for Simultaneous Protection of 3',5'-Hydroxy Functions of Nucleosides, *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, *1*, 24-25.













- [169] M. Pfister, H. Schirmeister, M. Mohr, S. Farkas, K.-P. Stengele, T. Reiner, M. Dunkel, S. Gokhale, R. Charubala, W. Pfeleiderer, 126. Nucleosides. The 2-(4-Nitrophenyl)ethylsulfonyl (Npes) Group: A New Type of Protection in Nucleoside Chemistry, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1705-1737.
- [169] H. Choo, Y. Chong, C. K. Chu, Solid Phase Synthesis of Carbocyclic L-2'-Deoxynucleosides, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1471-1473.
- [170] A. Matsuda, H. Itoh, K. Takenuki, T. Sakuma, T. Ueda, Alkyl Addition Reaction of Pyrimidine 2'-Ketonucleosides: Synthesis of 2'-Branched-Chain Sugar Pyrimidine Nucleosides (Nucleosides and Nucleotides. LXXXI), *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 945-953.
- [171] G. P. Cook, M. M. Greenberg, A General Synthesis of C2'-Deuteriated Ribonucleosides, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4704-4706.
- [172] D. B. Dess, J. C. Martin, A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [173] R. E. Ireland, L. Liu, An Improved Procedure for the Preparation of the Dess-Martin Periodinane, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [174] R. E. Harry-O'kuru, J. M. Smith, M. S. Wolfe, A Short, Flexible Route Toward 2'-C-Branched Ribonucleosides, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1754-1759.
- [175] T. Imamoto, N. Takaiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, Reactions of the Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.
- [176] B. Weidmann, D. Seebach, Organometallverbindungen von Titan und Zirconium als Selektive Nucleophile Reagentien für die Organische Synthese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 12-26.
- [177] M. T. Reetz, S. H. Kyung, M. Hüllmann, CH₃Li/TiCl₄: a Non-Basic and Highly Selective Grignard Analogue, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2931-2935.
- [178] J. L. Clark, J. C. Mason, L. Hollecker, L. J. Stuyver, P. M. Tharnish, T. R. McBrayer, M. J. Otto, P. A. Furman, R. F. Schinazi, K. A. Watanabe, Synthesis and Antiviral Activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl Purine Nucleosides as Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA Replication, *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1712-1715.


























- [179] J. L. Clark, J. C. Mason, A. J. Hobbs, L. Hollecker, R. F. Schinazi, Synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-2-C-Methyl-D-Ribofuranoses, *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 431-470.
- [180] A. Bouzide, G. Sauvé, Highly Selective Silver(I) Oxide Mediated Monoprotection of Symmetrical Diols, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945-5948.
- [181] E. J. Corey, P. B. Hopkins, Diisopropylsilyl Ditriflate and Di-*tert*-butylsilyl Ditriflate New Reagents for the Protection of Diols, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871-4874.
- [182] F. Guibe, Y. S. M'Leux, The Allyloxycarbonyl Group for Alcohol Protection: Quantitative Removal or Transformation into Allyl Protection Group via π -Allyl Complexes of Palladium, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3591-3594.
- [183] R. Lakhmiri, P. Lhoste, D. Sinou, Allyl Ethyl Carbonate/Palladium (0), A New System for the One Step Conversion of Alcohols into Allyl Ethers Under Neutral Conditions, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4669-4672.
- [184] G.-J. Boons, G. H. Castle, J. A. Clase, P. Grice, S. V. Ley, C. Pinel, Selective Acylation and Alkylation Reactions of Diols Using Dibutyltin Dimethoxide, *Synlett* **1993**, 913-914.
- [185] D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, Preparation and Synthetic Utility of Some Organotin Derivatives of Nucleoside, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 24-30.
- [186] J. Alais, A. Maranduba, A. Veyrieres, Regioselective Mono-O-Alkylation of Disaccharide Glycosides Through Their Dibutylstannylene Complexes, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2383-2386.
- [187] M. Kawana, The Reactions of Benzylated Pyrrole and Adenine Ribonucleosides with Grignard Reagents, *Chem. Lett.* **1981**, *11*, 1541-1542.
- [188] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, Chemo- and Diastereoselective Addition of Alkyl and Aryl Titanium(IV) Compounds to Aldehydes and Ketones, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1044-1045.












9 Gefahrstoffverzeichnis
























Die folgende Liste umfasst Verbindungen und Lösungsmittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind mit dem dazugehörigen Signalwort, mit dem jeweiligen GHS-Piktogrammen und den H- und P-Sätzen gekennzeichnet. Die Stoffe, für die keine Einstufung vorliegt, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, sich oder andere Personen mit diesen Substanzen zu kontaminieren und diese Stoffe in die Umwelt zu bringen.









Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Aceton		Gefahr	H225, H319, H336, EUH066	P210, P233, P305+P351+P338
Acetonitril		Gefahr	H225, H302+H312+H332, H319	P210, P305+P351+P338, P403+P235
Acetylchlorid		Gefahr	H225, H314, EUH014	P210, P280, P305+P351+P338, P310
Allylbromid		Gefahr	H225, H301, H314, H340, H350, H400	P201, P210, P273, P280, P301+P310, P305+P351+P338
AD-Mix α		Achtung	H315, H319, H335, EUH032	P261, P305+P351+P338
AD-Mix β		Achtung	H315, H319, H335, EUH032	P261, P305+P351+P338
Ammoniumchlorid	-	-	-	-
9-BBN		Gefahr	H225, H260, H319, H335, EUH019	P210, P231+P232, P261, P370+P378, P422
Benzoessäure		Gefahr	H318, H335	P261, P280, P305+P351+P338
Benzophenon		Achtung	H410	P273, P501

Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Benzoylchlorid		Gefahr	H302+H312+ H332, H314, H317	P280, P301+ P330+P331, P302+P352, P305+P351+ P338, P309+ P310
Benzylbromid		Achtung	H319, H335, H315	P305+P351+ P338, P302+ P352
BOMCI		Gefahr	H302, H315, H318, H331, H334, H335, H350, H373, H400	P201, P261, P273, P280, P305+P351+ P338, P311
Boran- Dimethylsulfid		Gefahr	H225, H260, H301+H311, H315, H318, H335, EUH014	P210, P223, P231+P232, P261, P370+ P378, P422
Boran-THF		Gefahr	H225, H260, H302, H315, H318, H335, EUH019	P210, P223, P231+P232, P261, P370+ P378, P422
<i>t</i> Butanol		Gefahr	H225, H332, H319, H335	P210, P261, P305+P351+ P338
Calciumhydrid		Gefahr	H260	P223, P231+ P232, P370+ P378, P422
Celite®		Achtung	H319, H335, H373	P261, P305+ P351+P338
Chloroform		Achtung	H351, H302, H373, H315	P302+P352, P314
Chloroform- <i>d</i> ₁		Achtung	H351, H302, H373, H315	P302+P352, P314
<i>m</i> CPBA		Gefahr	H242, H315, H317, H319, H335	P220, P261, P280, P305+ P351+P338, P410, P412
<i>p</i> Chlorphenol		Achtung	H302+H312+ H332, H441	P273, P302+ P352


















Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
5-Chlor-salicylsäure		Achtung	H319, H302, H335, H315	P261, P301+P312, P302+P352, P280, P305+P351+P338
Cyclohexan	   	Gefahr	H225, H304, H315, H336, H410	P210, P261, P273, P301+P310, P331, P501
<i>Dess-Martin</i> -Periodinan	 	Achtung	H272, H302, H312, H315, H319, H332, H335, EUH044	P220, P261, P280, P305+P351+P338
Dicyclopentadien	  	Gefahr	H225, H302, H315, H319, H331, H335, H411	P261, P273, P305+P351+P338, P311
Dichlormethan		Achtung	H351	P281, P308+P313
Diethylether	 	Gefahr	H224, H302, H336, EUH019, EUH066	P210, P240, P403+P235
DIAD	  	Achtung	H315, H319, H335, H351, H373, H411	P261, P273, P281, P305+P351+P338
Di- <i>n</i> butyl-zinnoxid	 	Achtung	H302, H315, H319, H411	P372, P302+P352, P305+P351+P338
DIPEA	  	Gefahr	H225, H301, H314, H412	P210, P273, P280, P301+P310, P305+P351+P338, P310
DMF	  	Gefahr	H226, H319, H312, H332, H360D	P201, P280, P305+P351+P338, P308+P313
DMAP		Gefahr	H301, H310, H315, H319, H335	P261, P280, P301+P310, P302+P350, P305+P351+P338, P310
Dimethylsulfoxid	-	-	-	-

Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Dimethylsulfoxid-d ₆	-	-	-	-
1,4-Dioxan		Gefahr	H225, H319, H335, H351, EUH019, EUH066	P210, P261, P281, P305+P351+P338
Essigsäure		Gefahr	H226, H314	P280, P305+P351+P338, P310
Essigsäureanhydrid		Gefahr	H226, H302, H314, H332	P280, P305+P351+P338, P310
Ethanol		Gefahr	H225	P210
Ethylacetat		Gefahr	H225, H319, H336, EUH006	P240, P305+P351+P338
nHexan		Gefahr	H225, H304, H315, H336, H316f, H373, H411	P210, P261, P273, P281, P301+P310, P331
Imidazol		Gefahr	H302, H314, H360D	P201, P280, P305+P351+P338, P310
Kalium		Gefahr	H260, H314, EUH014	P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338, P402+P404
Kalium- <i>t</i> butylat		Gefahr	H228, H302, H314, EUH014	P210, P223, P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338, P402+P404
Kaliumcarbonat		Achtung	H302, H315, H319, H335	P261, P305+P351+P338
Kaliumhydroxid		Gefahr	H302, H314,	P280, P305+P351+P338, P310

Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Kieselgel		Gefahr	H350	P201, P202, P281, P308, P313, P405, P501
Lithium-aluminium-hydrid	 	Gefahr	H260, H314	P223, P231+P232, P280, P305+P351+P338, P370+P378, P422
Methanol	  	Gefahr	H225, H301, H311, H331, H370	P210, P233, P240, P280, P302+P352, P304+P340, P403+P253
Methansulfonamid		Achtung	H315, H319, H335	P261, P305+P351+P338
Methansulfonylchlorid	 	Gefahr	H330, H312, H301, H314, H335	P304+P340, P302+P352, P301+P330+P311, P305+P351+P338
pMethoxybenzaldehyd		Achtung	H302, H315, H319, H335	P261, P305+P351+P338
2-Methyl-2-buten	  	Gefahr	H225, H302, H304	P210, P301+P310, P331, P403+P235
Methylithium (1.6 M in Diethylether)	  	Gefahr	H225, H250, H260, H302, H314, H336, EUH019, EUH066	P210, P222, P223, P231+P232, P370+P378, P422
Methylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether)	  	Gefahr	H225, H260, H302, H314, H336, EUH014, EUH019	P210, P223, P231+P232, P261, P370+P378, P422
3-Methylsalicylsäure	 	Gefahr	H302, H315, H318, H335	P261, P280, P305+P351+P338
Natrium	 	Gefahr	H260, H314	P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338
Natriumchlorid	-	-	-	-

Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Natriumhydrid		Gefahr	H260, H314	P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338, P402+P404
Natriumhydrogen-carbonat	-	-	-	-
Natriumhydrogen-sulfit		Achtung	H302, EUH031	P262
Natriumhydroxid		Gefahr	H314, H290	P280, P301+P330+P331, P309+P310, P305+P351+P338
Natriumsulfat	-	-	-	-
Natriumsulfit	-	-	EUH031	-
Oxone®		Gefahr	H272, H314, H317, H334, H335	P220, P261, P280, P305+P351+P338, P310
Palladium/Kohle		Achtung	H315, H319	P305+P351+P338
Palladium-hydroxid/Kohle	-	-	-	-
Pankreatin		Gefahr	H315, H319, H334, H335	P261, P342+P311, P305+P351+P338
Petrolether 50-70		Gefahr	H224, H304, H336, H411, EUH066	P210, P261, P273, P301+P310, P331
Phosphortri-chlorid		Gefahr	H300, H314, H330, H373	P260, P264, P280, P284, P301+P310, P305+P351+P338

Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
Phosphorylchlorid		Gefahr	H302, H314, H330, H372, EUH014, EUH029	P260, P280, P284, P305+P351+P338, P310
(+)- α -Pinen		Achtung	H226, H345, H319, H335	P261, P305+P351+P338
isoPropanol		Gefahr	H225, H319, H336	P210, P261, P305+P351+P338
isoPropenylacetat		Gefahr	H225	P210
Pyridin		Gefahr	H225, H302, H312, H332	P210, P280
konz. Salzsäure		Gefahr	H314, H335, H290	P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338
konz. Schwefelsäure		Gefahr	H290, H314	P280, P301+P330+P331, P305+P351+P338
Silber(I)-oxid		Gefahr	H272, H315, H319, H335	P220, P261, P305+P351+P338
Shvo's Katalysator	-	-	-	-
TBAF (1 M in THF)		Gefahr	H225, H314, H335, EUH019	P210, P261, P280, P305+P351+P338, P310
TBAI		Achtung	H302, H315, H319, H335	P261, P305+P351+P338
TBDMSCl		Gefahr	H228, H314	P210, P280, P305+P351+P338, P310
THF		Gefahr	H225, H319, H335, EUH019	P233, P243, P305+P351+P338
Thymin	-	-	-	-

Substanz	Piktogramm	Signalwort	H-Sätze	P-Sätze
TIPDSCl ₂		Gefahr	H314	P280, P305+ P351+P338, P310
Titantetrachlorid		Gefahr	H314, EUH014	P280, P305+ P351+P338, P310, P301+ P330+P331
Toluol	  	Gefahr	H225, H304, H315, H336, H361d, H373	P210, P261, P281, P301+ P310, P331
Triethylamin	  	Gefahr	H225, H302, H312, H314, H332	P210, P280, P305+P351+ P338, P310
Triethylamin- Trihydrofluorid	 	Gefahr	H300+H310+ H330, H314	P260, P264, P280, P284, P301+P310, P302+P350
Triphenyl- phosphin	 	Achtung	H302, H317, H373	P280
Vinylacetat		Gefahr	H225	P210
Wasserstoff	 	Gefahr	H220	P210
Wasserstoff- peroxid 30%ig	 	Gefahr	H302, H318	P280, P305+ P351+P338, P313

Tab. 9: Temperaturabhängigkeit von Pankreatin in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	Rt			30 °C			40 °C			50 °C			60 °C			
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
2	5	97	5	69	6	97	6	70	9	98	10	109	14	96	15	57
8	17	97	20	80	17	97	20	80	26	96	33	68	25	97	33	31
20	26	96	34	68	31	97	44	101	29	96	39	72	26	95	33	54
24	28	96	38	71	32	96	46	77	31	96	44	76	26	96	34	68
28	31	96	43	75	34	95	49	63	32	94	45	50	26	95	33	54

[a] Reaktionsbedingungen: 100 mg rac-33, 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Aceton.

Tab. 10: Esterasen PLE und PPE in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	PLE			PPE				
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
24	14	18	3	2	11	24	3	2
49	17	15	3	1	18	14	3	1
144	18	14	3	1	33	6	3	1
240	22	14	4	1	44	5	4	1
357	12	15	2	1	22	7	2	1

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Et₃N, 2 mL Aceton, Rt.

Tab. 11: Lipasen MML und AL in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	MML			AL				
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
24	4	72	3	6	33	6	3	1
144	4	70	3	6	43	4	3	1
310	6	66	4	5	43	4	3	1
643	4	67	3	5	38	5	3	1

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Et₃N, 2 mL Aceton, Rt.

Tab. 12: Lipasen RA, RN und HP in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	RA			RN			HP					
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
24	3	51	3	4	15	11	2	1	5	96	5	52
165	3	44	3	3	19	13	3	1	9	96	9	54
331	2	44	3	3	19	13	3	1	9	93	9	30
664	3	41	3	3	19	13	3	1	10	91	10	23

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Et₃N, 2 mL Aceton, Rt.

Tab. 13: Lipasen RA, RN und HP in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	RA			RN			HP					
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
18	3	>99	3	-	3	>99	3	-	7	>99	7	-
22	2	>99	4	-	3	>99	3	-	8	>99	9	-
26	2	>99	4	-	3	>99	3	-	7	97	8	71
73	14	19	3	2	14	19	3	2	10	95	10	43

[a] Reaktionsbedingungen: 10 mg rac-33, 2 Äquiv. Et₃N, 2 mL Aceton, Rt.

Tab. 14: Lipasen PFL ^[a]			Tab. 15: Lipasen CAL ^[a]			Tab. 16: Lipasen PCC ^[a]			Tab. 17: Lipasen PCL ^[a]		
t [h]	PFL		t [h]	CAL		t [h]	PCC		t [h]	PCL	
	c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂		c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂		c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂		c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂
18	12	85 11 14	18	30	69 30 7	141	11	24 3 2	24	8	73 6 7
24	13	86 12 15	20	35	70 38 8	166	23	13 4 1	40	15	71 12 7
33	18	84 18 14	22	38	70 43 9	263	18	14 3 1	60	15	70 12 6
45	22	83 23 14	26	40	73 49 10	336	12	23 3 2	88	19	71 17 7
60	25	83 28 14	36	46	71 60 11				138	26	70 25 7

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Vinylacetat, 2 mL Acetonl, Rt.

Tab. 18: Lipasen PFL, CAL, PCC und PCL in kinetischer Racematspaltung von rac-33 ^[a]								
t [h]	PFL		CAL		PCC		PCL	
	c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34 (S)-33 E ₂
18	25	85 28 16	33	73 36 9	9	39 4 2	21	73 19 8
22	27	85 32 17	31	73 33 9	12	29 4 2	24	72 23 8
26	32	84 39 17	33	75 37 10	11	32 4 2	29	71 29 8
67	41	80 55 16	32	73 34 9	7	40 3 2	36	69 39 8
73	41	80 56 16	31	72 33 8	8	37 3 2	37	70 41 8

[a] Reaktionsbedingungen: 10 mg rac-33, 2 Äquiv. Vinylacetat, 2 mL Acetonl, Rt.

Tab. 19: PPL in Aceton in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	0.5 mg PPL			100 mg PPL			150 mg PPL			150 mg Pankreatin		
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
18	3	59	2	4	12	95	13	44	11	94	12	36
26	4	79	3	9	14	96	15	57	14	95	16	46
49	4	78	3	8	15	95	17	46	16	95	18	47
92	4	94	4	43	13	94	14	37	20	94	23	41

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Aceton, Rt.

Tab. 20: Lösungsmittelabhängigkeit von Pankreatin in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	Aceton			1,4-Dioxan			nHexan			Cyclohexan			Toluol			
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂
1	-	-	-	-	11	97	12	74	24	95	30	52	17	96	20	60
3	9	99	12	224	13	96	14	56	39	94	59	59	40	91	61	40
5	13	97	15	76	16	97	19	79	47	92	80	59	49	89	86	48
9	15	97	17	78	20	96	24	62	-	-	-	-	-	-	-	-
25	16	97	19	79	30	94	41	48	-	-	-	-	-	-	-	-
47	24	96	30	66	36	94	52	54	-	-	-	-	-	-	-	-
67	38	95	57	69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Lösungsmittel, Rt.

Tab. 21: Lösungsmittelabhängigkeit von PPL in kinetischer Racematspaltung von rac-33 [a]

t [h]	1,4-Dioxan			nHexan			Cyclohexan			Toluol				
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂	
3	8	95	8	10	76	8	12	85	11	14	13	91	13	24
5	6	91	6	13	81	12	13	88	13	18	19	93	22	34
9	8	92	8	17	84	17	18	90	20	23	28	94	37	47
25	14	95	16	27	86	31	26	90	31	26	43	92	68	49
47	16	95	18	31	85	38	28	87	33	20	46	91	78	50

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 150 mg PPL, 2 Äquiv. Vinylacetat und Et₃N, 2 mL Lösungsmittel, Rt.

Tab. 22: Acyldonorabhängigkeit von Pankreatin in kinetischer Racematspaltung von rac-33 [a]

t [h]	Vinylacetat und Et ₃ N			Isopropenylacetat und Et ₃ N			Isopropenylacetat und ohne Et ₃ N			pCIPhOAc und Et ₃ N			pCIPhOAc und ohne Et ₃ N					
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂		
18	33	98	48	8	68	6	8	70	6	6	4	75	3	7	3	84	3	12
26	37	97	58	9	71	7	10	67	7	5	5	75	4	7	3	85	3	12
49	40	97	65	9	72	7	9	75	7	8	8	80	7	10	5	86	5	14
92	40	96	64	3	73	2	5	77	4	8	12	76	10	8	8	79	7	9

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 3 mÄquiv. Pankreatin, 2 Äquiv. Acyldonor, 2 mL Aceton, Rt.

Tab. 23: Acyldonorabhängigkeit von PPL in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

t [h]	Vinylacetat und Et ₃ N			Isopropenylacetat und Et ₃ N			Isopropenylacetat und ohne Et ₃ N			pClPhOAc und Et ₃ N						
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-X	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂			
18	47	91	82	54	33	14	7	1	22	29	8	2	9	20	2	2
26	51	89	93	58	26	17	6	2	24	28	9	2	9	21	2	2
49	53	86	>99	129	29	19	8	2	22	32	9	2	14	30	5	2
92	-	-	-	-	26	23	8	2	21	37	10	2	23	56	17	4

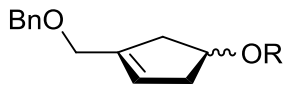
[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Vinylacetat, 2 mL Toluol, Rt.

Tab. 24: Verschiedene Äquivalente pClPhOAc 51 mit PPL in kinetischer Racematspaltung von rac-33^[a]

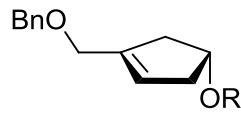
t [h]	1 Äquivalent pClPhOAc			3 Äquivalent pClPhOAc			5 Äquivalent pClPhOAc					
	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	c ₂ %	%ee (R)-34	%ee (S)-33	E ₂		
18	6	59	4	4	7	41	3	3	16	26	5	2
26	21	23	7	2	21	26	7	2	13	40	6	2
49	16	31	6	2	25	33	11	2	23	33	10	2
92	21	34	9	2	21	34	9	2	21	44	12	3
163	21	35	9	2	22	35	10	2	23	36	11	2

[a] Reaktionsbedingungen: 50 mg rac-33, 2 Äquiv. Et₃N, 2 mL Toluol, Rt.

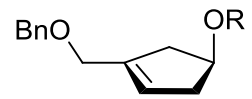
Verbindungsübersicht



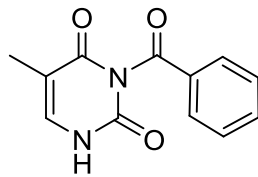
R = H *rac*-33
R = Ac *rac*-34



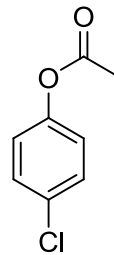
R = H (*R*)-33
R = Ac (*R*)-34



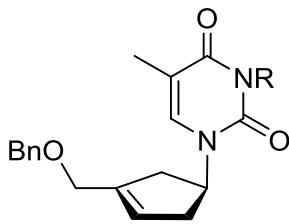
R = H (*S*)-33
R = TBDMS (*S*)-89
R = Bz (*S*)-132



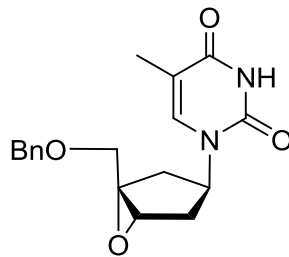
78



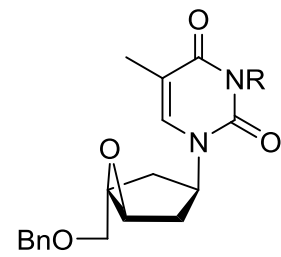
51



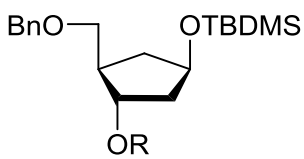
R = H D-80
R = Bz D-75



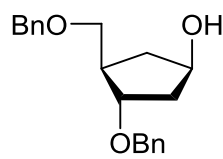
R = H D-82
R = Bz D-84



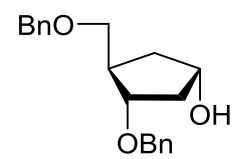
R = H D-83
R = Bz D-85



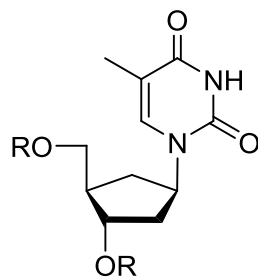
R = H 90
R = Bn 88



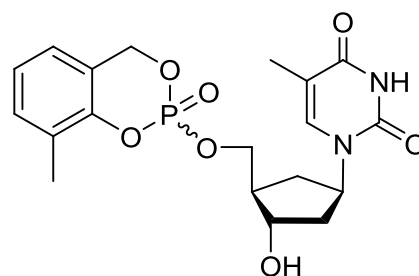
24



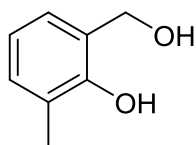
25



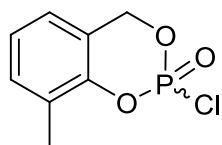
R = H D-8
R = Bn D-92



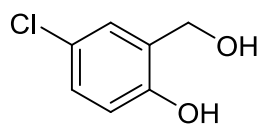
D-35



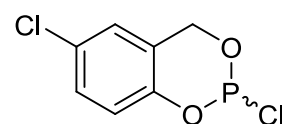
94



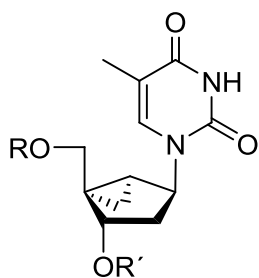
95



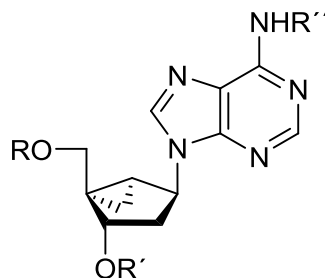
109



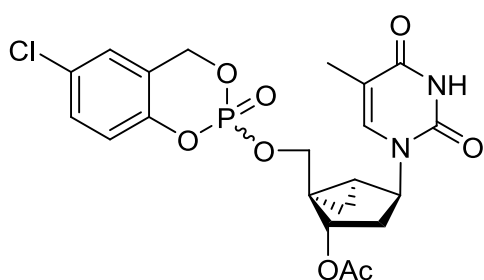
105



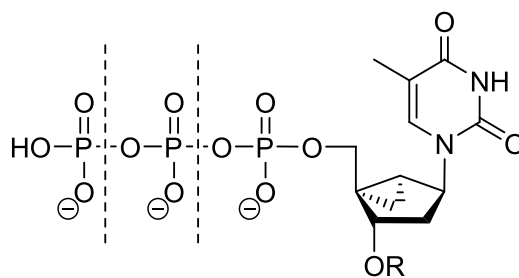
R = TBDMS R' = H **107**
 R = TBDMS R' = Ac **108**
 R = OH R' = Ac **103**



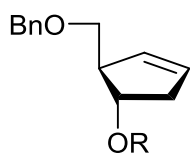
R = TBDMS R' = Ac R'' = Ac **113**
 R = TBDMS R' = Ac R'' = H **114**
 R = OH R' = Ac R'' = Ac **115**
 R = OH R' = Ac R'' = H **104**



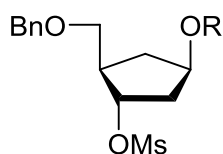
38



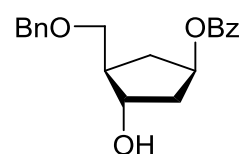
R = H R = H R = Ac
42 **41** **40**



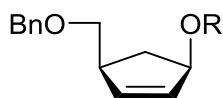
R = H **32**
 R = Ms **130**



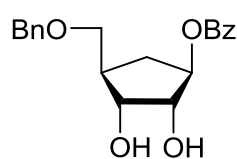
R = H **129**
 R = Bz **131**



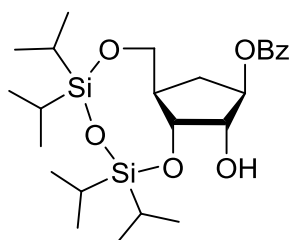
133



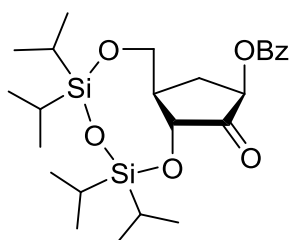
R = H **128**
 R = Bz **127**



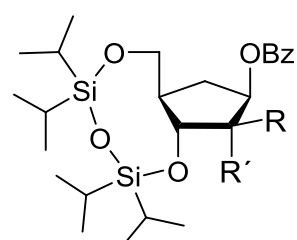
154



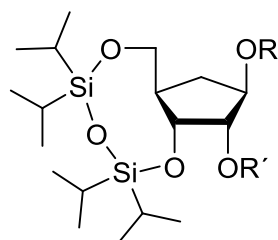
125



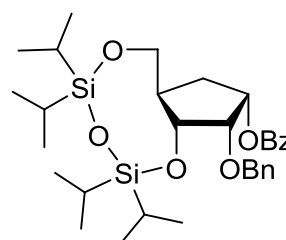
156



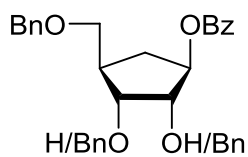
R = CH₃ R' = OH 124/161
R = OH R' = CH₃



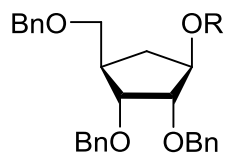
R = Bz R' = Bn 169
R = H R' = Bn 172
R = Bz R' = Allyl 170
R = H R' = Allyl 171



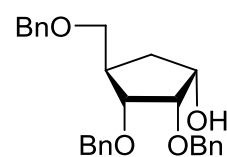
168



174/175



R = H 180
R = Bz 181



178

Lebenslauf

Dipl.-Chem. Miriam Mahler

geboren am 28.08.1983 in Hamburg, Deutschland

Schulbildung

08/ 1990 - 07/ 1994 Grundschule Moorflagen, Hamburg-Niendorf

08/ 1994 - 06/ 2003 Gymnasium Ohmoor, Hamburg-Niendorf

Akademische Ausbildung

10/ 2003 - 12/ 2005 Grundstudium der Chemie an der Universität Hamburg

01/ 2006 - 09/ 2009 Hauptstudium der Chemie an der Universität Hamburg

01/ 2009 - 09/ 2009 Diplomarbeit an der Universität Hamburg im Institut der Organischen Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier mit dem Titel: „*Stereoselektive Synthese carbocyclischer Nucleotid-Analoga*“

10/ 2009 - 03/ 1012 Promotion an der Universität Hamburg im Institut der Organischen Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. Chris Meier.

Anstellung

10/ 2009 - 03/ 1012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hamburg im Department Chemie. Assistentin im organischen chemischen Grundpraktikum, im Fortgeschrittenen Praktikum in Organischer Chemie und im Integrierten Synthesepaktikum der Anorganischen und Organischen Chemie sowie Betreuung von Bachelorarbeiten und eines Aufenthaltes einer Auslandsstudentin.

Auszeichnung

08/ 2012 Travel Award der IS3NA für die Teilnahme an dem *20th International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* in Montreal, Canada.

Auslandsaufenthalt

02/ 2007 - 05/ 2007 Universität Sheffield, England (Erasmus Programm)
Anorganisches Synthesepraktikum in der Arbeitsgruppe von Dr. Lee Brammer mit dem Thema: „*Synthesis and Characterisation of Halopyridinium Halometallates and Novel Synthesis of Highly Fluorinated Silver(I)-Carboxylate Network Structures Containing Alcohols*“

Veröffentlichungen

- Artikel:
- M. Mahler, B. Reichardt, P. Hartjen, J. van Lunzen, C. Meier, Stereoselective Synthesis of D- and L-Carbocyclic Nucleosides by Enzymatically Catalyzed Kinetic Resolution, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11046-11062.
 - S. Libri, M. Mahler, G. M. Espallargas, D. C. N. G. Singh, J. Soleimannejad, H. Adams, M. D. Burgard, N. P. Rath, M. Brunelli, L. Brammer, Ligand Substitution within Nonporous Crystals of a Coordination Polymer: Elimination from and Insertion into Ag-O Bonds by Alcohol Molecules in a Solid-Vapor Reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1693-1697.
- Poster und Abstracts:
- M. Mahler, B. Reichardt, P. Hartjen, J. van Lunzen, C. Meier, Enzyme-Catalyzed Kinetic Resolution as a Key Step Towards Carbocyclic Nucleosides e.g. *carba-dT*, *20th International Round-table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **05. - 09. August 2012**, Montreal, Canada.
 - M. Mahler, B. Reichardt, J. Balzarini, C. Meier, A Chemoenzymatic Synthesis of Carbocyclic Nucleosides and Nucleotides, *Antiviral Res.* **2010**, *86*, A61.
 - M. Mahler, B. Reichardt, J. Balzarini, C. Meier, A Chemoenzymatic Synthesis of Carbocyclic Nucleosides and Nucleotides, *23rd International Conference on Antiviral Research*, **25. - 28. April 2010**, San Francisco, USA.
 - C. Meier, B. Reichardt, S. Warnecke, M. Mahler, S. Hughes, P. Boyer, *D-carba-dT* as a Promising New Antiviral Compounds?, *Antiviral Res.* **2010**, *86*, A62.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit „Synthese antiviral aktiver carbocyclischer Nucleosid- und Nucleotidanaloga“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Dipl.-Chem. Miriam Mahler

Hamburg, den 18. April 2013