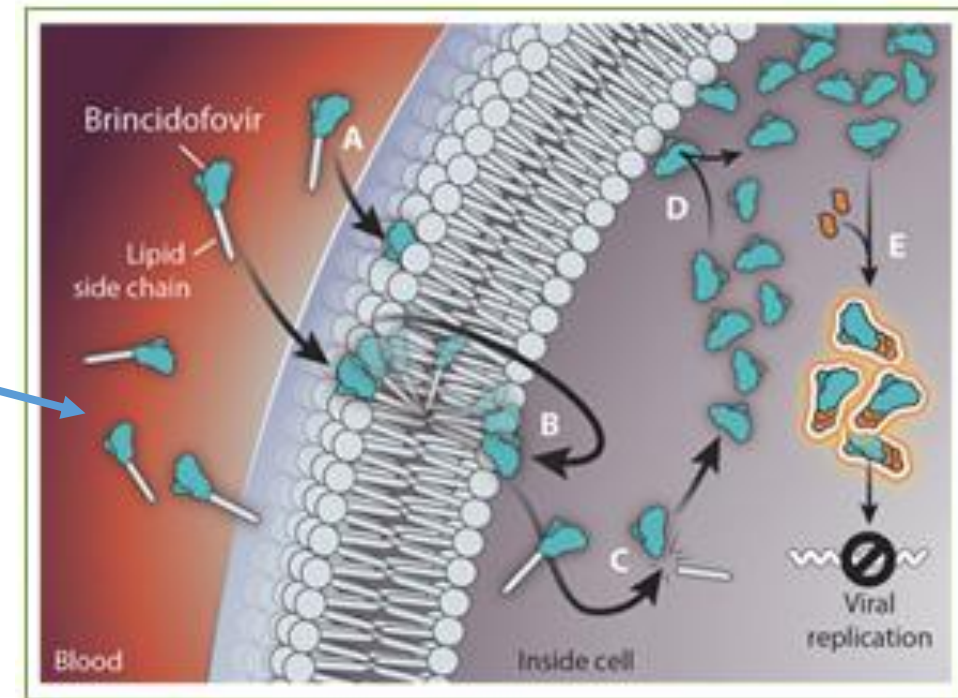
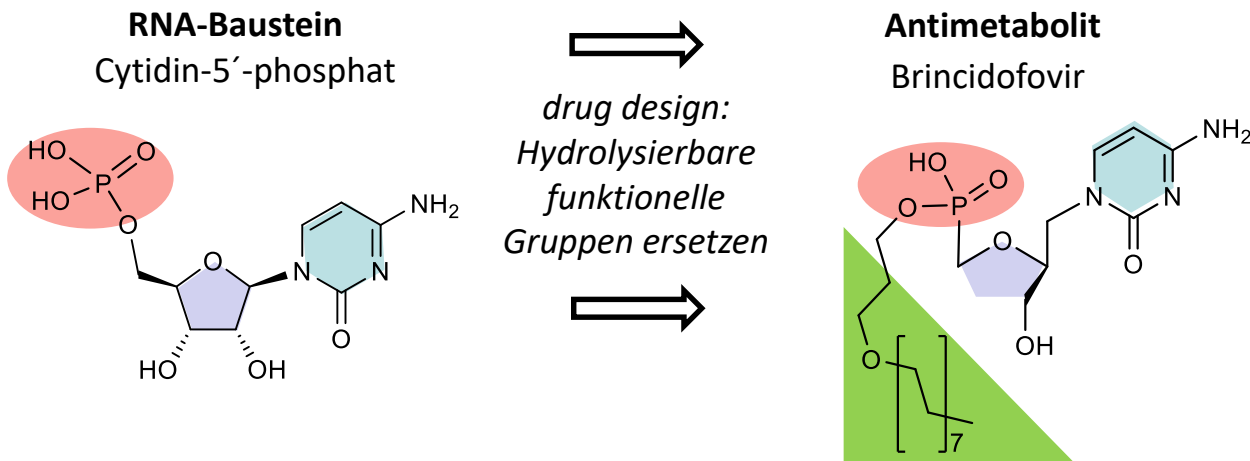
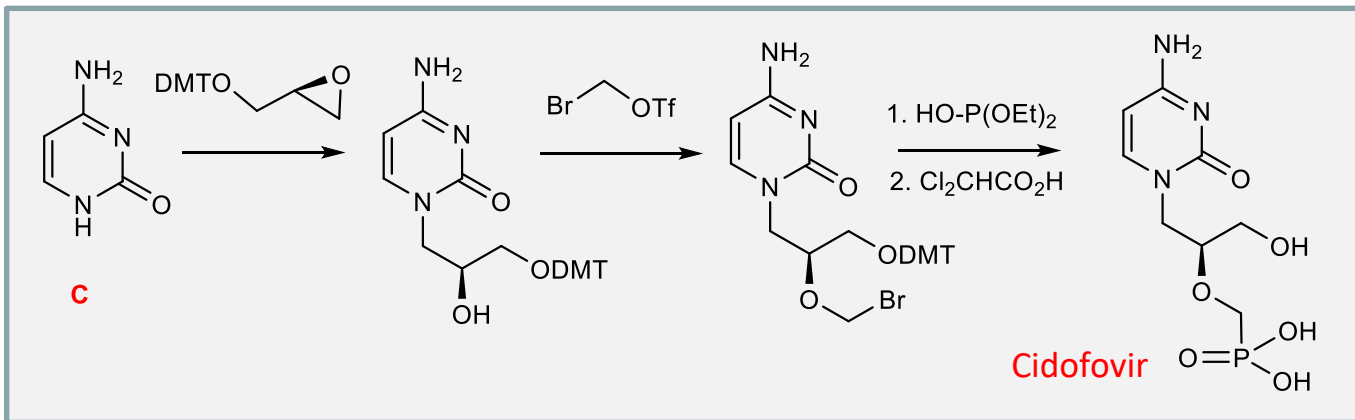


Nukleoside, Nukleotide und davon abgeleitete Antimetabolite



Antivirale Medikamente funktionieren durch **molekulares Mimikry**: Die Molekülstruktur wird von einem der Virus-Enzyme mit dem eigentlichen Substrat verwechselt. Man bezeichnet das Molekül als Inhibitor bzw. Antimetabolit, wenn es nicht metabolisiert wird und im Enzym stecken bleibt, analog zu einem abgebrochener Schlüssel im Schloß. Je mehr Enzyme ausfallen, umso schneller bricht die Replikation des Virus zusammen.

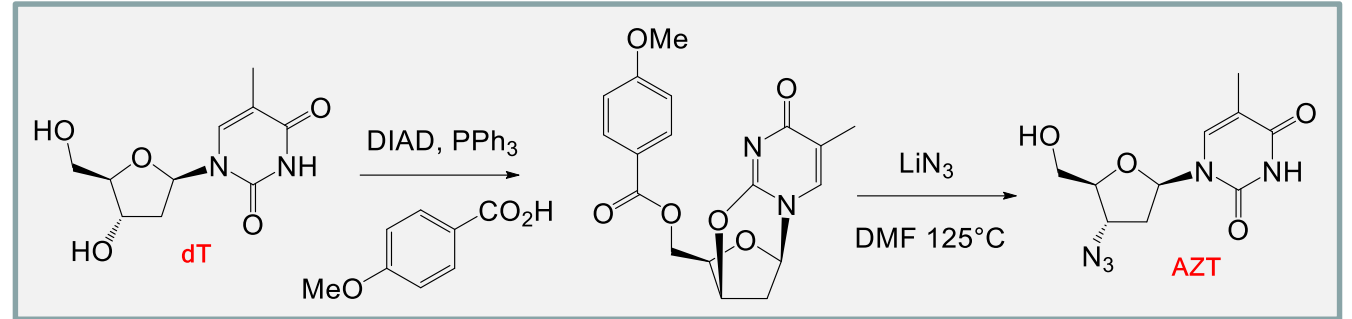
Brincidofovir (A) war das erste zugelassene Ebola-Medikament 2014. Der **hydrophobe langkettige Ether** erleichtert die Diffusion ins Innere des Virus (B), wo durch Hydrolyse des Phosphonats (C) der Wirkstoff **Cidofovir** (D) freigesetzt und zum Triphosphat (E) metabolisiert wird, welches dann die Virus-Vermehrung hemmt.



Nachbargruppeneffekte zyklischer Furanosen

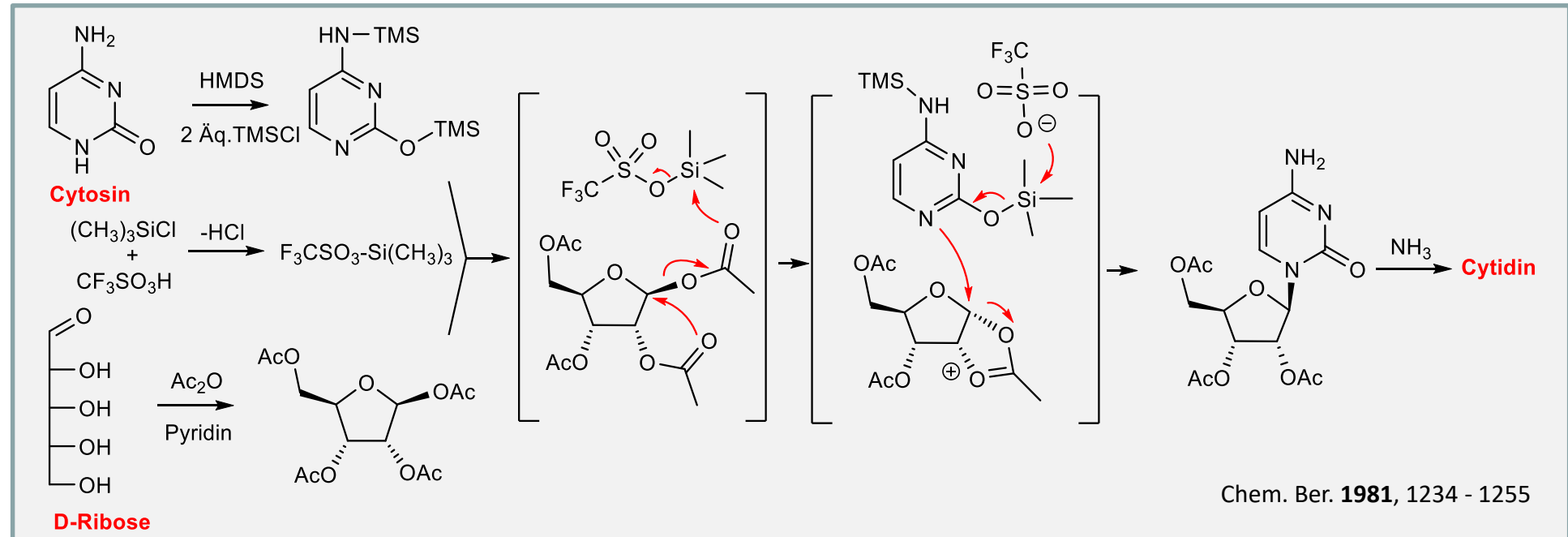
Übung: Diese „chiral-pool“-Synthese nutzt zwei S_N2 -Substitution, um unter Retention vom **dT** = 1-(2'-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)thymin zum antiviralen **AZT** = Azidothymidin zu gelangen.

Im ersten Schritt wird ein doppelter Überschuss an Mitsunobu-Reagenzien (DIAD = Diisopropylcarbodiimid) eingesetzt.



Bei der **Vorbrücken-Synthese** von β -D-Ribonukleosiden kommt es zur diastereoselektiven Bildung des gewünschten Diastereomers

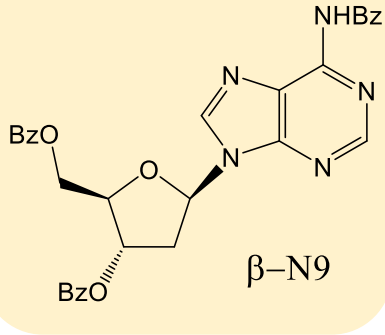
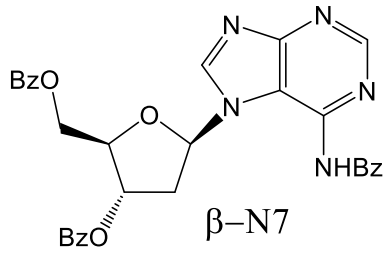
D-Ribose liegt in wässriger Lösung als Gemisch pyranoider und furanoider Ringe vor. Aus Pyridin mit Ac_2O wird die β -Furanose als Hauptprodukt isoliert. Das TMS-geschützte (somit aktivierte) Cytosin ist gut löslich. Der in situ generierte Katalysator TMSOTf hat eine doppelte Aufgabe. Er aktiviert als Lewis-Säure das anomere Acetal (vgl. Königs-Knorr Glycosylierung) während das Trifluormethansulfonat die TMS-Gruppe vom C übernimmt.



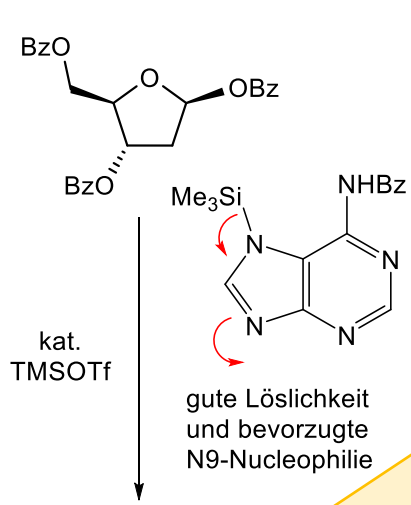
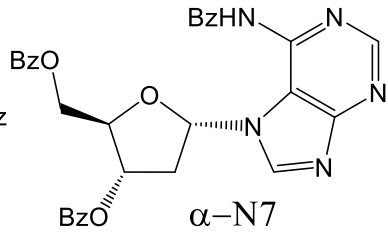
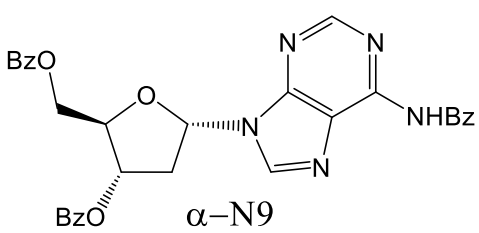
Diese Synthese ist stereokonvergent!

Bei der stereoselektiven
Synthese von RNA
 (2-Deoxyribose) hilft kein
 Nachbargruppeneffekt!

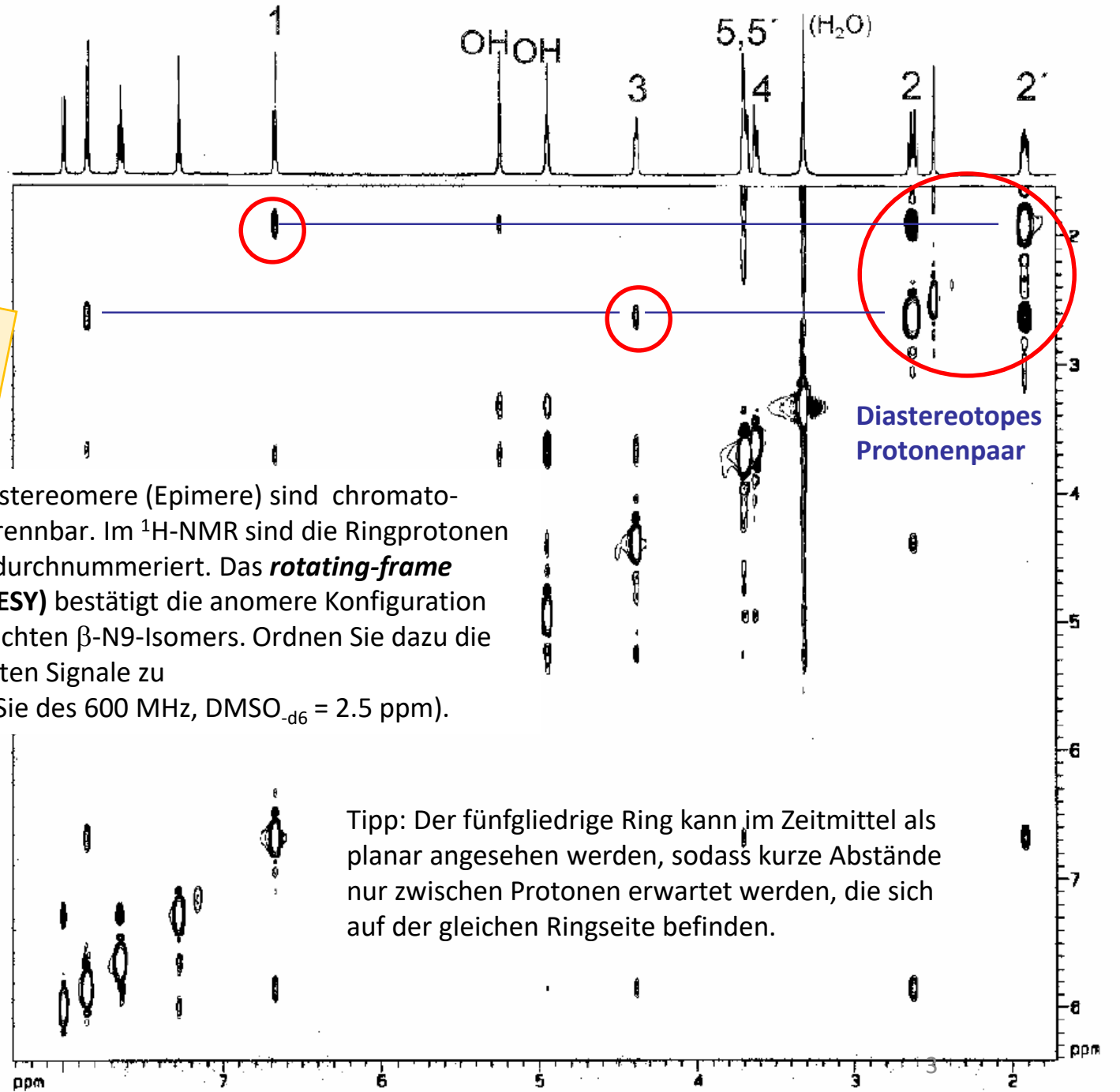
Vier epimere
 Deoxyribonucleoside



Selektivität: β -N9 > β -N7 >> α -N9 > α -N7



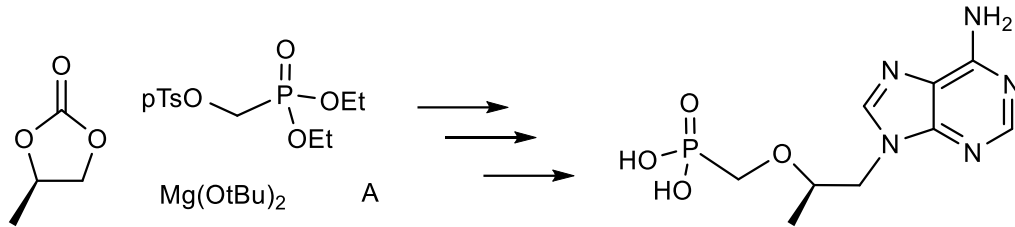
Die vier Diastereomere (Epimere) sind chromatographisch trennbar. Im ¹H-NMR sind die Ringprotonen mit 1 bis 5 durchnummeriert. Das **rotating-frame NOESY (ROESY)** bestätigt die anomere Konfiguration des gewünschten β -N9-Isomers. Ordnen Sie dazu die rot umkreisten Signale zu (Bestätigen Sie des 600 MHz, DMSO-d₆ = 2.5 ppm).



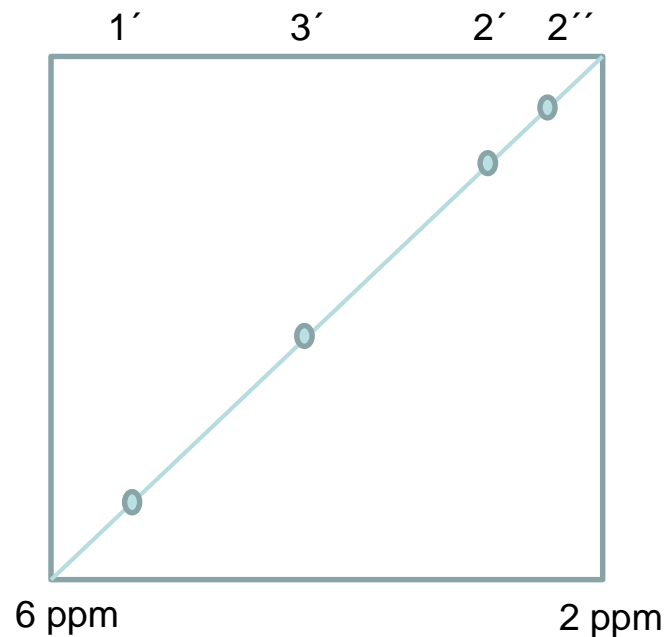
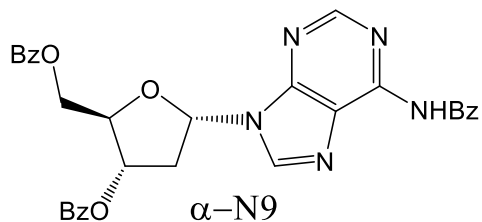
Tipp: Der fünfgliedrige Ring kann im Zeitmittel als planar angesehen werden, sodass kurze Abstände nur zwischen Protonen erwartet werden, die sich auf der gleichen Ringseite befinden.

Übungen

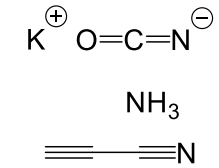
Nucleosidanaloga. Charakterisieren Sie die Begriffe „Molekulares Mimikry“ und „Antimetabolit“. In welcher Reihenfolge werden die vier Edukte (wofür steht A?) Zielmolekül umgesetzt?



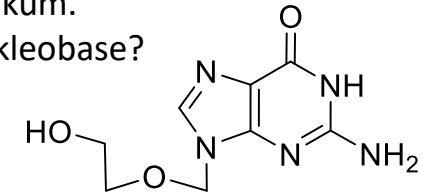
Strukturaufklärung. Vervollständigen Sie die erwarteten Kreuzsignale in dem schematischen Ausschnitt eines *rotating-frame* NOESY Spektrum (**ROESY**) der Verbindung α -N9.



Heterozyklen: Aus den drei Edukten bildet sich spontan **Cytosin** (C). Schlagen Sie plausible Zwischenstufen vor.

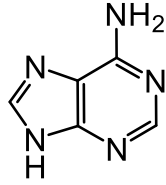


Übung: Aciclovir (rechts) ist ein weiteres offenkettiges Nucleosidmimetikum. Ether oder Acetal? Welche Nucleobase?

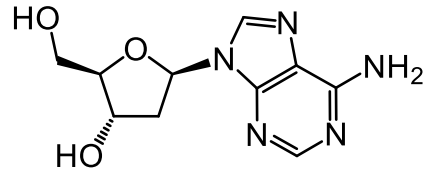


Übung: Bestimmen Sie die Stereochemie am P-Atom in Remdesivir (Struktur im Netz). Wie erhält man ein enantiomerenreines Molekül, wenn es (noch) keine Methode für die asymm. Synthese chiraler Phosphate gibt?

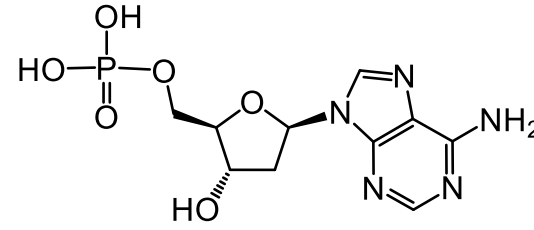
Bausteine der DNA und RNA



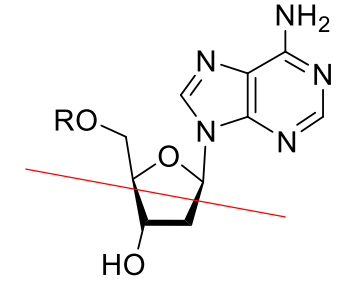
Adenin



2'-Deoxy-Adenosin



2'-Deoxy-Adenosin-5'-phosphat

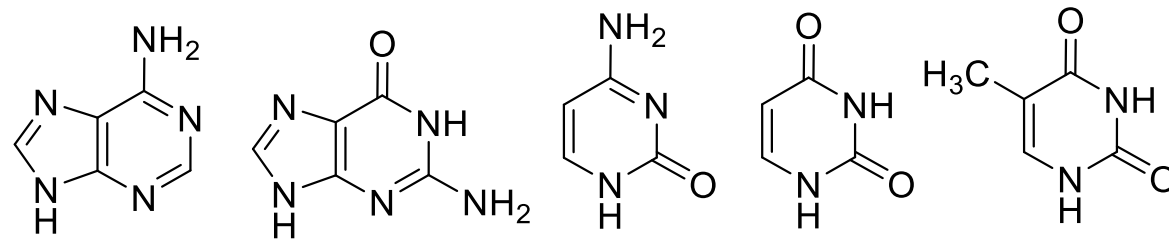
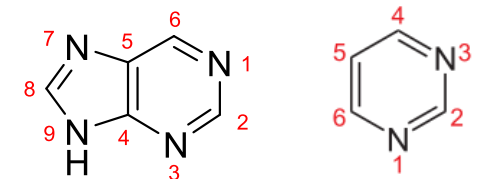


Anmerkung: Die Haworth-Darstellung für (Deoxy-)Furanose ist HÄSSLICH aber findet sich leider (noch) häufig in Lehrbüchern. Für 6-Ringe ist die Haworth-Darstellung immer falsch!

Anmerkung: Adenosinmonophosphat (AMP) schreibt man, wenn man es explizit vom ADT und ATP unterscheiden will.

| N-heterocyclische Base | Nukleosid (Ribose in RNA, 2'-Deoxyribose in DNA) | Nukleotid (Mono-, Di- oder Triphosphat, 3' oder 5') |
|------------------------------|--|---|
| Adenin (A) | Adenosin (dA, A) | Adenosinphosphat (dA, A) |
| Guanin (G) | Guanosin (dG, G) | Guanosinphosphat (dG, G) |
| Cytosin (C) | Cytidin (dC, C) | Cytidinphosphat (dC, C) |
| Thymin (T , nur DNA) | immer Deoxy-: Thymidin (dT, T) | Thymidinphosphat (dT, T) |
| Uracil (U , nur RNA) | nie Deoxy-: Uridin (U) | Uridinphosphat (U) |

Nummerierung Purine und Pyrimidine:



A

Protonierbar
<< pH 4

G

C

pKs 4,5

U

Deprotonierbar
>> pH 10

T

Bei pH 7 sind Nucleobasen neutral und liegen in den gezeigten Tauto-meren vor. C wird unter pH 4,5 als erste der Basen protoniert.