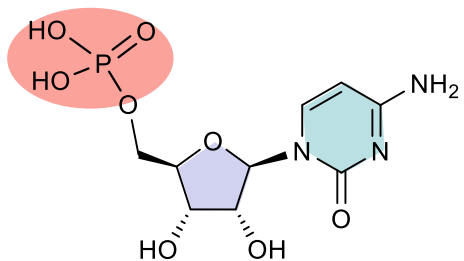


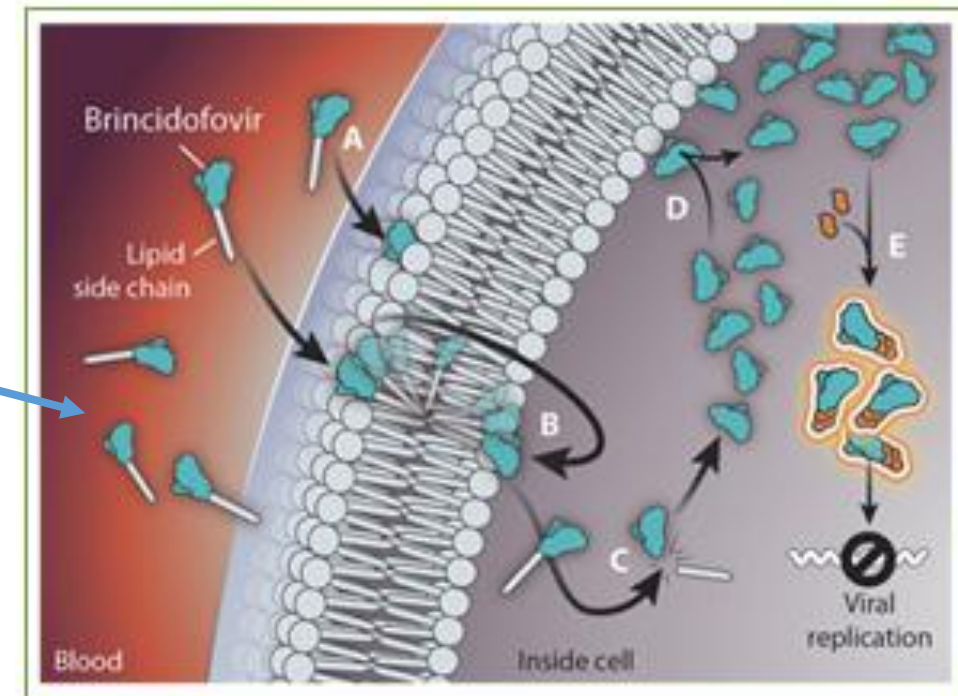
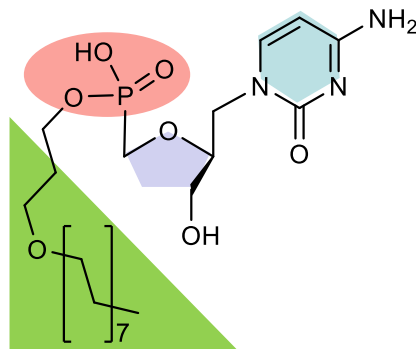
Nukleoside, Nukleotide und davon abgeleitete Antimetabolite

RNA-Baustein
Cytidin-5'-phosphat



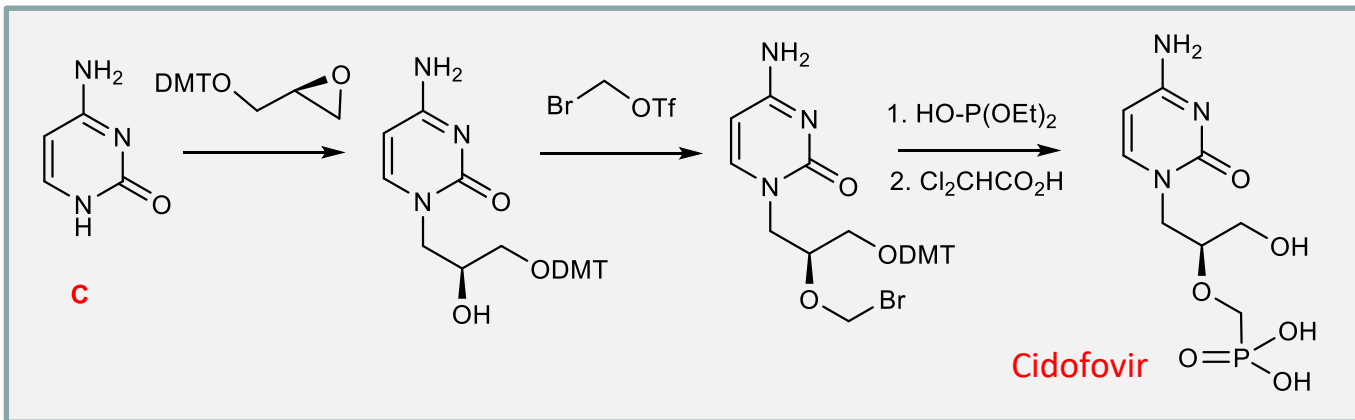
drug design:
Phosphonat anstatt Phosphat.
N-Alkylierung anstatt N,O-Acetal

Antimetabolit
Brincidofovir



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

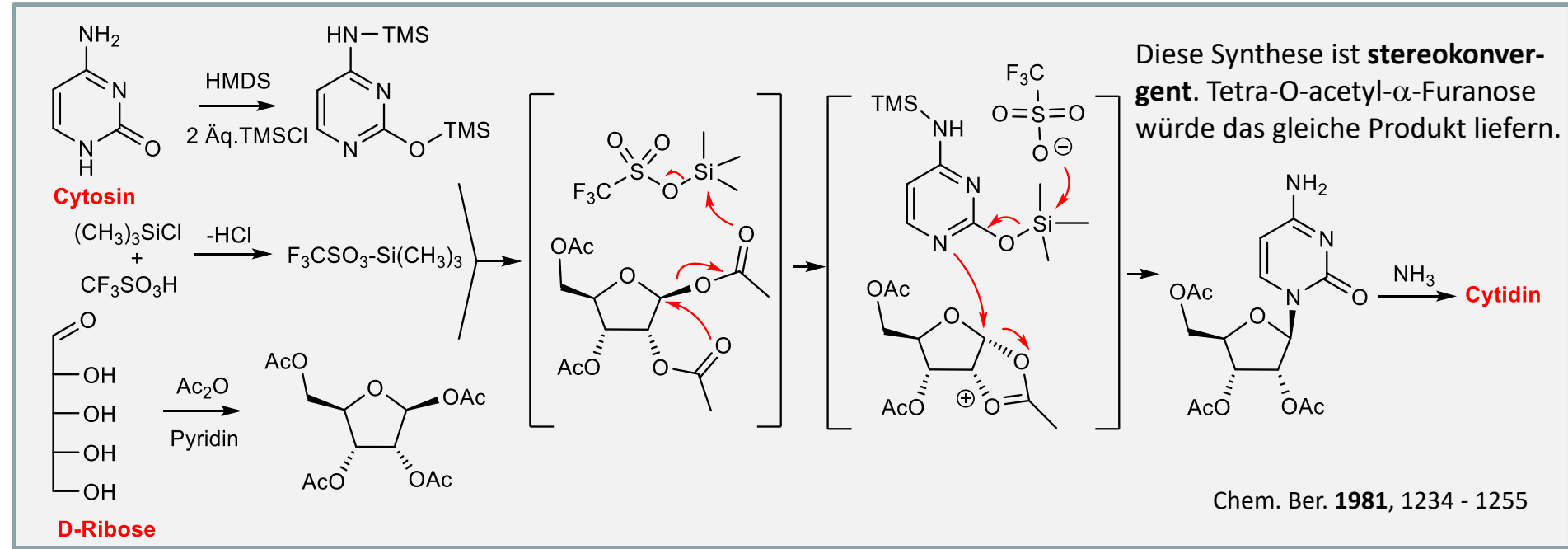
Brincidofovir (A) war 2014 das erste zugelassene Ebola-Medikament. Der **hydrophobe Rest** erleichtert die Diffusion ins Innere des Virus (B). Dort wird durch Hydrolyse des Phosphonatesters (C) der Wirkstoff **Cidofovir** (D) freigesetzt und zum Triphosphat (E) metabolisiert, welches dann die Virus-Vermehrung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



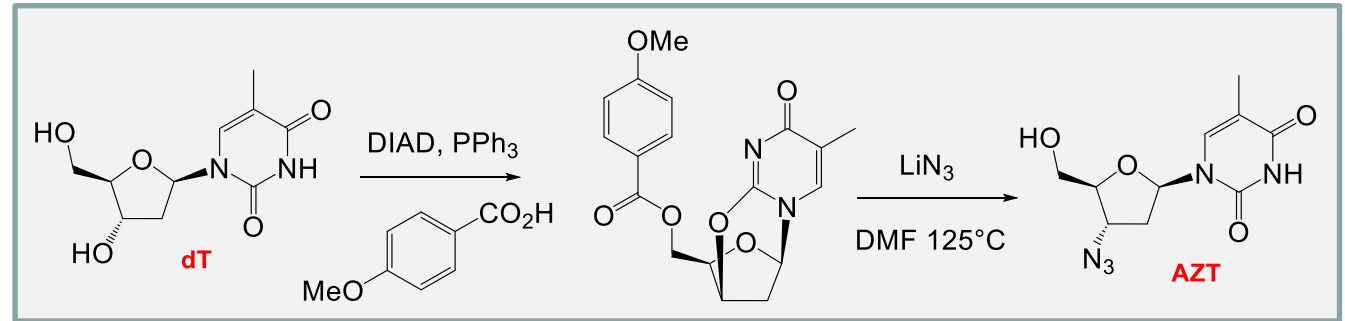
Nachbargruppeneffekte in zyklischen Furanosen

Vorbrüngen-Synthese von β -D-Ribonukleosiden: Diastereoselektive Glycosylierung durch Nachbargruppeneffekt des 2-O-Acetyls.

D-Ribose liegt in wässriger Lösung als Gemisch pyranoider und furanoider Ringe vor. Aus Pyridin mit Ac_2O wird die Tetra-O-acetyl- 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 während das Trifluormethansulfonat die TMS-Gruppe vom C übernimmt.

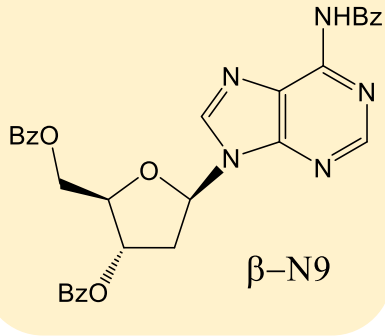
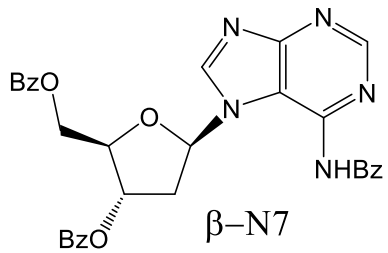


Übung: Diese „chiral-pool“-Synthese nutzt zwei $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution, um unter Retention vom **dT** = 1-(2'-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)thymin zum antiviralen **AZT** = Azidothymidin zu gelangen. Im ersten Schritt wird ein doppelter Überschuss der Mitsunobu-Reagenzien Triphenylphosphin und DIAD = Diisopropylazodicarboxylat eingesetzt.

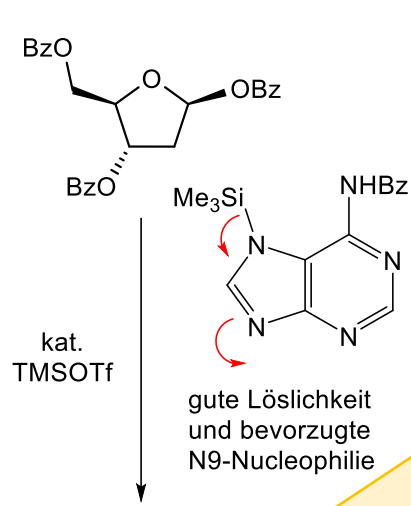
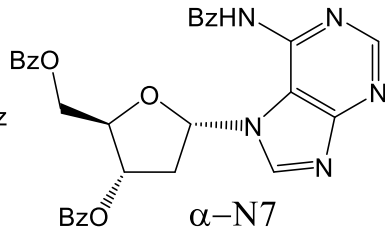
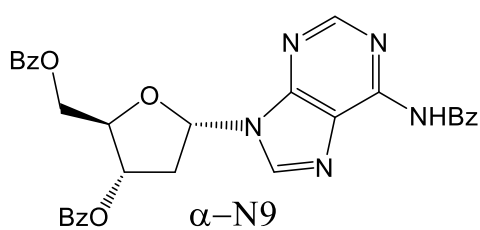


Bei der stereoselektiven
Synthese von RNA
(2-Deoxyribose) hilft kein
Nachbargruppeneffekt!

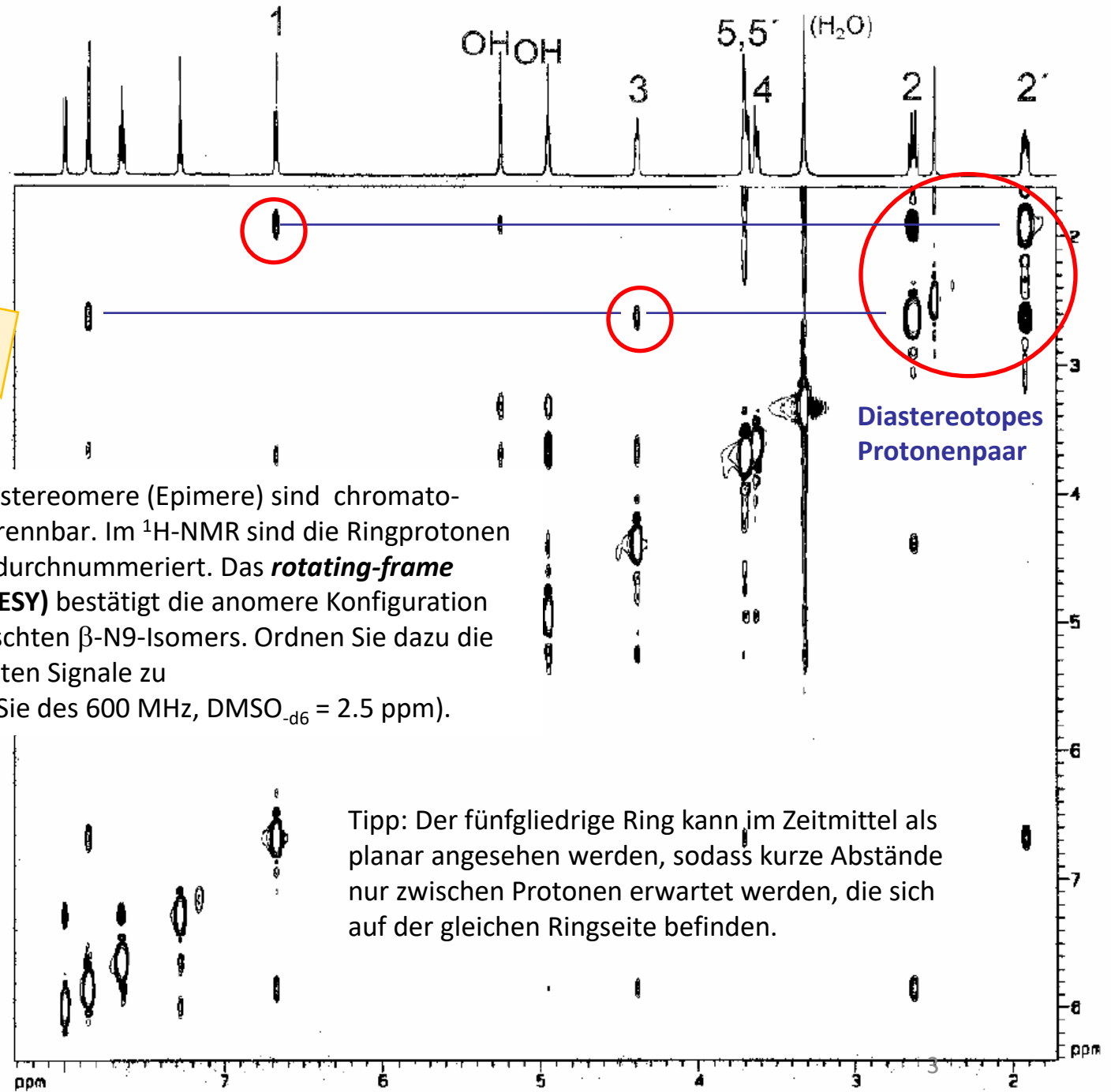
Vier epimere
Deoxyribonucleoside



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



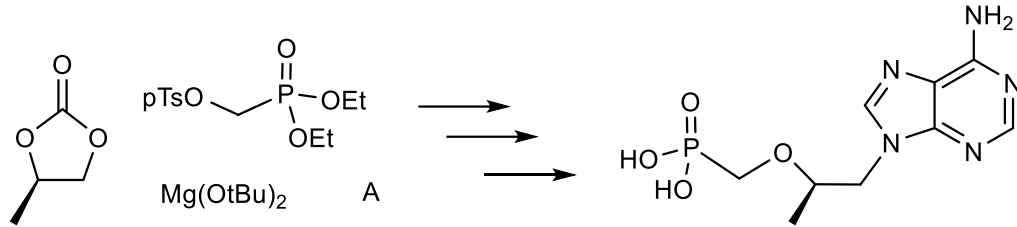
Die vier Diastereomere (Epimere) sind chromatographisch trennbar. Im ¹H-NMR sind die Ringprotonen mit 1 bis 5 durchnummeriert. Das **rotating-frame NOESY (ROESY)** bestätigt die anomere Konfiguration des gewünschten β-N9-Isomers. Ordnen Sie dazu die rot umkreisten Signale zu (Bestätigen Sie des 600 MHz,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



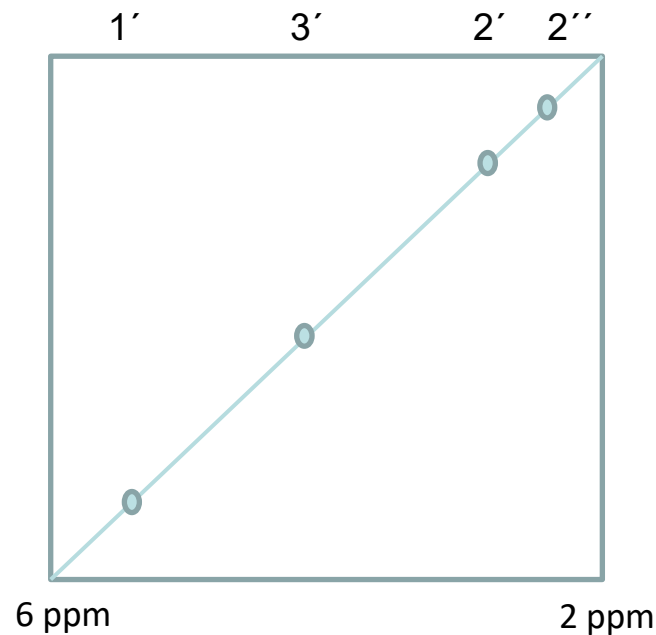
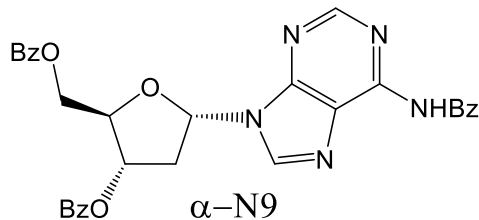
Tipp: Der fünfgliedrige Ring kann im Zeitmittel als planar angesehen werden, sodass kurze Abstände nur zwischen Protonen erwartet werden, die sich auf der gleichen Ringseite befinden.

Weitere Übungen

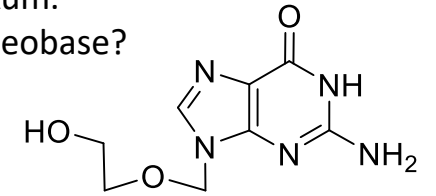
Nucleosidanaloga. Charakterisieren Sie die Begriffe „Molekulares Mimikry“ und „Antimetabolit“. In welcher Reihenfolge werden die vier Edukte (wofür steht A?) umgesetzt, um das Zielmolekül zu erhalten?



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



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



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

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

