Universität Osnabrück

Fachbereich Biologie/Chemie

Institut für Chemie neuer Materialien

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

Nucleolipide:
Synthese und Biomedizinische Aspekte

von

Christine Knies

aus

Rheine

Osnabrück 2017

Die vorgelegte Dissertation wurde in der Zeit von Januar 2014 bis Februar 2017 am Institut für Chemie neuer Materialien des Fachbereiches Biologie/Chemie der Universität unter der Anleitung von apl. Prof. Dr. Helmut Rosemeyer angefertigt.

Hauptberichterstatter: apl. Prof. Dr. Helmut Rosemeyer

Zweitberichterstatter: Prof. Dr. Piet Herdewijn, KU Leuven, Belgien

weitere Mitglieder der Promotionskommission:

Prof. Dr. Andrea Rentmeister

Dr. Karsten Kömpe

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel und Quellen als die angegebenen verwendet habe. Ich habe keine früheren Promotionsversuche unternommen und erkläre, dass diese Arbeit bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

_____

Christine Knies

Diese Arbeit ist all denjenigen gewidmet, die mich in meinem Leben begleiten,

mit mir lachen und weinen und mich unterstützen.

In Dankbarkeit und Liebe an:

Meine Eltern

Großeltern

Familie

Freunde

Danksagung

apl. Prof. Dr. Helmut Rosemeyer

Mein größter Dank gilt mit großer Wertschätzung meinem Doktorvater apl. Prof. Dr. Helmut Rosemeyer, der mich seit dem 3. Semester in Projekten und Abschlussarbeiten betreut hat, für die tolle und vorbildliche wissenschaftliche Betreuung, die vielen anregenden Diskussionen, die Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Erstellung dieser Dissertation. Ich danke ihm insbesondere für ein offenes Ohr, sein stets uneingeschränktes Vertrauen und für den Freiraum in der Gestaltung von Themengebieten in dieser Arbeit, den er mir gab. Dies gab mir die Möglichkeit, mich in interdiziplinären Projekten weiter zu entwickeln.

"*Entschuldige, das ist mein erster Ruhestand. Ich übe noch*." - Loriot

Prof. Dr. Piet Herdewijn

Prof. Dr. Andrea Rentmeister

Dr. Karsten Kömpe

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Piet Herdewijn von der KU in Leuven (Belgien) für die Begutachtung dieser Arbeit und bei Frau Prof. Dr. Andrea Rentmeister sowie Herrn Dr. Karsten Kömpe für ihre Teilnahme in der Prüfungskommission.

Prof. Dr. Uwe Beginn

Prof. Dr. Markus Haase

Prof Dr. Hans Reuter

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. Uwe Beginn für die zur Verfügung gestellten Laborbedingungen und die großzügige finanzielle Unterstützung, bei Herrn Prof. Dr. Markus Haase für die Bereitstellung von Messgeräten und bei Herrn Prof. Dr Hans Reuter für die X-Ray-Messungen.

Prof. Dr. Ralf Kinscherf

Dr. Gabriel A. Bonaterra

Katharina Hammerbacher

Für die tolle und spannende Kooperation danke ich Herrn Prof. Dr. Ralf Kinscherf (Philipps Universität Marburg, onkologische Studien) sowie Dr. Gabriel A. Bonaterra und Katharina Hammerbacher. Ich bedanke mich zudem für das tolle Arbeitsklima in den Besprechungen und der großen Hilfsbereitschaft.

Marianne Gather-Steckhahn

Petra Bösel

Anja Schuster

Dr. Stefan Walter

Für die technische Unterstützung möchte ich danken:

Marianne Gather-Steckhahn für die vielen kompetent durchgeführten NMR-Messungen. Ich möchte mich auch für das Anlernen in die NMR-spektroskopischen Messungen ganz herzlich bedanken.

Petra Bösel für ihre kompetente Hilfe in technischen Angelegenheiten und bei technischen Problemen.

Anja Schuster für die Messung der Elementaranalysen.

Dr. Stefan Walter für die HR ESI-MS-Messungen.

Gertraud Strunk
Monika Dubiel

Im Weiteren danke ich:
Gertraud Strunk und Monika Dubiel für ihre herzliche Hilfe bei der Erledigung zahlreicher Formalia.

Janina Meyer
Julia Thomßen
Anna Diestel
Tatjana Hiltmann (Geb. Abakumov)
Katharina Görtemaker

Mein herzlicher Dank gilt:
Meinen Praktikantinnen insbesondere für ihr Interesse und großes Engagement.

Meinen Eltern
Meiner Familie
Meinen Freunden

Meinen Eltern für all die Dinge, die man mit Worten nicht beschreiben kann.
Meiner ganzen Familie, meinen Freunden und Freundinnen insbesondere Anna, Verena und Christin.

Wissenschaftliche Kooperationen

Prof. Dr. Ralf Kinscherf

Zellbiologische Studien

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Arbeitsgruppe Medizinische Zellbiologie, Philipps Universität Marburg

Unmittelbare Kooperationspartner vor Ort: Frau Katharina Hammerbacher, Herr Dr. Gabriel A. Bonaterra

Prof. Dr. Heiko Ihmels

Fluoreszenzmessungen

Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät, Arbeitsgruppe Organische Chemie II, Universität Siegen

Unmittelbarer Kooperationspartner vor Ort: Frau Sandra Uebach

Prof. Dr. Hans Reuter

Röntgenstrukturanalyse

Institut für Chemie neuer Materialien, Fachbereich Biologie/Chemie, Anorganische Chemie II, Universität Osnabrück

Publikationsliste

2013

E. Malecki, C. Knies, E. Werz, H. Rosemeyer, 'Mitsunobu Reactions of 5-Fluorouridine with the Terpenols Phytol and Nerol: DNA Building Blocks for a Biomimetic Lipophilization of Nucleic Acids', *Chem Biodivers*. **2013**, *10*, 2209-2220. doi: 10.1002/cbdv.201300107

2014

E. Malecki, V. Ottenhaus, E. Werz, C. Knies, M. Montilla Martinez, H. Rosemeyer, 'Nucleolipids of the Cancerostatic 5-Fluorouridine: Synthesis, Adherence to Oligonucleotides, and Incorporation in Artificial Lipid Bilayers', *Chem Biodivers.* **2014**, *11*(*2*), 217-232. doi: 10.1002/cbdv.201300127

2015

M. Maiti, M. Maiti, C. Knies, S. Dumbre, E. Lescrinier, H. Rosemeyer, A. Ceulemans, P. Herdewijn, 'Xylonucleic acid: synthesis, structure, and orthogonal pairing properties', *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*(*15*),7189-7200. doi: 10.1093/nar/gkv719

P Srivastava, R. Abou El Asrar, C. Knies, M. Abramov, M Froeyen, J. Rozenski, H. Rosemeyer, P. Herdewijn, 'Achiral, acyclic nucleic acids: synthesis and biophysical studies of a possible prebiotic polymer', *Org Biomol Chem.* **2015**, *13*(*35*), 9249-9260. doi: 10.1039/c5ob00898k

C. Knies, G. A. Bonaterra, K. Hammerbacher, A. Cordes, R. Kinscherf, H. Rosemeyer, 'Ameliorated or Acquired Cytostatic/Cytotoxic Properties of Nucleosides by Lipophilization', *Chem Biodivers.* **2015**, *12*(*12*), 1902-1944. doi: 10.1002/cbdv.201500096

C. Knies, K. Hammerbacher, G. A. Bonaterra, R. Kinscherf, H. Rosemeyer, 'Nucleolipids of Canonical Purine ß-d-Ribo-Nucleosides: Synthesis and Cytostatic/Cytotoxic Activities Toward Human and Rat Glioblastoma Cells', *ChemistryOpen* **2015**, *5*(*2*), 129-141. doi: 10.1002/open.201500197

2016

C. Knies, K. Hammerbacher, G. A. Bonaterra, R. Kinscherf, H. Rosemeyer, 'Novel Nucleolipids of Pyrimidine β-D-Ribonucleosides: Combinatorial Synthesis, Spectroscopic Characterization, and Cytostatic/Cytotoxic Activities. *Chem Biodivers.* **2016**, *13*(*2*), 160-80. doi: 10.1002/cbdv.201500158

In Vorbereitung

C. Knies, T. Abakumov, K. Hammerbacher, G. A. Bonaterra, R. Kinscherf and H. Rosemeyer, 'O-2',3'-Ketalformation of β-*D*-Ribonucleosides with 4'-Oxopentyl 4'-methylbenzoate and subsequent N(3)-prenylation: Synthesis and Cancerostatic Activity of Novel Nucleolipids against Brain Tumors', **2017** *Beilstein J. Org. Chem.*, invited contribution.

K. Hammerbacher, C. Knies, K. Görtmaker, G. A. Bonaterra, H. Rosemeyer and R. Kinscherf, 'Combinatorial Synthesis of Novel Pyrimidine- and Purine β-*D*-Ribonucleoside Nucleolipids and their in-*vitro* Activity against Human- and Rat-specific Glioblastoma Cells as well as THP-1-Macrophages', **2017** *Molecules*, invited contribution.

Vorträge und Kongressteilnahmen

2014

Februar 2014 – *Vortrag*

IME ScreeningPort – Hamburg

Thema: "*Synthese und onkologische Testung von Nucleolipiden verschiedener Pyrimidinnucleoside*"

2015

Oktober 2015 – *Posterpräsentation*

VII. Nucleinsäurechemie-Treffen - Berlin

Thema: "*Nucleolipids: Synthesis of Pro- and Co-Drugs and their Biological Activity*"

2016

Januar 2016 - *Vortrag*

Institutsvortrag – Universität Osnabrück

Thema: "*Nucleolipids: Syntheses of Pro- and Co-Drugs and their Biological Activity***"**

Oktober 2016 – *Posterpräsentation*

Nucleic Acid Research Symposium – Prien

Thema: "*Synthesis and Structural Elucidation of Formycin A-Nucleolipids*"

Inhaltsverzeichnis

Einleitung **1**

Die zelluläre Kunst des Sterbens 1

Fakten: Todesursachen in Deutschland und weltweit 1

Krebstypen und Zellzyklus 1

Hintergründe zum Themengebiet und Methodenansatz **2**

Small molecules und kombinatorische Synthese 2

Nucleolipide als Lösungsansatz 3

Lipophilisierungsmuster – Ribonucleoside 4

Ketalisierung 4

Doppelmodifikation 5

Alleinige Prenylierung der Nucleobase 5

Lipophilisierungsmuster – Desoxy-Ribonucleoside 6

Schlussfolgerung 6

Fragestellungen 6

Warum dieser aufwändige Weg? 8

Structure-based drug design 8

Intention der Arbeit 8

Nucleoside und Nucleotide **11**

(i) Aufbau und Funktion von Nucleos(t)iden 11

(ii) De novo-Synthese von Nucleos(t)iden 12

(iii) Der salvage pathway 12

Mechanism of Action von Nucleosid-Analoga 13

Lipophilie und Nucleosidtransporter **17**

Lipophilie 17

Nucleosidtransporter 19

Uridin 5-Methyluridin 6-Azauridin 5-Fluorouridin **22**

Uridin und 5-Methyluridin 23

Nucleoside und Vorkommen 23

6-Azauridin 23

Nucleosid und MOA 23

5-Fluorouridin 24

Nucleosid und MOA 24

Ergebnisse und Diskussion 24

ATTO-495-labeling 28

Phosphoramiditsynthese 30

Adenosin Inosin **32**

Nucleoside und Vorkommen *33*

Synthesen und Ergebnisse *33*
Nucleolipide vor und nach Dimroth-Umlagerung 33
Etheno-Adenosin-Nucleolipide 34
Enzymatische Desaminierung von Adenosin-Nucleolipiden 35
Lipophilisierung von Inosin-Nucleolipiden 35

Cladribin **40**

Nucleosid, Entdeckung und MOA *41*

Bisherige Synthesen am Cladribin *42*

Diskussion und Ergebnisse *42*
Experimente und Kristallstruktur des N-Acylharnstoffvalproylesters 42
Nomenklatur Valproylreste 47
Pseudostereogenes Zentrum 47
Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung 47

Formycin A & B **53**

Nucleoside und Charakteristika *53*

Bisherige Synthesen am FA und FB *54*

Synthesen am FA und FB *54*

Guanosin **63**

Nucleosid und Vorkommen *63*

Synthesen und Ergebnisse *63*
Guanosin-Nucleolipide 63
Guanosin-Nucleolipid-Multimere 64

Biologisch aktive Verbindungen und Leitstrukturen **74**

Zellbiologische Tests an Tumorzellen *75*

Zellkultur und Assay *75*

IME-ScreeningPort – NCI 60 Panel / CellTiter-Glo® *75*

Zellkultur und Assay Marburg – DSMZ / PrestBlue® *77*

Ergebnisse und Diskussion *78*
NL_X.1.0.0 / NL_X.1.3.0 / NL_X.3.0.0 / NL_X.3.3.0 78
NL_X.6.0.0 / NL_X.6.3.0 80
NL_8.1.X.0 / NL_8.1.X.0P 81
NL_5.1.^{1}X.0 / NL_5.1.^{6}X.0 / NL_6.1.^{1}X.0 82

Strukturelle Determinanten - Résumé *83*

Strukturelle Parameter und biologische Aktivität **87**

(i) Sugar Pucker *87*

(ii) Syn⇌anti Gleichgewicht der Nucleobase *88*

(iii) Rotationsgleichgewicht um die C(4')-C(5')-Bindung *89*

Résumé der Literaturrecherche *90*

Diskussion und Ergebnisse *91*

Allgemeines 91

Auswirkung der Modifikationen auf die Konformationsgleichgewichte 91

Résumé 94

Zusammenfassung **97**

Synthetischer Teil **102**

Synthesen – Allgemeines *103*

Synthesen der Pyrimidin-Nucleolipide **104**

Synthesen am Uridin NS_1.0.0.0 ..... *105*

Synthesen am 5-Methyluridin NS_2.0.0.0 ..... *113*

Synthesen am 6-Azauridin NS_3.0.0.0 ..... *122*

Synthesen am 5-Fluorouridin NS_4.0.0.0 ..... *132*

Synthesen am Cytidin NS_11.0.0.0 ..... *137*

Synthesen der Purin-Nucleolipide **140**

Synthesen am Adenosin NS_5.0.0.0 ..... *141*

Synthesen am Inosin NS_6.0.0.0 ..... *147*

Synthesen am Cladribin dNS_7.0.0.0.0 ..... *155*

Synthesen am Formycin A NS_8.0.0.0 ..... *157*

Synthesen am Formycin B NS_9.0.0.0 ..... *160*

Synthesen am Guanosin NS_12.0.0.0 ..... *162*

Abkürzungsverzeichnis **166**

Anhang **171**

Table of Compounds – Uridin *172*

Table of Compounds – 5-Methyluridin *174*

Table of Compounds – 6-Azauridin *176*

Table of Compounds – 5-Fluorouridin *178*

Table of Compounds – Adenosin *180*

Table of Compounds – Inosin *181*

Table of Compounds – Cladribin *182*

Table of Compounds – Formycin A *182*

Table of Compounds – Formycin B *183*

Table of Compounds – Guanosin *183*

Reaktionsmechanismus der Ketalisierungsreaktion *184*

C-H-Korrelation NL_8.1.^{1}1.0 ..... *185*

C-H-Korrelation NL_8.1.[1]1.0P.....*188*

Tabellarische Übersicht über die gemessenen $^{3}J_{1'2''}$-, $^{3}J_{4'5''}$- und $^{3}J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter.....*191*

Dosis-Wirkungs-Kurven.....*198*

Literaturverzeichnis **.....210**

Einleitung

Einleitung

Die zelluläre Kunst des Sterbens

"Zum Leben ist der Tod essentiell."

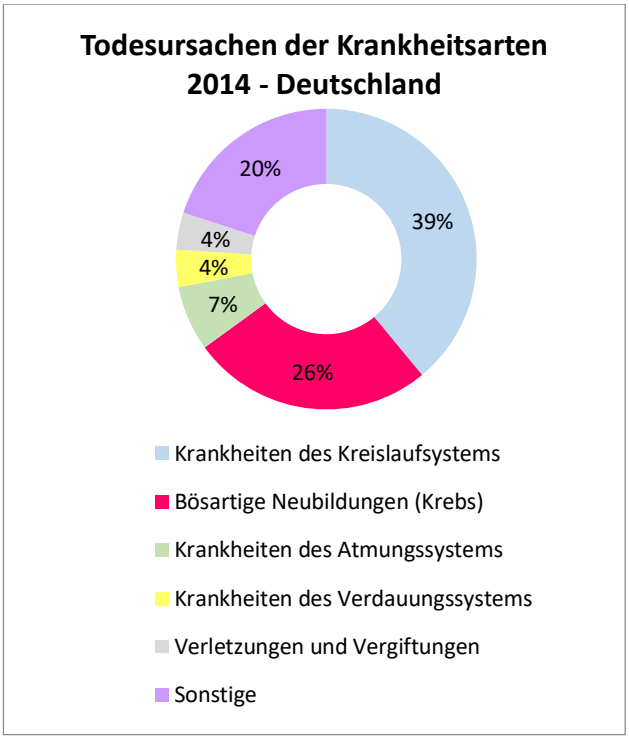
„Damit ein biologisches System, wie eine Zelle, im Gleichgewicht bleibt, müssen diese nicht nur wachsen und sich differenzieren, sondern auch durch entsprechende Mechanismen sterben können."[1] Es handelt sich hierbei um die *„zelluläre Kunst des Sterbens"*.[3] Zu den Sterbemechanismen gehört die Apoptose, der programmierte Zelltod, sowie die Nekrose, welche durch mechanische, chemische und thermische Schädigung verursacht wird.[2] Die Apoptose ist ein genetisch fixiertes Selbstmordprogramm und sorgt folglich für die Homöostase zwischen Leben und Tod der Zelle.[4] *„Bildlich dargestellt bedeutet das Fehlen der Apoptose, dass wir noch Schwimmhäute zwischen den Fingern hätten, das Gehirn wäre mit Zellen vollgestopft und die Immunzellen würden die eigenen Körperzellen angreifen und vernichten."* [3] *„Ohne den programmierten Zelltod hätte ein 80-Jähriger rund zwei Tonnen Knochenmark, eine Darmlänge von 16 Kilometern und wäre folglich gar nicht lebensfähig."* [4 5]

In einem gesunden Menschen funktioniert das genetisch fixierte Selbstmordprogramm, mit dem sich geschädigte Zellen, z. B. durch Genmutation, selbst entsorgen. Genmutationen führen zu Fehlern in der Produktion der Proteine, die zelluläre Vorgänge regulieren. Greift die Apoptose hier nicht, so spricht man von einer *Entartung* der Zelle, welches umgangssprachlich als Krebs benannt ist. Der Begriff „Krebs" bezeichnet in der Medizin eine bösartige Gewebeneubildung, *maligne Neoplasie* bzw. einen *malignen Tumor*. Im Gegensatz hierzu stehen gutartige Gewebeneubildungen, *benigne Neoplasien* oder *Tumore*, wie Muttermale.[6] In der folgenden Arbeit wird jedoch nicht weiter auf diese eingegangen.

Fakten: Todesursachen in Deutschland und weltweit

„Krebsleiden sind mit die häufigste Todesursache."

In der aktuellsten Statistik von 2014 des *Destatis*, dem statistischen Bundesamt, zählt zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland neben den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (häufigste Todesursache), das Krebsleiden mit 223.758 Sterbefällen.[7] Dies macht rund ein Viertel (25.8 %) der gesamten Sterbefälle (868.356) aus. Weltweit war in der Statistik der WHO, *World Health Organization*, Krebs im Jahr 2012 sogar die Todesursache Nr. 1, was im *World Cancer Report* 2014[8] veröffentlicht



Graphik 1.1: Die häufigsten Todesursachen für Deutschland im Jahr 2014. Bösartige Neubildungen (Krebs) nimmt mit rund 26 % (rot) den zweiten Platz hinter Krankheiten des Kreislaufsystems (blau) ein. Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2015

ist. So sterben weltweit 8.2 Millionen Menschen jedes Jahr an Krebs, was 13 % aller Todesfälle weltweit entspricht.

Krebstypen und Zellzyklus

„Es existieren mehr als 100 Krebstypen."

Die Tatsache, dass es mehr als 100 Krebstypen gibt,[9] stellt große Anforderungen, denn jeder muss eigenständig diagnostiziert und therapiert werden. Zu den Therapieoptionen in der Onkologie steht neben der Operation und der Bestrahlung die medikamentöse Behandlung, wie die *zytostatische Chemotherapie,* mit zielgerichteten molekularen Wirkstoffen.[10] Diese werden je nach Therapieansatz ausschließlich (bei disseminierten Tumoren, wie Leukämie) oder ergänzend (adjuvante Chemotherapie) zu chirurgischen Eingriffen eingesetzt.[11] Die verwendeten Wirkstoffe für die Chemotherapie von malignen Neoplasien sind dabei so unterschiedlich, wie die entsprechenden Wirkungsmechanismen. Eine Hauptgruppe bilden die Pyrimidine und Purine in der molekularen zielgerichteten Therapie.[12 13] Wie in Abb. 1.1 dargestellt, greifen die dort beschriebenen Zytostatika in unterschiedliche Stoffwechselprozesse ein, die je nach Phase des Zellzyklus aktiver oder weniger aktiv sind. Um zu verstehen, wann und wie Zytostatika wirken, muss man wissen, wie der Zellzyklus einer Zelle abläuft. Das Leben einer Zelle, egal ob diese „gesund" oder

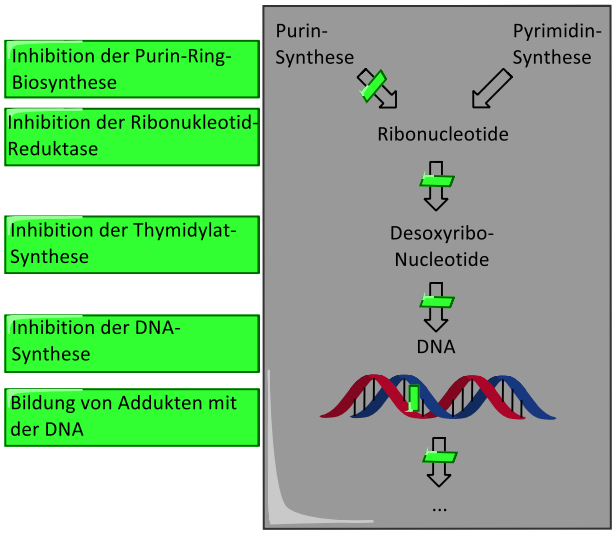


Abb. 1.1: Übersicht über *Targets* (Wirkorte) und *Mechanism of Action* (Wirkungsmechanismus; grün) einiger, für diese Arbeit relevanten, Zytostatika nach B. Chabner.[12] Inhibition der Purin-Ring-Synthese: 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin; Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase: Hydroxyurea; Inhibition der Thymidylat-Synthese: 5-Fluorouracil; Inhibition der DNA-Synthese: Gemcitabin, Cytarabin, Fludarabin, Cladribin (2-Chlordesoxyadenosin); Bildung von Addukten mit der DNA: Platinanaloga und Alkylantien.

„krank" ist, wird von dem Zellzyklus bestimmt.[14] [15] Viele verschiedene Regelkreisläufe und Kontrollmechanismen greifen hier ineinander. Bei entarteten Zellen funktioniert dies jedoch nicht mehr, wodurch die reguläre Funktion sowie die Lebensdauer der Zelle verändert ist. Obwohl sich die Zellen verschiedener Tumortypen in ihrer „Laufzeit" und der Dauer der Phasen unterscheiden, so durchlaufen sie doch die gleichen Entwicklungsmuster wie gesunde Zellen.[12] [16] Folglich liegt der Unterschied zwischen einer Normal- und einer Krebszelle in der Regulation der Abläufe, nicht aber in den Abläufen an sich. Je nach Zytostatikaklasse können diese hinsichtlich des Zellzyklus in *phasenspezifische-* und *phasenunspezifische* Zytostatika eingeteilt werden. Phasenunspezifische Zytostatika sind während des gesamten Zellzyklus wirksam. Zu dieser Klasse zählen u. a. Alkylantien, wie das N-Lost (auch Stickstoff-Lost oder *nitrogen mustard*), welches mit dem aus dem ersten Weltkrieg bekannten Senfgas (S-Lost) verwandt ist.[17] Zellphasenspezifische Zytostatika sind hingegen in unterschiedlichen Phasen unterschiedlich effizient. Hierzu zählen die in Abb. 1.1 aufgeführten Antimetabolite wie das 5-Fluorouracil, das Cladribin oder 6-Mercaptopurin, welche in der G_1- und/oder S-Phase aktiv sind.[18] [19] Folglich sind Zellen mit höheren Proliferationsraten (Knochenmark oder Haarfolikel) sensitiver gegenüber phasenspezifische Zytostatika als solche, die eine geringere Proliferationsrate aufweisen (z. B. das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom).[12]

Hintergründe zum Themengebiet und Methodenansatz

Small molecules und kombinatorische Synthese

Die Verwendung von aktiven Naturstoffen spielt in der Pharmazie eine große Rolle. Arzneipflanzen und deren Inhaltsstoffe wurden seit jeher in allen Kulturkreisen, sogar bei Menschenaffen,[20] zur Behandlung von Krankheiten und Verletzungen verwendet. Der weltweite Umsatz von Arzneimitteln auf dem Pharmamarkt war 1996 ca. 227 Milliarden US Dollar. Etwa ein Drittel (79 Milliarden Dollar) wurde mit Naturstoffen erzielt. Hinzu kommt, dass ca. 40 % der weltweit 20 am häufigsten verkauften Arzneimittel Naturstoffe oder entsprechende Derivate sind.[21] [22] Anfangs wurden sekundäre Stoffwechselprodukte (Sekundärmetabolite) von Pflanzen, Bakterien oder tierischen Organismen (wie Schwämmen) als Abfall betrachtet. Erst später zeigte sich, dass diese oftmals komplexen und/oder toxischen Produkte zur Verteidigung, Kommunikation und Prädation dienen.[23] Heute sind diese Naturstoffe als Therapeutika unerlässlich. Der Vergleich arzneilich genutzter aktiver Naturstoffe/-Derivate zeigt deutlich, dass vor allem Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, wie Bakterien oder Pilzen, stark auf dem Naturstoffmarkt vertreten sind. Cyclosporin A aus *Tolypocladium inflatum* wird seit 1980 als Immunsuppressivum nach Organtransplantationen eingesetzt [24] oder Antibiotika nach bakteriellen Infektionen oder Mykosen. Auch pflanzliche Naturstoffe sind nach wie vor von großer Bedeutung. Monoterpenoide Alkaloide wie das Vincristin werden beispielsweise zur Behandlung von diversen Lymphomen eingesetzt.[25] Therapeutische Nucleoside wurden erstmals in marinen Schwämmen gefunden. Gewöhnliche Nucleoside wie das Spongouridin oder -thymidin dienten als Musterverbindungen für die anschließend synthetisch gewonnenen Nucleosidanaloga, wie das gegen Herpesviren eingesetzte Aciclovir oder das in der HIV-Therapie verwendete AZT (Azidothymidin).[26]

Trotz der großen Zahl an pharmakologisch aktiven Naturstoffen oder entsprechenden Derivaten ist die Therapie vieler Krankheiten noch unbefriedigend. Ein Ansatz zur gezielten Behandlung von Krebs ist die *targeted therapy* mit *small molecules.* Small molecules sind niedermolekulare Wirkstoffe (oftmals hydrophil) mit einem Molekulargewicht von bis zu 900 g/mol,[27] welche gezielt auf Proteine oder Nukleinsäuren einwirken.[28] Seit der Isolation von Morphin 1805 durch Friedrich Sertürner und der sequenziellen Validierung als aktive Komponente des Opiums ist die Synthese von biologisch aktiven small molecules eines der primären Ziele in der Chemie geworden. Anfangs bestand die Basis der chemischen Interaktion aus „trial und error", jedoch wuchs das Wissen über molekulare Interaktionen sowie entsprechende Prinzipien durch den Fortschritt in der strukturellen Biologie in der zweiten Hälfte des 20sten

Jahrhunderts. Small molecules erhalten ihre biologische Aktivität, indem sie beispielsweise an speziell definierte Regionen von Proteinen der Krebszelle binden. Die Behandlung mit diesen zielt folglich auf biologische und zytologische Eigenarten des Krebsgewebes ab und soll eine bessere Verträglich- und Wirksamkeit erzielen. Zudem erlauben sie die Untersuchung von biologischen Systemen und deren Funktion.[29] Neben den small molecules gibt es in der biopharmazeutischen Wirkstoffforschung die *Biologics*, welche auch als therapeutische Proteine bezeichnet werden und ein Molekulargewicht von weit über 800 g/mol haben.[22] Besonders gut wird der Unterschied deutlich, wenn man einen monoklonalen Antikörper (Makromolekül; 150 kDa) mit Aspirin (small molecule; 180 Da; Abb. 1.2: blau umkreist) bildlich vergleicht.

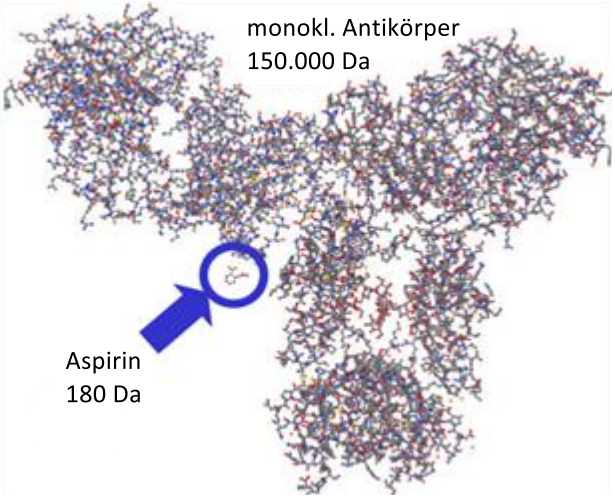


Abb. 1.2: Größenvergleich zwischen Aspirin (blau) als small molecule und einem monoklonalen Antikörper, welcher eine über 800-fach größere Masse hat.[30]

Zur systematischen Synthese von small molecules wird heute vor allem der Ansatz der kombinatorischen Synthese verfolgt. Kombinatorische Chemie ist ein Methodenansatz zur Entwicklung von Substanzbibliotheken (*chemical libraries*), welche für Screenings gegen biologische Targets erstellt werden. Kombinatorische Synthesen, welche auf Basis von Naturprodukten motiviert sind, decken drei grundlegende Prinzipien ab: (A) Die Synthesen von Produkten welche als Basis das Gerüst eines bioaktiven Naturproduktes haben, an welches diverse Reste eingefügt oder welches stereochemisch verändert wird. (B) Die *Biologie-orientierte Synthesen* (biology-oriented-synthesis; BIOS),[31 32] orientieren sich an Vorbildern der Natur und nutzen Struktur-Target-Beziehungen des Naturstoffgrundgerüstes für die Synthesen neuer Wirkstoffe für spezielle Targets. Ein bekanntes Beispiel ist das Herzglykosid Digitalis, welches u. a. zur Therapie von Herzinsuffizienz eingesetzt wird. (C) Der dritte Ansatz ist die *vielfältigkeits-orientierte Synthese* (diversity-oriented synthesis; DOS),[33 34] die auf die Erstellung einer hoch diversen Substanzbibliothek von neu synthetisierten Wirkstoffen abzielt, welche komplexen dreidimensionalen Strukturen von Naturstoffen ähneln. DOS-Bibliotheken kombinieren und variieren die Aspekte: „Grundgerüst", „Anhang" und Stereochemie. Dieser Ansatz wird auch in synthetischen Arbeit verfolgt. Die strukturelle Diversität wird zum einen durch die Verwendung von Metaboliten oder Antimetaboliten sowie durch chemische Modifikationen erzielt.

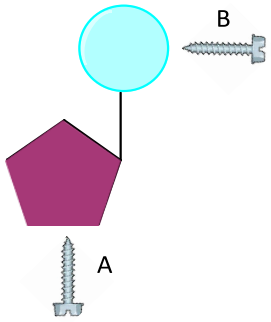


Abb. 1.3: Schematische Darstellung des Grundgerüstes eines Metaboliten oder Antimetaboliten (blau = Nucleobase; Pink = (Desoxy)-Ribose). Die Schrauben stellen die verwendeten Naturstoffe der unterschiedlichen Variationspositionen dar.

Die (Anti)Metabolite stellen das Grundgerüst dar, an dem durch das „Drehen mit verschiedenen Schrauben an unterschiedlichen Positionen", z. B. mit Naturstoffen, chemisch modifiziert wird. Die Positionen A und B können einzeln oder in Kombination verwendet werden (Vgl. Abb. 1.3). Im Folgenden wird hierfür der Begriff *Lipophilisierungsmuster* verwendet (Erklärung der genauen Muster im folgenden Abschnitt). Durch diesen kombinatorischen Ansatz sollen die small molecules chemisch so modifiziert werden, dass Metabolite zu einem Antimetaboliten werden bzw. Antimetabolite ihre Wirkung nicht verlieren und in dieser sogar verbessert werden (erworbene oder verbesserte Aktivität). Dies steht folglich in Abhängigkeit reaktiver Gruppen und Konformation des Substrates zur Passfähigkeit (Affinität) der Enzyme und soll potentielle *lead structures* oder *lead compounds* herausfiltern.

Nucleolipide als Lösungsansatz

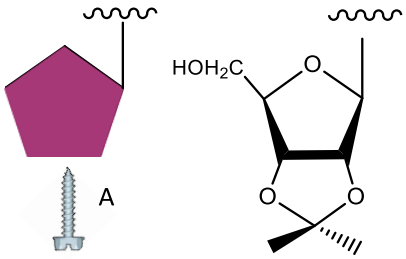
Small molecules haben zwar den Vorteil eines geringen Molekulargewichtes, sind jedoch, wie schon erwähnt, oftmals hydrophil. Damit ein Pharmakon das Target erreicht, muss es bei systemischer Gabe viele biologische und lipophile Barrieren durchqueren. Barrieren sind beispielsweise andere Organe, physiologische Barrieren wie die Blut-Hirn-Schranke und/oder Zellmembranen

sowie intrazelluläre Kompartimente. Diese müssen passiv durch Diffusion oder mittels entsprechender Transporter, bei Nucleosiden sind dies sog. Nucleosid-Transporter, überwunden werden (siehe Kapitel Lipophilie und Nucleosidtransporter). Folglich kann das Pharmakon auf Grund seiner biophysikalischen Eigenschaften durch sogenannte Diffusionsbarrieren gestoppt oder vorzeitig aus dem Körper eliminiert werden. Auch die dadurch bedingte Gabe hoher Dosen des Pharmakons, um eine ausreichend hohe und lokale Konzentration zu erhalten, kann zu Verstärkung unerwünschter Nebenwirkungen führen.[35] Einen Lösungsansatz stellt die Lipophilisierung dieser dar. Während die verwendeten, unmodifizierten Nucleoside hydrophile Moleküle (log *P* < 0) sind, soll durch die Einführung lipophiler Reste an unterschiedlichen Positionen gezielt die Lipophilie erhöht werden. Diese hydrophobisierten Nucleoside (log *P* NL > log *P* NS) werden als *Nucleolipide* bezeichnet.

Lipophilisierungsmuster – Ribonucleoside

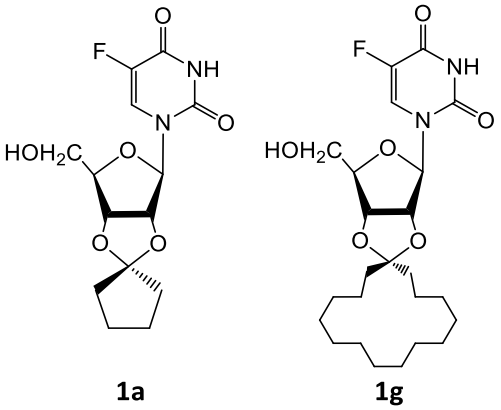
Nucleoside können je nach Betrachtungsweise in Purine bzw. Pyrimidine (Fokus: Nucleobase) und in Ribo- oder Desoxy-Ribonucleoside (Fokus: Pentofuranose) eingeteilt werden. Genauere Erklärungen zu diesen sind im Kapitel Nucleoside und Nucleotide – Aufbau und Funktion zu finden.

Ketalisierung



Das erste Lipophilisierungsmuster ist die Ketalisierung der OH-2‘,3‘-Position der Ribose (Schraube A).

P. Kocienski et al. führte 1987[36] Aceton als Schutzgruppe an *cis*-diolischen Strukturen ein. Dieses Prinzip der Schutzgruppe wurde später von Seela und Cramer[37] sowie F. Seela und S. Waldeck[38] auf andere Ketone übertragen. Auch in vorherigen Abschlussarbeiten dieser Arbeitsgruppe wurde der Lösungsansatz der Lipophilisierung verfolgt und hat zur Entscheidung der Lipophilisierungsmuster in der synthetischen Arbeit beigetragen. In E. Malecki und H. Rosemeyer[39] war ein Schwerpunkt die Ketalisierung von 5-Fluorouridin (5-FUrd) mit zyklischen Ketonen unterschiedlicher Ringgröße (C_5 bis C_{15}).



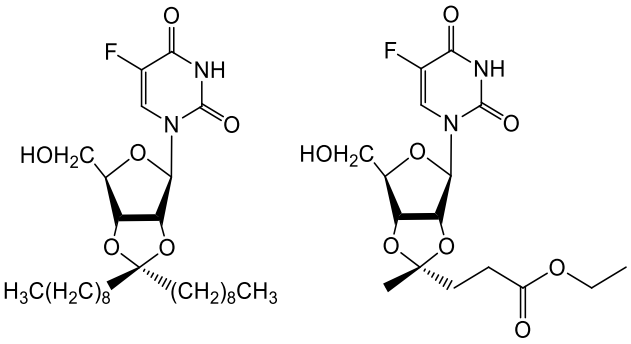
1a **1g**

Abb. 1.4: 5-Fluorouridin-Nucleolipide mit zyklischen Ketalen. 1a hat als lipophilen Rest eine zyklische C_5-Einheit (Cyclopentanon) und 1g eine zyklische C_{15}-Einheit (Cyclopentadecanon) substituiert.

In C. Knies et al.[40] konnte in Zellviabilitätstests an diversen humanen Tumorzelllinien des NCI 60 Panel zwar gezeigt werden, dass die 5-Fluorouridin-Derivate (1a bis 1g) zum Teil und je nach Zelllinie eine zytostatische, teils sogar eine zytotoxische Wirkung nach 48 h aufweisen, jedoch zeigten diese Verbindungen im Vergleich zum Ausgangsnucleosid, 5-Fluorouridin, eine deutlich verringerte Aktivität. Die 5-FUrd-Derivate mit dem größten „Potential“ sind die mit dem C_5- (1a) und dem C_{15}-Zyklus (1g) an der OH-2‘,3‘-Position. In zellbiologischen Tests in Bezug auf die Induktion neuronaler Differenzierung an humanen differenzierten NT2-Zellen (NT2N) durch K. Raasch et al.[41] zeigte sich kein Effekt.

Eine weitere Variante ist die Ketalisierung mit offenen symmetrischen oder asymmetrischen Ketten. Diverse 5-Fluorouridin-Derivate sind hierzu in A. Farhat et al.[42] aufgeführt und in Zellviabilitätstests gegenüber humanen ausdifferenzierten THP-1 Makrophagen (Immunozellen) sowie gegenüber HT-29-, RENCA- und HepG2-Tumorzellen (Dickdarm-, Nieren- und Leberkarzinom – in dieser Reihenfolge) getestet worden.

Besonders effektiv zeigten sich die 5-FUrd- (2) und Uridin-Derivate mit einer symmetrischen C_{19}-Kette gegenüber den Tumorzelllinien, jedoch stellte sich Nucleolipid-Derivate auch als Immunsuppressivum gegenüber den humanen ausdifferenzierten THP-1-Makrophagen raus. Keinen Effekt zeigt das 5-FUrd-Derivat mit Ethyllävulinat (3) als Diastereoisomerengemisch sowohl gegen die Immunozellen als auch gegen die Tumorzelllinien.



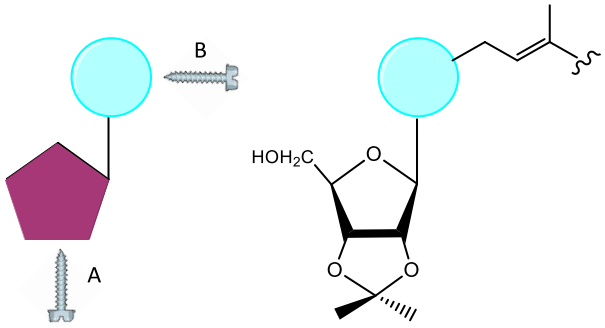
2 **3**

Abb. 1.5: 5-Fluorouridin-Nucleolipide mit einem offenkettigen symmetrischen (2) und einem asymmetrischen Ketal (3) als lipophilen Rest. Für die Substitution wurde bei (2) Nonadecan-10-on (C_{19}-Einheit) und bei (3) Ethyllävulinat verwendet.

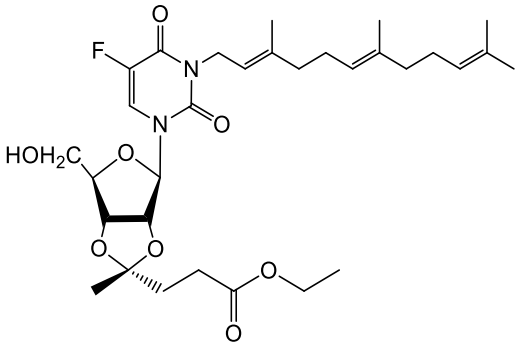
Eine weitere Reihe an asymmetrischen Adenosin- und Inosin-Derivaten wurden des Weiteren durch F. Seela, J. Ott und H. Rosemeyer[43] 1979 in Hinblick auf eine Immobilisierung von niedermolekularen Naturstoffen an eine Polymermatrix synthetisiert. Zu Beginn der Promotionsarbeit lagen hierzu jedoch noch keine Zellviabilitätstests vor.

Die verwendeten Ketone sind überwiegend Naturstoffe oder Naturstoff-Derivate mit interessanten Eigenschaften. Ethyllävulinat ist beispielsweise ein Derivat der 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), einer im Körper natürlich vorkommenden Aminosäure, welche als Substrat für die Porphyrinbiosynthese zur Bildung des Häms benötigt wird.[44]

Doppelmodifikation



Ein weiteres Lipophilisierungsmuster ist die Doppelmodifikation. Der erste Reaktionsschritt ist die Ketalisierung der Ribose (Schraube A) gefolgt von der Prenylierung der Nucleobase (Schraube B).



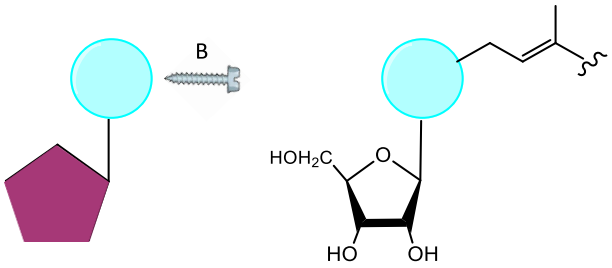
4

Abb. 1.6: 5-Fluorouridin-Nucleolipid mit einer Doppelmodifikation (4). Ketalisierung mit Ethyllävulinat (wie bei Verbindung 3) gefolgt von der direkten Prenylierung der Base mit Farnesylbromid.

Verbindung 4 und damit das entsprechende Lipophilisierungsmuster erwies sich in unabhängigen Zelltests von A. Farhat et al.[42] und C. Knies et al.[40] als besonders interessant. Die humanen ausdifferenzierten THP-1-Makrophagen zeigten zum einen bei einer Konzentration von 80 µM eine verbesserte Überlebensrate von 75 auf 80 % nach 48 h, im Vergleich zum 5-Fluorouracil (5-FU). Zum anderen zeigte sich in den Zelltests ein verbesserter zytotoxischer Effekt bei 80 µM im Vergleich zum 5-FU. Bei niedrigeren Konzentrationen konnte für Verbindung 4 jedoch kein Effekt gemessen werden.

Auch die weitere Variante wie die Ketalisierung mit der zyklischen C_{15}-Einheit (Vgl. Verbindung 1g) mit darauf folgender Farnesylierung des 5-FUrds wurde in den Zelltests gemessen, jedoch zeigte diese Verbindung keinen Effekt.

Alleinige Prenylierung der Nucleobase

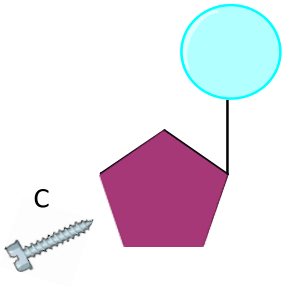


Das letzte Lipophilisierungsmuster der Ribonucleoside ist die alleinige Modifikation der Nucleobase (Schraube B) durch Kohlenstoffketten aus unterschiedlichen Prenyleinheiten. Zu dieser Verbindungsreihe ist zu Beginn der Promotionsarbeit nicht synthetisch gearbeitet worden, folglich gab es zu diesen noch keine zellbiologischen Daten. Generell wurden zur Prenylierung der Nucleobase biomimetische Lipidkomponenten verwendet. Diese Methode ist auch in der Natur wieder zu finden. Ein

bekanntes Beispiel ist das N^6-Δ^2-Isopentenyladenosin (i^6A, *Riboprin*).[45 115]

Lipophilisierungsmuster – Desoxy-Ribonucleoside

Einen weiteren Nucleosidtyp bilden, wie zuvor schon erwähnt, die Desoxy-Ribonucleoside. Durch die fehlende 2'-OH-Gruppe an der Pentofuranose kann diese jedoch nicht mit den vorher verwendeten lipophilen Resten modifiziert werden.



Bereits K. Köstler et al.[46] stellten Nucleolipide des 2'-Desoxyinosins sowie des Thymidins unter Verwendung der *Markiewicz*-Klammer, einer Silyl-Klammer über die OH-3',5'-Gruppe der Pentofuanose, als Schutzgruppe dar. Hierzu wurden jedoch nach dem Nucleolipid-Prinzip noch keine synthetischen Arbeiten begonnen.

Schlussfolgerung

Die bisher beschriebenen Verbindungen und entsprechende Zelltests haben den Grundstein für diese synthetische Arbeit gelegt, woraus sich folgende Schlussfolgerungen und Aufgaben ergeben haben:

- Die Ketalisierung mit zyklischen Ketonen zeigte, dass die Nucleolipide mit der C_5- und C_{15}-Einheit am effektivsten beim 5-FUrd im Hinblick auf eine Antitumoraktivität sind.

- Die Ketalisierung mit Nonadecan-10-on (Vgl. Verbindung 2) führt beim 5-FUrd und Urd zur Zytotoxizität gegen humane ausdifferenzierte THP-1-Makrophagen. Das entsprechend farnesylierte 5-FUrd-Nucleolipid (Doppelmodifikation) zeigt keinen Effekt, sowohl gegen die Immun- also auch gegen die Tumorzellen. Längere symmetrische Ketten konnten in Zelltests nicht verwendet werden, da die resultierenden Verbindungen unter gleichen Bedingungen nicht in Lösung gingen.

- Die Ketalisierung mit Ethyllävulinat und anschließender Farnesylierung des 5-FUrds ist die bisher interessanteste Doppelmodifikation. Die Verbindung 4 hat einen geringen Effekt auf die Immunzellen und zugleich einen zytotoxischen Effekt auf diverse Tumorzelllinien in höchster Konzentration.

- Verbindungen, bei denen nur die Base prenyliert ist, wurden bisher kaum synthetisiert und auch noch nicht in Zellviabilitätstests auf mögliche Effekte getestet.

- Die bis dahin synthetisierten und auf die Zellviabilität untersuchten Nucleolipide wurden hauptsächlich am Antimetaboliten 5-Fluorouridin durchgeführt.

- Zwar konnten Nucleolipide der Desoxy-Ribonucleoside dargestellt werden, jedoch lag der Fokus der Modifikation auf der Base.

Fragestellungen

- Wie wirken sich etwaige Lipophilisierungsmuster auf andere Antimetabolite und vor allem Metabolite aus?

- Zeigen kürzere symmetrische Ketten (C_{13} oder C_9) bei der Ketalisierung gleiche, keine oder verbesserte Effekte. Zeigt eine Doppelmodifikation Effekte?

- Wie wirken sich kürzere Prenyleinheiten, wie Monoterpene (Bsp.: Geraniol) oder Sesquiterpene (Bsp.: Isopentenol) aus?

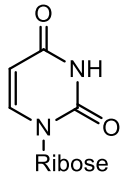
- Welche Wirkung hat die alleinige Prenylierung der Base mit den drei verschiedenen Terpenolen?

- Welchen Effekt zeigt die Modifikation der OH-3',5'-Gruppe, wenn ein weiteres small molecule wie die Valproinsäure, verestert wird?

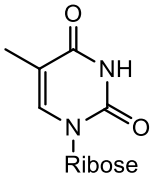
- Gibt es Zusammenhänge zwischen der Konformation eines Nucleolipids und seiner Aktivität gegenüber Immun- oder Tumorzellen?

Tabelle 1.1: Übersicht über die in der Arbeit verwendeten Nucleoside, sowie die für die Lipophilisierung verwendeten Substanzen.

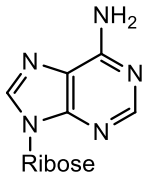
Metabolite



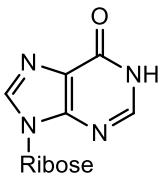
Uridin



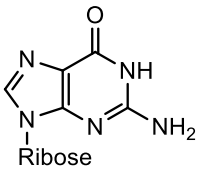
5-Methyluridin



Adenosin

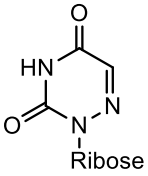


Inosin

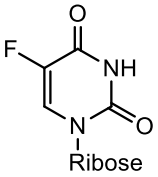


Guanosin

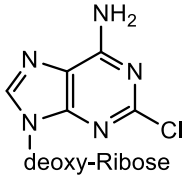
Antimetabolite



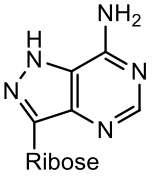
6-Azauridin



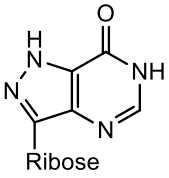
5-Fluorouridin



Cladribin



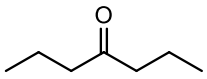
Formycin A



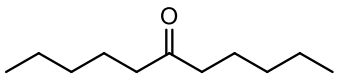
Formycin B

Ketalisierung der Ribose

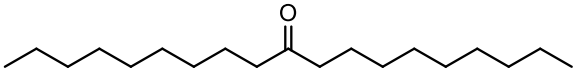
Symmetrische Reste



Heptan-4-on

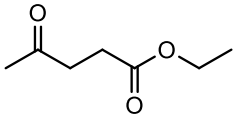


Undecan-6-on

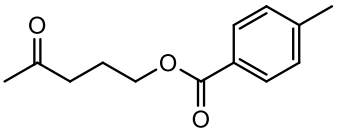


Nonadecan-10-on

Asymmetrische Reste

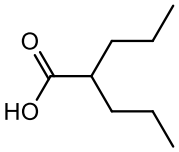


Ethyllävulinat



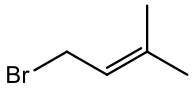
4-Oxopentyl-
4-methylbenzoat

Acylierung der deoxy-Ribose

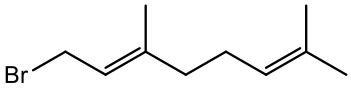


Valproinsäure

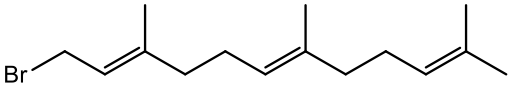
Prenylierung der Nucleobase



Isopentenylbromid



Geranylbromid



Farnesylbromid

Warum dieser aufwändige Weg?

Structure-based drug design

Der herkömmliche Weg zur Entwicklung von small molecules als Chemotherapeutika oder Virostatika beginnt mit dem Screening dieser Verbindungen auf ihre Fähigkeit, Tumorzellen oder Viren in Zellkultur in ihrem Wachstum zu hemmen bzw. abzutöten. Dabei auffallende Substanzen werden als Leitstrukturen verwendet und ggf. weiter chemisch modifiziert, um etwaige Eigenschaften zu verbessern und unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren. Dieser aufwendige und langwierige Aufwand steht jedoch mit der Argumentation in der Kritik, dass immer mehr dreidimensionale Strukturen zur Verfügung stehen und mittels Röntgenstrukturanalyse und Kernresonanzspektroskopie via computer modelling automatisch Wechselwirkungen mit Targets errechnet und optimiert werden können. „*Theoretisch sollte auf diese Weise die Entwicklung eines Hemmstoffs möglich sein, wobei der Zellkulturversuch nur eine Überprüfung der Qualität wäre*.[47] *In der Praxis haben sich diese sehr hohen Erwartungen jedoch noch nicht erfüllt*." [48] [49] Nichtsdestotrotz geben computer modelling und (Q)SAR-Studien wichtige Erkenntnisse über lead structures, lead compounds und Targets.

Intention der Arbeit

Nucleosid-Analoga bilden eine eigene Hauptgruppe bei den Chemotherapeutika für die Behandlung von malignen Tumoren sowie viralen Erkrankungen.[50] Ziel der Arbeit ist es, nach den vorhin vorgestellten Fragenstellungen Nucleolipide zu synthetisieren und mittels ^{1}H-, ^{13}C- und DEPT-135-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, HR ESI-Massenspektroskopie und UV-VIS-Spektroskopie vollständig zu charakterisieren.

Der erstellte Datensatz soll unter Einbezug von zellbiologischen Daten, welche in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Anatomie und Zellbiologie der Philipps Universität Marburg (Arbeitsgruppe: Medizinische Zellbiologie; Prof. Dr. Ralf Kinscherf) erarbeitet werden, mögliche *lead structures* oder *lead compounds* in einer Struktur-Wirkungs-Beziehungs-Studie (*Structure-Activity-Relationship; SAR)* identifizieren.

Nucleoside und Nucleotide

Nucleoside und Nucleotide

Nucleinsäuren wie die DNA (*Deoxy*-Ribonucleic Acid) und RNA (Ribonucleic Acid) bilden die Informationsgrundlagen aller Zellen. Sie bestehen aus den sogenannten Nucleotiden und enthalten die chemischen Informationen für Funktion und Struktur. Mutationen in diesen oder Fehler in Folgeprozessen können zu gravierenden Fehlregulationen führen, was entweder zur Apoptose oder *Cancerogenese* (Entstehung von Krebs) führt.

Im Folgenden wird (i) der Aufbau und die Funktion (ii) die *de-novo*-Synthese von Nucleos(t)iden sowie (iii) der *salvage pathway* beschrieben.

(i) Aufbau und Funktion von Nucleos(t)iden

Nucleoside bestehen im Allgemeinen aus einer heterozyklischen Base und einer Pentose. Die entsprechenden Phosphatester bilden die Nucleotide (Vgl. Abb. 2.1).[51]

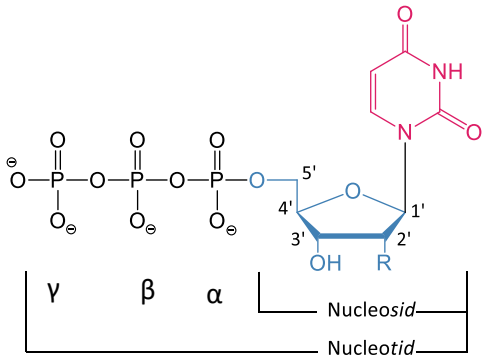
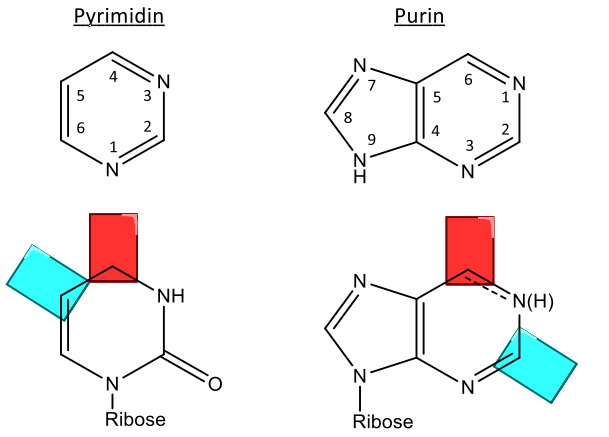


Abb. 2.1: Aufbau von Nucleos(t)iden am Beispiel von Uridintriphosphat (UTP). Nucleoside bestehen aus zwei Hauptkomponenten: einer stickstoffhaltigen, heterocyclischen Base (Nucleobase; rot) und einer Pentose (R = OH = Ribose; R = H = Desoxyribose; blau). Nucleotide bestehen aus einer weiteren Komponente, den Phosphatresten (schwarz), welche über eine Esterbindung an der 5'- oder 3'-Position der Pentose gebunden sind. Je nach Anzahl der Phosphatreste spricht man von einem Nucleosid-mono/di/tri-phosphat.[52]

Die Nucleobase und (Desoxy)Ribose sind bei Nucleos(t)iden in der Regel über eine sog. N-glycosidische CN-Bindung verbunden (*heteromere N-Glycoside*[53]). Ausgehend vom halbacetalischen C(1')-Atom der entsprechenden Pentose erfolgt die kovalente Bindung am N(1)-Atom des Pyrimidinkerns bzw. am N(9)-Atom des Purinkerns. Eine Ausnahme ist beispielsweise das sog. *Pseudouridin* (ψ), ein Isomer des Uridins, welches ein natürlich modifiziertes und seltenes Nucleosid in der TψC-Schleife der *t*RNA ist. Die Ribose ist hier mit dem C(5)-Atom des Uracils verbunden, wodurch eine C-C-Bindung resultiert.[51] Je nach Nucleobase werden die Nucleoside in Purine und Pyrimidine unterteilt (Vgl. Abb. 2.2).



=O	-H	Uridin
=O	$-CH_3$	5-Methyluridin
$-NH_2$	-H	Cytidin
$-NH_2$	$-CH_2OH$	5-Hydroxy-methylcytidin

$-NH_2$	-H	Adenosin
=O	-H	Inosin
=O	$-NH_2$	Guanosin
=O	=O	Xanthosin

Abb. 2.2: Strukturen von Pyrimidin und Purin sowie die davon abgeleiteten Nucleoside, welche im menschlichen Körper auch als Metabolite vorkommen. Oxypyrimidine und –purine haben bezüglich der Keto-Enol-Tautomerie ihr Gleichgewicht auf Seite der Ketoform. Dies ist elementar für die korrekte Informationsübertragung, weil durch die Enolform Ablesefehler zustande kommen würden.[54]

Die Funktion von Nucleos(t)iden ist äußerst vielfältig, was auch ihre große Bedeutung widerspiegelt und im Folgenden aufgezählt wird:[52]

- *Extrazelluläre Signalmoleküle*
  Adenosin bedingt eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und reguliert somit die Durchblutung von Geweben.

- *Intrazelluläre Signalmoleküle*
  Die Nucleosidcyclophosphate, sog. second messenger, wie das cAMP oder cGMP, regulieren den Zellstoffwechsel, Wachstum und die Differenzierung.

- *Universelle energiereiche Phosphate*
  Bei der Bindung zwischen dem α- und β- bzw. dem β- und γ-Phosphat der entsprechenden Nucleotide handelt es sich um energiereiche Säureanhydridbindungen.

- *Nucleotide sind die aktivierten Vorstufen für die Nucleinsäure-Biosynthese*

Nucleoside sind zudem nicht nur Signalmoleküle, Energieträger oder Bausteine von Nucleinsäuren. Zu den natürlichen Nucleosiden zählen auch die Nucleosid-Antibiotika. Zusätzlich sind sie Bausteine von Vitaminen und Coenzymen, wie das Benzimidazolribosid des Vitamin B12, sie sind an der Wirkung einiger Hormone involviert und sind an der Biosynthese von Proteinen, Kohlenhydraten oder Lipiden beteiligt.[55 56]

(ii) De novo-Synthese von Nucleos(t)iden

Biosynthetisch unterscheidet man zwei Stoffwechselwege für die Synthese von Nucleos(t)iden[56]:

- Das *Recycling* aus der Nahrung und dem Stoffwechsel, dem sog. *salvage pathway.*
- Der Neusynthese aus einfachen Precursor-Molekülen, die *de novo*-Synthese.

Je nach Nucleobase unterscheiden sich die *de novo*-Synthesen jedoch grundlegend. Bei Pyrimidinringen wird zuerst der Ring aufgebaut, welcher als Orotat an Ribosephosphat (PRPP, 5-Phosphoribosyl-1α-pyrophosphat) enzymatisch gebunden wird.[54 57]

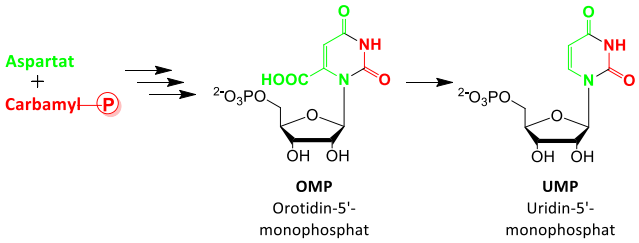


Abb. 2.3: Reaktionsschema der Pyrimidinbiosynthese. Der Pyrimidinring wird aus Hydrogencarbonat und Ammoniak (Kondensation zu Carbamoylphosphat) sowie Aspartat synthetisiert. Durch Decarboxylierung von OMP wird UMP gebildet.

Uridinmonophosphat (UMP) bildet den Grundbaustein für die weiteren Pyrimidinnucleotide. Die *de novo*-Synthese von Purinnucleotiden ist im Vergleich zur *de novo*-Synthese von Pyrimidinnucleotiden wesentlich komplexer.

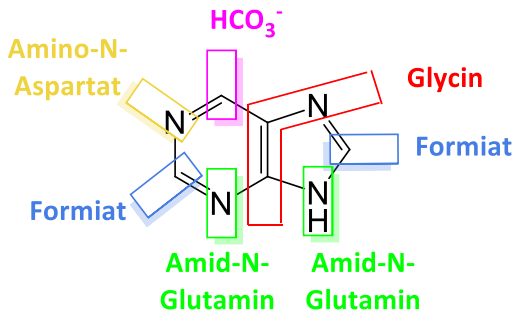


Abb. 2.4: Aufbau des Purin-Grundgerüstes und dessen einzelnen Komponenten Glutamin, Aspartat, Glycin, Formiat sowie Hydrogencarbonat.

Die Synthese von Purinnucleotiden verläuft Schritt für Schritt über aufeinander folgende Aktivierungen (Phosphorylierung) und anschließender Substitution direkt am aktivierten Ribosering (PRPP). In insgesamt 10 Reaktionsschritten entsteht Inosinmonophosphat (IMP), welches der Grundbaustein für weitere Purinnucleotide ist.[56 57] In beiden Stoffwechselwegen ((a) und (b)) werden Ribonucleotide synthetisiert, welche jedoch nur Bausteine für die RNA darstellen. Für die DNA-Synthese werden jedoch Desoxy-Ribonucleotide benötigt. Mit der Auffassung, dass die RNA der Evolution der DNA vorausging, werden aus den Ribonucleotiden enzymatisch (mittels Ribonucleotid-Reduktase)[58] die entsprechenden *Desoxy*-Ribonucleotide katalysiert.[54 56]

(iii) Der salvage pathway

Humane Zellen haben die Möglichkeit, Purine und Pyrimidine für die Synthese von Desoxy-Ribonucleotiden, welche beim Abbau von Nucleinsäuren anfallen oder intestinal resorbiert werden, über den *salvage pathway* (Reutilisierung, Recycling) wieder zu verwerten. Auf diese Weise gehen diese bedeutenden Verbindungen dem Organismus nicht verloren und es wird Energie eingespart. Im Allgemeinen werden im salvage pathway Purine und Pyrimidine in entsprechende Mononucleotide umgewandelt, jedoch unterscheiden sich die Vorläufermoleküle bei diesen. Bei den Purinen werden die Nucleobasen Adenin, Hypoxanthin und Guanin mit Hilfe von der Adenin- oder Hypoxanthin-Guanin-Ribosyltransferase (APRT bzw. HGPRT) in die Nucleosidmonophosphate (AMP, IMP und GMP) umgewandelt. Freie Pyrimidinbasen hingegen können nicht wiederverwertet werden. Hier werden die Nucleoside Uridin und Cytidin durch die Uridin-Cytidin-Kinase und Thymidin mittels Thymidin-Kinase mit ATP zu den entsprechenden Nucleotiden (UMP, CMP und TMP) phosphoryliert.[52 54]

Aufgenommene Antimetabolite sind folglich auch Nucleotid-Precursor. Im Nucleinsäurestoffwechsel verläuft die Synthese der Purine ausschließlich, die der Pyrimidine überwiegend über phosphorylierte Zwischenstufen. Problematisch ist jedoch, dass solche Verbindungen zwar in die Zellen aufgenommen, jedoch nicht direkt angeboten werden können. Es ist somit notwendig, dass die applizierten Nucleoside durch Phosphorylasen „aktiviert“ werden. Sie werden entsprechend als *Prodrugs* bezeichnet. Der Prozess der Aktivierung ist die *letale Synthese* und ein wichtiger limitierender Schritt in diesem komplexen Prozess. Die letale Synthese wird von Enzymen durchgeführt, die normalerweise im salvage pathway Nucleobasen und Nucleoside wiederverwerten. Zu diesen zählen Nucleosidkinasen, Phosphorylasen sowie Phosphoribosyltransferasen.[47]

Mechanism of Action von Nucleosid-Analoga

Aktuell stehen von den 17 zugelassenen Antimetaboliten 14 Purin- und Pyrimidin-Analoga zur Verfügung, welche durch die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration; FDA) für die Behandlung von Krebs zugelassen sind. Dies macht einen Anteil von 20 % von allen Therapeutika in der Krebstherapie aus.[59] [60] Der grundlegende Wirkmechanismus von Purin- und Pyrimidin-Antimetaboliten ist ähnlich. Die Substanzklasse agiert als Antimetabolite zu den physiologischen Nucleosiden, was bedeutet, dass diese in den Ablauf der Nucleinsäure-Synthese eingreifen und hier mit einer Vielzahl von intrazellulären Targets in Wechselwirkung treten.

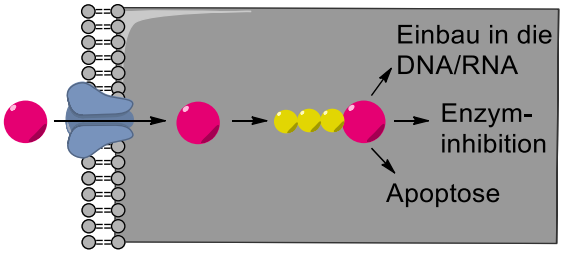


Abb. 2.5: Vereinfachter Metabolismus und Drug-Target-Interaktion von Nucleosid-Analoga. Die meisten Nucleosid-Analoga sind hydrophile Moleküle (pinke Kugel) und benötigen entsprechende Transportproteine (blau), welche in der Membran integriert sind, um in die Zelle zu gelangen (grau hinterlegt). Im Inneren der Zelle müssen diese in die entsprechenden Triphosphate (pink-gelbe Kugel) enzymatisch umgewandelt werden, um ihre aktive Form zu erhalten. Die aktiven Nucleotid-Analoga stehen nun dem Purin- und Pyrimidin-Metabolismus zur Verfügung und inhibieren dann ein oder mehrere Enzyme, welche für die DNA-Synthese kritisch sind, verursachen DNA-Schäden/Brüche und induzieren Apoptose.[50] [59]

Die meisten Nucleosid-Analoga benötigen für die Aufnahme in die Zelle spezielle Transportproteine in der Zellmembran (Vgl. Kapitel: Lipophilie und Nucleosid-transporter), woraufhin diese phosphoryliert werden. Die Phosphorylierung und somit Aktivierung zu den Nucleosid(analoga)-Triphosphaten (NTPs) erfolgt durch eine Reihe von substratspezifischen Enzymen, den Kinasen. Im Allgemeinen wird die Phosphorylierung zum Mono- und Diphosphat durch nucleotidspezifische und die Phosphorylierung zum Triphosphat durch nucleotid-unspezifische Enzyme katalysiert.

Lipophilie
und
Nucleosidtransporter

Lipophilie und Nucleosidtransporter

Lipophilie

Die Suche nach und die Entwicklung neuer und verbesserter Wirkstoffe stellt hohe Anforderungen, denn die notwendige Verbesserung resultiert aus der mangelnden Effizienz und/oder den unerwünschten Nebenwirkungen. Die Behandlung von beispielsweise Infektionskrankheiten oder malignen Tumoren erfordert daher eine zielgerichtete Medikation von intrazellulären Targets. Bei der molekularen, zielgerichteten Therapieform hat, wie bereits erwähnt, in der Forschung die Suche nach sog. small molecules als potentielle Wirkmoleküle an großer Bedeutung gewonnen. Small molecules, wie Nucleoside, müssen (vor allem nach systemischer Gabe) zahlreiche Barrieren auf ihrem Transport zum Target überwinden.

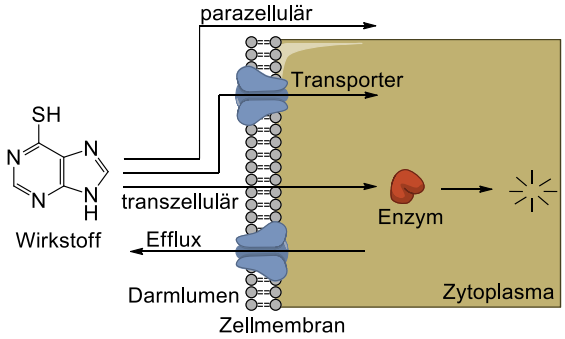


Abb. 3.1: Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung der Transportwege und einige Transportbarrieren des Wirkstoffes 6-Mercaptopurin. Als Modell ist die apikale Zellmembran eines Darmenterozyten abgebildet. Die Formulierung von Nucleolipiden soll durch die Erhöhung des log *P*-Wertes den Transport über und durch die Lipidmembranen erleichtern. [Nach Ernst und Vögtli [61]]

Folglich entscheiden Transportprozesse und -barrieren über das Schicksal eines pharmazeutischen Wirkstoffs im Organismus. Als Barrieren werden alle strukturellen sowie physiko- oder biochemischen Barrieren bezeichnet. Konkret sind dies Transportmembranen oder Efflux-Proteine, die Lipophilie oder der pH-Wert sowie metabolisierende Enzyme (Vgl. Abb. 3.1).[61] Diese Parameter können die Konzentration am Target signifikant reduzieren. [62] Der parazelluläre Transportweg (zwischen den Zellen) ist jedoch vernachlässigbar, da sich dieser für hydrophile Wirkmoleküle mit einem Molekulargewicht von unter 200 g/mol, wie Acyclovir, beschränkt.

Die Abschätzung der Permeabilität und Absorption von den synthetisierten Nucleolipiden soll im Folgenden auf Grundlage der Lipinskis „*Rule of Five*“ diskutiert werden, wobei der Fokus auf der Lipophilie und dem Molekulargewicht liegt.

Die von Christopher Lipinski et al. 1997 publizierten Regeln zur qualitativen Abschätzung der Permeabilität und Absorption von Pharmaka (orale Bioverfügbarkeit), stellen eine einfache Methode dar. Seine Analyse bezog sich dabei auf die 50.000 Verbindungen der *World Drug Index* Datenbank hinsichtlich der 4 Parameter: Molekulargewicht, Lipophilie, Wasserstoffbrücken-Donatoren und Wasserstoffbrücken-Akzeptoren und legte für diese Obergrenzen fest.[63] [64] Seither werden diese Regeln zur Entwicklung kombinatorischer Bibliotheken und zur Abschätzung des Verhaltens verwendet.

1. Parameter *Molekulargewicht:* Lipinski et al. setzen für das Molekulargewicht (M_W) einen Grenzwert von ≤ 500 g/mol, nur etwa 11 % der Substanzen hatten ein höheres Molekulargewicht.

2. Parameter *Lipophilie:* Das Maß der Lipophilie kann mittels des Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und einer lipophilen Flüssigkeit berechnet werden und zeigt dabei eine Korrelation zwischen Lipophilie und Eindringungsvermögen in fettreiche Kompartimente, wie ZNS oder Bindegewebe, auf.[65] Allgemein üblich wird der negative dekadische Logarithmus des Verteilungskoeffizienten (log *P*) der Substanz zwischen n-Octanol und Wasser verwendet. So beschreibt ein log *P*-Wert > 0 eine vorliegende Lipophilie. Nach der *atom-based method* [66] [69], welche auch in dieser Arbeit zur Berechnung verwendet wurde, sollte der Grenzwert nicht über 5 liegen. Einer Untergrenze wurde jedoch nicht festgelegt. Die meisten Medikamente haben jedoch einen log *P*-Wert von < 5 und > -1, was auf ca. 85 % der synthetisierten NL zutrifft (90 von 105). Im Allgemeinen gilt, dass die Permeabilität einer Substanz sich mit steigendem log *P*-Wert erhöht.[63] Zu hohe log *P*-Werte (> 5) können die Permeabilität jedoch beinträchtigen.[67]

3. Parameter *H-Brücken-Donoren:* Der dritte Parameter bezieht sich auf die Anzahl der Wasserstoffbrücken-Donoren, also die Anzahl an -NH- und -OH-Funktionen, im Molekül. Eine zu hohe Zahl hemmt den passiven Transport über die Membran.

4. Parameter *H-Brücken-Akzeptoren:* Der vierte und letzte Parameter der Lipinskis Rule of Five bezieht sich auf die Anzahl der Wasserstoffbrücken-Akzeptoren, also die Anzahl an -N- und -O-Atomen im Molekül. Eine zu hohe Zahl hemmt den passiven Transport über die Membran.

Zur Lipophilisierung der Nucleoside wurden natürlich vorkommende, also auch (semi-)synthetische Verbindungen verwendet (Vgl. Tabelle 1.1, Seite 07). Diese wurden kombinatorisch an 10 unterschiedliche Nucleosiden, fünf Metabolite und fünf Antimetabolite, substituiert, wodurch insgesamt 105 Nucleolipide synthetisiert wurden. Die Berechnung des log *P*s wurde mit dem *ePhysChem*-Programm der *e*ADMET GmbH durchgeführt.[68] [69]

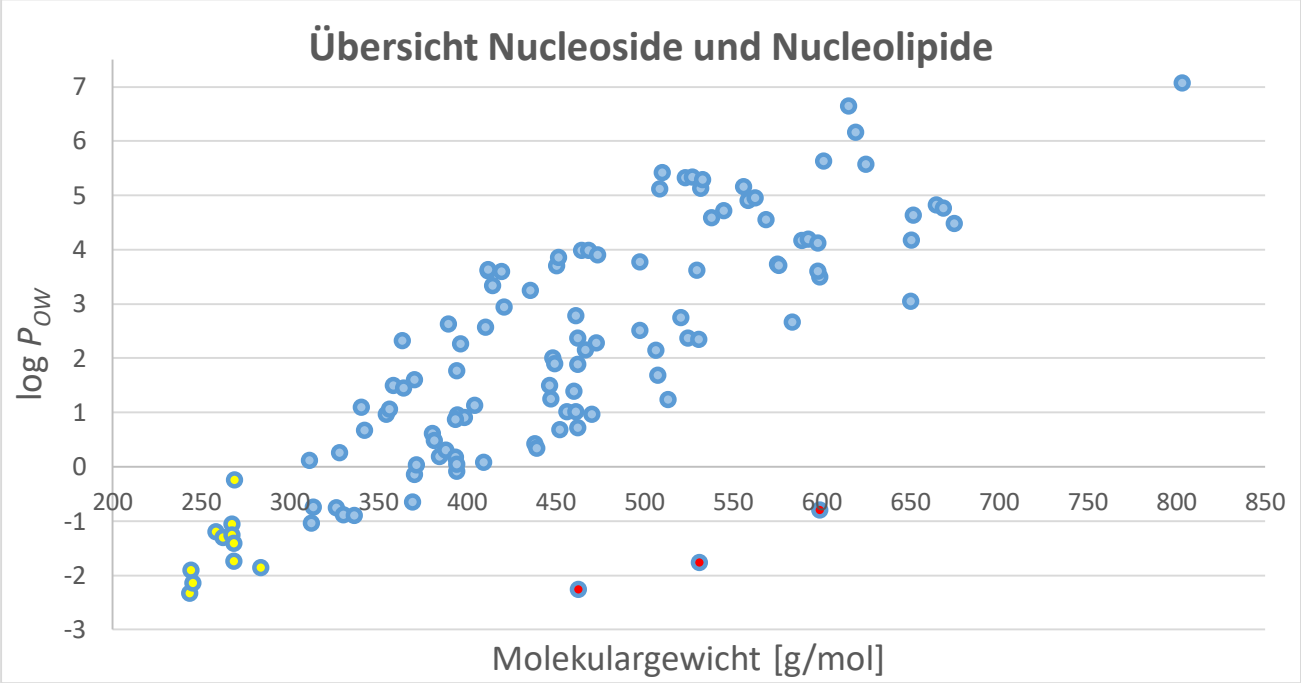


Diagramm 3.1: Verteilung der Nucleoside (gelb-blau) und der synthetisierten Nucleolipide (blau-blau) sowie kationischer Nucleolipide (rot-blau) in Bezug auf den log *P* und das Molekulargewicht.

Die verwendeten NS (Diagramm 3.1, gelb-blaue Punkte) zeigen einen errechneten log *P*-Wert von minimal – 0.23 (2-CdA) und maximal – 2.32 (Gua) auf. Folglich haben diese eine höhere Affinität zu hydrophilen Bereichen. Die synthetisierten NL (ohne kationische NL) liegen im Bereich zwischen – 1.04 und 7.08. Diese haben alle einen höheren log *P*-Wert als das entsprechende NS. Von diesen haben 8 NL einen kleineren log *P*-Wert als Null und 12 NL einen höheren log *P*-Wert als 5. Somit zeigen insgesamt 97 NL eine Affinität zu hydrophoben Bereichen.

Eine Ausnahme bilden die kationischen „Nucleolipide" (Diagramm 3.1, rot-blaue Punkte). Unter den entsprechenden Bedingungen der Dimroth-Umlagerung entstehen kationische Zwischenprodukte (NL_X.X.^{1}X.X), welche einen deutlich niedrigeren log *P*-Wert als das Edukt (NL_5.1.0.0) bzw. als das Nucleosid an sich (NS_5.0.0.0) aufweisen. Erst nach der Umlagerung (NL_X.X.^{6}X.X) steigt die Lipophilie um ca. 4 Zehnerpotenzen an (Vgl. Diagramm 3.2).

Mit steigender Prenyleinheitszahl am Nucleobasenrest erhöht sich zwar der log *P*-Wert um eine Zehnerpotenz, ist jedoch immer noch 2 Zehnerpotenzen kleiner als das Edukt (NL_5.1.0.0).

Die Molekulargewichte der NL liegen in einem Bereich von 311.24 – 803.08 g/mol. Von den insgesamt 105 NL haben 65 ein M_W von unter 500 g/mol (ca. 62 %), 29 liegen zwischen 500 – 600 g/mol und 11 haben ein M_W von ≥ 600 g/mol.

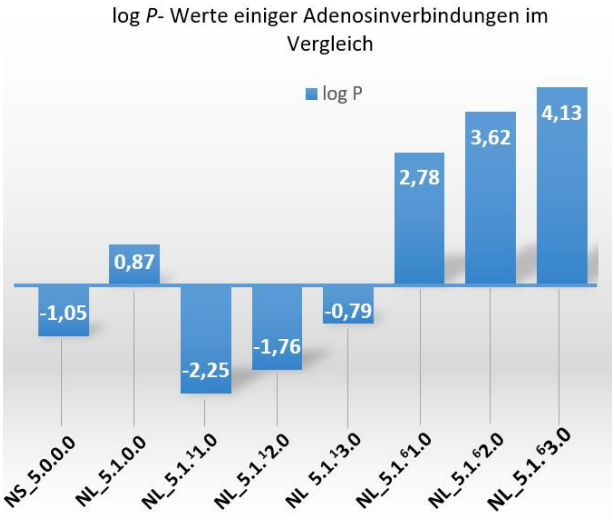


Diagramm 3.2: Vergleich der log *P*-Werte des Eduktes (NL_5.1.0.0), der kationischen Zwischenstufen (NL_X.X.^{1}X.X) und der Produkte (NL_X.X.^{6}X.X) in den Dimroth-Reaktionen am Adenosin.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Vorhersage der passiven Diffusion nach oraler Gabe ist die *Polar Surface Area* (PSA). Die PSA ist die Summe der Van-der-Waals-Oberflächen polarer Atome in der jeweiligen Substanz, angegeben in Å^{2}.[63] Zur Abschätzung des Einflusses der eingeführten Reste in die Nucleoside wurde zur Berechnung die Molekülfragment-Methode (*TPSA*, *topological PSA*) nach Ertl, Rhode und Selzer [70] [71] verwendet.

Allgemein gilt, dass Substanzen mit einer PSA von unter 60 Å^2 gut, von einer PSA zwischen 60 und 140 akzeptabel und mit einer PSA von über 140 schlecht absorbiert werden.

Die verwendeten Nucleoside liegen in einem Bereich zwischen 124.78 und 159.51 Å^2 (Vgl. Tabelle 3.1). Die berechneten PSAs zeigen bei den Nucleosiden eine akzeptable bis schlechte Absorption hinsichtlich der passiven Diffusion, was ohne aktive Transportmechanismen (Vgl. Abschnitt Nucleosidtransporter) den Tod der Zelle bedeuten würde. Je nach Lipophilisierungsrest zeigte die Berechnung der PSA unterschiedliche Effekte, die im Ausmaß jedoch für die unterschiedlichen Nucleoside/-lipide gleich waren.

Tabelle 3.1: Vergleich der berechneten PSAs der Nucleoside im Vergleich.

Nucleosid	PSA [Å^2]	Nucleosid	PSA [Å^2]
Urd	124.78	Ino	133.49
5-MeU	124.78	Gua	159.51
z^6U	137.67	FA	150.40
5-FUrd	124.78	FB	144.35
Ado	139.55	2-CdA	119.32

Die Ketalisierung mit asymmetrischen Ketonen, wie Ethyllävulinat oder 4-Oxopentyl-4-methylbenzoat, führte zu einer Erhöhung der PSA um jeweils ~ 5 Å^2 im Vergleich zum jeweiligen NS. Symmetrisch-offenkettige oder zyklische Ketone hingegen zeigen eine Verringerung um ~ 22 Å^2. Die Länge der Kohlenstoffkette bzw. die Ringgröße hatte keinen Einfluss auf die PSA.

Eine zusätzliche Prenylierung der Nucleobase zeigte eine Verringerung der PSA um ~ 11 Å^2 im Vergleich zum Edukt. Auch hier zeigte eine unterschiedliche Anzahl an Prenyleinheiten (n= 1, 2 oder 3) keinen Effekt. Im Vergleich zum Nucleosid wird durch die asymmetrischen Ketone die PSA um insgesamt 6 Å^2, bei den symmetrisch-offenkettigen und zyklischen Ketonen sogar um 33 Å^2 verringert. Eine weitere Prenylkette an der Nucleobase, wie es bei dem Formycin B der Fall ist, führt wiederum zu einer Verringerung der PSA um 11 Å^2 im Vergleich zum Nucleolipid mit einer Prenylseitenkette. Im Falle des Propenylidenrestes am Formycin A ist der Wert zu der Prenylseitenkette zusätzlich um 22 Å^2 verringert.

Folglich wird die PSA durch die Substitution mit den verwendeten asymmetrischen Ketonen leicht erhöht sowie durch die symmetrisch-offenkettigen, den zyklischen und den Prenylketten verringert. Die Acylierung der 3‘- oder 5‘-OH-Funktion am 2-CdA zeigt in den Berechnungen eine Erhöhung der PSA um 6 Å^2, ein weiterer Valproylrest (zweifache Acylierung) erhöht die PSA um wiederum 6 Å^2, was zu einer eindeutigen Verschlechterung der Absorption in diesem Parameter führt.

Nucleosidtransporter

Trotz der hohen Relevanz der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Parameter gibt es Substanzen, die die Regeln der Lipinskis Rule of Five verletzen sowie den Bereich der optimalen PSA-Werte überschreiten. Diese werden aktiv mittels integraler Proteine über die Membranen transportiert. Hierzu zählen Antibiotika, Vitamine und Herzglykoside oder aber auch Nucleoside.[64] Diese Substanzen können einen oder mehrere Parameter verletzen und werden trotzdem gut absorbiert.[63]

Von großer Bedeutung sind für Nucleoside und deren Analoga folglich auch der vermittelte Weg über Transporter, auch Transport- oder Membranproteine genannt, welche in Plasmamembranen oder in intrazellulären Kompartimenten, wie Mitochondrien oder in der Blut-Hirn-Schranke exprimiert werden.[72] Im Allgemeinen kommen in Säugetierzellen zwei strukturell unterschiedliche Klassen von integrierten Membranproteinen für den Transport von Nucleoside vor, die ENTs (*equlibrative nucleoside transporters*) und CNTs (*concentrative nucleoside transporters*).[73] CNTs transportieren natriumabhängig einwärts (Kationensymporter), wohingegen ENTs natriumunabhängig bidirektional transportieren (unterstützende Diffusionssysteme).[74] Die Exprimierung der Proteine für zelluläre Aufnahme von physiologischen Nucleosiden und Nucleosid-Analoga-Drugs in humanen Zellen erfolgt über zwei unterschiedliche Genfamilien der SLC (*Solute Carrier Family*), der SLC 28- und der SLC 29-Familie.[75] Die SLC 28-Familie exprimiert die *human concentrative nucleoside transporters* (hCNTs; drei Unterfamilien: SLC 28A1 – SLC 28A3), die SLC 29-Familie exprimiert die *human equilibrative nucleoside transporters* (hENTs; vier Unterfamilien: SLC 29A1 – SLC 29A4).[75] Je nach Unterfamilie zeigen die hENTs unterschiedliche Charakteristika, kommen jedoch ubiquitär vor.[74] hENT-1 und -2 sind dabei für den Transport von Pyrimidin- und Purinnucleosiden verantwortlich, hENT-2 und hENT-3 können zusätzlich Nucleobasen transportieren, jedoch ist hENT-3 nur in intrazellulären Membranen zu finden. hENT-4 ist selektiv für Adenosin.[76] hCNTs sind im Gegensatz zu hENTs auf bestimmte Zellen beschränkt und kommen bspw. im Darm- und Nierenepithel sowie Leber- und Leukämie-Zellen vor.[74] Die SLCs können für die synthetisierten Derivate als ein potentielles neues *Drug-Target* oder als *Drug-Liefersystem* dienen und somit die Aufnahme in die Tumorzellen ermöglichen.[72]

Der Nachweis für aktive oder passive Transportmechanismen sowie das Ansprechen spezieller Membranproteine wird in dieser Arbeit nicht experimentell durchgeführt, sondern wird nur als eine Möglichkeit für evtl. Vor- und Nachteile der Lipophilisierung behandelt.

Uridin

5-Methyluridin

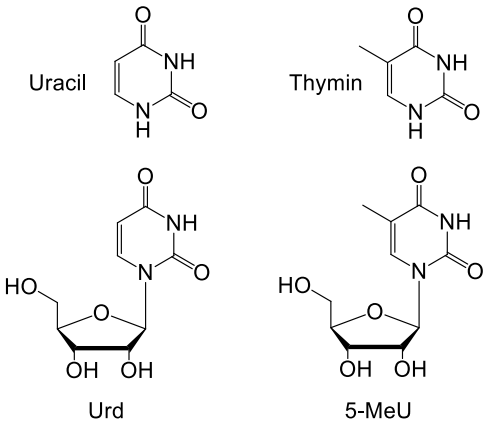
6-Azauridin

5-Fluorouridin

Uridin und 5-Methyluridin

Nucleoside und Vorkommen

Uridin (Urd) und 5-Methyluridin (5-MeU) sind natürlich vorkommende Nucleoside (Metabolite). Die Nucleobasen Uracil bzw. Thymin sind über das N(1)-Atom kovalent über eine N-glycosidische Bindung mit der β-*D*-Ribofuranose verknüpft.



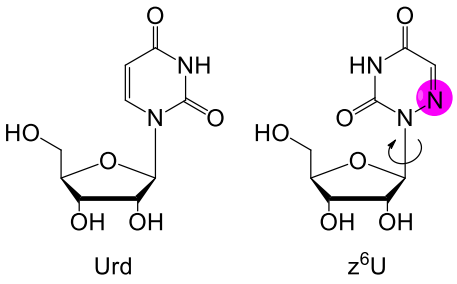
Urd wird, wie 5-MeU, durch Phosphorylierung in die aktiven Formen (UMP, UDP und UTP) umgewandelt. UMP kommt beispielsweise in humanen Zellen vor, wo es Teil des RNA-Rückgrates ist und mit AMP Basenpaarungen eingeht. UTP ist beispielsweise für den Kohlenhydratstoffwechsel von Bedeutung. Es wird mit Glucose-1-phosphat zu Uridindiphosphat-Glucose (UDP-Glc) umgesetzt. Diese als „aktivierte Glucose" bezeichnete Form, kann auf zahlreiche nucleophile Rezeptoren übertragen werden, wie beispielsweise die Glykosylierung von Proteinen (Glykoproteine) und Lipiden (Glykolipide).[77]

5-MeU wird posttranskriptional durch Methylierung des Uridins am C(5) metabolisiert.[54 - 58] Es ist ein in der *t*RNA und *r*RNA vorkommendes seltenes Nucleosid. In der *t*RNA bildet 5-MeU mit sechs weiteren ungepaarten Nucleotiden die sog. TψC-Schleife, welche an die 5S-*r*RNA der großen Ribosomenuntereinheit bindet.[78]

6-Azauridin

Nucleosid und MOA

6-Azauridin (z^6U) ist ein synthetisches Triazin-Nucleosid und zählt zu den Pyrimidin-Antimetaboliten. Es ist ein strukturelles Analogon zum natürlich vorkommenden und essentiellen Metaboliten Uridin.[52]



6-Azauridin hat im Vergleich zum Uridin an der Position 6 der Nucleobase ein Stickstoff substituiert, wodurch die Base in eine *syn*-Position gedreht wird.

Der Mechanism of Action des z^6Us beruht primär auf der Inhibition des Enzyms Orotidin-5'-Phosphat-Decarboxylase (OMP-DC; EC 4.1.1.23) in der *de novo*-Synthese von Pyrimidin-Nucleotiden.[79] Es ist der als erstes bekannte Wirkstoff, der einen Einfluss auf den Orotate pathway hat.[80 81] Gelangt z^6U in den Metabolismus der Tumorzelle, so wird dieses durch die Uridin-Kinase (UK) zum z^6U-5'-Monophosphat (z^6U-5'-MP) phosphoryliert. Dieses kann auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit und durch das Vorliegen der gleichen Konformation (*syn*-Konformation), wie die Orotidylsäure, an das aktive Zentrum der Orotidylsäure-Decarboxylase kompetitiv binden und somit den Metabolismus und die Synthese neuer RNA in der Tumorzelle blockieren (Vgl. Abb. 4.1).[82]

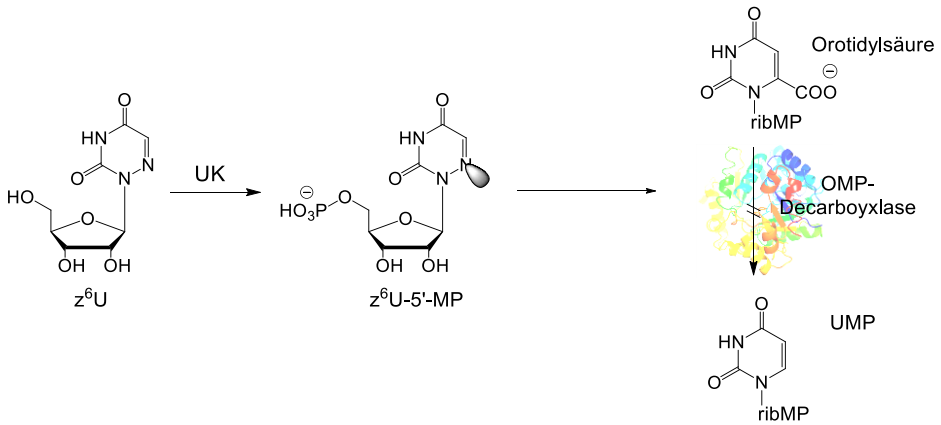


Abb. 4.1: Metabolismus des z^6Us in der *de novo*-Synthese von Pyrimidinen, in der zellulären und viralen RNA-Synthese. ribMP: Ribose-5'-Monophosphat

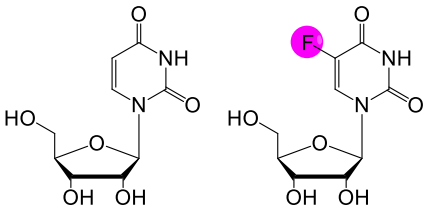
Das Vorliegen der *syn*-Konformation ist mit dem freien Elektronenpaar am N(6) der Nucleobase zu erklären. Dieses ist zu sperrig, um über dem Ribosering zu stehen, woraufhin die Base in die entsprechende Konformation um die N-glycosidische Bindung gedreht wird. Auch die Orotidylsäure weist durch die sperrige Carboxygruppe am C(6) eine *syn*-Konformation auf.

z^6U findet/fand bisher auf mehreren Gebieten Anwendung. In der Dermatologie wird es beispielsweise zu Behandlung von Psoriasis (Schuppenflechte) sowie auch bei diversen Viruserkrankungen genutzt.[83] In der zytostatischen Chemotherapie wurde z^6U bereits bei der akuten myeloischen (AML) und der chronisch myeloischen Leukämie (CML) eingesetzt.[84] [85] z^6U zeigte in klinischen Studien zwar sehr gute Erfolge[86], wurde jedoch auf Grund eines ungünstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profils wieder vom Markt abgezogen.[87]

5-Fluorouridin

Nucleosid und MOA

5-Fluorouridin (5-FUrd) ist ein synthetisch hergestellter Antimetabolit, welcher am C(5) der Nucleobase ein zusätzliches Fluoratom substituiert hat.



5-FUrd ist schon seit den 70er Jahren bekannt und wird seither als Chemotherapeutikum zur systemischen Behandlung von malignen Tumoren des Gastro-Intestinal-Traktes sowie Tumoren des Mamma- und Hals-Kopf-Bereiches eingesetzt.[88] [89] [90] Über hENT-1- und hENT-2-Transporter gelangt 5-FUrd, wie andere halogenierte Uridin-Analoga auch, in die Zelle,[91] [92] wo es durch Phosphorylierung in seine aktiven Formen (FUrd-MP, FUrd-DP und 5-FUrd-TP) überführt wird, welche auf drei Wirkungsweisen als Uridin- oder Thymidin-Antagonisten fungieren:[93] [94]

(i) Hemmung der DNA-Synthese durch die Bindung an die Thymidylatsynthetase, die für die Synthese des entsprechenden Triphosphat-Derivates verantwortlich ist.
(ii) Hemmung der Biosynthese, durch den Einbau in die *r*-, *m*- und *t*-RNA, als 5-FUrd-TP anstelle von UTP.
(iii) Schädigung des DNA-Stranges durch den Einbau in die DNA mittels DNA-Polymerase, anstelle von Thymidin.

Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 42 Pyrimidin-Nucleolipide neu und 19 resynthetisiert.

- 14x Uridin-Nucleolipide (4 Resynthesen)[95]
- 14x 5-Methyluridin-Nucleolipide (4 Resynthesen)[95]
- 7x 6-Azauridin-Nucleolipide (2 Resynthesen)[96] [97]
- 7x 5-Fluorouridin-Nucleolipide (9 Resynthesen)[39] [98]

Die Resyntheseprodukte dienten als Vorstufen oder wurden für die Structure-Activity-Relationship-Studie (SAR-Studie) nachsynthetisiert. Diese sind in den Table of Compounds dunkelgrau unterlegt (Vgl. Table of Compounds, S. 172ff).

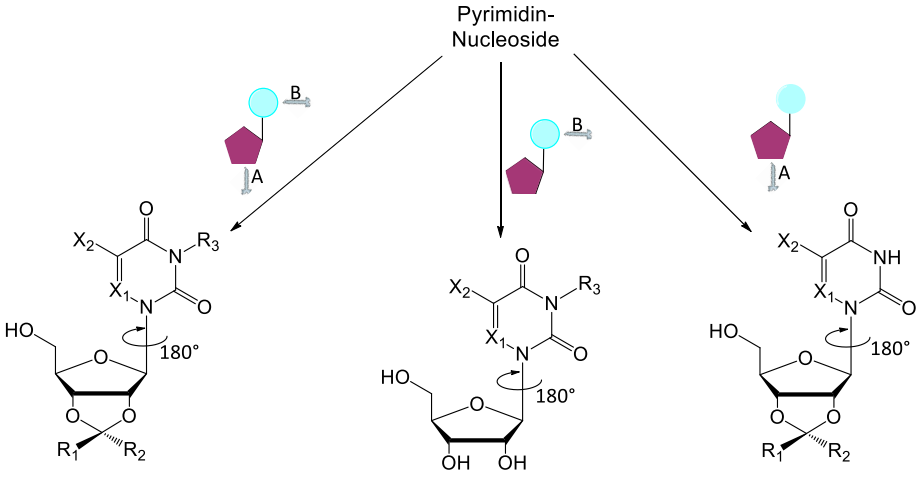


Abb. 4.2: Systematische Synthese der Pyrimidin Nucleolipiden. A: Ketalisierung mit symmetrischen ($R_1 = R_2$) oder asymmetrischen Ketonen ($R_1 \neq R_2$); B: Alleinige Prenylierung der Nucleobase an der N(3)-Position (R_3) mit Isopentenyl-, Geranyl- und Farnesylbromid; A + B: Ketalisierung der Ribose, gefolgt von der Prenylierung der Nucleobase.

Ketalisiert man die verwendeten Nucleoside (Urd, (NS_1.0.0.0); 5-MeU (NS_2.0.0.0); z^{6}U (NS_3.0.0.0); 5-FUrd (NS_4.0.0.0)) mit einem asymmetrischen Keton, wie Ethyllävulinat, in der Gegenwart von Triethylorthoformat und 4M HCl in 1,4-Dioxan, so erhält man nach ca. 25 h Rühren bei Raumtemperatur und Aufarbeitung über eine Chromatographie an Kieselgel ein (*R*)-/(*S*)-Diastereoisomerengemisch der Nucleolipide. Die Bildung des (1*S*)-Diastereoisomers kann durch spezifische Resonanzen im dazugehörigen ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektrum, hier vor allem durch Protonen nahe des neu gebildeten stereogenen Zentrums (beispielsweise Me(acetal)) sowie die ^{13}C-NMR-Resonanzen des glyconischen Restes, gezeigt werden. Das Diastereoisomerenverhältnis (DIV) der gebildeten Isomere kann mittels der Integrale im ^{1}H-NMR bestimmt werden.

$$DIV = \frac{(R)-\text{Diastereoisomer}}{(S)-\text{Diastereoisomer}} \qquad (1)$$

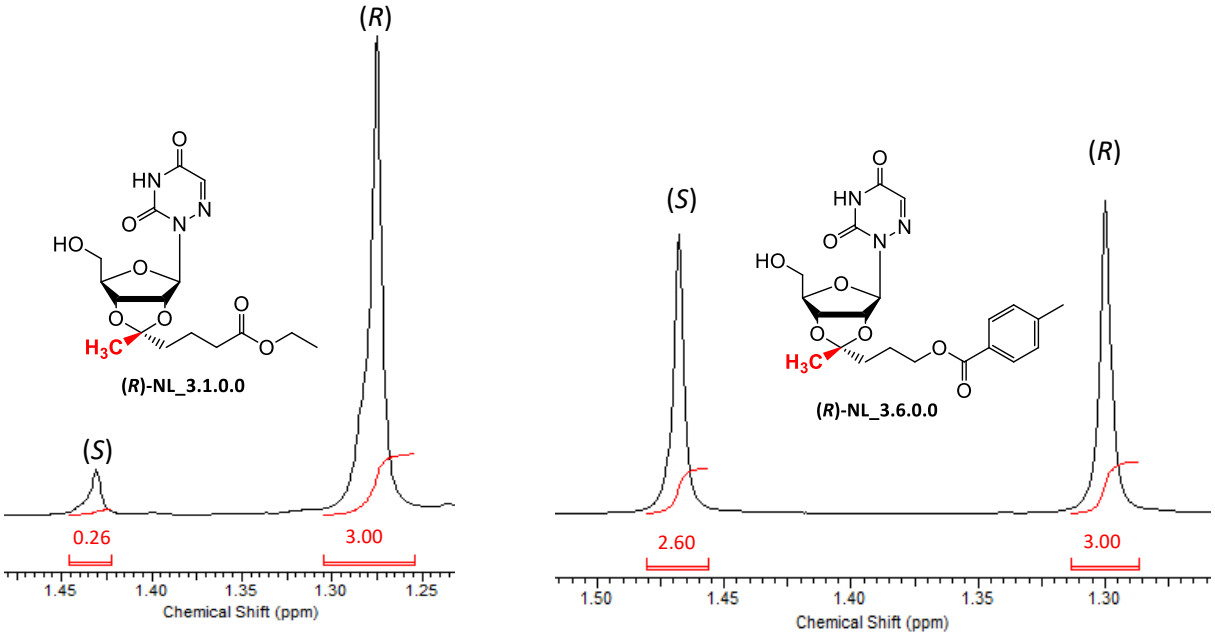


Abb. 4.3: ^{1}H-NMR-Spektren der jeweiligen z^{6}U-Nucleolipide (NL_3.1.0.0, links; NL_3.6.0.0, rechts). Anhand der Signale der Methylgruppen (rot), die am Asymmetriezentrum des Ketals sitzen, kann man das sog. Diastereoisomerenverhältnis berechnen.

Durch die spektroskopische Analyse und den Vergleich mit der Röntgenstrukturanalyse einer analogen Verbindung[99] kann man den Signalen das (*R*)- bzw. (*S*)-Diastereoisomer zuordnen. So erhält man für die mit Ethyllävulinat ketalisierten Nucleolipide (NL_X.1.X.X) ein (*R*)/(*S*)- Verhältnis von 12:1, bei den mit 4-Oxopentyl-4-methylbenzoat ketalisierten Nucleolipiden (NL_X.6.X.X) ein (*R*)/(*S*)- Verhältnis von nahezu 1:1. Diese Diastereoisomerenverhältnisse sind ebenfalls für die verwendeten Purin-Nucleoside analog, konnten jedoch nicht ohne weitere chemische Modifikationen (beispielsweise an der 5'-OH-Gruppe) über die Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Röwekamp-Krugley konnte 2016 im Rahmen einer Masterarbeit durch Silylierung von Nucleolipiden die Auftrennung analoger Diastereoisomerengemische über GC-MS zeigen.[100] Bei der Ketalisierung wird mechanistisch von einer Umketalisierung über einen sog. Orthoester (**A**) ausgegangen (Vgl. Anhang Seite 184; Abb. 4.8). Ohne den Zusatz von Triethylorthoformat erfolgt keine Reaktion bis zum Ketal. In allen Ketalisierungen wird darüber hinaus stehts ein Orthoester als Zwischenprodukt beobachtet.[101] Im Allgemeinen werden Orthoester durch Säurekatalyse gebildet und werden in der organischen Synthese, wie bereits erwähnt, als Schutzgruppen verwendet.

Interessanterweise sind bei fast allen Verbindungen in der ^{13}C-NMR-Spektroskopie gleich ansteigende Δδ-Werte ((1*R*)-(1*S*)) für C(1'), C(4'), C(2') und C(3') Kohlenstoffe zu erkennen (Vgl. Abb. 4.4). Zudem zeigen die Graphiken in Abb. 4.4 beinahe identische chemische Verschiebungen für die Isomere der Urd, 5-MeU und 5-FUrd, welche die Nucleobase um die N-glycosidische Bindung in der *„anti"* Konformation positioniert haben.

Einen signifikanten Unterschied, vor allem bei dem C(5')-Werten, zeigen jedoch die Nucleolipide des z^{6}Us, welches die *syn*-Konformation bevorzugt.[102]

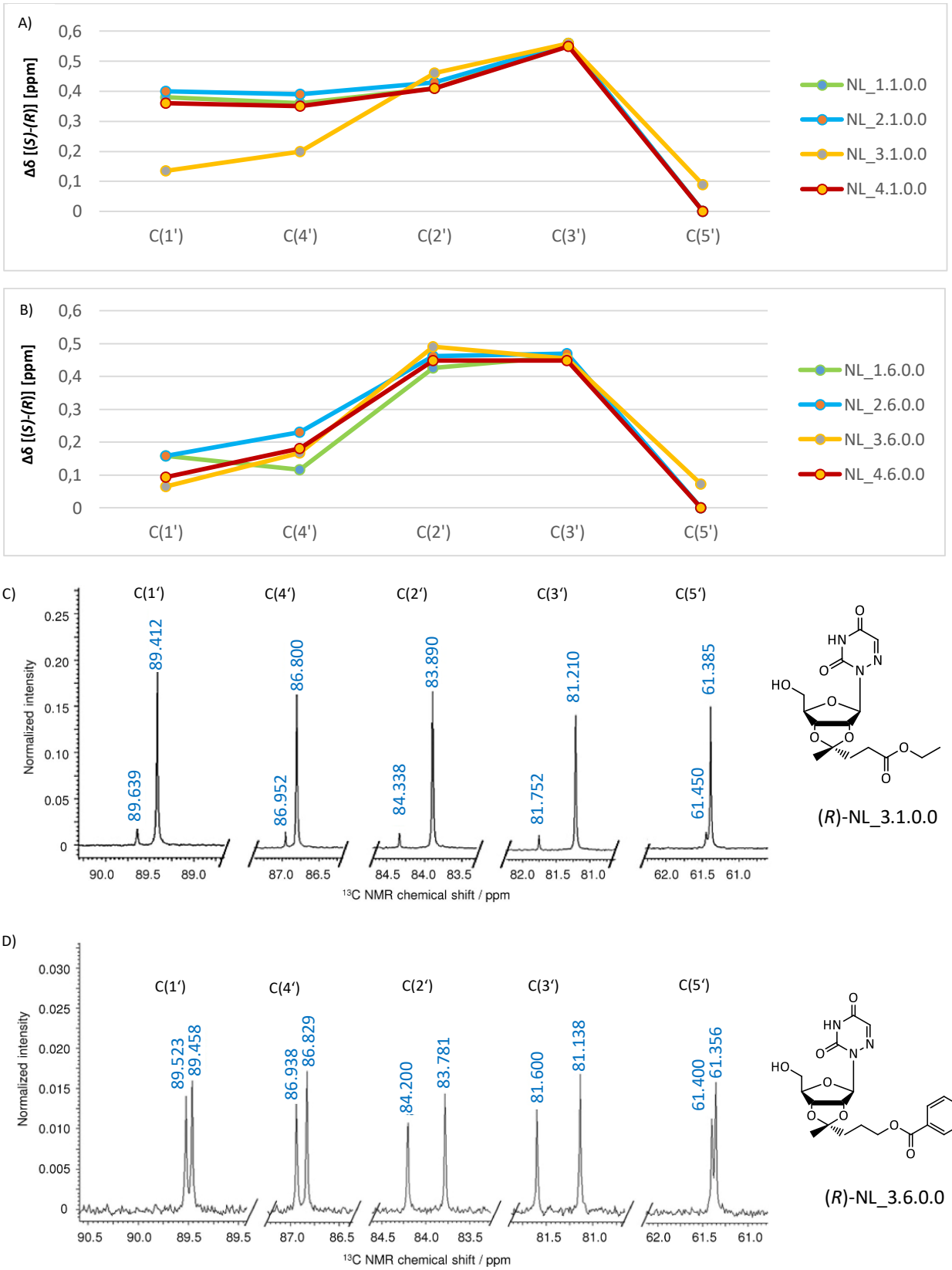


Abb. 4.4: ^{13}C-NMR unterschiedliche chemische Verschiebung in den Resonanzen der glyconischen Reste am Beispiel der Pyrimidin-Nucleolipide. Für die Purin-Nucleolipide ist dies analog. A) und B) zeigen die errechneten Δδ-Werte im Vergleich, C) und D) zeigen exemplarisch die Ausschnitte der Resonanzen des glyconischen Restes im ^{13}C-NMR-Spektrum.

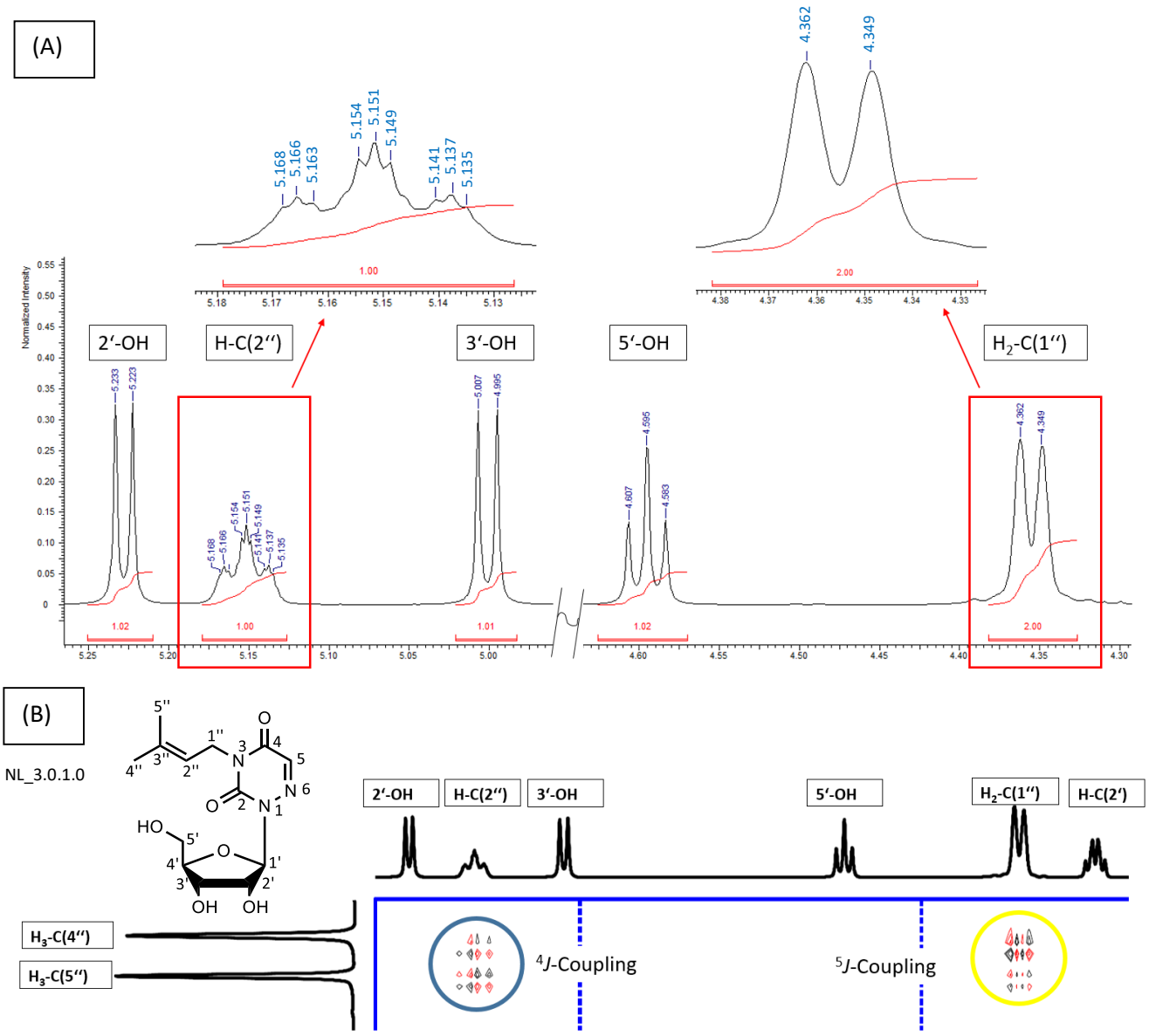


Abb. 4.5: (A) Vergrößerter Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von NL_3.0.1.0. (B) Vergrößerter Ausschnitt des 2D-[^{1}H,^{1}H] COSY Long Range-Spektrums von NL_3.0.1.0.

Nicht nur die Ketalisierung mit asymmetrischen Ketonen, auch die Prenylierung der N(3)-Position der Nucleobase zeigte NMR-spektroskopische Besonderheiten auf. Die Nucleoside NS_1-4.0.0.0 bzw. die Nucleolipide NL_1-4.1.0.0 wurden in Gegenwart von K_2CO_3 mit den entsprechenden Terpenylbromiden (Isopentenyl-, Geranyl- und Farnesylbromid) zur Alkylierung der N(3)-Position der Nucleobase umgesetzt. Zum Nachweis einer N-Alkylierung wurden pH-abhängige UV-Spektren (pH 3, 7 und 9) von den synthetisierten Nucleolipiden und entsprechenden Nucleosiden gemessen. Der Vergleich der gemessenen λ_{max}-Werte der Nucleoside zu den Nucleolipiden zeigte eine maximale Abweichung von 2 nm. Die genaue Analyse der ^{1}H-NMR- sowie die 2D-[^{1}H,^{1}H] COSY Long Range-Spektren (cosygpmfph Pulsprogramm) zeigte Fernkopplungen in der Prenylseitenkette (Vgl. Abb. 4.5; Beispiel NL_3.0.1.0). Ausgehend vom H-C(2'')-Signal (Spektrum (A)) ist nur eine ^{3}J-Kopplung zum H_2-C(1'') und somit ein Triplet zu erwarten. Die Vergrößerung des Signals zeigt jedoch eine Multiplizität von mind. 9, folglich ein *ψtt*. Die Messung der 2D-[^{1}H,^{1}H] COSY Long Range-Spektren (Spektrum (B)) zeigte, dass die Multiplizität durch ^{4}J-Fernkopplungen zu den H_3-C(4'')- und H_3-C(5'')-Gruppen zustande kommen (blau umkreist), welche 1.3 Hz betragen. Des Weiteren wurden ^{5}J-Fernkopplungen zwischen den H_2-C(1'')-Protonen und den Protonen der H_3-C(4'')- und H_3-C(5'')-Gruppen (gelb umkreist) gemessen, welche jedoch im ^{1}H-NMR-Spektrum nicht erkennbar waren. Dies lässt auf eine gewisse Rigidität der Prenylseitenketten schließen.[103] Die Rigidität der

hydrophoben Seitenketten würde auch die beobachteten Dimerbildungen der entsprechenden Nucleolipide im HR ESI-MS über *Van der Waals*-Wechselwirkungen erklären.

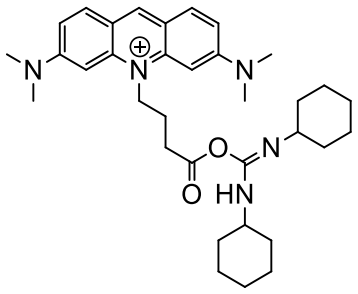
ATTO-495-labeling

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Synthesen der Purin-Nucleolipide sollten für Einlagerungsexperimente an einem künstlichen Bilayer, hinsichtlich ihres Penetrationsverhaltens, die fünf z^6U-Nucleolipide NL_3.1.0.0, NL_3.3.0.0, NL_3.1.1.0, NL_3.1.2.0 und NL_3.1.3.0 mit dem Fluoreszenzfarbstoff ATTO-495® an der 5'-OH-Gruppe, über eine Steglich-Veresterung, gelabelt werden. Käuflich erworbenes ATTO-495® N(9)-butanoat wurde unter den Bedingungen der Steglich-Veresterung nach Malecki und Farhat et al.[104] mit den entsprechenden z^6U-Nucleolipiden (NL_3.1.X.X als (1*R*),(1*S*)-Diastereoisomerengemische) umgesetzt und aufgearbeitet.

Die Umsetzung des Fluoreszenzfarbstoffes mit den an der 2',3'-OH-ketalisierten Nucleolipiden führte zu den entsprechend 5'-OH-gelabelten Nucleolipiden (Vgl. Diagr. 4.1 und 4.5, folgende Seite), mit 93 % (NL_3.1.0.0) und 89.3 % (NL_3.3.0.0) Ausbeute. Die Veresterung der 5'-OH-Gruppe bei den zusätzlich N(3)-basenprenylierten Nucleolipiden zeigte jedoch keine Bildung der entsprechenden Produkte. Hier wurde über die Chromatographie an Kieselgel in allen drei Fällen zwar eine Zone eluiert, die den Anregungs- und Emissionscharakteristika des Fluoreszenzfarbstoffes entsprechen, jedoch nicht den errechneten Massen von:

- 773.89 g/mol (NL_3.1.1.0ATTO495),
- 842.01 g/mol (NL_3.1.2.0ATTO495) und
- 910.13 g/mol (NL_3.1.3.0ATTO495).

Als Massenpeak wurde im HR ESI MS 558 Da gemessen, was dem Aktivester des Fluoreszenzfarbstoffes (M_W= 558.78$^+$ g/mol) entspricht.



Auch die Wiederholung der Versuche zeigte das gleiche Ergebnis. Begründet ist dies in der *syn*-Konformation der Nucleobase um die N-glycosidische Bindung. Ist an der N(3)-Position ein zusätzlicher Rest substituiert, kommt es zu einer sterischen Hinderung für weitere Gruppen an der 5'-OH-Gruppe. Dies wurde auch in weiteren Versuche beobachtet (Vgl. Abb. 4.6).

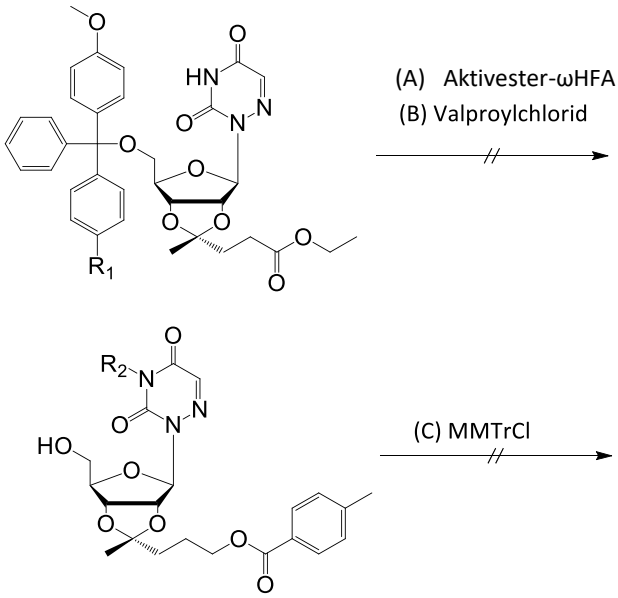
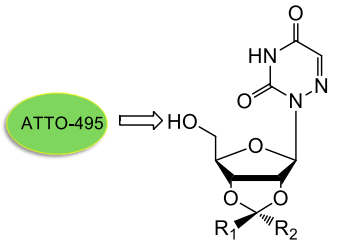
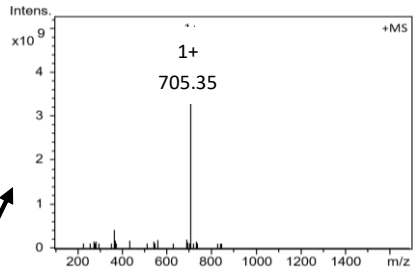
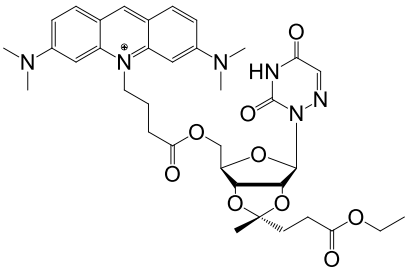


Abb. 4.6: Weitere Versuche zur Darstellung von z^6U-Nucleolipiden. Versuch (A): Prenylierung der N(3)-Position der Nucleobase im einem Aktivester einer ω-Hydroxyfettsäure (ω-HFA) über eine Mitsunobu-Reaktion, R_1 = H [105]; Versuch (B): Acylierung der N(3)-Position der Nucleobase, R_1 = OMe; Versuch (C): Substitution einer Monomethoxytrityl-Schutzgruppe an der 5'-OH-Position des glyconischen Restes, R_2 = -farnesyl.

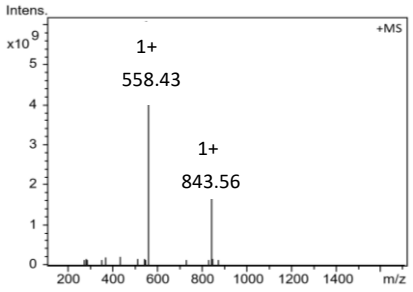
Auch die Substitution eines weiteren Restes an der N(3)-Position der Nucleobase, bei geschützter 5'-OH-Position, führt zu keiner Umsetzung des gewünschten Produktes.

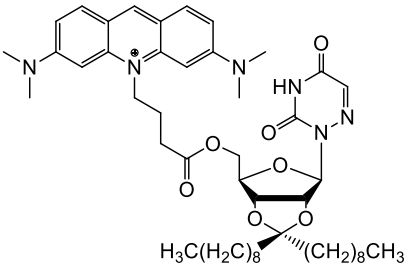




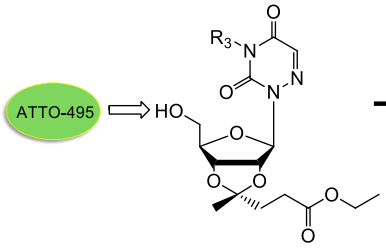


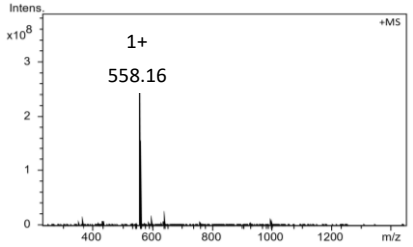
Diagr. 4.1: NL_3.1.0.0-Atto495; M_W= 705.78; R_1= Me; R_2= $(CH_2)_2COOCH_2CH_3$.



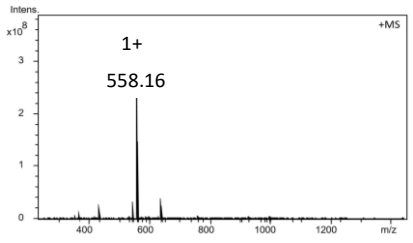


Diagr. 4.2: NL_3.3.0.0-Atto495; M_W= 844.11; R_1= R_2= $(CH_2)_8CH_3$.

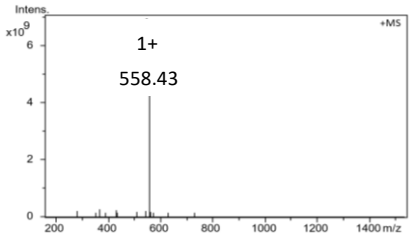




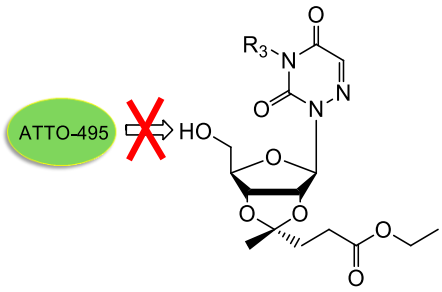
Diagr. 4.3: NL_3.1.1.0-Atto495; M_W= 773.89; R_3= -isopentenyl.



Diagr. 4.4: NL_3.1.2.0-Atto495; M_W= 842.01; R_3= -geranyl.



Diagr. 4.5: NL_3.1.3.0-Atto495; M_W= 910.13; R_3= -farnesyl.



Phosphoramiditsynthese

Neben der Synthese von Nucleolipiden mit offenkettigen Ketalen wurden auch entsprechende Derivate mit dem Makrozyklus Cyclopentadecanon (auch C_{15}-Keton) sowie deren 5‘-Cyanoethyl-Phosphoramidite an drei der vier in diesem Kapitel beschrieben Nucleoside synthetisiert (Vgl. Abb. 4.7). Cyclopentadecanon, auch unter dem Namen *Exaltone*® bekannt, ist ein makrocyclisches Moschusaroma und wird in der Parfümindustrie als Basisduft verwendet.[106 107]

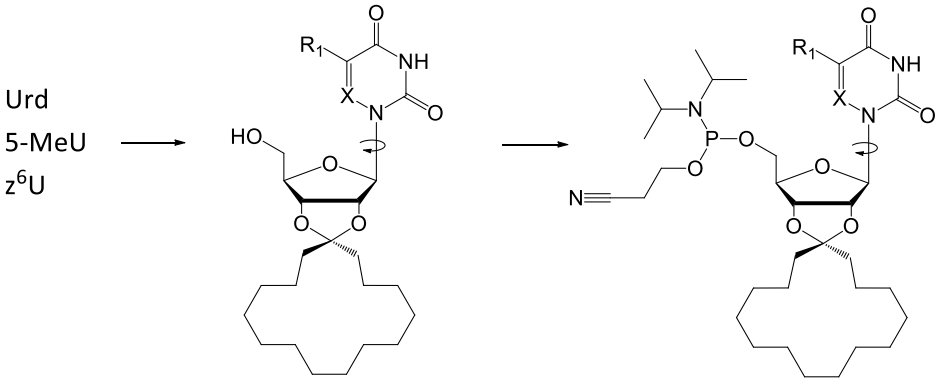


Abb. 4.7: Reaktionsschema zur Synthese von Nucleolipid-Phosphoramiditen. Uridin: X = CH, R_1 = H, *anti*-Konformation; 5-Methyluridin: X = CH, R_1 = Me, *anti*-Konformation; 6-Azauridin: X = N, R_1 = H, *syn*-Konformation.

Die Synthese der 5‘-Cyanoethyl-Phosphoramidite sollten als Bausteine für die automatische Festphasen-Oligonucleotidsynthese für eine lipophilisierte Nucleinsäure mit Terminatorfunktion dienen. Nucleolipid-O-(5‘)-Amidite werden terminal an eine wachsende Nucleinsäurekette angebaut (lipophilisierte Oligomere) und verhindern den enzymatischen Abbau dieser durch Exonucleasen.

Werz et al.[95] synthetisierten bereits eine Reihe von Uridin-, 5-Methyluridin- und Thymidin-O-(5‘)-Amiditen zur Synthese von Lipo-Oligonucleotiden, welche in Einlagerungsexperimenten in einer künstlichen Doppel-Lipidmembranschicht getestet wurden.[108 109] Interessanterweise zeigte sich, dass ein Gleichgewicht zwischen den im Lösungsmittel frei diffundierenden Oligonucleotiden und den in der Lipidmembrangebundenen DNA-Duplexen existiert. Der Gleichgewichtszustand wird dabei vom Grad der Lipophilie der hydrophobisierten Kopfgruppe sowie der entsprechenden Lipophilie der Oligonucleotid-Einheit beeinflusst.[109] Die Möglichkeit der gezielten Beeinflussung des Gleichgewichts durch Lipo-Oligonucleotide ist Grund für die Synthese von hydrophobisierten 5‘-Cyanoethyl-Phosphoramidite-Bausteinen für die automatische DNA-Festphasensynthese. Zudem zeigte sich in den Einlagerungsexperimenten, dass Lipo-Oligonucleotide mit einem O-2‘,3‘-Cyclopentanyliden-Rest am 5-Fluorouridin sich sowohl langsam in die künstliche Membran einlagern, als auch wieder heraus diffundieren.[110] Dies gab die Motivation für die Synthese weiterer entsprechender Derivate.

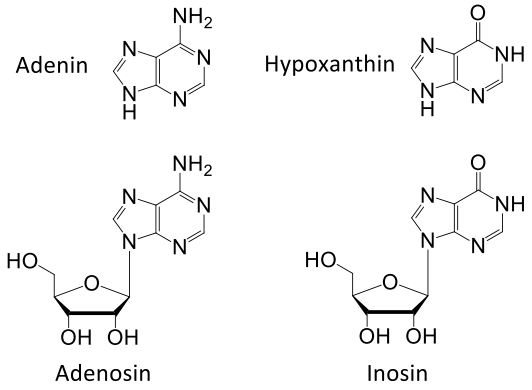
Die Oligonucleotidsynthese und die Testung dieser ist jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit, sondern der von E. Werz, 2016.[111]

Adenosin
Inosin

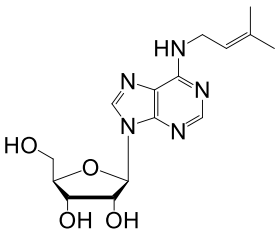
Adenosin und Inosin

Nucleoside und Vorkommen

Adenosin (Ado) und Inosin (Ino) sind natürlich vorkommende Nucleoside (Metabolite). Die Nucleobasen Adenin bzw. Hypoxanthin sind über das N(1)-Atom kovalent über eine N-glycosidische Bindung mit der β-*D*-Ribofuranose verknüpft.



Adenosin hat diverse Funktionen im menschlichen Körper, es ist Bestandteil energiereicher Verbindungen (ATP, ADP und AMP),[112] bildet verschiedene Cofaktoren (Coenzym A, NADPH oder NADH) und ist Bestandteil der RNA.[113] Ein natürlich vorkommendes Nucleolipid ist das in der *t*RNA selten vorkommende N^6-Isopentenyladenosin (i^6A, Riboprin),[45] welches zum einen neben dem Basen-



triplett des Anticodons sitzt, als freie Base im Zytosol von eukaryotischen und prokaryotischen Zellen vorkommt[114] und zum anderen als Cytokinin in Pflanzen[115] eine wichtige Rolle spielt. Zudem zeigt es eine starke antitumorale Aktivität in transformierten Zellen sowie bei Tieren und Menschen.[116] Eine klinische Pilotstudie[117] zeigte jedoch enttäuschende Ergebnisse, welche *in vivo* in einer schnellen Metabolisierung und einer kurzen Plasmahalbwertszeit begründet sind, analog zu anderen Nucleosiden.[118]

R. Ottria et al.[119] synthetisierten beispielsweise eine Reihe von basenmodifizierten i^6A-Analoga, welche hinsichtlich ihrer zellbiologischen Aktivität gegenüber T24- und J82-Zellen (beide humanes Urothelkarzinom) getestet wurden. Der Fokus der Analoga lag auf den Substituenten an der N(6)-Position der Nucleobase. Hierzu wurden gesättigte lineare oder verzweigte Ketten, kurze Ketten mit einer oder mehreren Hydroxy- sowie einer Aminogruppe(n), eine kurze ungesättigte Kette und zyklische sowie aromatische Substituenten substituiert. Zwar zeigten zwei der Analoga eine Reduktion der Zellzahlen nach 72 h, jedoch wurde die Aktivität im Vergleich zum reinen i^6A nicht verbessert.

Des Weiteren kann Adenin N-glycosidisch mit der β-*D*-Desoxyribofuranose zum 2‘-Desoxyadenosin verknüpft sein, welches Bestandteil der DNA ist.

Inosin ist ebenfalls ein in der *t*RNA vorkommendes Nucleosid, welches im Anticodon (5‘-Anticodonposition) lokalisiert ist. Dort geht es Paarungen in der Wobble-Position mit Cytidin, Uridin und Adenosin ein. Dies spielt eine besondere Rolle im Lösungsansatz der Wobble-Hypothese zur Degenerierung des genetischen Codes. Kommt Adenosin an der 5‘-Anticodonposition vor, wird dieses durch die *t*RNA-spezifische Adenosin-Desaminase posttranslational prozessiert. Die 6-Aminogruppe der Adeninbase wird in eine Ketogruppe umgewandelt.[120]

Synthesen und Ergebnisse

Nucleolipide vor und nach Dimroth-Umlagerung

Adenosin sollte, wie nach den bereits beschriebenen Schemata, am glyconischen Rest (2‘,3‘-Position) mit Ethyllävulinat und an der Nucleobase mittels Terpenylbromid lipophilisiert werden (Doppelmodifikation). Die Ketalisierungsreaktion der 2‘,3‘-OH-Position führt auch hier wieder zum entsprechenden Diastereoisomerengemisch. Die Prenylierung der Aminofunktion kann jedoch durch die geringe Reaktivität nicht über eine Direktalkylierung erfolgen (pK_a= 9.83)[121]. Zur Alkylierung der exocyclischen Aminofunktion wurde hier die Dimroth-Umlagerung verwendet. Die Dimroth-Umlagerung dient zur Isomerisierung von Heterocyclen und besteht aus einer Translokation von endo- und exocyclischen Heteroatomen während einer Ringöffnungs-Ringschluss-Sequenz.[122] Windmueller und Kaplan stellten 1961 die Hypothese auf, dass die Bildung von Dimroth-Produkten am Adenin unter Öffnung des Pyrimidinringes verläuft.[123] Der Beweis für diesen Mechanismus wurde unabhängig durch Engels 1975 erbracht.[124] Eine entsprechende Reaktion beobachtet man bei allen N-substituierten Heterocyclen, die in α-Stellung zum alkylierten N-Atom eine Aminogruppe tragen.[125]

Das vorher synthetisierte Adenosin-Nucleolipid (NL_5.1.0.0) reagiert in DMF mit $BaCO_3$ und dem entsprechenden Terpenylbromid zum Salz. Diese Zwischenprodukte konnten vollständig isoliert und charakterisiert werden. Unter basischen Bedingungen reagiert dieses dann zum N(6)-alkylierten Produkt weiter (Vgl. Abb. 5.1).[126]

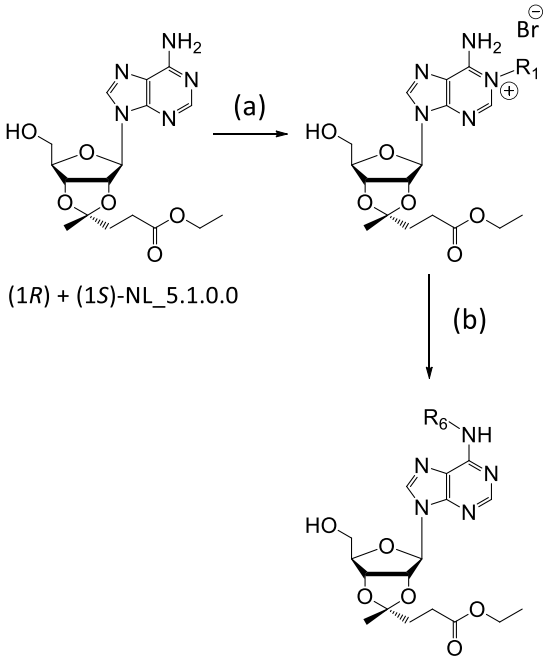


Abb. 5.1: Reaktionsschema für die Darstellung von Adenosin-Nucleolipiden über eine Dimroth-Umlagerung, ausgehend vom Diastereoisomerengemisch der Verbindung NL_5.1.0.0. (a): DMF, $BaCO_3$, Ar-Atmosphäre, RT, 24 h; (b): $(CH_3)NH$ in H_2O (1 M) RT, 20 h. $R_1 = R_6$: -isopentenyl, -geranyl oder -farnesyl.

Etheno-Adenosin-Nucleolipide

Natürlich vorkommende Purin- und Pyrimidinbasen zeigen bei Raumtemperatur unter neutralen Bedingungen kaum eine/keine Fluoreszenz. Fluoreszierende Nucleoside/-lipide haben daher den Vorteil der Detektion, sei es in Zellkompartimenten oder in Oligonucleotiden. Die Synthese stark fluoreszierender Nucleosidbausteine mit nur leichter struktureller Abwandlung wurden erstmals durch Kochetkov et al.[127] an Nucleobasen sowie Secrist et al. an Nucleosiden, durch die Synthese von Etheno-Nucleosiden (εNS), dargestellt.[128] Eine Reihe weiterer εNS wurden bisher beispielsweise durch Sharon et al.[129] und Seela et al.[130] synthetisiert und charakterisiert. Die Reaktion von Chloracetaldehyd mit der exocyclischen Aminofunktion der Nucleobasen (Beispiel Adenosin) führt unter Dehydratisierung zur Bildung einer fluoreszierenden tricyclischen Nucleobase (Vgl. Abb. 5.3).

Ziel war es, ein Adenosin-Nucleolipid mit einem symmetrisch-offenkettigen Keton zu synthetisieren, welches anschließend mit Chloracetaldehyd zu dem entsprechenden Etheno-Nucleolipid umgesetzt wird (Vgl. Abb. 5.2).

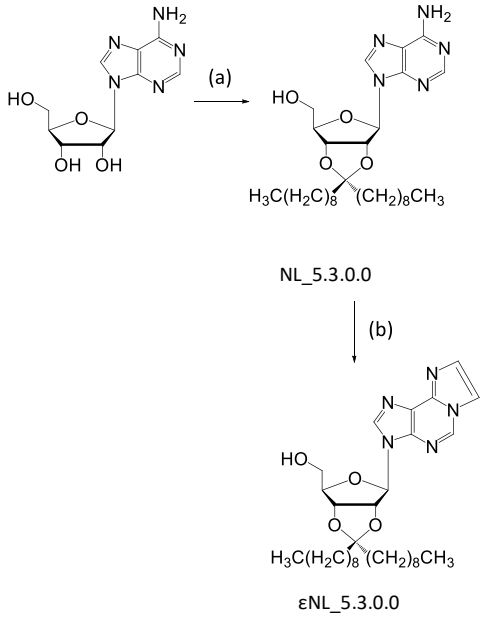


Abb. 5.2: Ethenoylierung des Adenosin-Nucleolipids NL_5.3.0.0. (a): Ketalisierung mit Nonadecan-10-on (NL_X.3.X.X). (b) Anschließende Umsetzung mit Chloracetaldehyd bei RT.

Die geringe strukturelle Veränderung an der Nucleobase wird bei einer Duplexbildung (Ausbildung von Hoogsteen-Basenpaaren mit Gua) sowie hinsichtlich ihrer Substrateigenschaft durch verschiedene Enzyme toleriert.[133] εNS weisen zwar kanzerogene Eigenschaften auf[131], das Reparaturenzym Alkyl-N-Purin DNA Glycosylase (ANPG) entfernt jedoch durch Hydrolyse der N-glycosidischen Bindung diverse modifizierte Basen, wie 3-Methyladenin, 7-Methylguanin sowie N^6-Ethenoadenosin.[132] ANPG stellt somit ein potentielles biomedizinisches Target dar.

Die Auswahl des sterisch anspruchsvollen Ketons beruht auf der Beobachtung, dass die enzymatische Umsetzung des Adenosin-Nucleolipids NL_5.3.0.0 zum entsprechenden Inosin-Nucleolipid (Vgl. nächster Abschnitt) durch Adenosin-Desaminase durch den zusätzlich O-2‘,3‘-substituierten Rest nicht stattfinden kann. Ob dies jedoch auch bei weiteren Enzymen, wie ANPG möglich ist, muss noch getestet werden und ist nicht Bestandteil dieser Arbeit.

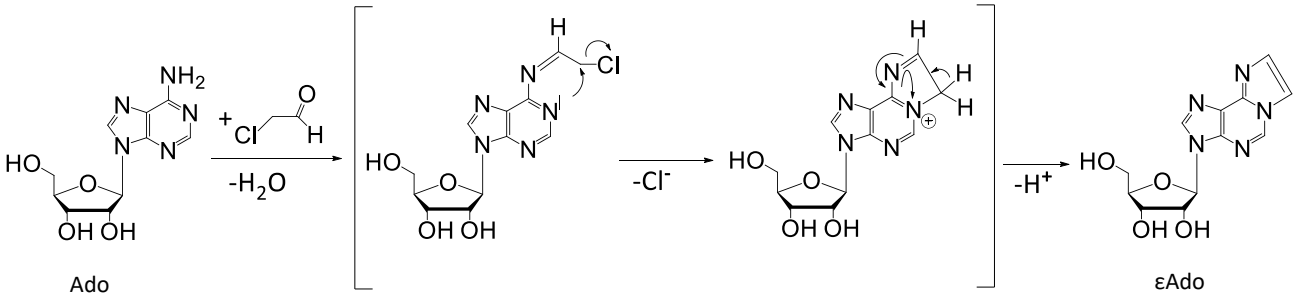


Abb. 5.3: Reaktionsmechanismus der Ethenoylierung von Adenosin zum N^6-Ethenoadenosin (εAdo) mit Chloracetaldehyd. Die Annelierung von Chloracetaldehyd an die Nucleobase führt zu einem fluoreszierenden tricyclischen System.[128] [133]

Enzymatische Desaminierung von Adenosin-Nucleolipiden

Zur enzymatischen Darstellung von Inosin-Nucleolipiden wurden die Adenosin-Nucleolipide NL_5.1.0.0 (Diastereoisomerengemisch) und NL_5.3.0.0 mit Adenosin-Desaminase (ADA; E.C. 3.5.4.4) umgesetzt (Vgl. Abb. 5.4).

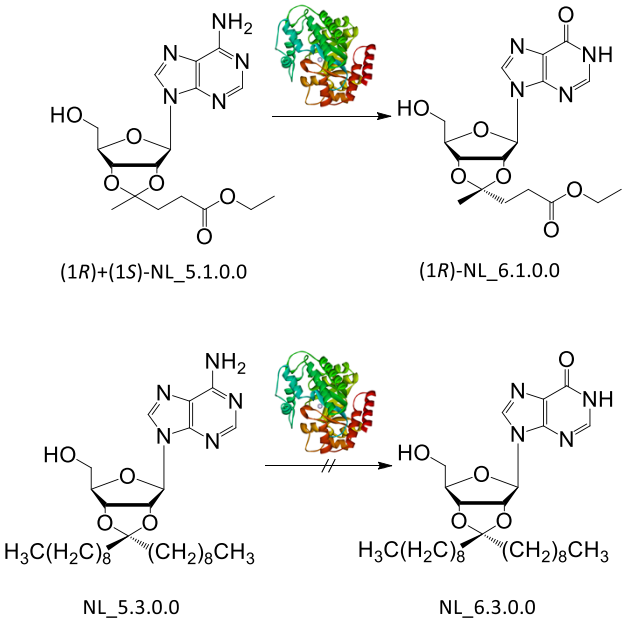
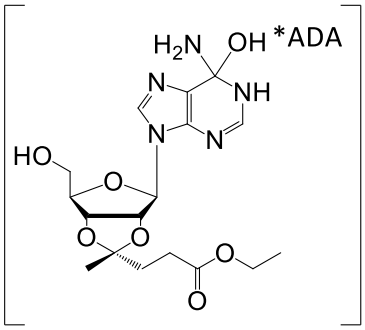


Abb. 5.4: Enzymatische Desaminierung von O-2‘,3‘-ketalisierten Adenosin-Nucleolipide mit Adenosin-Desaminase (Bild[134]).

Die enzymatische Darstellung von Inosin- aus Adenosin-Acetalen mit variablen O-2‘,3‘-Alkyliden-Rest zur Verknüpfung mit polymeren Trägern, wie Agarose, wurde bereits durch Seela, Ott und Rosemeyer 1979 gezeigt.[135] Die Katalyse verläuft dabei über einen sog. Meisenheimer-Komplex[136] als Zwischenstufe.[137] [138]



Dabei setzt ADA nur das entsprechende R-Diastereoisomer um, sodass nach der enzymatischen Umsetzung ein diastereoisomerenreines Substrat erhalten wird.[139] Seela et al. konnten zeigen, dass eine Zunahme der Desaminierungsgeschwindigkeit mit zunehmender Zahl an Methylgruppen im Alkyliden-Rest erreicht wird, auch wenn die Geschwindigkeit von Ado nicht erreicht wird. Grund hierfür könnte die Häufung von hydrophoben Gruppen im aktiven Zentrum sein.[135]

Die enzymatische Umsetzung von einem Adenosin-Nucleolipid mit einem Nonadecyliden-Rest an der O-2‘,3‘-Position (NL_5.3.0.0) zum entsprechenden Inosin-Nucleolipid (NL_6.3.0.0) konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Grund hierfür könnte eine sterische Hinderung des räumlich anspruchsvollen Alkyliden-Restes sein, sodass dieses synthetisch dargestellt wurde.

Lipophilisierung von Inosin-Nucleolipiden

Des Weiteren wurden nach den bereits beschriebenen Lipophilisierungsmustern 8 neue Inosin-Nucleolipide dargestellt (Vgl. Abb. 5.5). Die Synthesen in Abb. 5.5 wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Im Falle der Doppelmodifikation (a) + (c) mit Farnesylbromid wurde

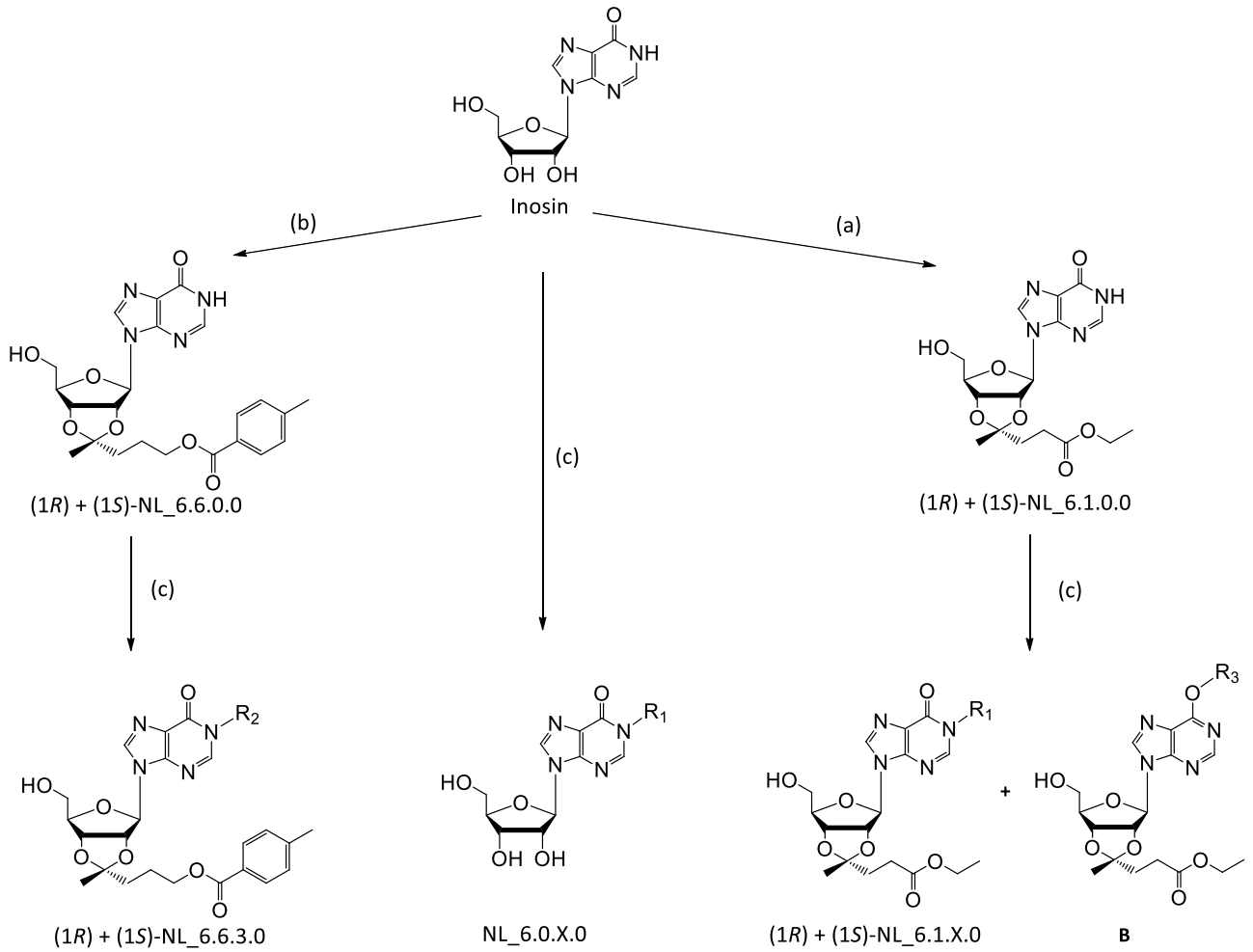


Abb. 5.5: Reaktionsschema für die Darstellung von Inosin-Nucleolipiden. (a) und (b): Ketalisierung mit Ethyllävulinat ((a)) oder 4 Oxopentyl 4-methylbenzoat ((b)); (c): Prenylierung der Nucleobase mit R_1 = Farnesylbromid/Geranylbromid oder Isopentenylbromid, R_2 = Farnesylbromid, R_3 = Bildung einer Triterpenylseitenkette in Folge einer Nebenreaktion durch Temperaturerhöhung.

zusätzlich ein Versuch unter den Bedingungen der Temperaturerhöhung (Reaktionstemperatur 40-55 °C) experimentell bearbeitet. Diese Reaktion zeigte die Bildung eines weiteren Produktes, welches auf der TLC-Platte einen um 0.17 geringeren R_f-Wert hatte als das erwartete Hauptprodukt (Vgl. Abb. 5.6, TLC: blau umkreist). Die Analyse der Verbindung B zeigte bei den pH-abhängigen UV/VIS-Spektren eine Verschiebung des λ_{max}-Wertes von 249.25 nm (pH 7) beim Adenosin (sowie dessen N-alkylierte Nucleolipide) auf 258.00 nm (pH 7), was auf eine O- und nicht N-Alkylierung und somit auf die Bildung eines aromatischen Systems hindeutet.

Auch das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt eine Verschiebung der H(2)- und H(8)-Protonen zum Tieffeld, was einer Änderung der chemischen Umgebung der entsprechenden Protonen im Purinringsystem zeigt. Einen weiteren Unterschied zeigte der Massenpeak im HR ESI-MS mit 803.60 Da $[M+H]^+$. Dies entspricht einer 204 Da höheren Masse als die des N-alkylierten Produktes mit 599 Da $[M+H]^+$, was genau der Masse von einem Farnesylrest entspricht. Dies ist auch im ^{1}H-NMR-Spektrum zu erkennen. Der typische „Farnesyl-Fingerprintbereich“ (~2 ppm, grüner Pfeil) zeigt die doppelte Anzahl an Protonen in diesem Bereich.

Es ist davon auszugehen, dass es unter den Bedingungen der Erhöhung der Reaktionstemperatur zu einer thermodynamischen Kontrolle der Reaktionsprodukte kommt, welche das Gleichgewicht zur Seite des aromatischen O-Alkylsystems verschiebt. Aromatische O-Alkylsysteme sind dabei stabiler als nichtaromatische N-Alkylsysteme.

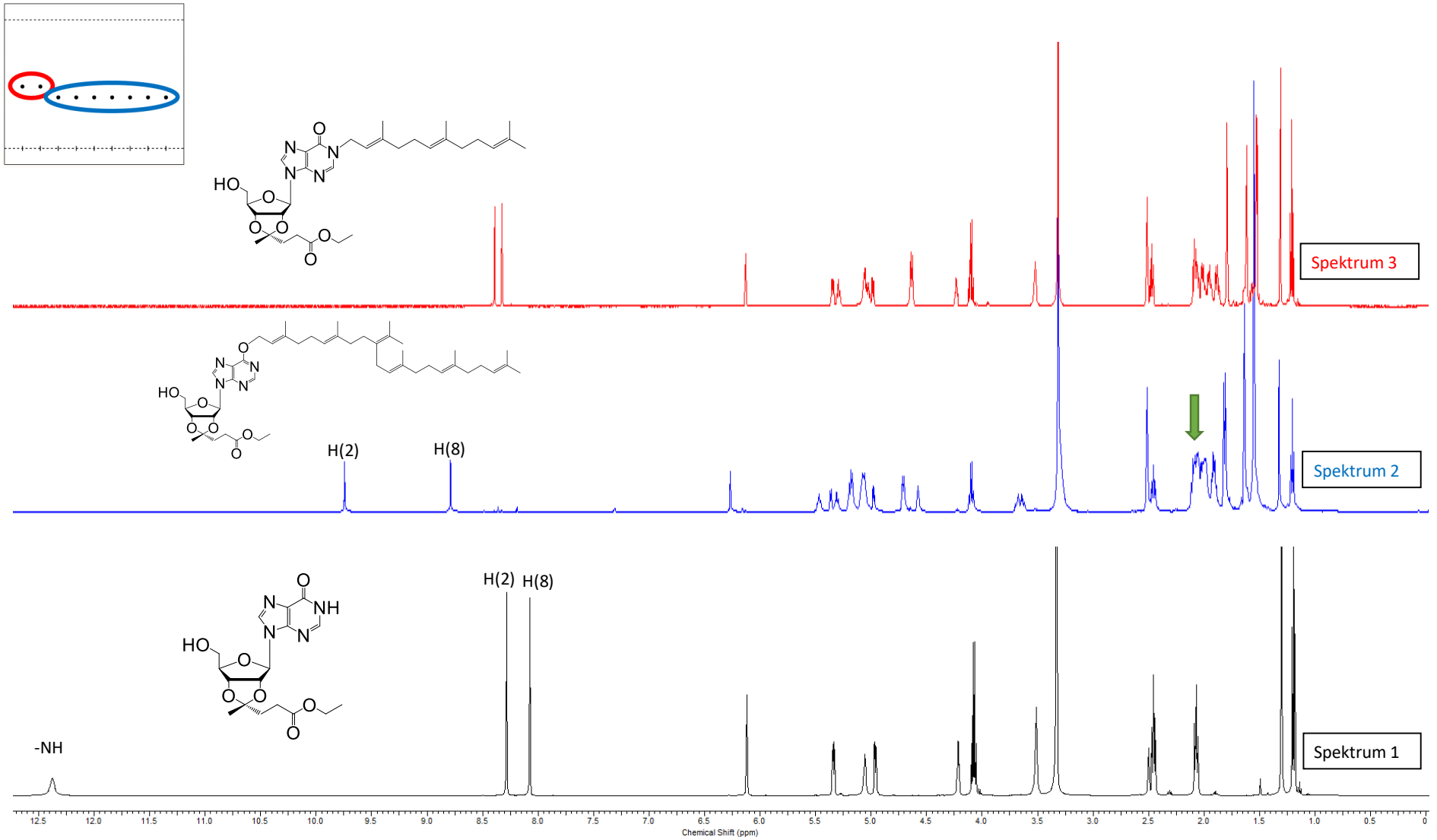


Abb. 5.6: ^{1}H-NMR-Spektren der Inosin-Nucleolipide: (1*R*) + (1*S*)-NL_6.1.0.0 (Spektrum 1), als Referenzspektrum; Verbindung B (Spektrum 2), blau umkreiste Spots auf der TLC (R_f = 0.49; CH_2Cl_2:MeOH, 93:7, v/v) und NL_6.1.^{1}3.0 (Spektrum 3), rot umkreiste Spots auf der TLC (R_f = 0.66; CH_2Cl_2:MeOH, 93:7, v/v).

Die endständige Doppelbindung des O-Farnesylrestes greift am elektropositiv geladenen α-Kohlenstoff eines weiteren Farnesylbromids an. Das gebildete tertiäre Carbokation wird durch die +I-Effekte der endständigen Methylgruppen stabilisiert. Durch anschließende Deprotonierung bildet sich das Triterpen (C_{30}-Einheit), welches ein Analogon des natürlich vorkommenden Squalens darstellt. Biosynthetisch entstehen Triterpene, im Gegensatz zu Diterpenen, durch eine Kopf-Kopf-Kondensation[140] aus zwei Farnesyldiphosphaten, welche auch durch eine Kopf-Schwanz-Kondensation gebildet werden können.[141] Squalen wurde früher aus dem Leberöl von Haifischen (*Squalus spp*.) isoliert[142], kommt aber auch in Pflanzenölen wie dem Olivenöl vor.[143] Es ist biosynthetisch von großer Relevanz, da es das Intermediärprodukt von anderen Triterpenen sowie Steroiden ist.[142]

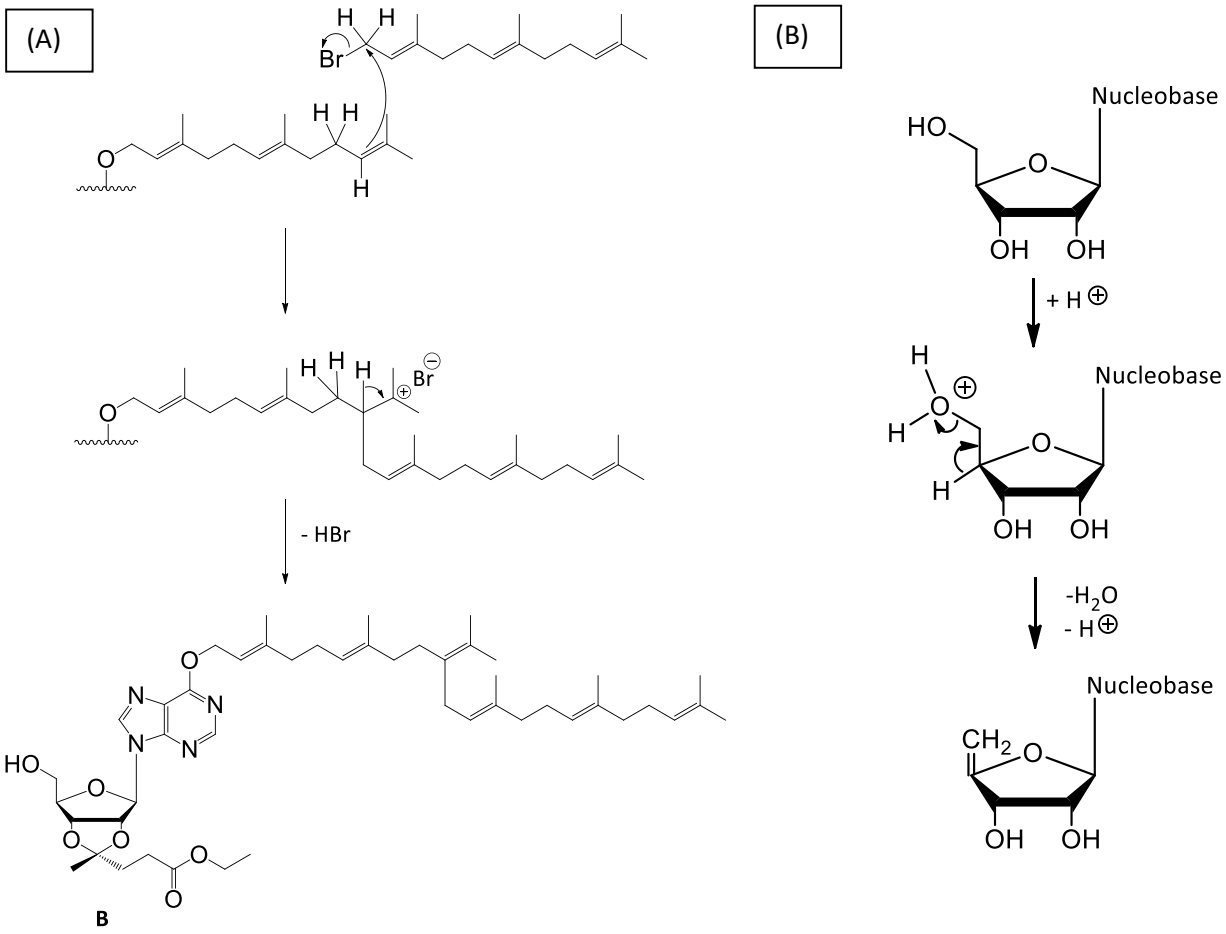
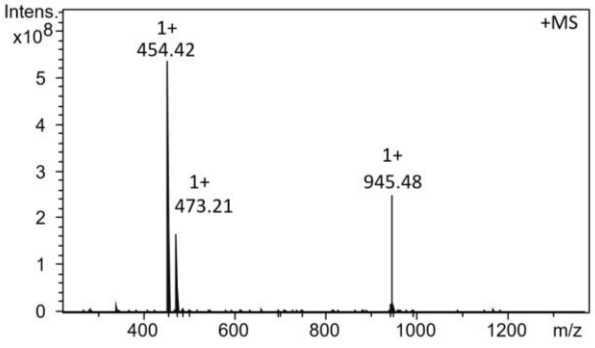


Abb. 5.7: links (A): Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Triterpenylbildung bei der Prenylierungsreaktion unter Temperaturerhöhung. Rechts (B): Dehydratisierungsreaktion an der Ribose unter den Bedingungen des HR ESI-MS.

Die Analyse des rein farnesylierten Inosin-Nucleolipides (NL_6.0.3.0; M_W = 472.58 g/mol) zeigte in der HR ESI-MS-Charakterisierung drei Massenpeaks: (1.) 454.42$^+$ Da, (2.) 471.84$^+$ Da und (3.) 945.48$^+$ Da (Vgl. Spektrum 5.1). Peak (2.) und (3.) entsprechen dem Monomer $[M+H]^+$ sowie Dimer $[2M+H]^+$. Peak (1.) zeigt jedoch eine um 18 Da geringere Masse zum erwarteten Hauptprodukt. Unter den Bedingungen der HR ESI-MS (CH_2O_2 und 300 °C) kann es zur Protonierung der 5'-OH-Gruppe mit anschließender Dehydratisierung kommen, welches der Differenz von 18 Da entspricht $[M-H_2O]^+$ (Vgl. Abb. 5.7, rechter Mechanismus (B)).



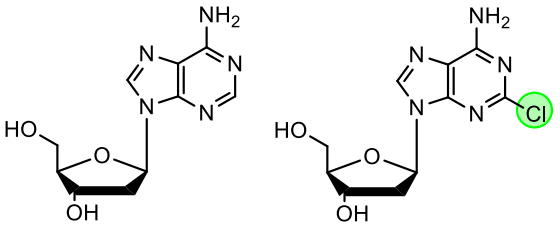
Spektrum 5.1: HR ESI-MS-Spektrum NL_6.0.3.0.

Cladribin

Cladribin

Nucleosid, Entdeckung und MOA

Cladribin (2-Chlor-2'-desoxyadenosin, 2-CdA) ist ein Analogon des natürlich vorkommenden 2'-Desoxyadenosins (dA), welches an der Position 2 des *anti*-ständigen Purinringes ein zusätzliches Chloratom, trägt.[144] [145]



Cohen et al. demonstrierten 1978, dass ein Mangel an ADA-Effizienz (Adenosin-Desaminase) zu einer toxischen Akkumulation von Desoxy-Adenosintriphosphat in der Zelle führt und folglich in Lymphozyten zum Zelltod führt.[146] [147] Dies führte zur Suche nach einem ADA-resistenten Purin-Analogon, welches selektiv toxisch für Lymphozyten ist.[148] Erstmals durch Christensen et al. 1972 synthetisiert [149], zeigte sich 2-CdA als das am meisten potente ADA-resistente Purin-Analogon in der Reihe der synthetisierten Analoga. 2-CdA ist ein Prodrug und wird erst in der Zelle durch Bildung des entsprechenden Triphosphates (2-CdATP) in die aktive, toxische Form überführt (Vgl Abb. 6.1).[149] [150] 2-CdATP zeigt daher einen besonders hohen toxischen Effekt in Zellen mit hoher Phosphorylierungs- und geringer Dephosphorylierungsrate, wie Lymphozyten und Monozyten. Als Leustatin® wird es zur Behandlung der Haarzell-Leukämie (HCL), ein seltenes lymphoproliferatives Malignom, eingesetzt. Durch die immunsuppressive Wirkung wurde 2-CdA bereits zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) in Australien und Russland eingesetzt, jedoch auf Grund des ungünstigen Wirkungs-Nebenwirkungsprofils 2011 von der FDA (Food and Drug Administration, USA) und der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) abgelehnt. In den Pressemitteilungen des *Multiple Sklerose Portals* (amsel), vom 18.07.2016, und des *Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverbandes e. V.* (dmsg), vom 24.08.2016, soll Merck jedoch einen erneuten Antrag bei der EMA auf Marktzulassung auf Grund von positiven Phase-III-Studien eingereicht haben.[151] [152] Cladribin wird wie Fludarabin und Gemcitabin über hENT-1 in die Zelle transportiert[73] sowie hENT-2/3.[153] [154] Die Phosphorylierung zum Triphosphat wird hauptsächlich durch die Desoxy-Cytidinkinase (dCK) [155], aber auch durch die mitochondriale Desoxy-Guanosinkinase (dGK) katalysiert.[156]

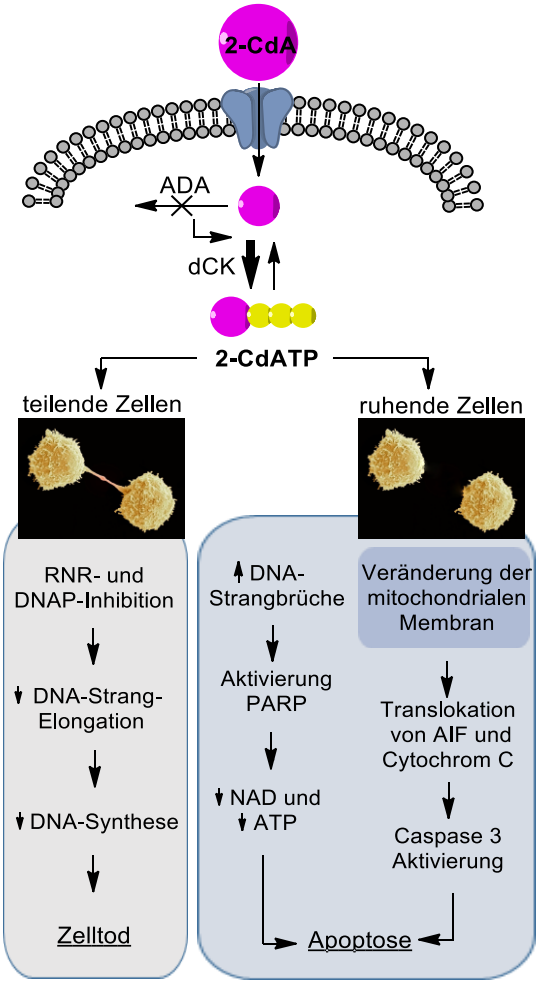


Abb. 6.1: Wirkungsmechanismus des Cladribins. Gelangt Cladribin über ein Transportprotein in die Zelle, ist es dort durch das substituierte Chloratom gegenüber dem Abbau durch ADA geschützt und wird durch Phosphorylierung durch dCK in die aktive Form (2-CdATP) überführt. Dieses wirkt sowohl auf sich teilende als auch ruhende Zellen (in der G_0-Phase befindliche Zellen) und führt über unterschiedliche Effekte zum Zelltod/Apoptose. [Nach D. S. Sigal et al. [157]; Bild der Lymphozyten [158]]

Durch die Akkumulation von 2-CdATP im Zytosol wird ein zytotoxischer Spiegel erreicht und wirkt deshalb sowohl auf sich teilende als auch auf ruhende Zellen. In sich teilenden Zellen werden die RNR (Ribonucleotid-Reduktase) und DNAP (DNA-Polymerase) inhibiert, was zu einer Verringerung der DNA-Strang-Elongation sowie DNA-Synthese und somit zum Zelltod führt. In ruhenden Zellen wird durch zwei Effekte die Apoptose induziert. Zum einen führt 2-CdATP zur Erhöhung von Strangbrüchen und folglich zur Aktivierung der PARP (Poly(ADP-ribose)polymerase), was zum Abbau von NAD und ATP führt. Zum anderen verursacht 2-CdATP Veränderungen in der Mitochondrienmembran, was zur Translokation des AIFs (Apoptose induzierender Faktor) und von Cytochrom C führt, wodurch Caspase 3 aktiviert wird.[157] [159] [160]

Bisherige Synthesen am Cladribin

Für die Verbesserung der Wirkstoffeigenschaften am Cladribin wurden bisher unterschiedliche Ansätze verfolgt. Grieb et al.[161] stellten 5'-O-Acylderivate mit Phenylessigsäure und Retinsäure (Vitamin-A-Säure) über eine Mitsunobu-Reaktion am 2-CdA dar (Vgl. Abb. 6.2, blauer Punkt). Die Fragestellungen in dieser Arbeit waren, ob die 5'-Ester hydrolysierbar sind und ob diese im Anschluss in der Zelle einen zytotoxischen Effekt aufweisen. Die Gruppe konnte zeigen, dass der entsprechende 5'-Phenylessigsäureester resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse ist, jedoch nicht der 5'-Retinsäureester. Dieser wird durch unterschiedliche Esterasen hydrolysiert. Zudem zeigte die Arbeitsgruppe, dass die 5'-OH-Gruppe essentiell für die Aktivierung der Substanz durch Phosphorylierung ist, ist diese blockiert, so führt dies zum Verlust der zytotoxischen Eigenschaften des 2-CdAs. Auch Levy et al.[162] synthetisierten bereits 1996 nicht-hydrolysierbare Nucleotidanaloga des 2-CdAs. Hier wurde eine Difluoromethylengruppe als isosterische Brücke zwischen der Desoxyribose und der Phosphatgruppe eingebracht, was ein Analogon zum 2-CdA-Monophosphat ist.

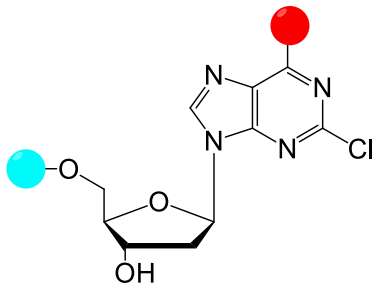


Abb. 6.2: Schematische Darstellung bisheriger Modifikationen am 2-CdA.

Seela, Mertens und Kazimierczuk[163] sowie Satishkumar et al.[164] synthetisierten eine Reihe von basenmodifizierten 2-CdA-Analoga (Vgl. Abb. 6.2, roter Punkt). Auch bei Satishkumar handelt es sich durch das Einführen von Methylgruppen oder zyklischen Kohlenstoffketten um einen Lipophilisierungsansatz, jedoch zeigten die Analoga höhere IC_{50}-Konzentrationen auf HCL- und CCL-Zellen, als das 2-CdA im Vergleich.

Diskussion und Ergebnisse

Experimente und Kristallstruktur des N-Acylharnstoffvalproylesters

Synthetisch wurde bei der Nucleolipid-Synthese am Cladribin ein Co-Drug-Prinzip verfolgt. Hier sollte Valproinsäure, 2-Propylpentansäure, über eine Steglich-Veresterung an eine oder beide OH-Funktionen der 2'-Desoxyribose acyliert werden. Valproinsäure (VPA) ist eine nicht natürlich vorkommende Carbonsäure, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und gehört zu den Antiepileptika. VPA wird unter anderem zur Therapie von Epilepsie oder bipolaren Störungen eingesetzt.[165 166]

Die in Tabelle 6.1 aufgeführten Versuche zeigten nach Ende der Reaktion 3 Spots auf der TLC mit unterschiedlichen R_f-Werten im Laufmittelgemisch CH_2Cl_2:MeOH, 95:5 , v/v (Vgl. Abb. 6.3).

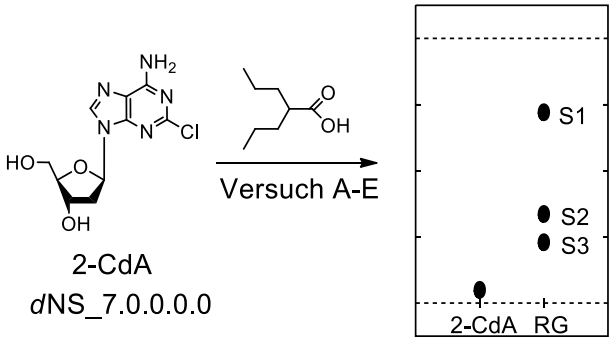


Abb. 6.3: Schematische Darstellung der TLC-Kontrollen nach Reaktionsende zu den Versuchen A-E. R_f-Werte für CH_2Cl_2:MeOH, 95:5, v/v: Spot 1 (S1): 0.6; Spot 2 (S2): 0.38; Spot 3 (S3): 0.35.

Als Grundvorschrift wurde Versuch C durchgeführt und ergab eine Gesamtausbeute von 94.5 % (Spot 1: 52.4 %; Spot 2: 19.5 %; Spot 3: 22.6 %). Hier wurde 1 Moläquivalent VPA verwendet, sowie 0.6 Moläquivalent DMAP und DCC. Der Reaktionsansatz rührte insgesamt 48 h bei Raumtemperatur (RT).

Daraufhin wurden Reaktionsbedingungen, wie die Temperatur oder Reaktionsdauer, verändert, um zu sehen, welchen Einfluss dies auf die Ausbeuten der drei Produkte hat. Die Chromatographie an Kieselgel sowie das Laufmittelgemisch (CH_2Cl_2:MeOH, 95:5, v/v) wurde für alle Versuche verwendet. In Versuch B ist deutlich zu erkennen, dass eine Erhöhung der Temperatur nach Zugabe der Reagenzien zu einer drastischen Erniedrigung der jeweiligen Produkte und somit auch der Gesamtausbeute (18.9 %) führt. Grund hierfür könnte die energetisch erleichterte Bildung eines durch Umlagerung inaktiven N-Acylharnstoffes sein. Durch Kristallisationsversuche konnte dieser kristallisiert und in Kooperation mit der anorganischen Chemie, Universität Osnabrück, Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. Reuter mittels X-Ray analysiert werden. Die kristallographischen Daten finden sich in den Tabellen 6.2-6.8.

N-Acylharnstoffe entstehen irreversibel als Nebenprodukte bei Veresterungen mittels DCC durch eine [1,3]-Umlagerung am O-Acylharnstoff (Vgl. Abb. 6.4). Der so quantitativ gebildete N-Acylharnstoffvalproylester steht der Reaktion somit nicht mehr zur Verfügung, wodurch die Ausbeute stark erniedrigt wird.

Tabelle 6.1: Übersicht über die durchgeführten Versuche zur Lipophilisierung des 2-CdAs. Versuch C bildet die Grundvorschrift zur Steglich-Veresterung, die in den anderen Versuchen modifiziert wurde.

	Versuch A	**Versuch B**	**Versuch C**	**Versuch D**	**Versuch E**
Tag 1	0.88 mmol 2-CdA + 5 mL DMF + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP N_2-Atmosphäre; 5 °C + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT	0.88 mmol 2-CdA + 5 mL DMF + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP N_2-Atmosphäre; 5 °C + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei 40 °C	0.88 mmol 2-CdA + 5 mL DMF + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP N_2-Atmosphäre; 5 °C + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT	0.88 mmol 2-CdA + 5 mL DMF + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP N_2-Atmosphäre; 5 °C + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT	0.88 mmol 2-CdA + 5 mL DMF + 1.75 mmol VPA + 1.04 mmol DMAP N_2-Atmosphäre; 5 °C + 1.04 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT
Tag 2	Nach 24 h erneutes Herunterkühlen auf 5 °C + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei 40 °C	-	Nach 24 h erneutes Herunterkühlen auf 5 °C + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT	Nach 24 h erneutes Herunterkühlen auf 5 °C + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT	Nach 24 h erneutes Herunterkühlen auf 5 °C + 1.75 mmol VPA + 1.04 mmol DMAP + 1.04 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT
Tag 3	Aufarbeitung	Aufarbeitung	Aufarbeitung	Nach 48 h erneutes Herunterkühlen auf 5 °C + 0.88 mmol VPA + 0.52 mmol DMAP + 0.52 mmol DCC 10 min rühren lassen, danach dann bei RT	Aufarbeitung
Tag 4				Aufarbeitung	
Ausbeute	Spot 1: 44.7 % Spot 2: 14.9 % Spot 3: 16.7 % Insg.: 76.3 %	Spot 1: 6.8 % Spot 2: 7.8 % Spot 3: 4.3 % Insg.: 18.9 %	Spot 1: 52.4 % Spot 2: 19.5 % Spot 3: 22.6 % Insg.: 94.5 %	Spot 1: 62.0 % Spot 2: 19.4 % Spot 3: 18.2 % Insg.: 99.6 %	Spot 1: 71.2 % Spot 2: 9.8 % Spot 3: 15.7 % Insg.: 96.7 %

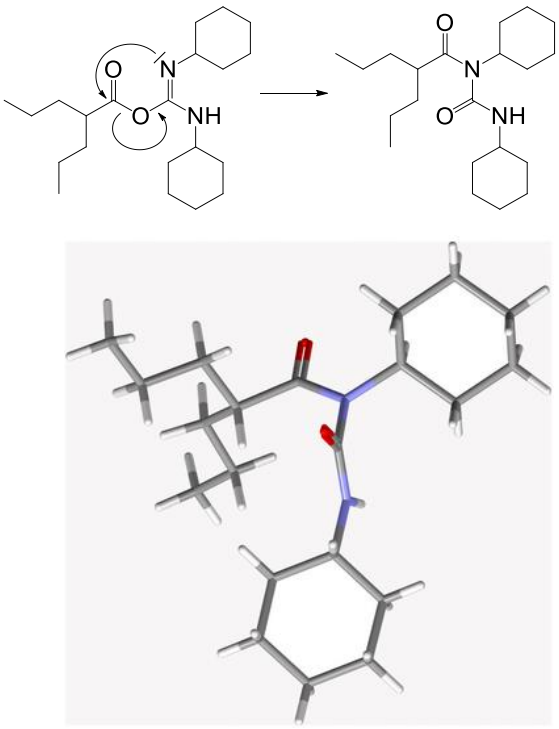


Abb. 6.4: Oben: Reaktionsschema zur Bildung des unreaktiven N-Acylharnstoffes durch Acylwanderung beim Acylisoharnstoff. Unten: Kristallstruktur des inaktiven N-Acylharnstoff-valproylersters.

Auch Versuch A, bei dem erst nach 24 h Reaktionszeit und erneuter Zugabe der Reagenzien die Temperatur erhöht wurde, zeigt im Vergleich zu Versuch C-E eine eindeutige Verringerung der Ausbeute (76.3 %).

Versuche C-E, bei denen der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur gerührt wurde, erzielten insgesamt die höchsten Ausbeuten, 94.5 % bei Versuch C, 96.7 % bei Versuch E und 99.6 % bei Versuch D. Spot 1 wurde bevorzugt bei Versuch E gebildet, wo im Vergleich zu den anderen Versuchen die doppelte Menge an VPA, DCC und DMAP verwendet wurde. Zudem führen diese Reaktions-bedingungen zu einer Erniedrigung des zweiten Spots auf 9.8 %, was im Vergleich zu den anderen Versuchen die zweit schlechteste Ausbeute hierfür ist. Durch die Veränderung der Reaktionszeit oder Mengenverhält-nissen kann die Ausbeute je nach gewünschtem Produkt gesteuert werden.

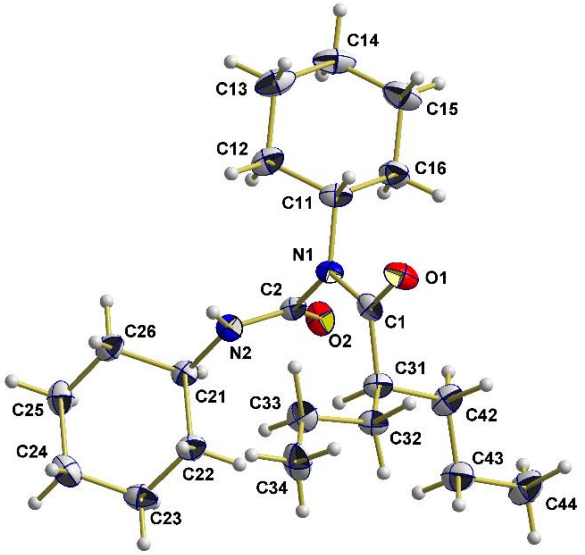


Abb. 6.5: Kalottenmodell und Nummerierungsschema des N-Acylharnstoffvalproylesters.

Tabelle 6.2: Kristallographische Daten des N-Acylharnstoff-valproylesters.

Empirical formula	$C_{21}H_{38}N_2O_2$
Formula weight [g mol^{-1}]	350.53
Temperature [K]	100 (2)
Wavelength [Å]	0.71073
Crystal system and space group	Monoclinic; P2 (1)/c
a [Å]	10.6547 (5)
b [Å]	9.7967 (5)
c [Å]	20.3711 (8)
V [Å^3]	2117.24 (17)
Z	4
D_x [g cm^{-3}]	1.100
μ (MoK_a) [mm^{-1}]	0.070
F (000)	776
Crystal size [mm]	0.27 x 0.18 x 0.17
Θ Range for data collection [°]	2.89 – 27.99
Limiting indices	$-12 \le h \le 12$ $-11 \le k \le 10$ $-22 \le l \le 23$
Reflection collected/unique	33742/3675
R_{int}	0.0649
Completeness to Θ = 25.00 [%]	98.2
Transmissionsfaktoren [min; max]	0.9880; 0.9815
Data/restraints/parameters	3675/0/234
Goodness-of-fit in F^2	1.060
Final *R* indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1$ = 0.0515, $wR2$ = 0.1152
Final *R* indices [all data]	$R1$ = 0.0964, $wR2$ = 0.1384
Extionction coefficient	0.0087 (15)
Largest diff. peak and hole [e Å^{-3}]	0.233 und -0.200

Tabelle 6.3: Torsionswinkel [°] des N-Acylharnstoffvalproylesters.

Torsionswinkel	
O(1)-C(1)-N(1)-C(2)	179.3(2)
C(31)-C(1)-N(1)-C(2)	3.2(3)
O(1)-C(1)-N(1)-C(11)	13.4(3)
C(31)-C(1)-N(1)-C(11)	-162.7(2)
C(1)-N(1)-C(11)-C(12)	-147.8(2)
C(2)-N(1)-C(11)-C(16)	45.8(2)
C(1)-N(1)-C(11)-C(16)	86.9(2)
C(2)-N(1)-C(11)-C(16)	-79.4(2)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	179.1(2)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-55.5(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	54.7(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-54.9(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	55.5(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-56.2(3)
N(1)-C(11)-C(16)-C(15)	-177.7(2)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	56.5(3)
C(1)-N(1)-C(2)-O(2)	-90.7(3)
C(11)-N(1)-C(2)-O(2)	75.4(3)
C(1)-N(1)-C(2)-N(2)	90.2(2)
C(11)-N(1)-C(2)-N(2)	-103.7(2)
O(2)-C(2)-N(2)-C(21)	9.5(3)
N(1)-C(2)-N(2)-C(21)	-171.4(2)
C(2)-N(2)-C(21)-C(22)	97.2(2)
C(2)-N(2)-C(21)-C(26)	-140.3(2)
N(2)-C(21)-C(22)-C(23)	173.8(2)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	52.3(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-54.2(3)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	56.5(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-57.5(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	55.9(3)
N(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-173.9(2)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-53.1(3)
O(1)-C(1)-C(31)-C(42)	-73.9(17)
N(1)-C(1)-C(31)-C(42)	102.2(17)
O(1)-C(1)-C(31)-C(32)	45.8(3)
N(1)-C(1)-C(31)-C(32)	-138.1(2)
O(1)-C(1)-C(31)-C(42)	-79.0(4)
N(1)-C(1)-C(31)-C(42)	97.1(4)
C(42)-C(31)-C(32)-C(33)	175.0(7)
C(1)-C(31)-C(32)-C(33)	64.1(3)
C(42)-C(31)-C(32)-C(33)	-173.4(2)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	172.3(2)
C(1)-C(31)-C(42)-C(43)	-174.0(5)
C(32)-C(31)-C(42)-C(43)	62.7(6)
C(31)-C(42)-C(43)-C(44)	178.2(5)
C(1)-C(31)-C(42)-C(43)	-179(2)
C(31)-C(42)-C(43)-C(44)	61(4)

Tabelle 6.4: Intramolekulkare Bindungsdistanzen [Å] des N-Acylharnstoffvalproylesters.

Bindung	
O(1)-C(1)	1.228(3)
C(1)-N(1)	1.369(3)
C(1)-C(31)	1.521(3)
N(1)-C(2)	1.449(3)
N(1)-C(11)	1.475(3)
C(11)-C(12)	1.516(3)
C(11)-C(16)	1.532(3)
C(12)-C(13)	1.522(3)
C(13)-C(14)	1.524(4)
C(14)-C(15)	1.511(4)
C(15)-C(16)	1.516(3)
C(2)-O(2)	1.234(3)
C(2)-N(2)	1.328(3)
N(2)-C(21)	1.459(3)
C(21)-C(22)	1.521(3)
C(21)-C(26)	1.522(3)
C(22)-C(23)	1.517(3)
C(23)-C(24)	1.512(3)
C(24)-C(25)	1.518(3)
C(25)-C(26)	1.519(3)
C(31)-C(52)	1.519(4)
C(31)-C(32)	1.532(3)
C(31)-C(42)	1.535(3)
C(32)-C(33)	1.526(3)
C(33)-C(34)	1.510(3)
C(42)-C(43)	1.526(4)
C(43)-C(44)	1.522(5)
C(42)-C(43)	1.526(7)
C(43)-C(44)	1.522(7)

Tabelle 6.5: Intramolekulkare Bindungswinkel [°] des N-Acylharnstoffvalproylesters.

Bindungswinkel	
O(1)-C(1)-N(1)	121.0(2)
O(1)-C(1)-C(31)	121.0(2)
N(1)-C(1)-C(31)	117.9(2)
C(1)-N(1)-C(2)	121.3(2)
C(1)-N(1)-C(11)	119.4(2)
C(2)-N(1)-C(11)	117.9(2)
N(1)-C(11)-C(12)	112.0(2)
N(1)-C(11)-C(16)	111.5(2)
C(12)-C(11)-C(16)	111.2(2)
C(11)-C(12)-C(13)	110.8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	111.6(2)
C(15)-C(14)-C(13)	111.5(2)
C(14)-C(15)-C(16)	111.0(2)
C(15)-C(16)-C(11)	110.9(2)
O(2)-C(2)-N(2)	125.7(2)
O(2)-C(2)-N(1)	121.8(2)
N(2)-C(2)-N(1)	112.5(2)
C(2)-N(2)-C(21)	124.1(2)
N(2)-C(21)-C(22)	108.8(2)
N(2)-C(21)-C(26)	109.9(2)
C(22)-C(21)-C(26)	111.6(2)
C(23)-C(22)-C(21)	112.3(2)
C(24)-C(23)-C(22)	111.3(2)
C(23)-C(24)-C(25)	110.7(2)
C(24)-C(25)-C(26)	111.0(2)
C(25)-C(26)-C(21)	111.4(2)
C(42)-C(31)-C(1)	99.6(8)
C(42)-C(31)-C(32)	113.5(18)
C(1)-C(31)-C(32)	110.4(2)
C(1)-C(31)-C(42)	109.0(2)
C(32)-C(31)-C(42)	113.1(4)
C(33)-C(32)-C(31)	115.0(2)
C(34)-C(33)-C(32)	112.7(2)
C(43)-C(42)-C(31)	114.2(3)
C(44)-C(43)-C(42)	111.8(3)
C(31)-C(42)-C(43)	119.9(16)
C(44)-C(43)-C(42)	111.1(9)

Die Werte mit den Atomkoordinaten und -isotopen sowie anisotropen Verschiebungen sind im Anhang (Seite 171, Tabelle 6.7 und 6.8) aufgeführt).

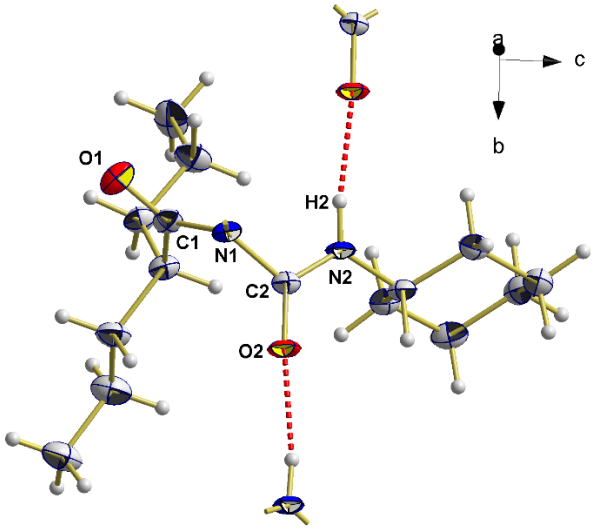


Abb. 6.6: Wasserstoffbrückenbindungen des N-Acylharnstoff-valproylesters.

Tabelle 6.6: Wasserstoffbrückenbindungen [Å und °] des N-Acylharnstoff-valproylesters.

D-H…A	d(D-H)	D(H…A)	D(D…A)	> (DHA)
N(2)-H(2)…O(2)	0.88	2.05	2.922 (2)	168.4

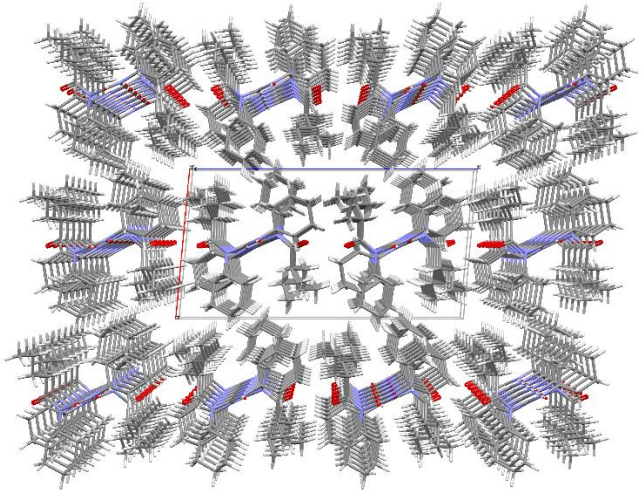


Abb. 6.7: P2 (1)/c Stapelung des N-Acylharnstoffvalproyl-esters ohne Fehlordnung.

Mittels spektroskopischer Methoden (^{1}H- und ^{13}C-NMR sowie DEPT-135 und HR ESI-MS) konnten die Strukturen der drei Produkte bestimmt werden. Spot 1, mit dem höchsten R_f-Wert auf der TLC, ist das an der 3'-OH- und 5'-OH-Funktion valproylierte Produkt (*d*NL_7.1.0.3.0). Der 2. Spot, welcher sich auf der TLC nur um 0.03 von Spot 3 unterscheidet, ist das an der 3'-OH-Funktion

valproylierte (*d*NL_7.1.0.0.0) und Spot 3, ist das an der 5‘-OH-Funktion valproylierte Produkt (*d*NL_7.0.0.3.0; Vgl. Abb. 6.8).

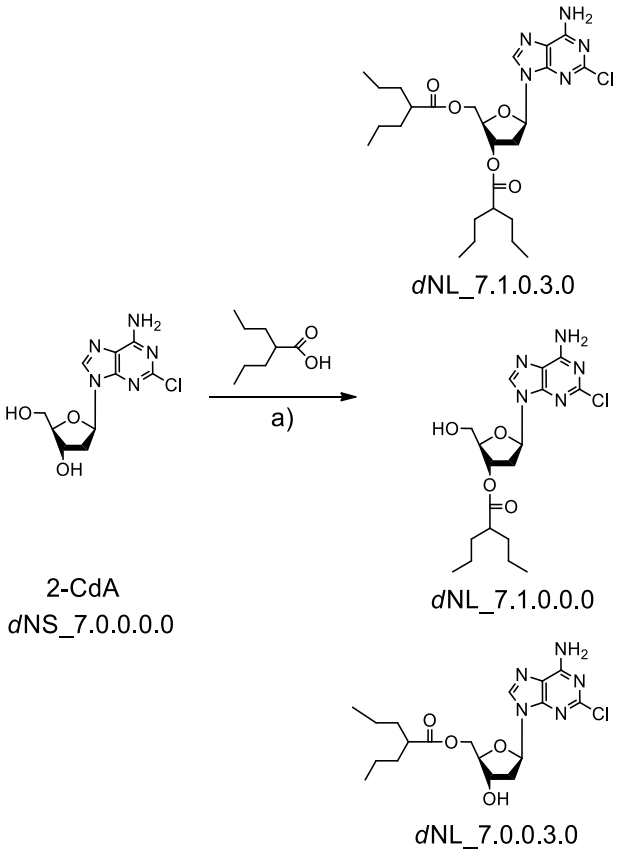


Abb. 6.8: Darstellung der aus Versuch A-E synthetisierten Produkte mit entsprechender Nomenklatur. Auflistung der Produkte in der Reihenfolge des TLC-Versuchs.

Nomenklatur Valproylreste

Die Acylierungspositionen (OH-C(3‘) oder OH-C(5‘)) sind im ^{1}H-NMR durch unterschiedliche Effekte unterscheidbar. Hierzu erhalten die jeweiligen Reste eine eigene Benennung, die im Folgenden erklärt wird.

Der Valproylrest, welcher an der OH-C(5‘)-Position substituiert ist, wird als Valproyl(α,β)- bezeichnet. (α,β) steht dabei für die Kohlenstoffketten des Valproyls. Folglich wird die C(1‘‘)-Position und die Carbonylfunktion als H(α,β)-C(1‘‘) bzw. C(α,β)=O bezeichnet. Die Protonen einer Ethylgruppe werden ggf. mit a und b unterschieden (Vgl. Abb. 6.9).

Der OH-C(3‘) substituierte Valproylrest folgt dem gleichen Benennungsmuster, nur das dieser als Valproyl(δ,γ)- bezeichnet ist.

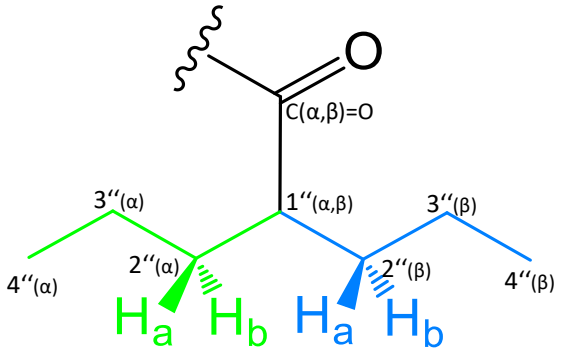


Abb. 6.9: Nomenklatur des OH-C(5‘) substituierten Valproylrestes. Grün markiert die α- und blau die β-Kette.

Pseudostereogenes Zentrum

Die Produkte zeigen je nach Acylierungsposition an der Desoxyribose NMR-spektroskopische Besonderheiten auf. Die entsprechenden ^{1}H-NMR-Spektren sind in Abb. 6.10 abgebildet und die Besonderheiten entsprechend vergrößert dargestellt. Die Reihenfolge der Spektren ist an die Reihenfolge der TLC-Darstellung angelehnt.

Vergleicht man in den drei Spektren die gleichen Signale untereinander, so ist zu erkennen, dass bei dem H-C(1‘‘)- und H_2-C(2‘‘)-Signal die Multiplizitäten je nach Verbindung unterschiedlich sind. Im Fall des H-C(1‘‘)-Signals (Valproylrest) würde man wie bei Spot 3 (blaues Spektrum) durch die ^{3}J-Kopplungen zu H_2-C(2‘‘$_{(\alpha)}$) und H_2-C(2‘‘$_{(\beta)}$) ein *Quintett* erwarten. Spot 2 (grünes Spektrum) zeigt jedoch eine Multiplizität von 7, was bedeutet, dass die Protonen des C(2‘‘$_{(\gamma)}$)s und C(2‘‘$_{(\delta)}$)s nicht chemisch äquivalent sind. Grund hierfür ist eine unterschiedliche chemische Umgebung, die die Protonen erfahren.

Die δ-Kette ragt unter die Ebene der Desoxyribose, wodurch die Protonen des C(2‘‘$_{(\delta)}$)s in einer anderen chemischen Umgebung als die des C(2‘‘$_{(\gamma)}$)s zeigen und somit im ^{1}H-NMR unterscheidbar sind. Es entsteht am C(1‘‘$_{(\gamma,\delta)}$) folglich ein sog. pseudostereogenes Zentrum des 3‘-Valproylrestes.

Dieser Effekt ist nur bei dem 3‘-acylierten, jedoch nicht bei dem 3‘,5‘-divalproylierten Produkt zu erkennen.

Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung

Eine weitere Besonderheit zeigt das H_2-C(2‘)-Signal der Desoxyribose. Theoretisch ist eine zweifache *ddd*-Multiplizität (16 Signale), wie im Falle des 3. Spots (blaues Spektrum) zu erwarten. Im grünen Spektrum (Spot 2) sind jedoch zwei unterschiedliche Multiplizitäten erkennbar (6 + 8 Signale). Grund hierfür ist die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung (HBB)

zwischen dem H_a-C(2‘) und dem Sauerstoff der Carbonylfunktion des 3‘-Valproylrestes ($C_{(\gamma,\delta)}$=O).

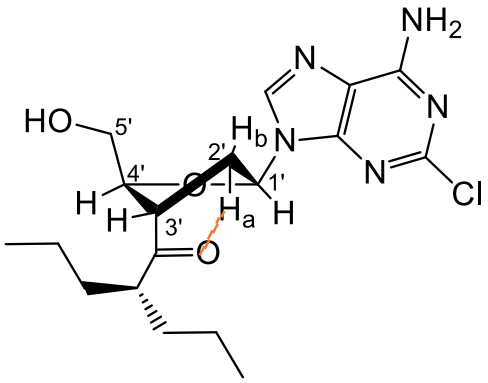


Abb. 6.11: Struktur des NL_7.1.0.0.0 unter Beachtung des Zuckerpuckers (South-Type). Die HBB ist schematisch durch die orange-gestrichelte Linie zwischen dem $C_{(\gamma,\delta)}$=O und dem H_a-C(2‘) eingezeichnet.

Das H_b-C(2‘)-Proton ist an dieser Wechselwirkung nicht beteiligt, wodurch unterschiedliche Kopplungen vom H_a-C(2‘)-Proton zum H-C(1‘), H_b-C(2‘) und H-C(3‘) zustande kommen. Das H_a-C(2‘)-Proton erfährt durch die HBB zudem eine schwächere Abschirmung, wodurch es zu einem Tieffeld-Shift kommt. Die HBB hat für die beteiligten Gruppen eine gewisse Rigidität zur Folge.

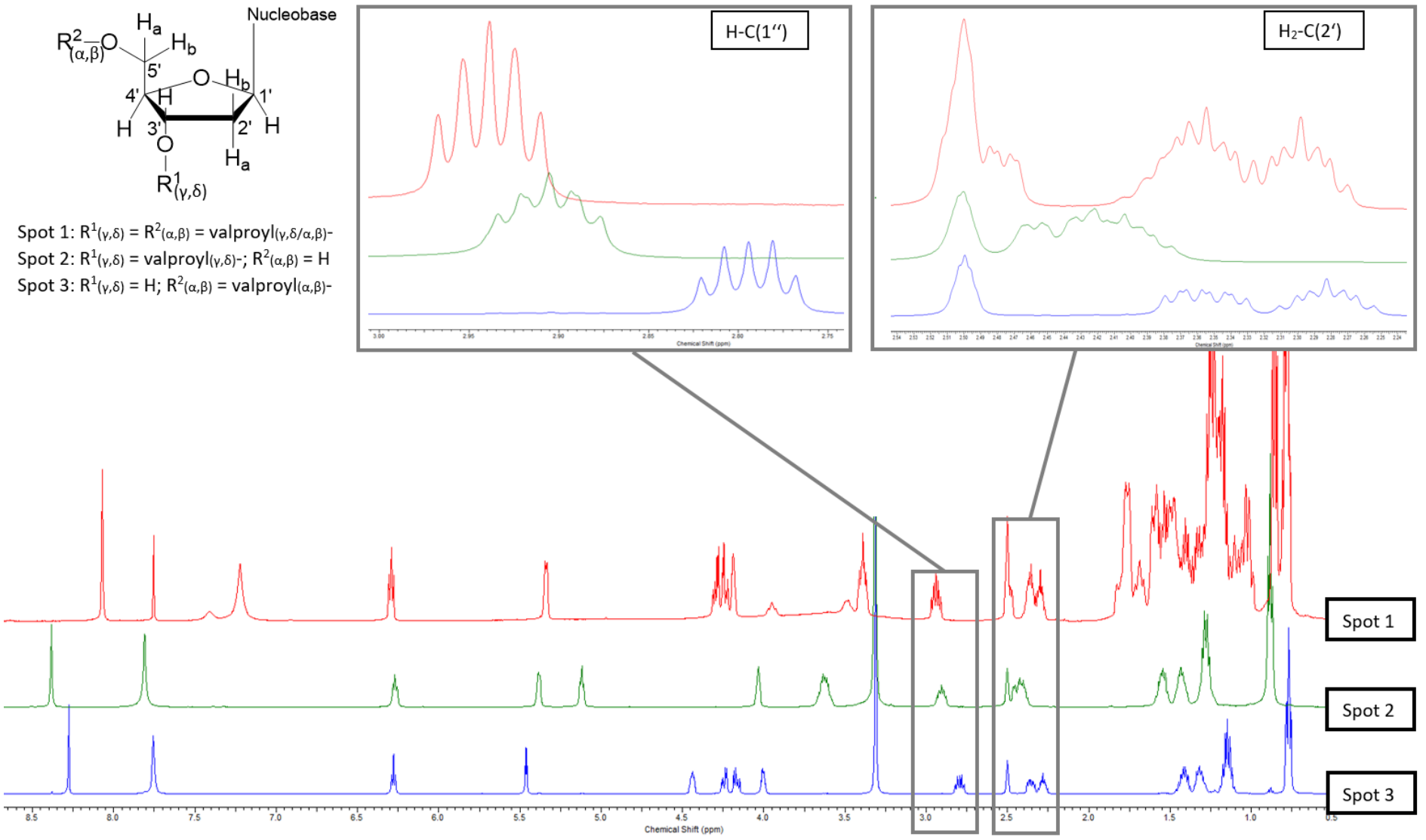


Abb. 6.10: Darstellung der ^{1}H-NMR-Spektren (500.13 MHz, Bruker) der drei Acylierungsprodukte aus Versuch A-E. Die Spektren sind wie auf der TLC-Plate angeordnet. Das oberstes Spektrum (rot): Spot 1, *d*NL_7.1.0.3.0; mittleres Spektrum (grün): Spot 2, *d*NL_7.1.0.0.0; unteres Spektrum (blau): Spot 3, *d*NL_7.0.0.3.0.

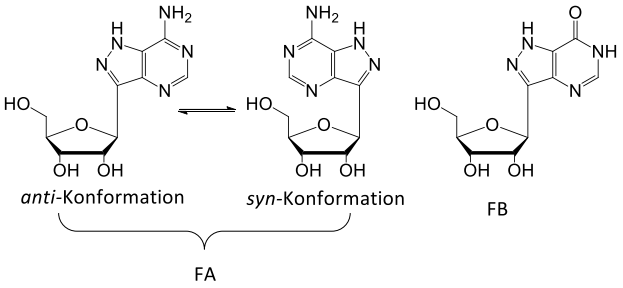
Formycin A

Formycin B

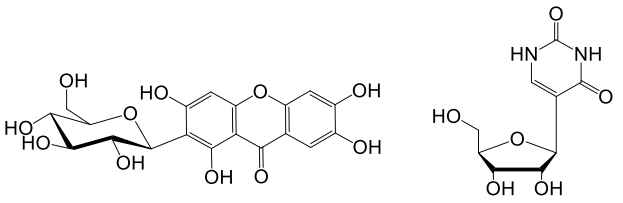
Formycin A & B

Nucleoside und Charakteristika

Formycin A (FA) und Formycin B (FB) sind natürlich vorkommende Pyrazolopyrimidin-Nucleoside[167] des Adenosins bzw. Inosins mit antibiotischer und cancerostatischer[168] Wirkung, welche über eine C-glycosidische Bindung mit der β-*D*-Ribofuranose verknüpft sind.[169 170]



C-glycosyl-Verbindungen findet man in der Natur bei Anthracen-Derivaten, Flavonen sowie heterocyclischen Ringsystemen. Beispiele hierfür sind das Mangiferin, welches in den Blättern der Iris, des Mango-Baumes (*Mangiferia indica*) sowie dem Honigbusch (*Cyclopia sp.*) [171] enthalten und das Pseudouridin (ψ), welches ein seltener Nucleosidbaustein der *t*RNA ist.[120] Mangiferin ist in pharmakologischer Hinsicht ein äußerst interessantes Molekül, es zeigt neben antiradikalen und -oxidaten[172], auch analgetische, antidiabetische[173], antimikrobielle und antivirale sowie kardio-, hepato- und neuroprotektive Eigenschaften.[171]



Ein weiteres Beispiel ist das aus der Krustenanemone (*Palythoa tuberculosa*) isolierte Palytoxin, ein Makromolekül mit fünf C-glycosidischen Zuckereinheiten, welches das stärkste bekannte, nicht-proteinische Gift ist.[174] Die genannten Beispiele verdeutlichen die interessanten biologischen Eigenschaften von natürlichen Nucleosiden, welche auch für FA und FB zählen.

FA und FB wurden beide aus Zellkulturfiltraten des Bakteriums *Nocardia Interforma* isoliert.[175] Formycin A ist beispielsweise gegen diverse Tumore (Ehrlich Carcinom, HeLa-Zellen, Yoshida Ratten Sarcom) aktiv und wirkt antiviral.[176 177] Takeuchi et al.[177] berichteten, dass FB zwar die gleiche Aktivität gegenüber dem Influenza A_1-Virus, wie FA, aufwies, jedoch ist es im Vergleich zu FA in der Inhibition der Purinnucleotid-Synthese von Tumorzellen inaktiv.[178] Problematisch ist jedoch, dass FA in Mikroorganismen[179] und Tumorzellen[180] zum entsprechenden Inosin-Analogon, FB, schnell desaminiert wird.

Abb. 7.1: Bakterium *Nocardia Interforma.*[181]

Vor allem FA zeigt strukturell besondere Charakteristika hinsichtlich des Gleichgewichts um die C-glycosidische Bindung. Während FB in der *anti*-Konformation vorliegt, wurden für das FA beide Konformationen (Amphi-Form) in Ribopolymeren gefunden:[182 183]

(i) *Anti* - In geordneten Watson-Crick-Strukturen (doppelsträngige Copolymere)
(ii) *Syn* und *Anti* - in einzelsträngigen Copolymeren
(iii) *Syn* - in neutralen Homopolymeren mit FA (Poly-FA)

Ward und Reich gehen von diesen konformationellen Eigenschaften der Formycin-Nucleotide und Poly-FA, durch die Beobachtung von paradoxem Verhalten dieser, aus.[182]

(i) FA weist die gleichen HBB-Donoren und-Akzeptoren wie Ado auf. Die codierenden Eigenschaften von FA-Bausteinen in Polyribonucleotiden sollten somit die Gleichen wie bei Ado im Hinblick auf die *in vitro*-Polypeptidsynthese sein. Dies konnte bei FA-Copolymeren zwar gezeigt werden, jedoch nicht bei Poly-FA.
(ii) Poly-FA unterscheidet sich zudem von einzelsträngigen Copolymeren mit FA im Hinblick auf die Synthese durch RNA-Polymerase. FA-Triphosphat (FATP) wird komplett und effizient gegen ATP in der RNA-Synthese, mit einer Geschwindigkeit von 30-80 % im Vergleich zu diesem, ausgetauscht. Im Vergleich zu Poly-A wird jedoch nur eine Einbaugeschwindigkeit von 0.5 % erreicht.
(iii) Die dritte Anomalie wurde im Hinblick auf die Interaktion mit Nucleasen beobachtet. Die Degradierung von Poly-A verläuft (a) 100-mal schneller mit Schlangengift-Phosphodiesterase, (b) 1000-mal schneller mit Micrococcennuclease und (c) 10.000-mal schneller mit Milz-Phosphodiesterase, im Vergleich zu Poly-FA.

Auch optische und thermische Eigenschaften sowie die Fluoreszenz von Poly-FA bestätigen diese ungewöhnlichen Beobachtungen.

Bisherige Synthesen am FA und FB

Das Interesse an FA liegt der Eigenschaft zugrunde, dass es in vielen Stoffwechselwegen gegen Adenosin ausgetauscht werden kann.[184] [185] Durch die Tatsache, dass FA durch ADA schnell in die inaktive Form FB enzymatisch umgewandelt wird, haben J. Giziewicz et al.[186] synthetisch basen- und ribosenmethylierte Formycin A-Derivate nach Robins et al.[187] hergestellt und testeten diese hinsichtlich ihrer antiviralen und antimetabolitischen Aktivität.

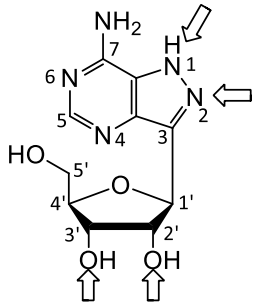


Abb. 7.2: Methylierungspositionen am FA. Getestet wurden N_1-Methyl-Formycin A, N_2-Methyl-Formycin A, 2'-O-Methyl-Formycin A und 3'-O-Methyl-Formycin A.

Dabei zeigte sich, dass das N_1-Methyl-Formycin A besonders resistent gegenüber der enzymatischen Desaminierung von ADA ist.

Auch die Methylierung der exocyclischen Aminofunktion am Formycin A durch G. W. Crabtree 1978 et al.,[188] zeigte eine Zytotoxizität gegenüber L-1210-Zellen (Mäuseleukämie).

Synthesen am FA und FB

Zusätzlich, zu den bisher verwendeten N-Nucleosiden, sollte das Lipophilisierungsmuster der Doppelmodifikation durch die O-2',3'-Ketalisierung mit Ethyllävulinat mit anschließender NH-Prenylierung mit Isopentenyl- oder Farnesylbromid an den C-Nucleosiden FA sowie dem aus der enzymatischen Desaminierung durch ADA resultierenden FB angewendet werden (Vgl. Abb. 7.3).

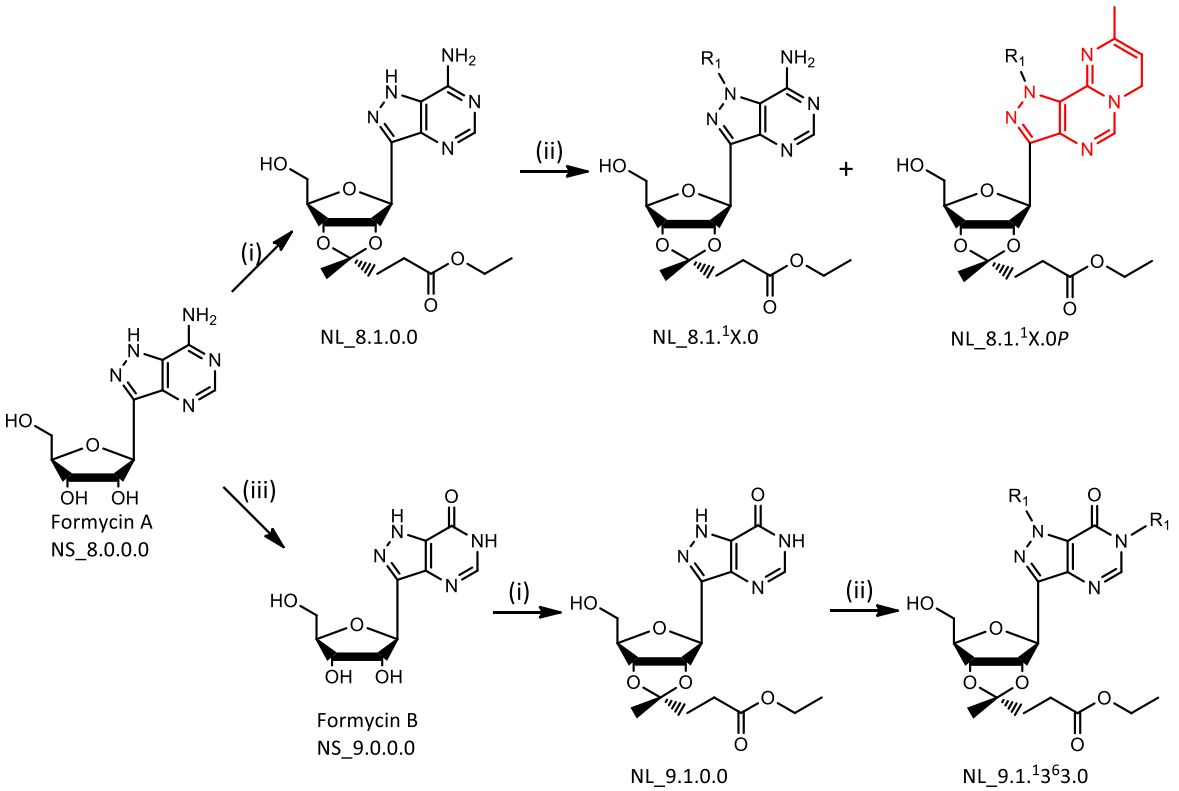


Abb. 7.3: Synthesen von FA-Nucleolipiden sowie des FB. (i) DMF, Ethyllävulinat, $HC(OEt)_3$ H^+/1.4-Dioxan; (ii) am FA: DMF, K_2CO_3, X = 1 = R^1 = Isopentenylbromid, X = 3 = R_1 = Farnesylbromid; (ii) am FB: DMF, K_2CO_3, R_1 = Farnesyl-; (iii) H_2O, ADA.

Die Prenylierungsreaktion am FA zeigt, sowohl bei der Umsetzung mit Farnesylbromid, als auch bei der Umsetzung mit Isopentenylbromid bei der TLC-Kontrolle die Bildung von zwei Spots mit ähnlichem R_f-Wert, jedoch eins mit einer Fluoreszenzlöschung bei 254 nm (Spot 2) und eins mit einer bläulichen Fluoreszenz bei 254 und 366 nm (Spot 1).

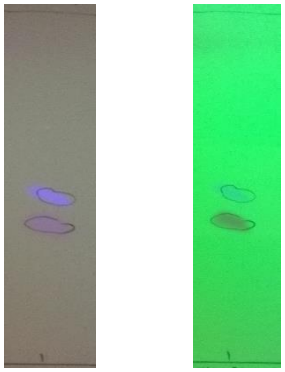
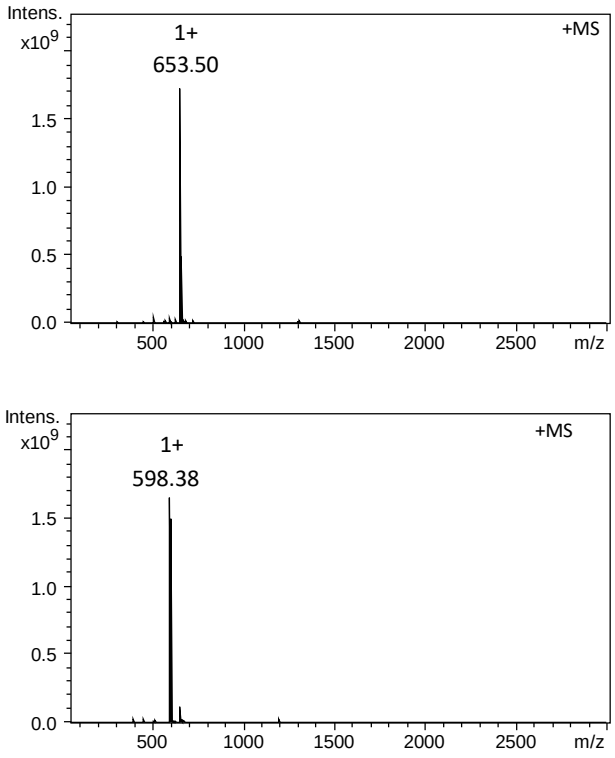


Abb. 7.4: TLC-Versuch, nach der Umsetzung von NL_8.1.0.0 mit Farnesylbromid. TLC links, 366 nm; TLC rechts, 254 nm.

Die Trennung dieser über eine Säulenchromatographie an Kieselgel sowie die weitere Charakterisierung (HR ESI-MS; UV/VIS-Spektroskopie, ^{1}H- und ^{13}C-NMR sowie DEPT-135, [^{1}H,^{1}H]- und [^{13}C,^{1}H]-Korrelationen) zeigte die Bildung von zwei Produkten. (Vgl. Abb. 7.5 und 7.6).



Spektren 7.5: HR ESI-MS-Spektren der Prenylierungsreaktion mit Farnesylbromid. Oberes Spektrum (Spot 1, blau fluoreszierend), unteres Spektrum (Spot 2, Fluoreszenzlöschung).

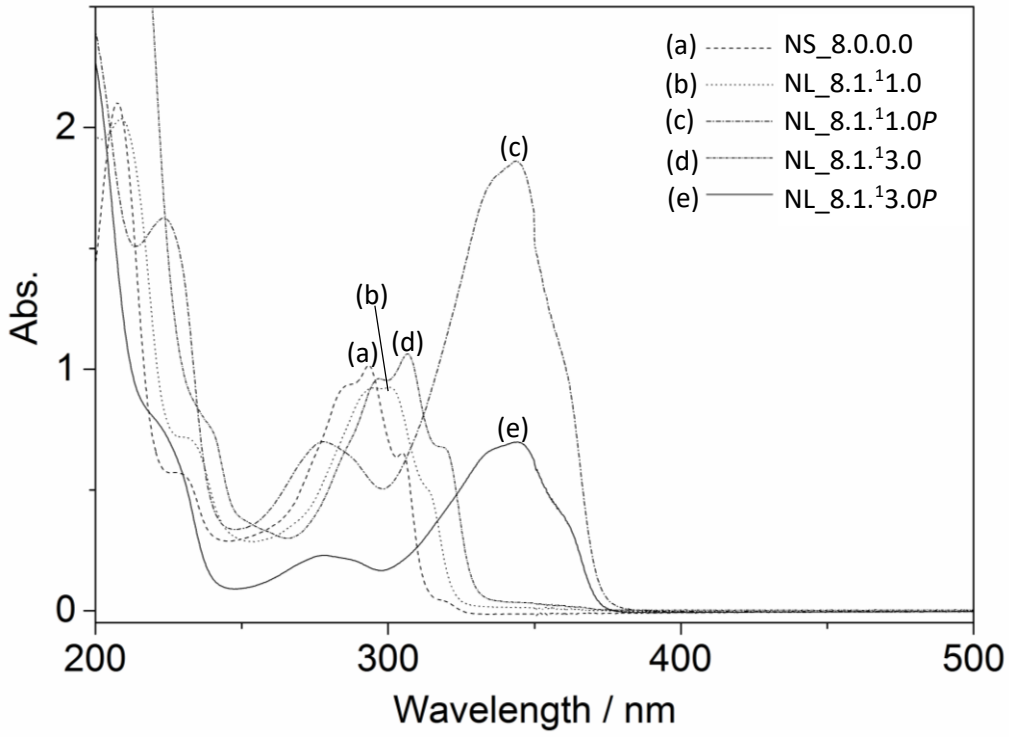


Abb. 7.6: UV/VIS-Spektren des FA sowie deren entsprechenden Nucleolipide in MeOH (c = 10^{-4} mol * L^{-1}). Maxima: NS_8.0.0.0 (a): 293.0 nm; NL_8.1.0.0 (b): 293.6 nm; NL_8.1.^{1}1.0 (c): 300.4 nm; NL_8.1.^{1}1.0*P* (d): 343.4 nm; NL_8.1.^{1}3.0 (e): 305.8 nm; NL_8.1.^{1}3.0*P*: 343.0 nm. Analoge der UV/VIS-Spektren der genannten Verbindungen in ACN sowie in einem 1:1 (v/v) MeOH-Phosphatpuffergemisch (pH 7) zeigen einen ausgeprägten solvatochromen Effekt.

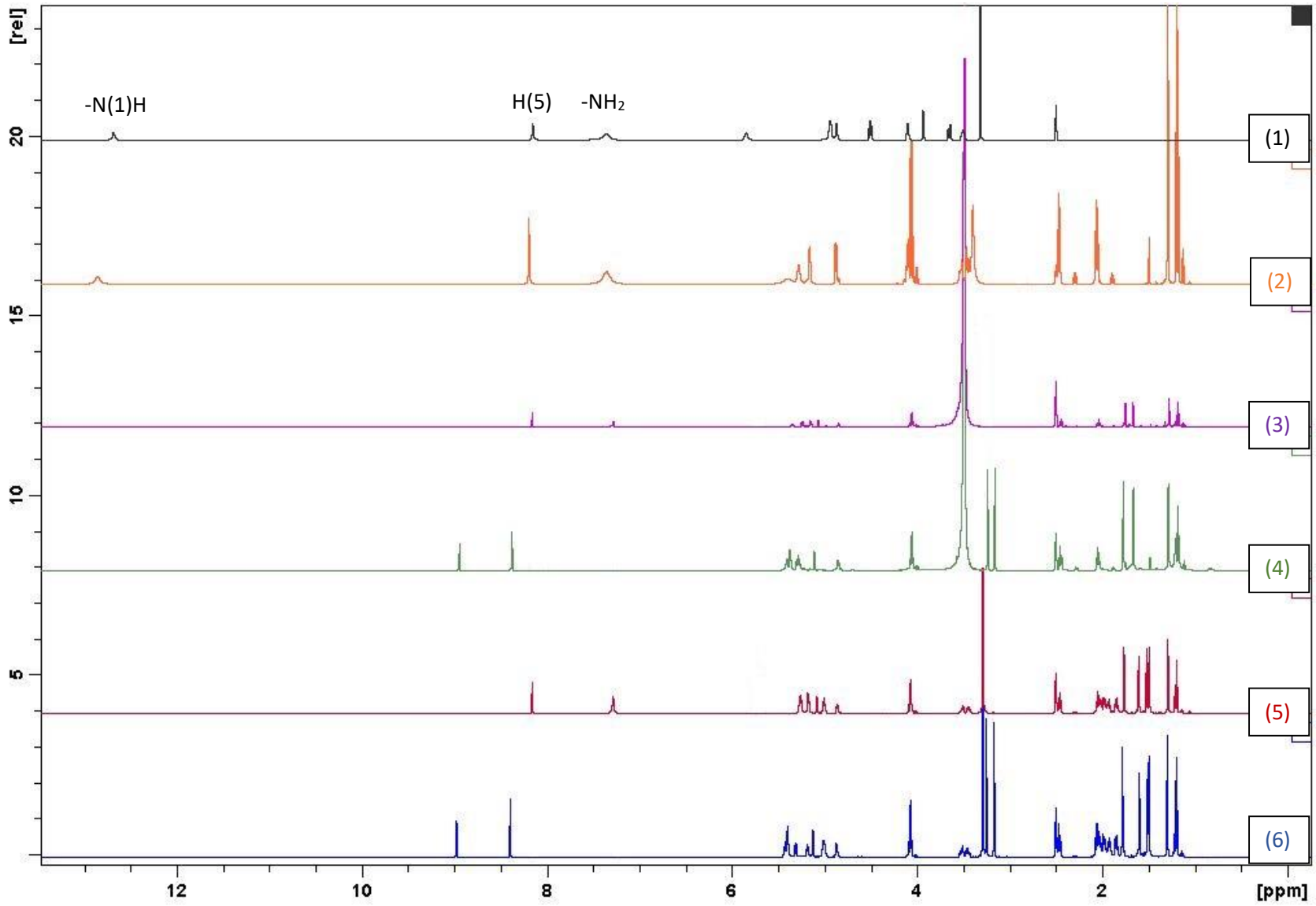


Abb. 7.7: Übersicht über die ^{1}H-NMR-Spektren des Formycin A sowie die entsprechenden Nucleolipiden. (1): schwarz, FA, NS_8.0.0.0; (2): orange, NL_8.1.0.0; (3): lila, NL_8.1.^{1}1.0; (4): grün, NL_8.1.^{1}1.0*P*; (5): rot, NL_8.1.^{1}3.0; (6): blau, NL_8.1.^{1}3.0*P*.

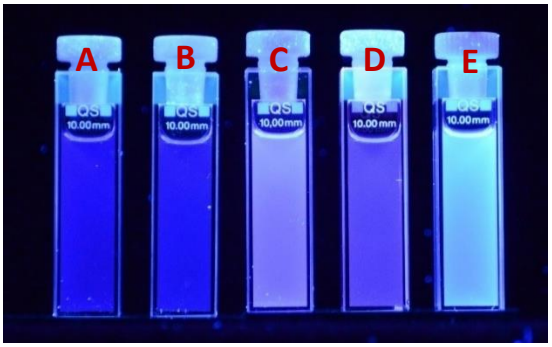


Abb. 7.8: Vergleich der optischen Fluoreszenz bei einer Konzentration von 0.1 mM in MeOH. Anregung 254 nm, Kantenfilter 280 nm (cut-off filter). A: Formycin A, B: NL_8.1.0.0, C: NL_8.1.^{1}3.0, D: NL_8.1.^{1}3.0*P*, E: NL_8.1.^{1}1.0*P*; NL_8.1.^{1}1.0 ist nicht mit abgebildet.

Für die Bildung eines tricyclischen Systems werden zwei unterschiedliche Mechanismen zur Diskussion gestellt:

Variante 1: Das freie Elektronenpaar der exocyclischen Aminogruppe greift am elektropositiven C(1) des Prenylrestes an. Der Ringschluss erfolgt über den endocyclischen Stickstoff (N(6)).

Variante 2: Das freie Elektronenpaar des endocyclischen Stickstoffs greift am C(1) des Prenylrestes an, wodurch ein ionischer Übergangszustand gebildet wird. Der Ringschluss erfolgt über die exocyclische Aminofunktion.

Ein Indiz für die erste Variante zeigte die Isolation eines N(1)- und N(7)-prenylierten FA-Nucleolipids im HR ESI-MS, welches in geringen Mengen isoliert wurde (Vgl. Spektrum 7.10).

Der zweite Mechanismus wird favorisiert, da im Gegensatz zum Ersten, in diesem Fall im Endprodukt mehr konjugierte Doppelbindungen auftreten.

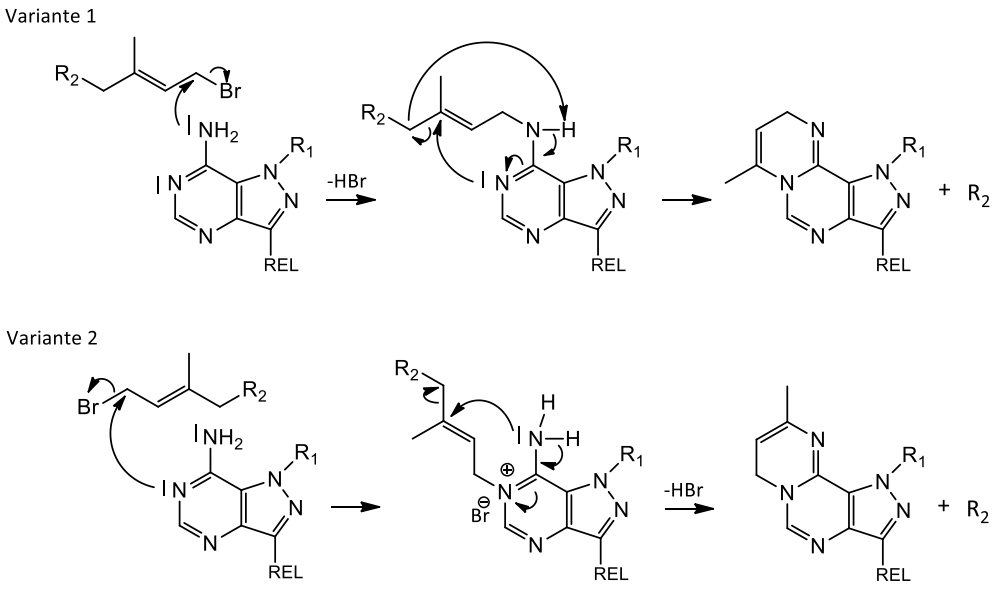
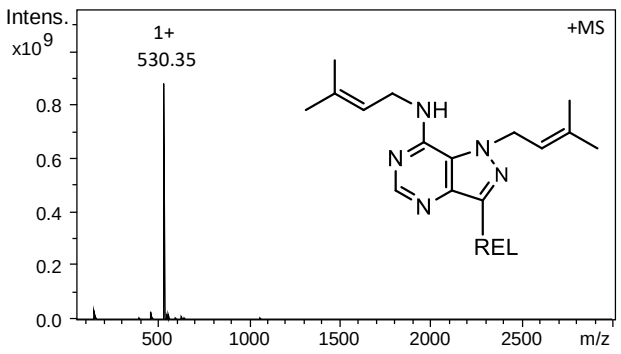


Abb. 7.9: Vorgeschlagene Varianten eines Reaktionsmechanismus für einen mögliche Propenoylierung der Nucleobase zu einem tricyclischen Sytem. REL = Ribosylethyllävulinat. R_1 = H ≡ Isopentenyl; R_1 = $C_{10}H_{17}$ ≡ Farnesyl.



Spektrum 7.10: HR ESI-MS-Spektrum eines möglichen Nebenproduktes der Prenylierungsreaktion am FA mit Isopentenylbromid. M_W = 529.63 g/mol.

Darüber hinaus ähnelt der zweite Mechanismus dem einer Adenosin-N(1)-Alkylierung vor einer Dimroth-Umlagerung.

Die Umsetzung von 2-CdA unter gleichen Bedingungen zeigte keine Umsetzung, was zeigt, dass elektronegative Substitutenten am Ring die Reaktion verhindern.

Die Umsetzung von Guanosin unter gleichen Bedingungen führt hingegen, wie beim FA, zu einem stark autofluoreszierenden Produkt (Vgl. Abb. 7.11).

Die Prenylierungsreaktion am FB zeigt, analog zum Inosin, die Bildung eines N-Alkyl am N(6) sowie die Prenylierung am N(1). Die Bildung eines weiteren Produktes wurde,

wie die des N(6)- oder N(1)-prenylierten FB, unter diesen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.

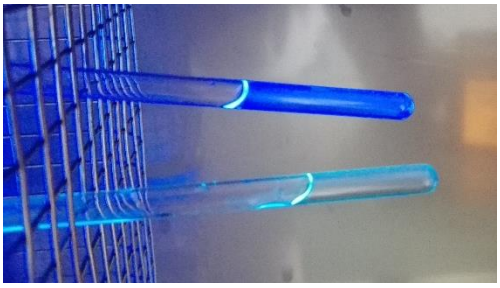
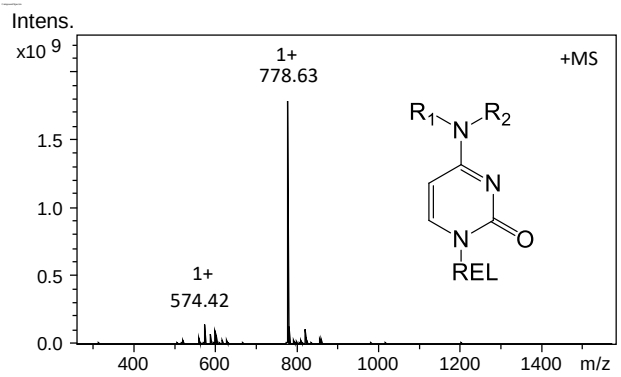


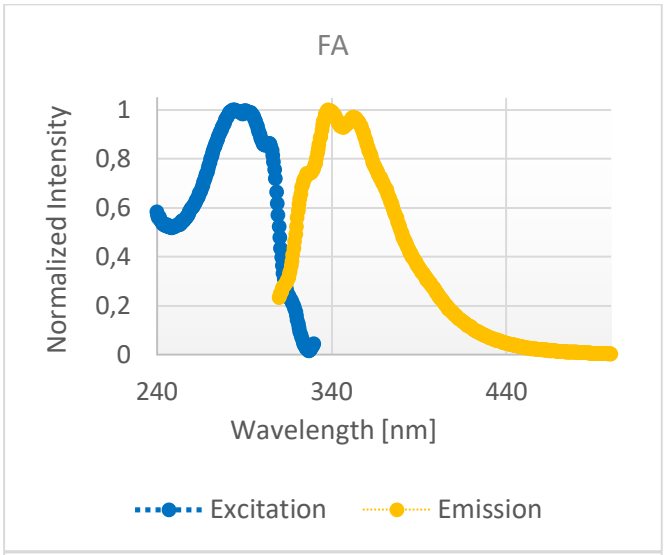
Abb. 7.11: NMR-Proben angeregt bei 366 nm. Oben: NL_12.1.3*P*.0 (Gua-Nucleolipid); unten NL_9.1.^{1}3^{6}3.0 (FB-Nucleolipid).

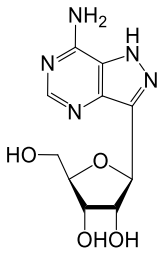
Die Übertragung des Schemas auf die Pyrimidin-nucleoside, wie dem Cytidin, zeigte eine ein- sowie zweifache Prenylierung der exocyclischen Aminofunktion.



Spektrum 7.12: HR ESI-MS-Spektrum der Prenylierungsreaktion am Cyt-Nucleolipid mit Farnesylbromid. Einfach Prenyliertes Produkt: R_1 = H, R_2 = Farnesyl, M_w = 573.72 g/mol; zweifach prenyliertes Produkt: R_1 = R_2 = Farnesyl, M_w = 778.07 g/mol.

Jedoch sind die Cytidin-Nucleolipide recht labil.



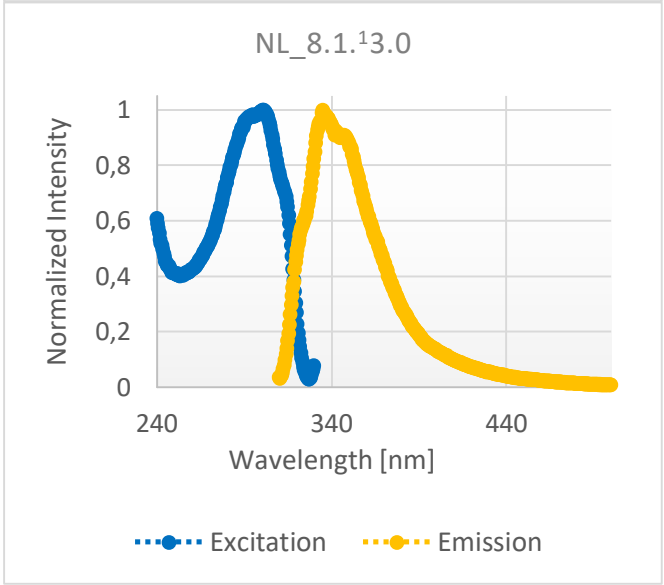


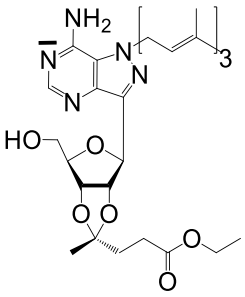
FA

Excitation
λ_{max} = 284 nm

Emission
λ_{max} = 338 nm

$\Delta\lambda_{max}$ = 54 nm

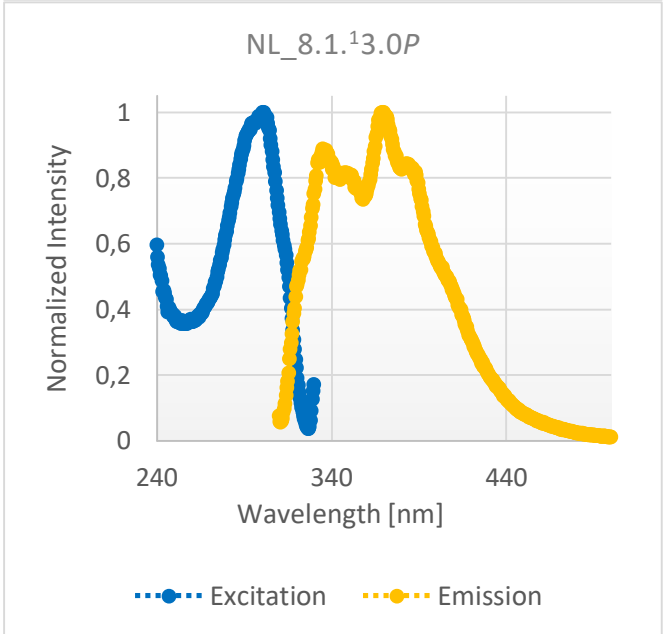


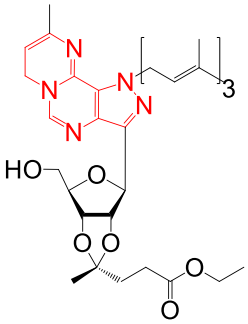


Excitation
λ_{max} = 301 nm

Emission
λ_{max} = 335 nm

$\Delta\lambda_{max}$ = 34 nm





Excitation
λ_{max} = 301 nm

Emission
λ_{max} = 369 nm

$\Delta\lambda_{max}$ = 68 nm

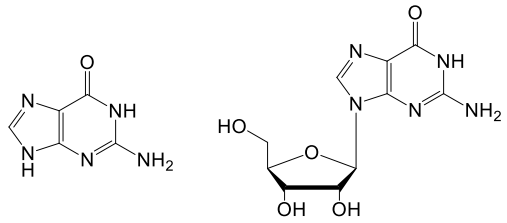
Abb. 7.13: Fluoreszenzspektren des FA sowie der entsprechend farnesylierten Nucleolipide in MeOH.

Guanosin

Guanosin

Nucleosid und Vorkommen

Guanosin (Gua) ist das Nucleosid der Purinbase Guanin. Die Nucleobase Guanin ist über das N(9)-Atom kovalent über eine N-glycosidische Bindung in der RNA mit der β-*D*-Ribofuranose, in der DNA mit der β-*D*-Desoxyribofuranose, verknüpft.



Guanin Guanosin

Guanosin bildet komplementäre Basenpaare mit Cytidin über eine dreifache HBB. Guanosindiphosphat (GDP) und -triphosphat (GTP) dienen als Energiespeicher im Citratzyklus. Das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP) spielt des Weiteren eine weitere Rolle bei der Signalweiterleitung in den Zellen.

Auch in der viralen Therapie spielen Guanosine eine unerlässliche Rolle. Bekannte Therapeutika als/mit modifizierten Guanosinen sind Acyclovir[189], Ganciclovir[190] und Entecavir[191], welche aktuell in der Therapie gegen HSV (Herpes simplex Virus), CMV (Cytomegalovirus) und HBV (Hepatitis B Virus) eingesetzt werden.

Synthesen und Ergebnisse

Guanosin-Nucleolipide

Durch die Bildung eines neuen tricyclischen, autofluoreszierenden Systems am Formycin A stellen Guanosin und Cladribin interessante Strukturanaloga für einen gleichen Reaktionstyp dar.

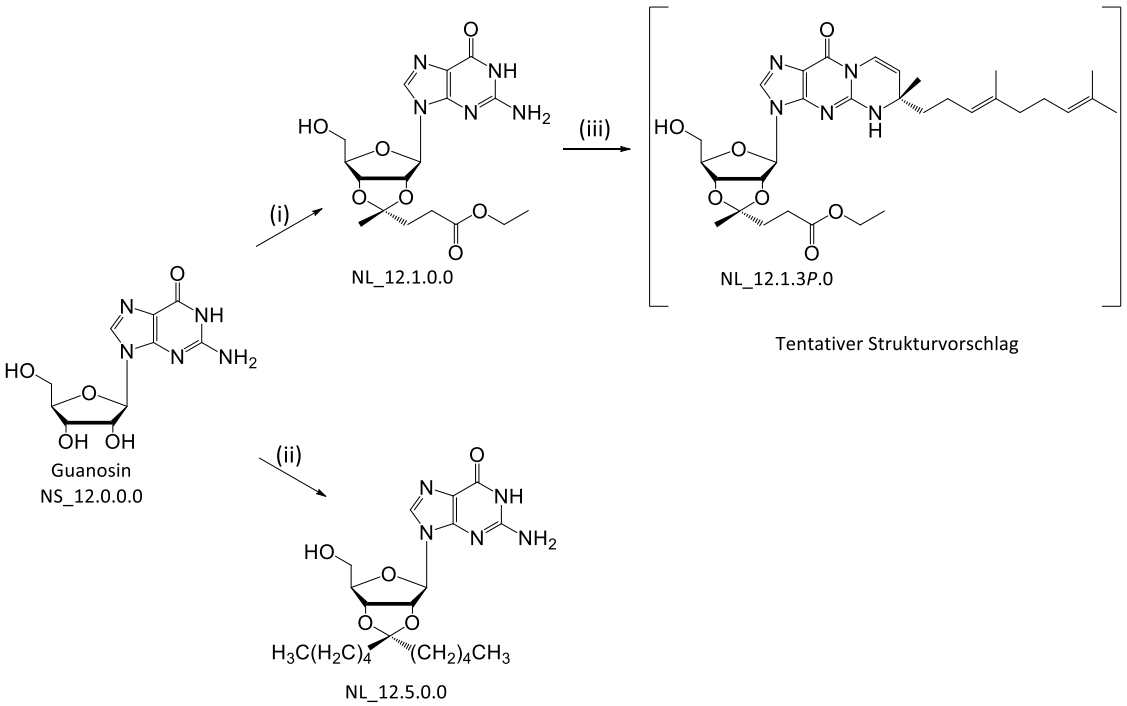


Abb. 8,1: Bisherige Synthesen von Guanosin-Nucleolipiden. (i) DMF, Ethyllävulinat, $HC(OEt)_3$ H^+/1.4-Dioxan; (ii) DMF, Undecan-6-on, $HC(OEt)_3$ H^+/1.4-Dioxan; (iii) DMF, K_2CO_3, Farnesylbromid.

Guanosin sollte, wie nach den bereits beschriebenen Schemata am glyconischen Rest (O-2‘,3‘-Position) mit Ethyllävulinat sowie Undecan-6-on (Abb. 8.1, (i) und (ii)) lipophilisiert werden. Anschließend wurde das Guanosin-Nucleolipid mit dem Ethyllävulinylrest mit Farnesylbromid umgesetzt. Dabei zeigte sich bereits bei der TLC-Kontrolle die Bildung eines blau fluoreszierenden Spots. Die Isolierung von diesem durch Säulenchromatographie zeigte auch im NMR-Röhrchen unter der UV-Lampe (Anregung 366 nm) eine bläuliche Fluoreszenz (Vgl. Abb. 8.2).

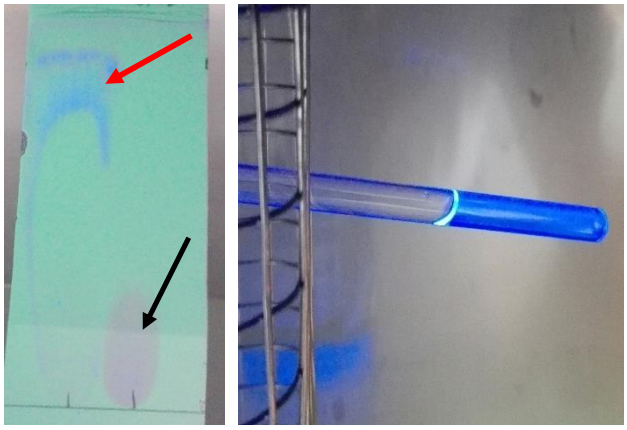
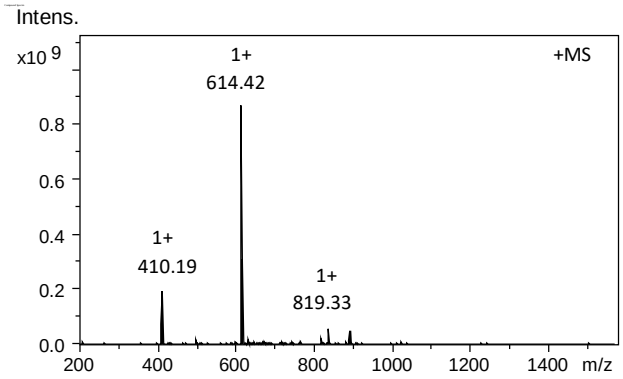


Abb. 8.2: links: TLC-Kontrolle, linker Spot mit Reaktionsgemisch (roter Pfeil), rechter Spot Kontrolle mit dem Edukt NL_12.1.0.0 (schwarzer Pfeil); rechts: NMR-Röhrchen mit Probenlösung. Anregung bei 366 nm.

Die Bestimmung der Masse im HR ESI-MS ergab einen Hauptmassenpeak von 614.42 Da sowie zwei Nebenpeaks mit 410.19 und 819.33 Da, welche dem Edukt (NL_12.1.0.0, M_W = 409.39 g/mol) und dem entsprechenden Dimer entspricht.

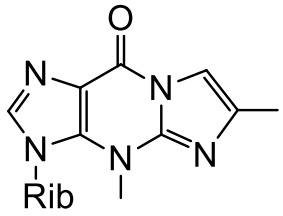


Spektrum 8.1: HR ESI-MS-Spektrum der Farnesylierungsreaktion des mit Ethyllävulinat ketalisierten Guanosin Nucleolipids NL_12.1.0.0.

Der Hauptmassenpeak würde der Masse des einfach farnesylierten Guanosin-Nucleolipids (M_w = 613.74 g/mol) entsprechen. Jedoch zeigt die Guanin-Nucleobase keine Fluoreszens, sondern eine Fluoreszenslöschung (Vgl. Abb. 8.2, TLC-Kontrolle, schwarzer Pfeil).

Die NMR-Messungen der unter der UV-Lampe bestrahlten Probe sowie die UV/VIS-Messungen zeigten jedoch die Zersetzung der Probe, was auf eine UV-Sensitivität schließen lässt und folglich auch die Bildung des einfach prenylierten Produkten sowie der Nebenpeaks im HR ESI-MS erklären würde.

Die Bildung eines tricyclischen Systems am Guanosin kommt natürlich als Wyosin (Yt) sowie dessen Derivat Wybutosin (yW) vor, welche seltene Nucleoside der *t*RNA sind.[192] [193] Auch Wyosin, welches in der *t*RNA der Hefe Spezies *Torulopsis utilis* gefunden wurde, und das in eukaryotischen Zellen vorkommende Wybutosin zeigen eine starke Fluoreszenz.[194] [195]

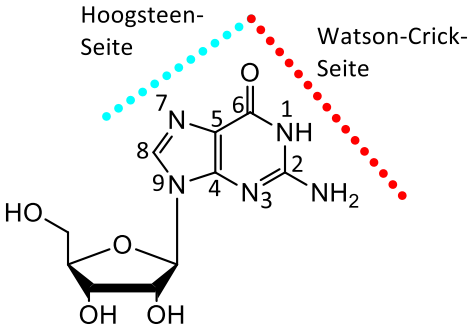


Wyosin

Zur genaueren Analyse von diesem müssen jedoch die bisherigen Experimente unter UV-Auschluss wiederholt werden.

Guanosin-Nucleolipid-Multimere

Guanin, als kanonische Nucleobase, ist durch die außergewöhnliche Fähigkeit mehrere Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden bekannt, nicht nur Watson-Crick- sondern auch eine Reihe von nicht-Watson-Crick-Basenpaarungen auszubilden.[196] [197]



Dies bedingt die Bildung selbstassemblierter Anordnungen höherer Ordnungen, sowohl für Nucleobase und Nucleos(t)id, als auch für guaninreiche Oligonucleotide. Folglich werden komplexe 3D-Strukturen bis hin zu G-Quadruplexen gebildet.[198] [199] Diese guaninreichen Nucleinsäuresequenzen wurden erstmals 1910 als Assoziation von Guaninen in Lösung zu polykristallinen Gelen nachgewiesen. Die Aufklärung dieser Strukturen gelang jedoch erst Gellert et al. 1962.[200]

Abb. 8.3: Multimerenbildung und Kristallisation von NL_12.5.0.0 in d_6-DMSO.

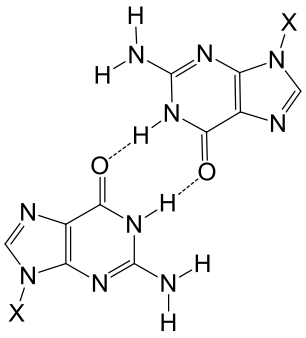
Die Multimerenbildung des Guanosin-Nucleolipids NL_12.5.0.0 ist bereits im NMR-Röhrchen nach Zugabe von d_6-DMSO zu beobachten (Abb. 8.3).

Generell lässt sich die Bildung von G-Quadruplexen über nicht-kovalente Wechselwirkungen in drei Organisationsstufen einteilen.[201] (1): Die Bildung eines planaren G-Quartetts durch selbstkomplementäre HBB; (2): Stapelung der G-Quartetts und (3): die Bildung höherer z. B. helicaler Strukturen.

Durch die im Zentrum der G-Quartetts vier dicht gedrängt vorliegenden Sauerstoffatome dienen vor allem Alkalimetallkationen als Template, besonders K^+ und Na^+, welche die Komplexe stabilisieren.[201 202]

Auch im HR ESI-MS kann dieses Phänomen für die synthetisierten Guanosin-Nucleolipide beobachtet werden (Vgl. Spektren 8.2-8.4, Seiten 67-69). Dargestellt sind die jeweils gemessenen Spektren im Positiv-, als auch im Negativmodus.

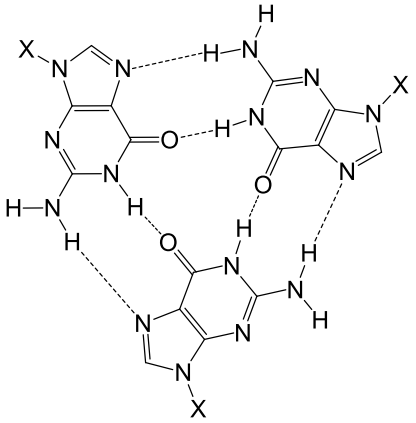
Bei den 2‘,3‘-O-lipophilisierten Nucleolipiden mit unmodifizierter Nucleobase (NL_12.1.0.0 und NL_12.5.0.0) sind Mono- und Dimere als Kationen und zusätzlich Tri- und Tetramere als Anionen als Massenpeaks zu erkennen. Grund hierfür ist, dass Guanin durch die im Lösungsmittel vorhandene Ameisensäure an der N(7)-Position der Nucleobase protoniert wird. Die N(7)-Position ist für die Bildung einer HBB folglich „blockiert“. Dies lässt nur eine Bildung von Mono- und Dimeren zu.



NL[G]$_2$

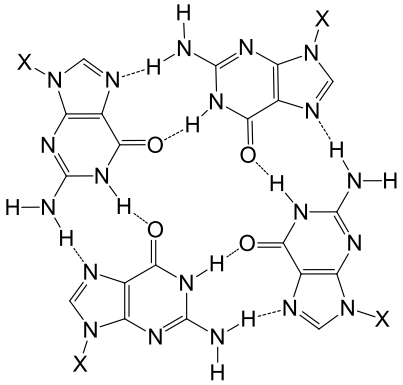
X = 2’,3’-O-lipophilisierte Ribose

Bei der Bildung eines Anions ist die N(7)-Position „frei“ und steht für eine HBB zur Verfügung. Es ist somit die Bildung von Tri- und Tetrameren möglich, die im Anionenmodus sichtbar sind.



NL[G]$_3$

X = 2’,3’-O-lipophilisierte Ribose



NL[G]$_4$

X = 2’,3’-O-lipophilisierte Ribose

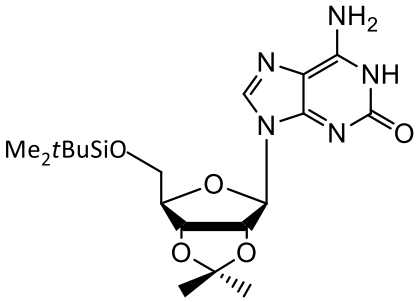
Bei dem 2‘,3‘-O-lipophilisierten Nucleolipid mit modifizierter Nucleobase (NL_12.1.3*P*.0) ist sowohl die N(7)-Position protoniert, als auch die N(1)-Position durch Prenylierung blockiert, was keine Bildung von Multimeren zulässt.

Die HBB zwischen den Guanosin-Nucleolipiden sind den Hoogsteen-Basenpaaren sehr ähnlich. Die Stapelwechselwirkung (*stacking* forces) sind folglich ideal, sodass sehr stabile Strukturen aus drei oder vier Strängen entstehen. Die Bildung von diesen ist in Telomeren von eukaryotischen Chromosomen[203] [204] sowie in den Promotorregionen von Onkogenen nachgewiesen.[205] [206] Sie sind dort für die Chromosomenstabilität verantwortlich.[207] Die Dipoleffeke zwischen partiell positiv geladenen exocylischen Gruppen der Nucleobase (bei Ado, Gua und Cyt: -NH_2) wechselwirken mit den π-Elektronenwolken der vertikal benachbarten Basen und haben einen stabilisierenden Effekt.

Die O-2‘,3‘-lipophilisierten Guanosin-Nucleolipide stellen eine möglicherweise interessante nanopartikuläre Transportform dar. Die NL[G]$_3$- und NL[G]$_4$-Multimere

bieten in ihrem Kern Platz für Ionen, welche gleichzeitig die elektroisch ungünstige, zyklische Anordnung der Sauerstoffatome stabilisieren.[216]

In mehreren Arbeiten zur Selbstorganisation von Ionophoren[201 208 215] sowie dessen Verwendung[209 210] konnte gezeigt werden, dass der durch Selbstorganisation gebildete Ionophor des isomeren Isoguanosin-Derivates (isoG-Derivat) zu den bisher stärksten und selektivsten bisher bekannten Cs^+-Ionophoren gehört.



isoG-Derivat

Dies spielt eine besondere Rolle bei der Abtrennung von $^{137}Cs^+$ aus radioaktivem Abfall, welcher in Kernreaktoren entsteht.

Die Selbstorganisation von Guanin ist auch in der Natur zu beobachten. Spinnen, beispielsweise, besitzen sog. Guanocyten, welche mit Resorptionszellen zu vergleichen sind. Diese können u. a. purinhaltige Abbauprodukte in Kristalle einlagern sowie kristalline Guaninplättchen bilden.[211 212] Bei einer Störung können die Spinnen die Guanocyten von der Oberfläche zurückziehen und somit ihre Farbe ändern.[201]

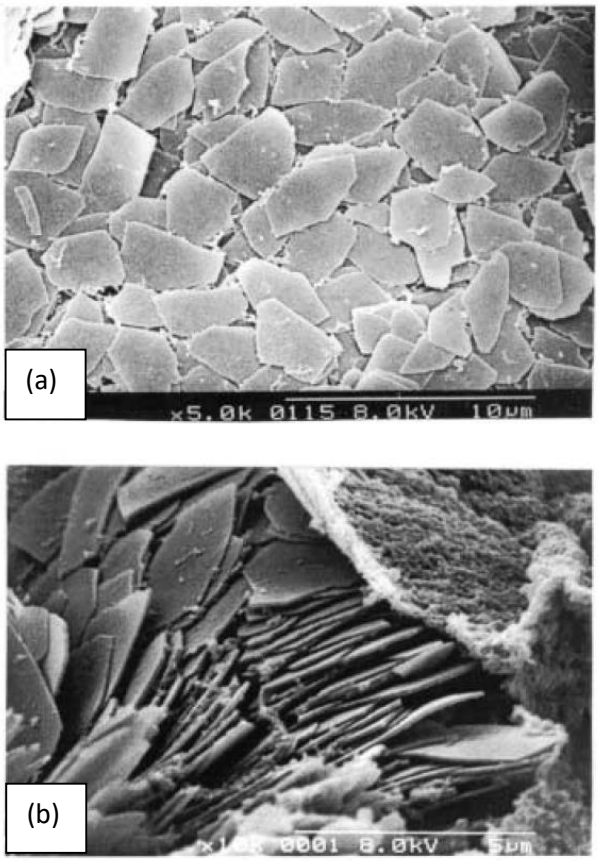
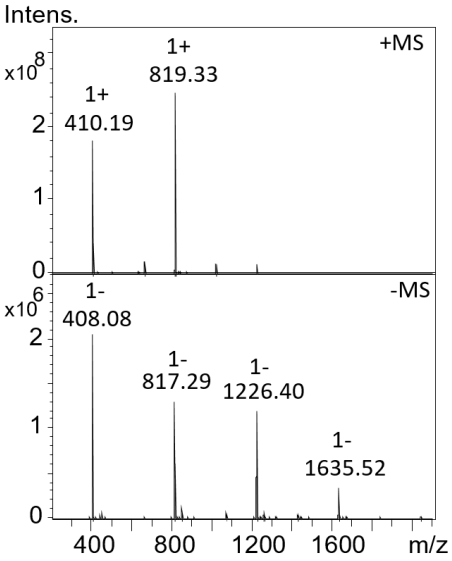
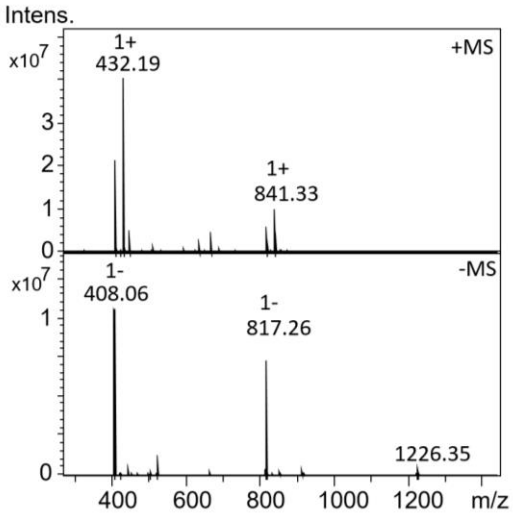


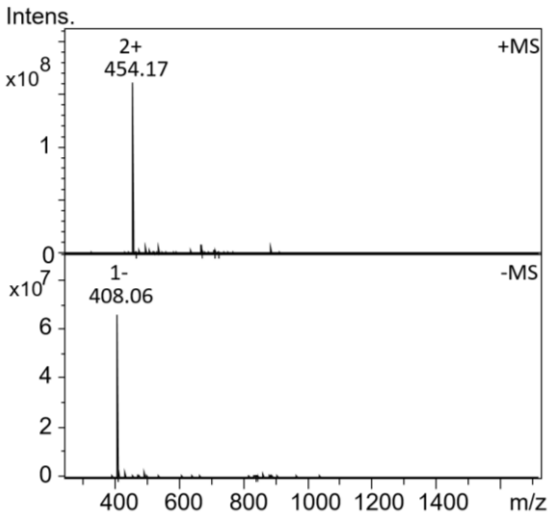
Abb. 8.4: Kristalline Guaninplättchen aus der Spinne *Tetragnatha polychromata*. (a) Oberflächenansicht der kristallinen Guaninplättchen. (b) Seitenansicht der gleichen Guaninplättchen, welche die dünne Stapelung veranschaulicht. (aus J. T. Davis)[201 213]



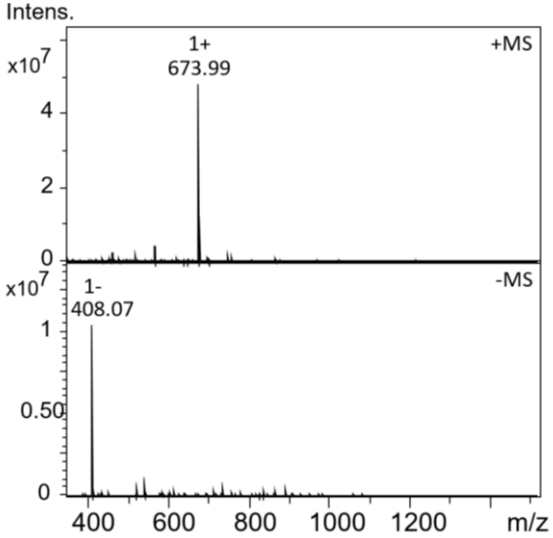
Spektrum 8.2a: $CNCH_3 : H_2O : CH_2O_2$



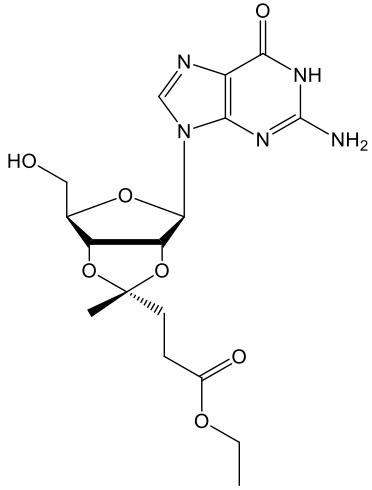
Spektrum 8.2b: $CNCH_3 : H_2O : NH_3$



Spektrum 8.2c: $CNCH_3 : H_2O : NaOH$

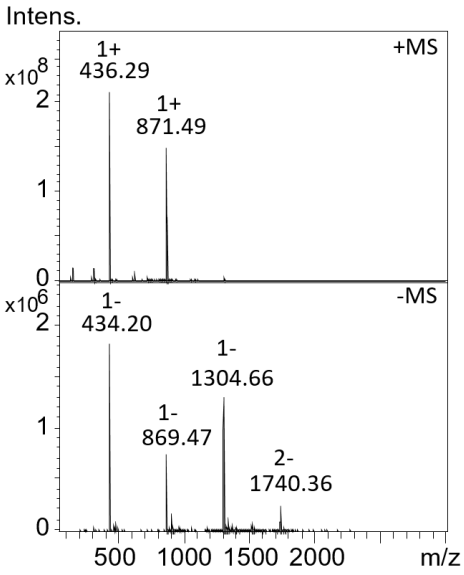


Spektrum 8.2d: $CNCH_3 : H_2O : CsOH$

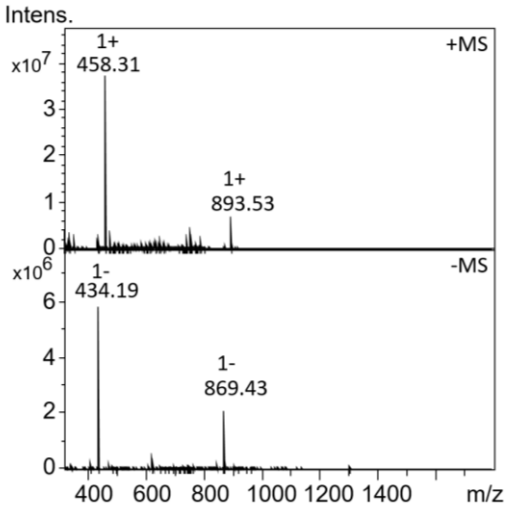


Spektren 8.2: HR ESI-MS vom NL_12.1.0.0; M_w berechnet für 409.39 g/mol.

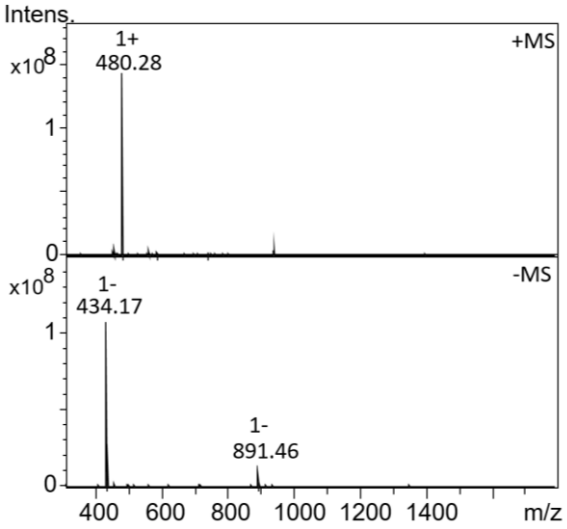
Diagramm	Modus	Peaks
A	+MS	$[M+H]^+$; $[2M+H]^+$
	-MS	$[M]^-$; $[2M]^-$; $[3M]^-$; $[4M]^-$
B	+MS	$[M+Na]^+$; $[2M+Na]^+$
	-MS	$[M]^-$; $[2M]^-$; $[3M]^-$
C	+MS	$[M+2Na]^{2+}$
	-MS	$[M]^-$
D	+MS	$[M+2Cs]^+$
	-MS	$[M]^-$



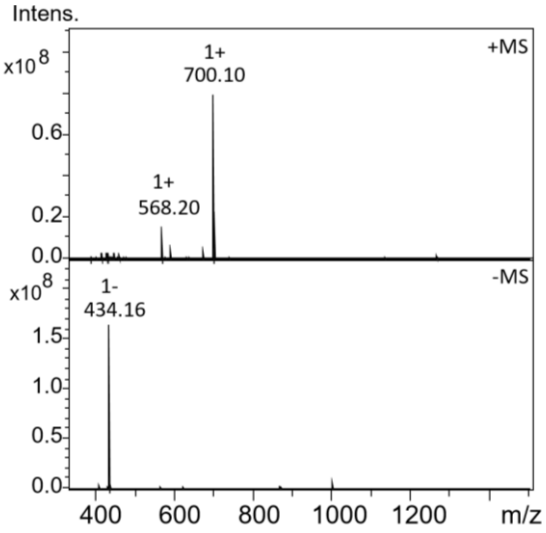
Spektrum 8.3a: $CNCH_3$: H_2O : CH_2O_2



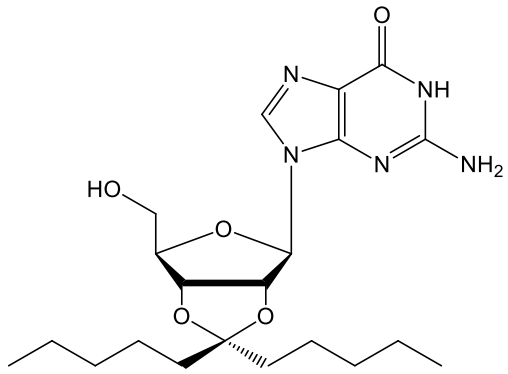
Spektrum 8.3b: $CNCH_3$: H_2O : NH_3



Spektrum 8.3c: $CNCH_3$: H_2O : NaOH

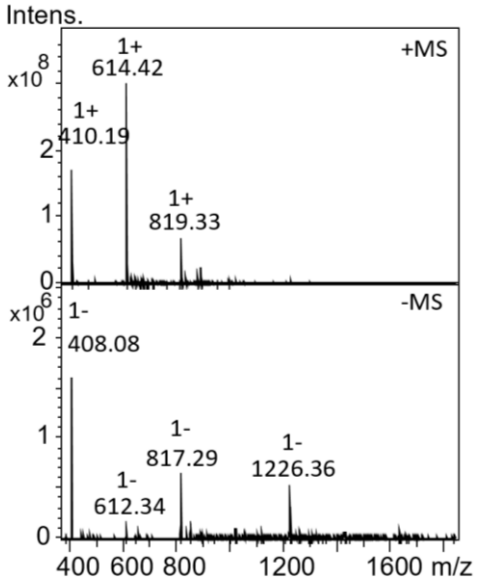


Spektrum 8.3d: $CNCH_3$: H_2O : CsOH

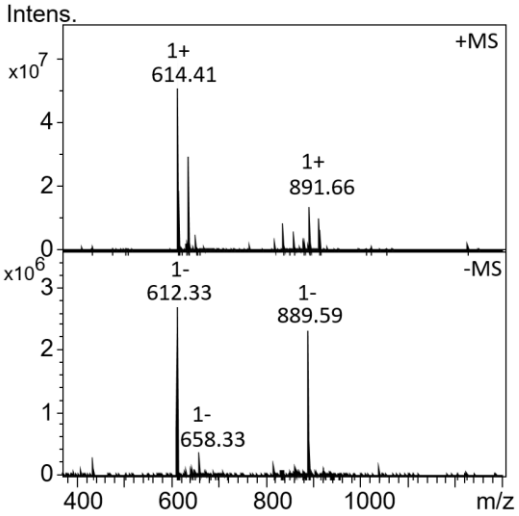


Spektren 8.3: HR ESI-MS vom NL_12.5.0.0; M_w berechnet für 435.52 g/mol.

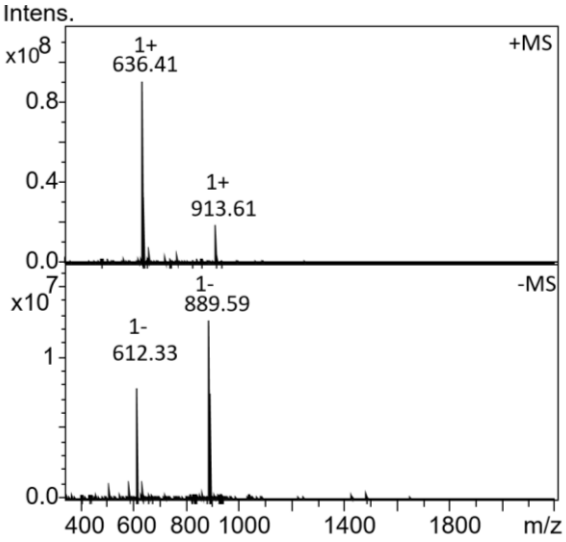
Diagramm	Modus	Peaks
A	+MS	$[M+H]^+$; $[2M+H]^+$
	-MS	$[M]^-$; $[2M]^-$; $[3M]^-$; $[4M]^-$
B	+MS	$[M+Na]^+$; $[2M+Na]^+$
	-MS	$[M]^-$; $[2M]^-$;
C	+MS	$[M+2Na]^+$
	-MS	$[M]^-$; $[2M+Na]^{+-}$
D	+MS	$[M+2Cs]^+$; $[M+3Cs]^+$
	-MS	$[M]^-$



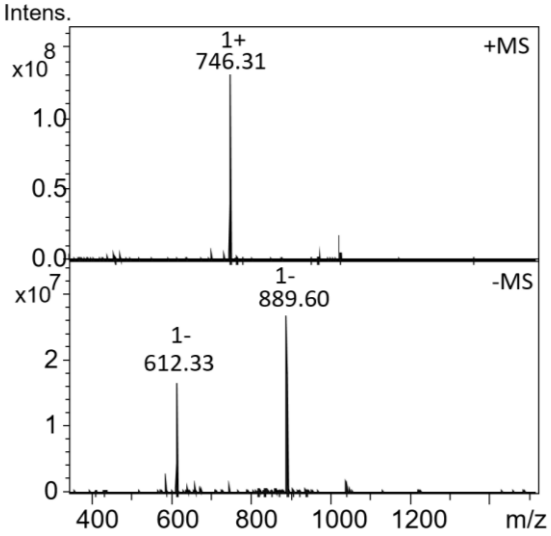
Spektrum 8.4a: $CNCH_3 : H_2O : CH_2O_2$



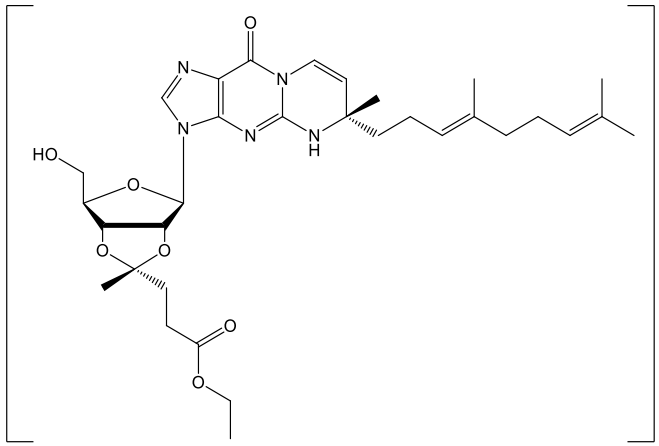
Spektrum 8.4b: $CNCH_3 : H_2O : NH_3$



Spektrum 8.4c: $CNCH_3 : H_2O : NaOH$



Spektrum 8.4d: $CNCH_3 : H_2O : CsOH$



Spektren 8.4: HR ESI-MS vom NL_12.1.3*P*.0; M_w berechnet für 611.73 g/mol.

Diagramm	Modus	Peaks
A	+MS	$[M_{(Edukt)}+H]^+$; $[M+2H]^+$; $[2M_{(Edukt)}+H]^+$
	-MS	$[M_{(Edukt)}]^-$; $[M]^-$;$[2M_{(Edukt)}]^-$; $[2M]^-$; $[3M_{(Edukt)}]^-$
B	+MS	$[M+2H+Na]^+$;
	-MS	$[M]^-$;
C	+MS	$[M+2H]^{1+}$
	-MS	$[M]^-$; $^-$
D	+MS	$[M+Cs]^+$;
	-MS	$[M]^-$

Eine erste präliminäre Röntgenstrukturanalyse von den in Abb. 8.3 gezeigten Kristallen deutet auf ein bandförmiges Arrangement der Guanosin-Nucleolipid-einheiten, wie in der nachstehend gezeigten Abb. 8.5, hin (Prof. Dr. H. Reuter, persönliche Mitteilung).

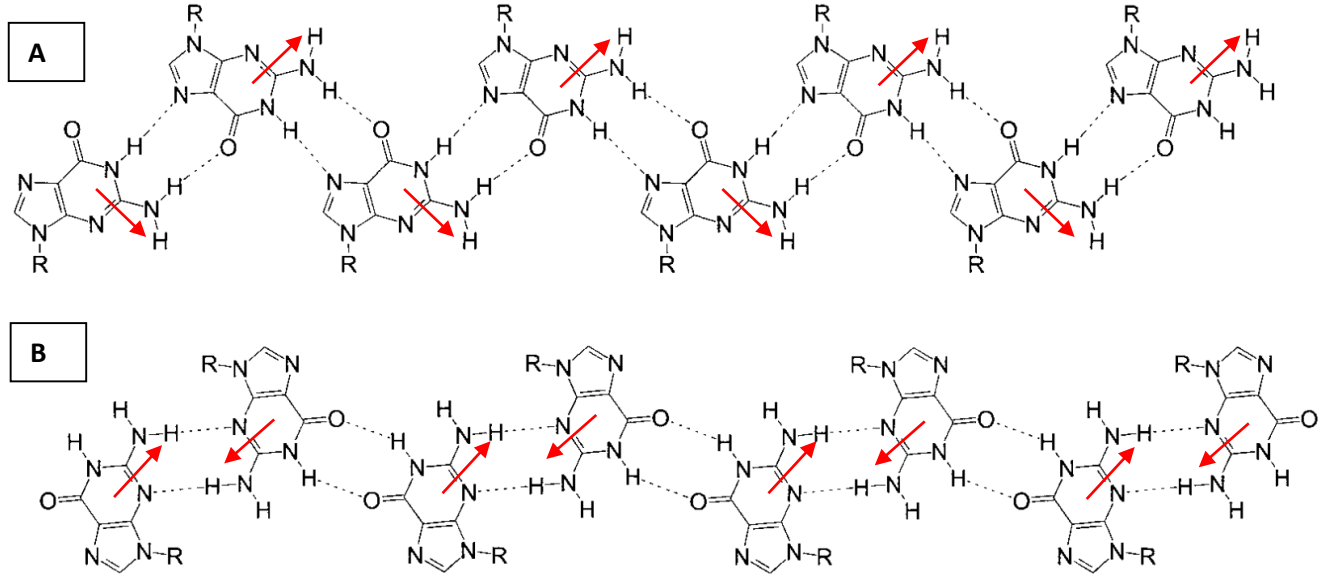


Abb. 8.5: Bandstrukturähnliche Assemblierungen von lipophilen Guanosinmolekülen in Abwesehnheit von Kationen (aus G. Gottarelli et al. 2000).[214]

Durch das HBB-Muster kommen unterschiedliche Bandstrukturen zustande, Bandstruktur A, mit einem Netz aus Dipolen und Bandstruktur B, ohne Dipole (Vgl. Abb 8.5, rote Pfeile).[215]

In der gezeigten Abb. 8.6 handelt es sich um eine Struktur mit Hoogsteen-Basenpaarung. Analoge Strukturen wurden bereits für ähnliche Verbindungen von Gottarelli gefunden.

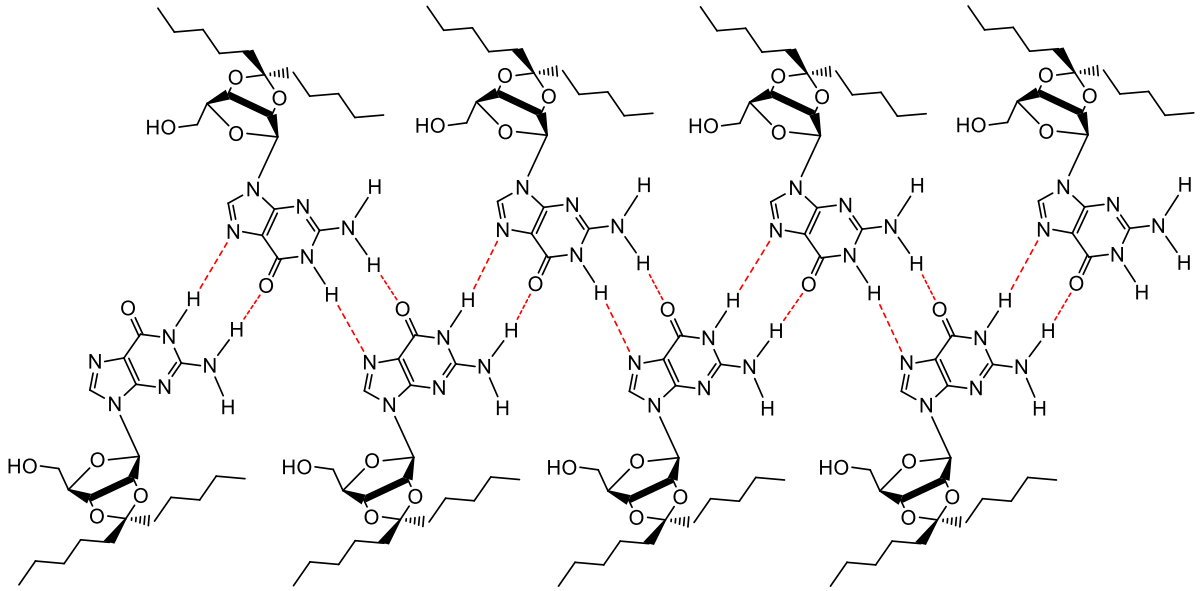


Abb. 8.6: Bandstrukturähnliche Assemblierungen des Guanosin-Nucleolipids NL_12.5.0.0, analog zur Bandstruktur A von Gottarelli et al. (Vgl. Abb. 8.5).

Die Bildung der Bandstruktur lässt zudem Rückschlüsse auf die *syn*/*anti*-Konformation um die N-glycosidische Bindung schließen. Sessler et al.[216] führten große Substituenten an der C(8)-Position der Nucleobase ein, was zu einer Bevorzugung des *syn*-Konformers führt. Dies hatte jedoch zur Folge, dass keine Bandstrukturen mehr ausgebildet wurden. Die N(3)-Position wird für die Ausbildung für diese benötigt, ist jedoch in der *syn*-Konformation durch die Ribose blockiert. Dass es bei dem Nucleolipid NL_12.5.0.0 zur Ausbildung von Bandstrukturen kommt, kann von einer Bevorzugung der *anti*-Konformation ausgegangen werden.

Biologisch aktive Verbindungen
und
Leitstrukturen

Zellbiologische Tests
an Tumorzellen

Im Rahmen dieser Arbeit und in vorherigen Abschlussarbeiten sowie Kooperationen ((1) Lehrstuhl für Anatomie und Zellbiologie der Philipps Universität Marburg (Arbeitsgruppe: Medizinische Zellbiologie; Prof. Dr. Ralf Kinscherf); (2) IME ScreeningPort (Hamburg)) wurden bereits eine Reihe der in diesem Abschnitt synthetisierten Substanzen in Zelltests gegenüber diversen Tumorzelllinien hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität getestet. Im Folgenden werden, neben des verwendeten Assays, die wichtigsten Ergebnisse sowie etwaige Besonderheiten der bisherigen Zelltests beschrieben.

Die von mir selbst am IME ScreeningPort[40] und die in der Marburger-Kooperation[42] zeitgleich erarbeiteten Ergebnisse zeigten unabhängig die gleichen zellbiologischen Effekte auf HT-29-Tumorzellen. In diesem Rahmen wurden auch ATTO-425-FUrd-Konjugate hinsichtlich ihres Inkorporations- und Lokalisationsverhalten in die Zelle untersucht (Vgl. Abb. 9.1). Alle O-5'-ATTO-gelabelten 5-FUrd-Derivate werden in die Zellmembran der HT-29-Zellen inkorporiert und akkumulieren anschließend

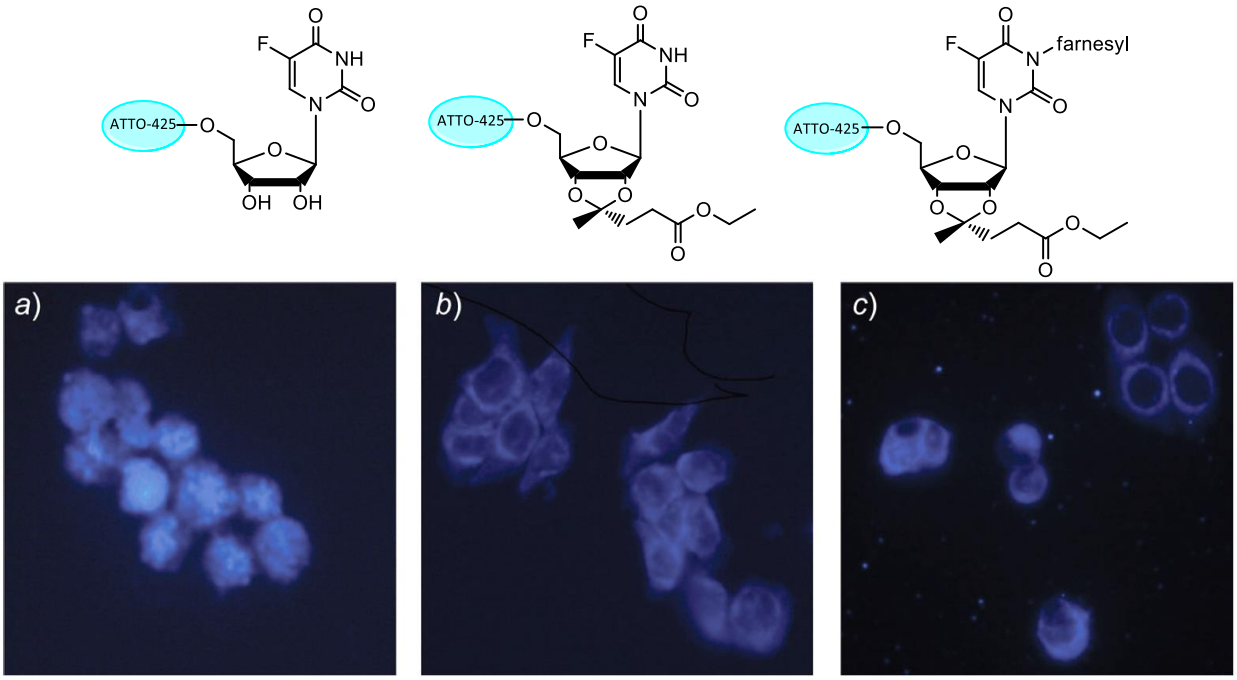


Abb. 9.1: Repräsentative Bilder der intrazellularen Lokalisation von ATTO-425-Konjugaten (Strukturen oberhalb der Bilder entsprechend dargestellt) in HT-29-Zellen (Dickdarmcarcinom) nach 24 h Inkubation; 200-fache Vergrößerung (aus E. Malecki, A. Farhat und G. A. Bonaterra et al.[217]).

homogen im Zytoplasma. Mit Ausnahme des ATTO-425-FUrd-Derivates, welches eine granuläre Verteilung im Zytoplasma ausweist, gelangen die ATTO-425-5-FUrd-Nucleolipide jedoch nicht in den Zellkern der Tumorzellen. Dieses ist durch den Verlust der zellbiologischen Aktivität durch das O-5'-Labeling zu erklären, welches die entsprechenden Zelltests zeigen. Eine Phosphorylierung der 5'-OH-Funktion und somit Aktivierung für den Stoffwechsel ist nicht mehr möglich. Dies wurde auch in weiteren Zelltests mit anderen Nucleolipiden beobachtet. Ist die 5'-OH-Gruppe für die Phosphorylierung „frei", können diese in die entsprechenden Nucleolipid-Phosphate umgewandelt werden und einen zellbiologischen Effekt bewirken. Nucleolipide mit einer blockierten O-2',3'-Funktion, beispielsweise durch die Substitution von Ethyllävulinat, können einmalig an die wachsende Nucleinsäurekette enzymatisch angebaut werden, jedoch ist die weitere Kettenverlängerung durch den entsprechenden Nucleolipidrest blockiert. Das Nucleolipid hat folglich eine Terminatorfunktion, welche erstmals bei dem 3'-Azido-2',3'-didesoxythymidin (AZT), einem antiretroviralen Drug, beschrieben wurde.[218]

Zellkultur und Assay

IME-ScreeningPort – *NCI 60 Panel / CellTiter-Glo®* [97 105]

„Das NCI 60 Panel ist eine Zusammenstellung des National Cancer Institutes von 60 cancerogenen Zelllinien. Diese Zusammenstellung stellt ein entscheidendes Werkzeug in der Erforschung und im Screening von cancerostatischen drugs dar.[219] Das NCI 60 Panel wird im In Vitro Cell Line

Screening Project (IVCLSP) des Anticancer Drug Discovery Program (DTP) genutzt.[220] Dieses Programm zielt auf eine Priorisierung der synthetischen Substanzen und Naturstoffe für weitere Evaluationen zur selektiven Inhibition des Zellwachstums oder der Zelltötung von Tumorzelllinien ab.

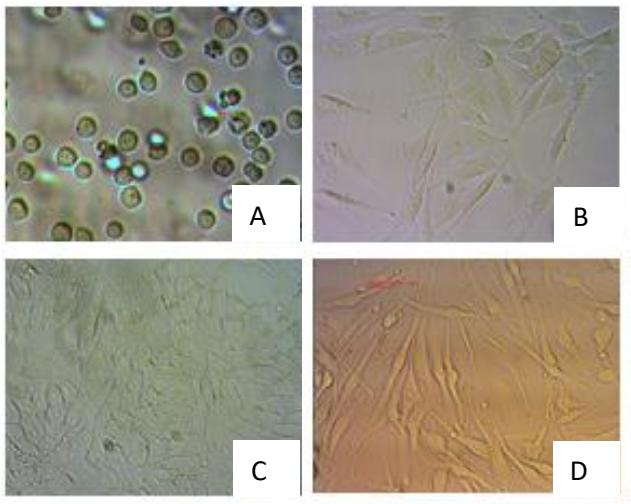


*Abb. 9.2: Aufnahmen der kultivierten Zellen. Zelllinien: **A** HL-60 (akute myeloische Leukämie); **B** SF539 (Gliom); **C** HT-29 (Dickdarmcarcinom) und **D** SK-MEL-28 (Melanom).*

Die humanen Karzinomzelllinien aus dem NCI 60 Panel werden in T175/T75 Zellkultur-Flaschen (Greiner®) kultiviert und passagiert. Als Nährmedium für die Zellkulturen dient RPMI-1640 (Gibco®) [221] mit L-Glutamin, 10 % fötalem Kälberserum (FCS) sowie Penicillin und Streptomycin (1 %). Die Zellkulturen werden in einem Inkubator bei 37 °C, 5 % CO_2 und 97 % relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Die adhärenten Zellen wachsen dabei als Monolayerkultur an der hydrophilisierten Oberfläche (physikalische Oberflächenbehandlung) der Zellkultur-Flasche. Die Suspensionszellen werden in nicht Oberflächenbehandelten, hydrophoben Zellkultur-Flaschen kultiviert. Um den Zellen optimale Bedingungen für Wachstum zu bieten, d. h. ausreichen Platz für Wachstum und eine genügende Nährstoffversorgung, werden in regelmäßigen Abständen Subkulturen angelegt und die Medien gewechselt. Die für die Zellarbeiten zu verwendenden Medien und Lösungen werden vor Gebrauch im Wasserbad auf 37 °C temperiert.

Ein lineares Wachstum der Zellen ist für die Bestimmung der Viabilität notwendig, um einer Verzerrung der Potenz, durch z. B. Verhungern der Zellen, zu vermeiden. Hierfür wurden vorab Zellzahltitrationsversuche durchgeführt und die Zellzahlen pro Zelllinie sowie die DMSO-Toleranz bestimmt.

Der in dieser Arbeit verwendete Assay ist der CellTiter-Glo®-Assay, auch CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay genannt, welcher für Zytotoxizitäts- und Proliferationsmessungen in Zellkulturen eingesetzt wird. In dem Assay wird der ATP-Gehalt metabolisch aktiver Zellen in einer Luciferase-Reaktion als Maß für die Zahl lebender Zellen bestimmt. Hauptbestandteil des Assays sind rekombinante Leuchtkäfer-Luciferase und Luciferin.[222] Das Enzym katalysiert die Oxidation von D-Luciferin, mit Hilfe von Mg^{2+}-Ionen (Cofaktor) und molekularem Sauerstoff, unter Verbrauch von ATP in Oxiluciferin. Dadurch wird ein nicht-stabiler, angeregter Übergangszustand erzeugt, der unter Abgabe von Licht in einen stabilen Zustand übergeht (Biolumineszenz).[223] Das Signal kann sowohl im Luminometer als auch mit Hilfe einer CCD-Kamera (Charge-coupled Device) gemessen werden. Es handelt sich um einen homogenen Assay, d. h. das CellTiter-Glo® Reagenz wird direkt, ohne vorherige Waschschritte, zu den Zellen ins Medium pipettiert, inkubiert und das Signal gemessen ("add and read"). Während der vollständigen Lyse der Zellen werden endogene ATPasen inhibiert, und nach einer Inkubation von etwa 10 Minuten kann die Messung des nun stabilisierten Lumineszenzsignals entweder unmittelbar oder später erfolgen (Signalhalbwertszeit 5 Stunden).

Nach dem Splitten der Zellen wird die entsprechende Konzentration an Zellen mit Medium verdünnt. Die Zellsuspension wird anschließend in 384-Well-Platten (Greiner 384 CellStar® von Greiner Bio-One, Österreich) mit einem Volumen von 20 µL pro Kavität ausgesät. Für den Assay werden pro zu testende source plate zwei Testplatten (Doppelbestimmung) für je 48 h und 72 h nach der Substanzzugabe angefertigt. Zusätzlich zu den eigentlichen Testplatten wird eine Referenzplatte, auch Tag 0-Platte genannt, angefertigt. Die Platten werden nach dem Aussäen der Zellen für 24 h im Brutschrank bei 37 °C, 5 % CO_2 und 97 % relativer Luftfeuchtigkeit, als sog. Anwachsphase, inkubiert. Nach 24 h Inkubation wird die Referenzplatte mittels CTG-Assay am Mikrotiterplatten-Reader (EnSpire® Multimode Plate Reader von PerkinElmer, USA) ausgelesen.

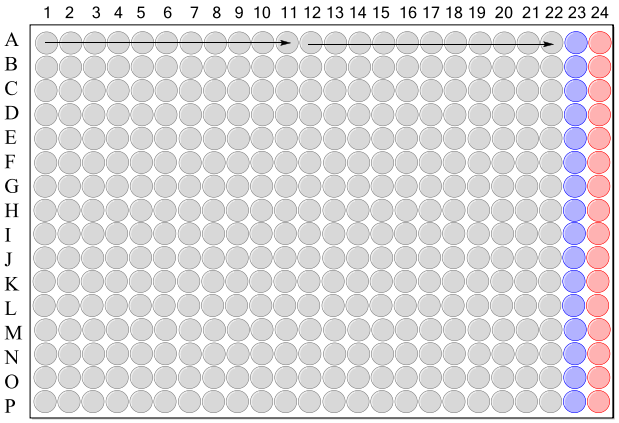


Abb. 9.3: Schematische Darstellung der source plate. Reihe A, Zeile 1-11 Verdünnungsreihe von Testsubstanz X1, Zeile 12-22 Verdünnungsreihe von Testsubstanz X2. Zeile 23 und 24 dienen jeweils als Kontrolle. Zeile 23 (blau) Paclitacel als Positivkontrolle und Zeile 24 (rot) DMSO als Negativkontrolle.

Das CellTiter-Glo® Test-Kit besteht aus dem lyophilisierten Substrat (Luciferin) und einem Puffer, welche vor Verwendung gemischt werden. Anschließend werden 10 µL des CTG-Reagenzes pro Kavität hinzugegeben. Zur Stabilisierung des Lumineszenzsignals werden die Platten nach Zugabe 10 min im Dunkeln bei RT inkubiert und schließlich an einem Mikrotiterplatten-Reader ausgelesen.

Zeitgleich werden auf die anderen vorbereiteten Platten 100 nL pro Kavität der in DMSO (99.9 %, HPLC-rein) gelösten Testsubstanzen in die weiteren Testplatten, mittels akustischer Dispersion am Echo 550® (Lancyte Inc., USA), transferiert. Für das Transferieren der Testsubstanzen aus den source plates mittels akustischem Signal werden speziell für den Echo Handler geeignete 384-Mikrotiterplatten (Echo source micro plate, Labcyte Inc., USA) verwendet. Die Testplatten werden anschließend für 48 h bzw. 72 h, bei 37 °C, 5 % CO_2 und 97 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert und mittels CTG-Assay am Mikrotiterplatten-Reader ausgelesen.

Die Darstellung der Graphiken in diesem Assay unterscheidet sich von den allgemein üblichen, weshalb diese hier nochmals gesondert dargestellt und erläutert wird.

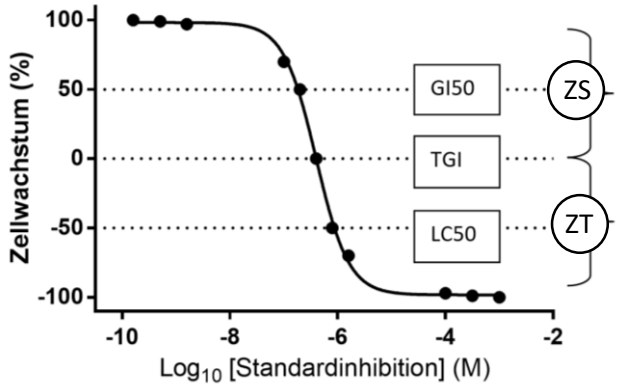


Abb. 9.4: Idealisierte Sigmoide des Zellproliferationsassays (modifiziert nach J. Weber 2012[224]). 100 % (Basislinie): Kein Effekt der Substanz auf die Zellproliferation; 50 % (GI50): Konzentration eines Inhibitors, bei der die Zellproliferation zu 50 % gehemmt ist; 0 % (TGI): Konzentration eines Inhibitors, der die komplette Hemmung des Zellwachstums gewirkt; -50 % (LC50): Konzentration eines Inhibitors, bei der 50 % der Zellen absterben und -100 % (max. Wirkung): Konzentration eines Inhibitors, bei der 100 % der Zellen absterben. ZS = zytostatischer Effekt; ZT = zytotoxischer Effekt.

Für die Dosis-Wirkungs-Kurven wurden die Stoffkonzentrationen logarithmisch auf der X-Achse aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die Wirkung des Stoffes auf das Zellwachstum in Prozent dargestellt. Hierfür wurde der jeweilige Kontrollwert einer Substanz, d. h. die Zellproliferation in der Positivkontrolle, als 100 % gesetzt und der maximale Effekt (zytostatischer Effekt), die eine Substanz auf die Zelllinie ausübt, gleich -100 % gesetzt. Die so entstandenen Dosis-Wirkungs-Kurven werden durch die fünf genannten Werte bestimmt.“ (aus Masterthesis C. Knies[105])

Zellkultur und Assay

Marburg – *DSMZ / PrestBlue®* 40 42 217

Für die bisherigen Zelltests wurden die Zelllinien THP-1 (humane monozytäre Makrophagen; *DSMZ* GmbH, DE-Braunschweig), HT-29 (humanes Dickdarmcarcinom; *DSMZ* GmbH, DE-Braunschweig); RENCA (Nierencarcinom, Mäusezelllinie; *CLS*, DE-Eppelheim), HepG2 (humanes Lebercarcinom; *DSMZ* GmbH, DE-Braunschweig) und GOS-3 (humanes Gliom; *DSMZ* GmbH, DE-Braunschweig) verwendet. Des Weiteren wurde die Zelllinie BT4Ca (neuroektodermales Gliom, Rattenzelllinie) verwendet, welche ein Geschenk von Dr. Nadine John der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) war.

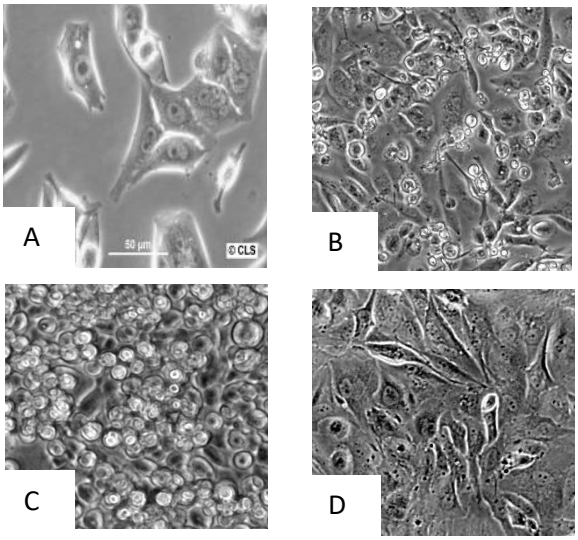


Abb. 9.5: Zellkulturfotos. **A** RENCA[225], **B** THP-1-Makrophagen, **C** BT4Ca und **D** GOS-3 (Bilder B-D aus Bachelorthesis K. Görtemaker 2016, Universität Osnabrück[226]).

Die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ; Leibniz Institut) ist eines der weltweit größten Bioressourcenzentren, welche u. a. mehr als 30.000 Kulturen besitzt.[227]

Ein lineares Wachstum der Zellen ist für die Bestimmung der Viabilität notwendig, um eine Verzerrung der Potenz, durch z. B. Verhungern der Zellen, zu vermeiden. Hierfür wurden vorab Zellzahltitrationsversuche durchgeführt und die Zellzahlen pro Zelllinie sowie die DMSO-Toleranz bestimmt.

Die Tumorzelllinien werden in T75 Zellkultur-Flaschen kultiviert und passagiert. Als Nährmedium für die Zellkulturen dient 90 % RPMI-1640 mit L-Glutamin, 10 % fötalem Kälberserum (FCS) sowie Penicillin (100 U/mL) und Streptomycin (0.1 mg/mL). Die Zellkulturen werden

in einem Inkubator bei 37 °C, 5 % CO_2 und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert.

Das Aussäen der Zellen erfolgt in 96-Well-Platten (BD Falcon ™, Becton Dickinson GmbH, DE-Heidelberg), mit einer Zellzahl von 5 x 10^3 (HT-29), 5 x 10^3 (RENCA), 5 x 10^3 (HepG2), 3 x 10^4 (THP-1), 1.5 x 10^4 (GOS-3) und 5 x 10^3 (BT4Ca). Die Platten werden nach dem Aussäen der Zellen für 24 h im Brutschrank bei 37 °C, 5 % CO_2 und 97 % relativer Luftfeuchtigkeit, als sog. *Anwachsphase*, inkubiert.

Nach 24 h wird das Medium abgesaugt und neues Medium hinzugegeben, sowie die zu testenden Substanzen in sechs verschiedenen Konzentrationen.

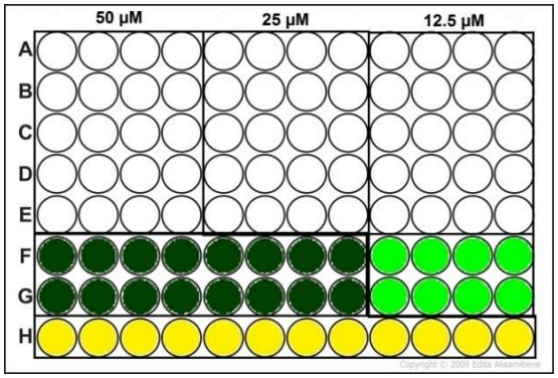


Abb. 9.6: Pipettierschema der 96-Well-Platten. Zeilen A-E: werden mit den jeweiligen Substanzen versetzt; dunkelgrün: Negativkontrolle; hellgrün: DMSO-Kontrolle; gelb: 5-FUrd oder ein anderer Antimetabolit als Vergleichssubstanz.

Nach insg. 48 h Inkubationszeit wird das Medium von den Zellen abgesaugt und frisches Medium sowie 10 % des Presto Blue™-Reagenzes (Invitrogen-Life Technologies GmbH, DE-Darmstadt) direkt hinzugegeben. Dieses inkubiert je nach Zellkultur zwischen 15-30 min im Brutschrank. Presto Blue™ ist eine zellmembrandurchlässige Lösung mit einem Resazurin Farbstoff, welcher das Reduktionsvermögen lebender Zellen nutzt.[228] [229] Der irreversibel reduzierte Farbstoff (Resofurin) ermöglicht eine quantitative Messung der Zellviabilität und -toxizität der metabolisch aktiven Zellen. Nach der Inkubation wird die optische Dichte (OD) bei einer Wellenlänge von 570 und 600 nm am SUNRISE ELISA-Reader (Tecan, AT-Salzburg) bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

Bevor die Nucleolipide hinsichtlich ihres zellbiologischen Effektes auf Tumorzellen evaluiert werden, wird vorab an ausdifferenzierten THP-1-Makrophagen (Monozyten) der Effekt von diesen auf Immunzellen getestet. Dies ermöglicht das „Aussortieren" von immunsupprimierenden Substanzen und minimiert folglich das Risiko von Sekundärinfektionen in der zytostatischen Chemotherapie. Diese Methode wurde erstmals in einer Kooperation durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. R. Kinscherf (Institut für medizinische Zellbiologie, Universität Marburg, DE) eingeführt[42] und wird seither als Standard durchgeführt.

Getestet wurden bei den asymmetrischen Ketalen (NL_X.1.X.X, NL_X.2.X.X, NL_X.6.X.X) jeweils die Diastereoisomerengemische, falls nicht gesondert angegeben.

NL_X.1.0.0 / NL_X.1.3.0 / NL_X.3.0.0 / NL_X.3.3.0

Die ersten besonders aktiven Nucleolipide, die getestet wurden, waren die Verbindungen mit einem O-2',3'-substituierten Undecanyliden-Rest (NL_X.3.0.0) sowie die

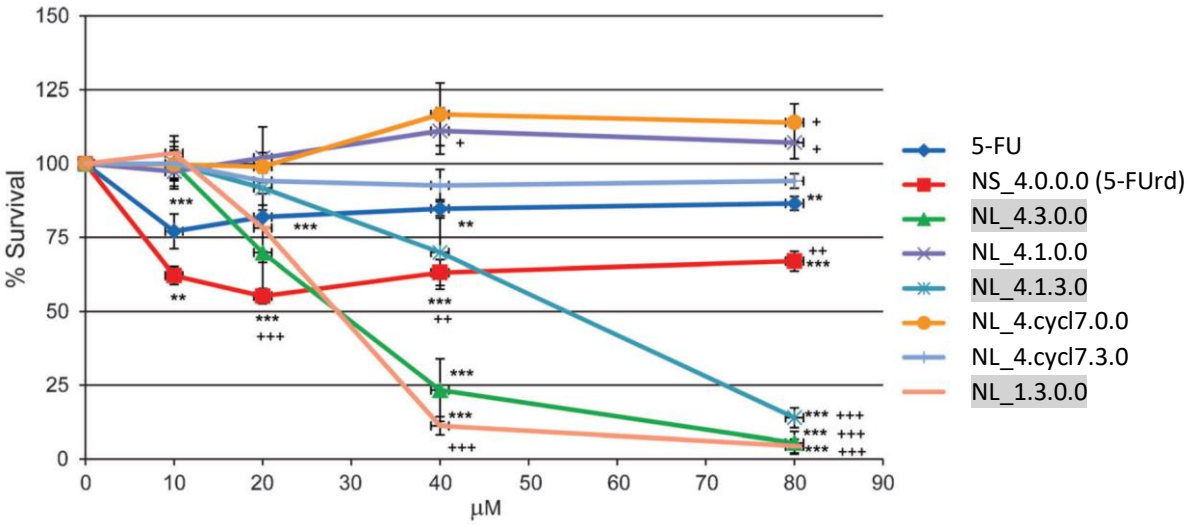


Abb. 9.6: Viabilität/Überlebensrate der HT-29 Dickdarmcarcinomzellen nach 24 h Inkubation mit den Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. Aktive Verbindungen grau unterlegt. [aus E. Malecki, A. Farhat et al. 2013[217]]

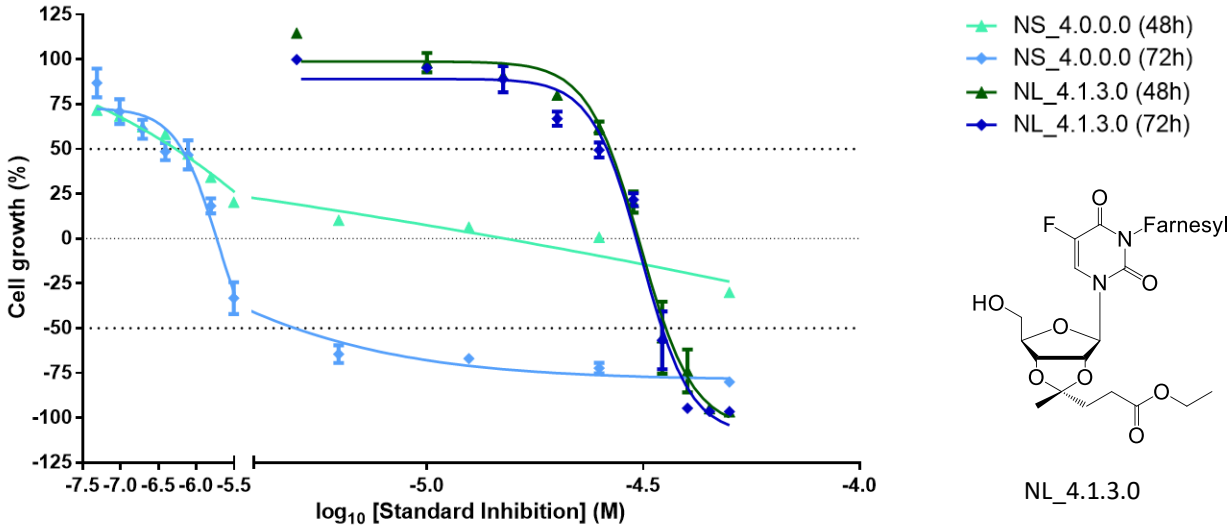


Abb. 9.7: Viabilität/Überlebensrate der HT-29 Dickdarmcarcinomzellen nach 48 und 72 h Inkubation mit den Testsubstanzen. Dargestellt sind die SEM-Werte. 40 µM entspricht der logarithmischen Auftragung von -4.4 M. [aus C. Knies, G. Bonaterra et al. 2015[97]]

Doppelmodifikation mit einem O-2‘,3‘-substituierten Ethyllävulinat und einem an der N(3)-Position der Nucleobase eingeführten Farnesylrest (NL_X.1.3.0). Diese zeigten beide Testergebnisse unabhängig voneinander auf die Dickdarmcarcinom-Zelllinie HT-29 (Vgl. Abb. 9.6 und 9.7). In beiden Tests wurden bei einer Konzentration von 40 µM eine Zellzahlreduktion von -25 % (NL_4.1.3.0) sowie -25 % und -12.5 % bei NL_1.3.0.0 und NL_4.3.0.0 gemessen. Jedoch erwiesen sich die Nucleolipide der Modifikation NL_X.3.0.0 alle als Immunsuppressiva im Zelltest ggü. der THP-1-Zelllinie, wohingegen die Modifikationen NL_X.1.3.0 vereinzelt negative zellbiologische Effekte und die alleinige Ketalisierung der O-2‘,3‘-Position mit Ethyllävulinat (NL_X.1.0.0) keinen Effekt auf die Makrophagen zeigte. Das entsprechende Nucleolipid des z^6U (NL_3.1.3.0) zeigte interessanterweise sogar einen immunstimmulierenden Effekt auf die Makrophagen, während es gegenüber diverser Zelllinien zytotoxisch oder zytostatisch wirkte (Vgl. Abb. 9.8). Die immunstimmulierende Wirkung auf die Makrophagen wurde mehrmals in unterschiedlichen Tests ermittelt.

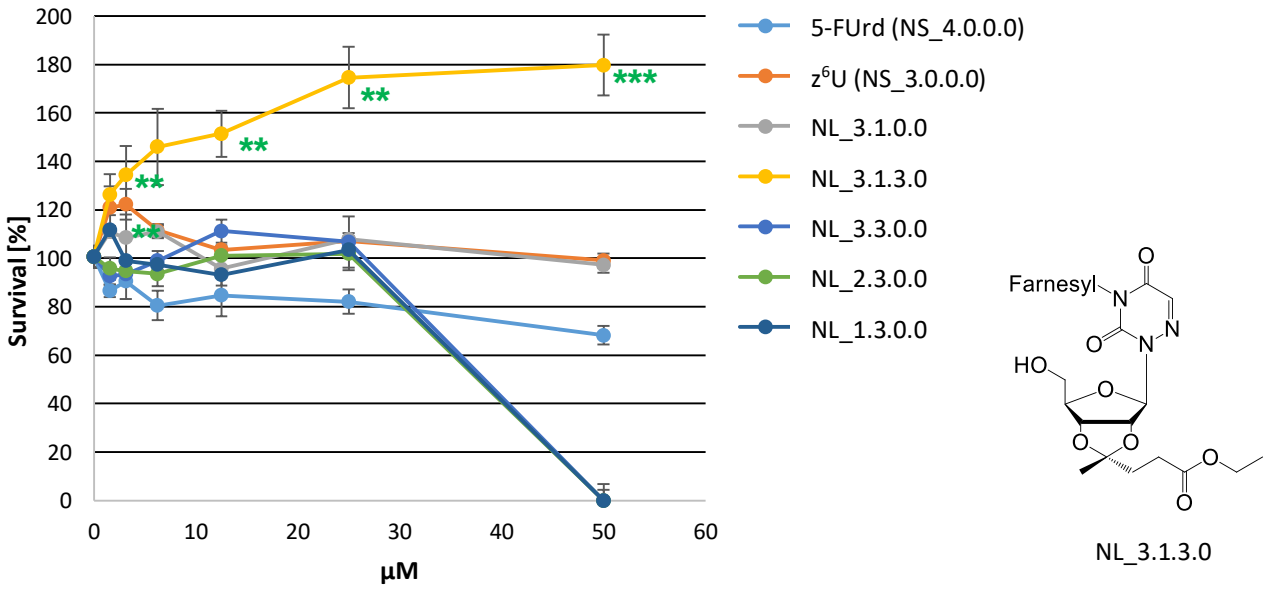


Abb. 9.8: Viabilität/Überlebensrate der ausdifferenzierten THP-1-Makrophagen nach 48 h Inkubation mit den Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. [aus C. Knies, G. Bonaterra et al. 2015[97]]

Ein weiterer interessanter Zusammenhang kann zwischen der Kettenlänge der symmetrisch, offenkettigen Ketone, welche an die O-2‘,3‘-Position der Ribose substituiert sind, und der zellbiologischen Aktivität beobachtet werden (Vgl. Abb. 9.12-9.14, Angang: Seite 198-200). Während die Nucleolipide mit einer symmetrischen C_7-Kette (NL_X.4.0.0) keinen Effekt auf die THP-1-Makrophagen und die Gliomzelllinien zeigen, ist bereits bei zwei der fünf Nucleolipide mit einer symmetrischen C_{11}-Kette (NL_2.5.0.0 und NL_6.5.0.0) ein hemmender Effekt von -40 % und -55 % bei einer Konzentration von 50 µM auf die THP-1-Zellen, allerdings auch ein zytotoxischer Effekt auf die BT4Ca-Tumorzellen bei allen fünf Nucleolipiden, zu erkennen. Die Nucleolipide mit einer symmetrischen C_{19}-Kette (NL_X.3.0.0) zeigten alle einen negativen Effekt auf die Makrophagen im Zelltest im Konzentrationsbereich zwischen 25-50 µM, jedoch eine gute Zytotoxizität gegenüber diversen Tumorzelllinien. Ein hier durch die Modifikation gegenüber Tumorzellen hervorgerufener zytotoxischer Effekt geht auf Kosten der THP-1-Makrophagen-Viabilität.

Das Einführen eines weiteren Farnesylrestes (NL_X.X.3.0) führte hingegen zum gegenteiligen Effekt bei diesen. Während die Substitution des Farnesylrestes bei den Nonadecyliden-Nucleolipiden (NL_X.3.3.0) zu einem kompletten Aktivitätsverlust führt, zeigt sich bei den Heptanyliden-Nucleolipiden (NL_X.4.3.0) ein verstärkter zytotoxischer Effekt sowohl gegenüber den Tumor-, als auch gegenüber den Immunzellen. Die farnesylierten Undecanyliden-Nucleolipide (NL_X.5.3.0) wurden bisher noch nicht vermessen.

NL_X.6.0.0 / NL_X.6.3.0

Die alleinige Ketalisierung mit 4 Oxopentyl 4-methylbenzoat (NL_X.6.0.0) zeigte bei der Makrophagen-Zelllinie, mit Ausnahme des 5-MeU-Nucleolipids (NL_2.6.0.0; -25 % bei 50 µM), keinen hemmenden Effekt (Vgl. Abb. 9.15-9.18, Angang: Seite 201-204). Auf das Rattengliom, BT4Ca, bewirkten die entsprechenden Nucleolipide einen leicht hemmenden

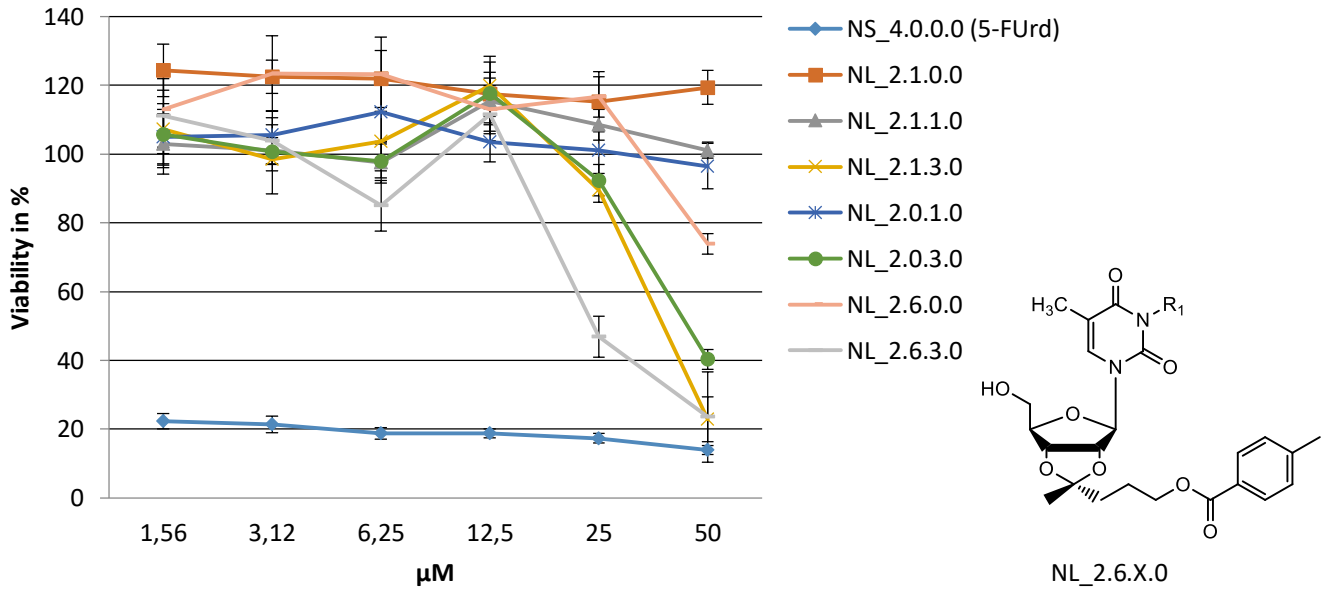


Abb. 9.9: Viabilität/Überlebensrate der BT4Ca Rattengliom-Zelllinie nach 48 h Inkubation mit den Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM.

Effekt von -10 % bis -25% (Vgl. Abb. 9.9), zeigten jedoch bei dem humanen Gliom, GOS-3, keine Wirkung. Die Farnesylierung dieser, an der N(3)-Position der Nucleobase, führt jedoch zu toxischen Verbindungen gegenüber allen drei Zelllinien mit unterschiedlich starkem Effekt (Vgl. Tabelle 9.1). Während das 5-FUrd-Nucleolipid (NL_4.6.3.0) gegenüber der Makrophagen-zelllinie keinen Effekt zeigt, bewirkt das Urd- und 5-MeU-Nucleolipid (NL_1.6.3.0 und NL_2.6.3.0) jeweils eine Reduktion von -20 %. Im Vergleich der Pyrimidin-Nucleolipide zeigte vor allem das Urd-Nucleolipid eine gute Toxizität auf die Gliome, mit einem toxischem Effekt von bis zu 12.5 µM auf das Rattengliom und 50 µM bei dem humanen Gliom. Das 5-MeU- und 5-FUrd-Nucleolipid waren hingegen inaktiv gegenüber dem Humanen Gliom.

Tabelle 9.1: Auflistung der Zellzahlreduktion (in %) durch die Nucleolipide NL_X.6.3.0, auf die Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 mit unterlegter Farbskala (Vgl. Abb. 9.15-9.18, Anhang: Seite 201-204).

THP-1

Substanz	50 [µM]	25 [µM]	12.5 [µM]	6.25 [µM]
NL_1.6.3.0	-20%	-	-	-
NL_2.6.3.0	-20%	-	-	-
NL_6.6.^{1}3.0 (R+S)	-80%	-	-	-
NL_6.6.^{1}3.0 (R)	-90%	-	-	-

BT4Ca

Substanz	50 [µM]	25 [µM]	12.5 [µM]	6.25 [µM]
NL_1.6.3.0	-90%	-50%	-20%	-
NL_2.6.3.0	-75%	-50%	-	-
NL_4.6.3.0	-80%	-45%	-10%	-
NL_6.6.^{1}3.0 (R+S)	-80%	-80%	-50%	-15%
NL_6.6.^{1}3.0 (R)	-90%	-70%	-	-

GOS-3

Substanz	50 [µM]	25 [µM]	12.5 [µM]	6.25 [µM]
NL_1.6.3.0	-70%	-	-	-
NL_6.6.^{1}3.0 (R+S)	-60%	-55%	-	-
NL_6.6.^{1}3.0 (R)	-95%	-55%	-	-

Auch die von T. Abakumov im Rahmen ihrer Masterarbeit (Universität Osnabrück, 2016)[230] erarbeitete Diastereoisomerentrennung der Inosin-Nucleolipide zeigten im Zelltest unterschiedlich starke Effekte. Sowohl das Diastereoisomerengemisch, als auch das reine (1*R*)-Diastereoisomer sind stark toxisch gegenüber den THP-1-Makrophagen in der höchsten Konzentration von 50 µM. Jedoch zeigen beide Tests keinen Effekt auf diese ab einer Konzentration von 25 µM, sind aber toxisch gegenüber dem humanen sowie dem Rattengliom. Interessanterweise zeigt das Diastereoisomerengemisch einen deutlich stärker reduzierenden Effekt gegenüber dem Rattengliom als das (1*R*)-Diastereomer, welches ab einer Konzentration von 12.5 µM keine Zellzahlreduktion mehr zeigt, wohingegen das (1*R*)+(1*S*)-Gemisch noch 50 % der Zellen abtötet. Interessant wäre hier noch die Testung des reinen (1*S*)-Diastereoisomers, welche noch nicht durchgeführt wurde.

Vergleicht man das Potential der Nucleolipide untereinander, einen toxischen Effekt auf Tumorzellen auszuüben, so zeigte sich in den bisherigen Zelltests, dass vor allem die Inosin-Nucleolipide besonders potent sind.

Vor allem die Doppelmodifikation von einem asymmetrischen Ketal an der O-2‘,3‘-Position der Ribose gefolgt von einer Prenylierung der N(3)-Position der Nucleobase ergibt besonders aktive Verbindungen. Antimetabolite mit diesem Lipophilisierungsmuster zeigen generell eine höhere Toxizität gegenüber Tumorzelllinien im höher konzentrierten Bereich. Metabolite, welche in menschlichen Zellen vorkommen und an sich untoxisch sind, werden zu potenten Verbindungen gegenüber Tumorzellen. Es handelt sich hier um eine erworbene Toxizität.

NL_8.1.X.0 / NL_8.1.X.0P

Die Anwendung dieses Musters zeigt vor allem bei dem Antimetaboliten Formycin A die Bildung einer hoch potenten Verbindung gegenüber den Gliomzelllinien, welche auch im niedrigeren Konzentrationsbereich einen

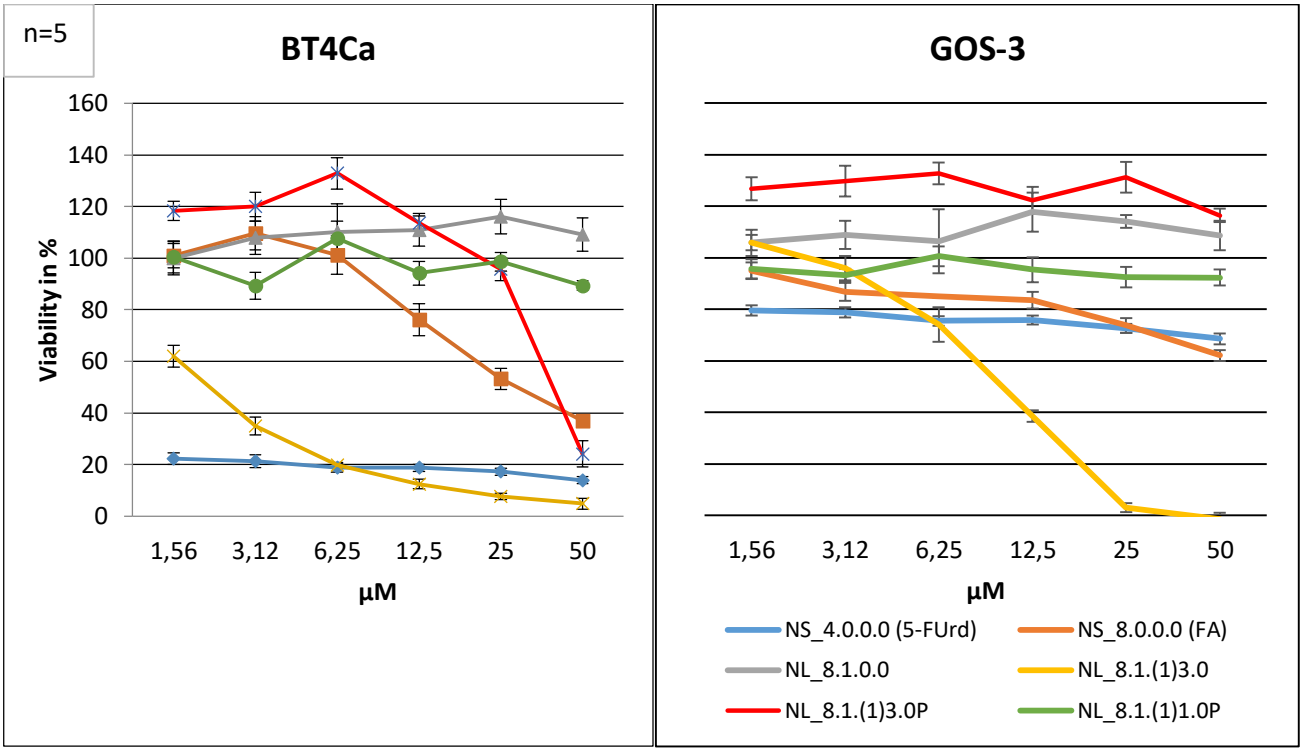


Abb. 9.10: Viabilität/Überlebensrate der BT4Ca- und GOS-3-Zelllinien nach 48 h Inkubation mit den Formycin-A-Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. Als Referenz wurden die Nucleoside 5-FUrd und FA mit angegeben.

starken zytotoxischen Effekt aufweist (NL_8.1.^{1}3.0, Abb. 9.10, gelbe Linie). Zwar zeigt dieses Nucleolipid ab einer Konzentration von 6.25 µM keinen Effekt mehr auf die THP-1-Makrophagen (Vgl. Abb. 9.22, Seite 208), jedoch wird in diesem Konzentrationsbereich noch eine Abtötung von 80 % der BT4Ca- und 15 % der GOS-3-Tumorzellen erreicht, was dem Effekt des 5-FUrds entspricht. Vergleicht man das Nucleolipid mit dem unmodifizierten Nucleosid, FA (NS_8.0.0.0, orange Linie), so zeigt das Nucleolipid zwar bis zu einer Konzentration von 12.5 µM einen stärkeren zytotoxischen Effekt auf die Immunzellen, jedoch kommt es zu einem deutlich stärkeren biologischen Effekt gegenüber den Gliom-zelllinien. FA bewirkt keinen Effekt mehr ab einer Konzentration von 6.25 µM bei BT4Ca, wo NL_8.1.^{1}3.0 noch 80 % der Tumorzellen abtötet. Bei GOS-3 hingegen bewirkt FA einen leichten zytostatischen Effekt, wobei das Nucleolipid bei einer Konzentration ab 25 µM die Abtötung von 100 % der Zellen bewirkt und bis zu einer Konzentration von 6.25 µM einen eindeutigen Effekt auf die Zellen zeigt. Das entsprechend fluoreszierende Nucleolipid (NL_8.1.^{1}3.0*P*, rote Linie) zeigt jedoch nur eine Abtötung von 75 % der BT4Ca-Zellen bei einer Konzentration von 50 µM. Dies lässt vermuten, dass die Pyrimidinseite der Nucleobase essentiell für den Wirkmechanismus, z. B. für die Bildung von (reversen) Watson-Crick-Basenpaaren oder die Bindung an das aktive Zentrum eines Enzyms, ist. Die Testung des entsprechenden Nucleolipids mit einem Isopentylrest an der N(1)-Position (NL_8.1.^{1}1.0) der Nucleobase ist bisher noch nicht erfolgt. Das entsprechend fluoreszierende Derivat (NL_8.1.^{1}1.0*P*) zeigt gar keinen Effekt gegenüber den drei Zelllinien.

NL_5.1.^{1}X.0 / NL_5.1.^{6}X.0 / NL_6.1.^{1}X.0

Zur Darstellung von basenprenylierten Nucleolipiden wurden Terpenbromide mit n = 1, 2 oder 3 Isopren-einheiten verwendet.

Dabei stellte sich heraus, dass bei den Purin-Nucleolipiden eine Beziehung zwischen der zellbio-logischen Aktivität und der Prenylkettenlänge der Nucleolipide zu erkennen ist (Vgl. Abb. 9.11). Sowohl die Adenosin-, als auch die Inosin-Nucleolipide zeigen mit zunehmeder Isopreneinheit eine Zunahme der Aktivität gegenüber den Gliomen BT4Ca und GOS-3.

In Abbildung 9.11 (links) sind die Adenosin Nucleolipide vor und nach der Dimroth-Umlagerung dargestellt. Vor der Dimroth-Umlagerung (NL_5.1.^{1}X.0), Linien: gelb → orange → rot, und nach der Dimroth-Umlagerung (NL_5.1.^{6}X.0), Linien: hellblau → dunkelblau → grau.

Auch die Inosine-Nucleolipide zeigen das gleiche Muster, (Abb. 9.11, rechts; Linien: grau → blau → lila).

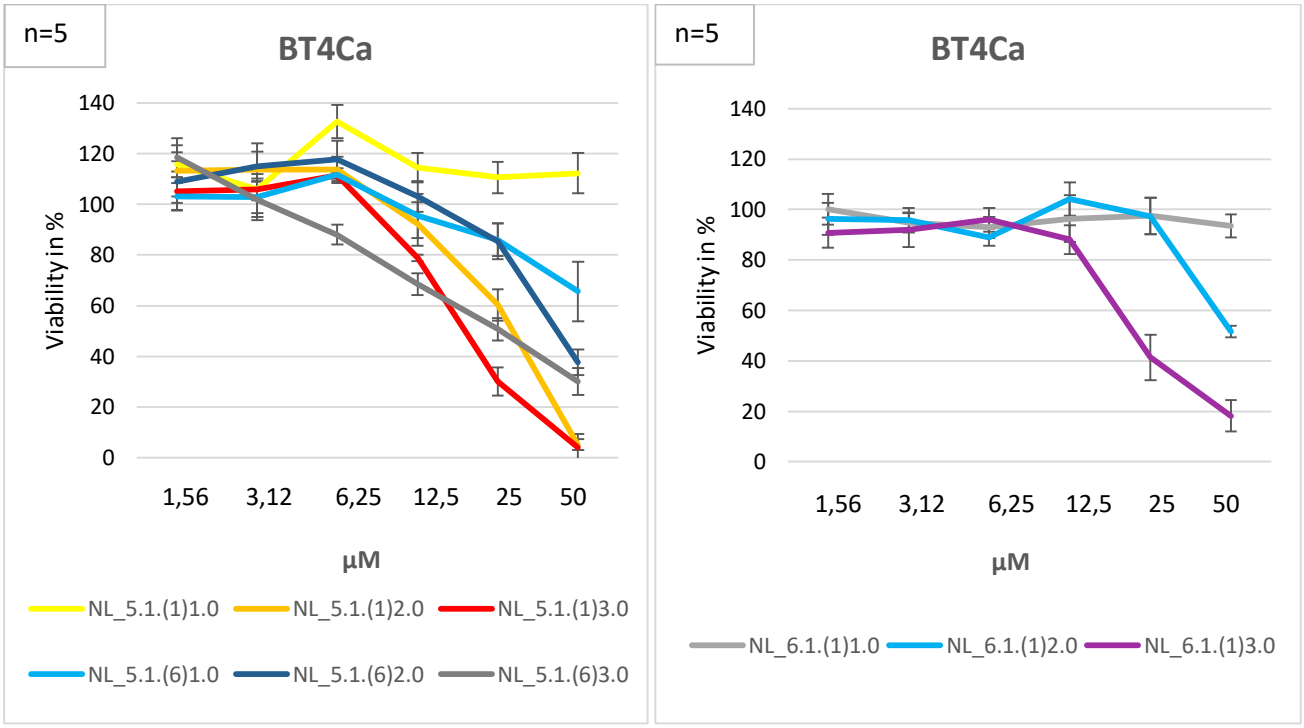


Abb. 9.11: Viabilität/Überlebensrate der BT4Ca-Zelllinien nach 48 h Inkubation mit den Adenosin- und Inosin-Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM.

Die bisher getesteten Pyrimidin Nucleolipide ließen dieses Muster nicht erkennen. Hier war zwar das N-farnesylierte Nucleolipid (n = 3) in der Reihe am aktivsten, jedoch gab es kein eindeutiges Muster in Bezug auf die isopentenylierten (n = 1) und geranylierten (n = 2) Nucleolipide.

Strukturelle Determinanten - Résumé

Die bisherigen zellbiologischen Tests an den Tumorzellen zeigen folgende Effekte:

(a) Zellbiologische Aktivität als Funktion der Isopren-einheiten der Prenylseitenkette.

Bei den bisher getesteten Nucleolipiden mit eingeführten Prenylrest an der Nucleobase sind die farnesylierten Verbindungen (n = 3) am aktivsten, im Vergleich zu den verwendeten Prenylketten mit kürzerer Isopreneinheit.

Bei den Purin-Nucleolipiden ist ein Zusammenhang zwischen Isopreneinheitenzahl und Aktivität zu erkennen. Mit zunehmender Isopreneinheitenzahl steigt hier die Aktivität gegenüber den Tumorzellen an. Die bisher getesteten Pyrimidin Nucleolipide ließen dieses Muster jedoch nicht erkennen.

(b) Zellbiologische Aktivität als Funktion der offenen Ketale

Die mit asymmetrischen Ketonen dargestellten Nucleolipide, wie Ethyllävulinat oder 4 Oxopentyl 4-methylbenzoat, zeigen keinen Effekt gegenüber THP-1-Makrophagen oder dem humanen Gliom GOS-3. Lediglich die Nucleolipide mit dem δ-Ketoester zeigen teilweise eine leichte Aktivität (bis zu – 20%) gegenüber dem Rattengliom BT4Ca bei einer Konzentration von 50 µM.

Die Einführung eines weiteren Farnesylrestes führt zur Steigerung der Aktivität bei einer Ketal-kettenlänge von insgesamt C_7 und C_{11}. Die Tests am IME Hamburg zeigten bei den farnesylierten Nucleolipiden mit einer C_{19}-Kette hingegen einen kompletten Aktivitätsverlust.

Das Lipophilisierungsmuster mit den bisher besten Charakteristika in den Zelltests gegenüber humanen THP-1-Makrophagen sowie diversen Tumorzelllinien zeigt die Doppelmodifikation aus der Ketalisierung mit Ethyl-lävulinat und der anschließenden Basenprenylierung der endozyklischen N-Position.

Strukturelle Parameter und biologische Aktivität

Strukturelle Parameter und biologische Aktivität

Nucleoside sind neben den Aminosäuren die wichtigsten Komponenten im molekularen Bereich, da diese das biologische Geschehen bestimmen. Die Nucleoside setzen sich aus einem glyconischen Rest, einer Ribose, und der daran gebundenen heterocyclischen Nucleobase zusammen.[231] Die phosphorylierte Form der Nucleoside, die Nucleotide, haben dabei unterschiedlichste Funktionen, sie sind Energielieferanten, Substrate vieler Enzyme, Bestandteile von Coenzymen oder werden als Signalmoleküle verwendet.[232] Modifizierte Nucleos(t)ide sind zudem natürlich als Antibiotika vorkommend.[233] Die biologische Aktivität der Nucleos(t)ide steht dabei in engem Zusammenhang mit den strukturellen Parametern (i) die Faltung (puckering) der Pentofuranose (N⇌S; ${}^{3'}T_{2'} \rightleftharpoons {}_{3'}T^{2'}$), (ii) dem *syn*⇌*anti* Gleichgewicht der Nucleobase um die N-glycosidische Bindung und (iii) dem Rotationsgleichgewicht um die C(4')-C(5')-Bindung ($\gamma^{+(g)} \rightleftharpoons \gamma^{t} \rightleftharpoons \gamma^{-(g)}$)[234], welche im Folgenden erläutert und bei einzelnen Strukturen analysiert werden. An dieser Stelle soll das Curtin-Hammett-Prinzip erwähnt werden: Wenn in einer enzymatischen Reaktion der initiale Zusammenstoß zwischen einem Enzym und seinem Bindungspartner schnell ist, im Vergleich zur Umwandlungsgeschwindigkeit der Konformere, dann kann das Enzym zwischen den verschiedenen Konformationen des Bindungspartners unterscheiden. Wenn die Umwandlung zwischen den Konformeren so schnell erfolgt, dass beide Konformere für eine Bindung des Enzyms zur Verfügung stehen, dann wird das reaktivste Konformer an das Enzym gebunden, auch wenn es nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegt.[235] Diese Konformations-Aktivitäts-Studie, hinsichtlich der Bevorzugung von konformationellen Präferenzen an bisher synthetisierten Nucleolipiden, soll für ein Vorhersagemodell weiterer Synthesen dienen.

(i) Sugar Pucker

Die konformationelle Struktur der Ribose, der sogenannte *sugar pucker*, von natürlichen und modifizierten Nucleosiden ist hinsichtlich metabolischer Pathways und der Interaktion mit biologischen Targets von besonderer Bedeutung.[236] Nucleotide müssen bspw. nicht nur konformationelle Bedingungen erfüllen, um als Monomer an das aktive Zentrum von Enzymen binden zu können, sie bilden durch diese Parameter in Nucleinsäuren (Polymer) entsprechende Helixe-Strukturen aus. Die Pentofuranose liegt aus sterischen Gründen (hohe Pitzer-Spannung) nicht planar vor,[237] sodass bei den natürlichen *Ribo*- und *Desoxyribo*-Nucleosiden zwei Konformere im dynamischen Gleichgewicht bekannt (siehe Abbildung 10.1) sind: der *North*- (N) (C2'-*exo*, C3'-*endo*), die Envelope-Form (E) und der *South*-Typ (S) (C2'-*endo*, C3'-*exo*), sowie die Twist-Form (T).[238]

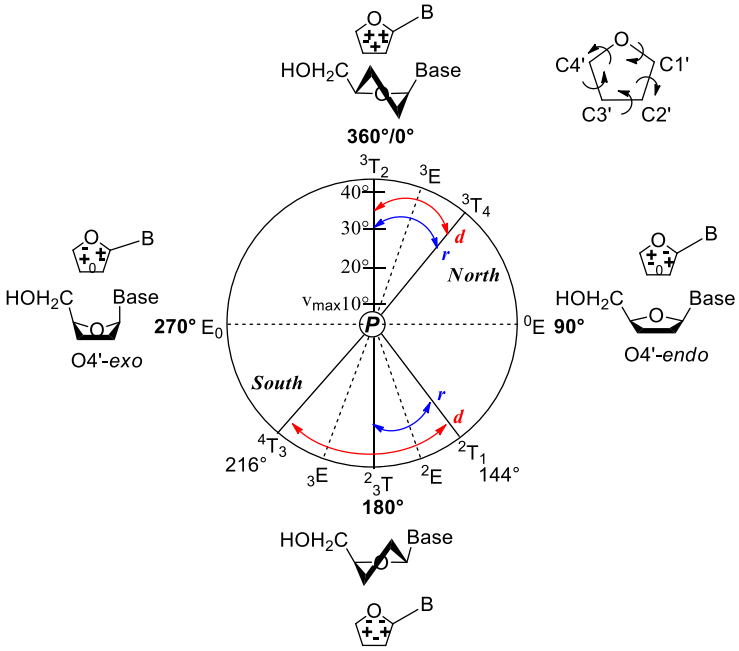


Abb. 10.1: Pseudorotations-Rad für Pentofuranosyl-D-Nucleoside und deren bevorzugten Konformationen. Die wichtigsten Pseudorotationswinkel *P* sind im Zirkel mit der jeweiligen Bezeichnung E/T (envelop/twist) eingezeichnet; gepunktete Linien zeigen die Envelope- und durchgezogene Linien die Twist-Konformation. Zusätzlich sind die endocyclischen Torsionswinkel ν der Ribosen bezeichnet: ν0 bis ν4 an den dargestellten Furanosen mit (+) positiv, (–) negativ und (0) für 0° benannt. Farbige Feile markieren vorkommenden Konformationen; in *Ribo*-Furanosen (*P*= 0-36°, 144-180°; blau, *r*) und 2'-D*esoxyribo*-Furanosen (*P*= 0-36°, 144-216°; rot, *d*) der β-*D*-Nucleos(t)ide.[234] [239]

Dies hat auf struktureller Ebene die Folge, dass unterschiedliche Phosphat-Phosphat-Distanzen am Rückgrat zu finden sind, was unterschiedliche Nucleinsäure-Typen zur Folge hat. Der 2'-*endo*-Pucker (*South*-Typ) bildet mit einer Phosphat-Phosphat-Distanz von 7.0 Å eine B-Helix, welche in der DNA vorkommt, der 3'-*endo*-Pucker (*North*-Typ) hingegen hat mit 5.9 Å eine signifikant kürzere Phosphat-Phosphat-Distanz und somit eine kompaktere helicale Struktur, die A-Helix, welche in der DNA und RNA vorkommt.[240]

Die beiden bevorzugten Pucker-Modi sind, wie in Abb. 10.2 zu erkennen, C(3')-*endo* (N) und C(2')-*endo* (S), was durch die unsymmetrische Substitution an der Furanose begründet ist.[241] Konformationen, z. B. vom O4'-*exo*- oder O4'-*endo*-Typ, sind aus sterischer und energetischer Sicht nicht bevorzugt, da hier Interaktionen zwischen den Substituenten stattfinden können. Besonders der C2'-*endo* Pucker (S) bietet im Vergleich zum C3'-*endo* Pucker (N) den Substituenten bzw. Konformationen am Zuckerring, wie χ und γ (im Folgenden beschrieben), mehr konformationelle Freiheit (Vgl. Abb. 10.2).

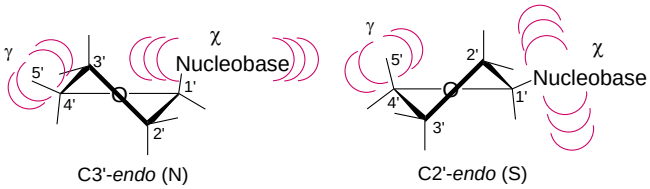


Abb. 10.2: Darstellung der beiden bevorzugten Sugar Pucker und die Auswirkungen auf die Substituenten des Zuckerringes. Die roten Klammern zeigen, welche sterische Hinderungen die Substituenten erfahren können. Hier ist zu erkennen, dass vor allem der C3'-*endo* Pucker durch Wechselwirkungen mit den 3'-Substitutenden konformationell eingeschränkter gegenüber dem C2'-*endo* Pucker ist.

Dies spiegelt sich auch durch eine größere Population an C2'-*endo* Puckern wider.[241] Obwohl Enzyme oder pharmakologische Targets nur ein Konformer binden, zeigten Studien von Nucleos(t)iden in Lösung bezüglich der *North*-/*South*-Konformation, dass schnelle Interkonvertierungen zwischen den beiden Typen stattfinden und so verfügbar sein können.[242] Das sogenannte Pseudorotationskonzept wurde hierzu zur Beschreibung der kontinuierlichen Interkonvertierung des Furanose-Puckers von Nucleosiden erstmals 1947 durch Kilpatrick et al. vorgestellt.[243] Die geometrische Beschreibung der Pentose ist sehr komplex, kann jedoch auf zwei Parameter beschränkt werden: den Pseudorotationsphasenwinkel *P* und der Puckering Amplitude (Verzerrungswinkel aus der C(4')-O(4')-C(1')-Ebene) ν_M; welche 1972 durch Altona und Sundaralingam eingeführt wurden.[242 244] Zuckeratome über der Ebene auf derselben Seite wie die Nucleobase sowie die 5'-CH_2OH-Gruppe und somit auf Seite des C(5')-Atoms werden mit *endo* und unter der Ebene mit *exo* bezeichnet. Mit Hilfe der $^3J_{H1'-H2'}$-Kopplungskonstante der jeweiligen Kerne im ^{1}H-NMR-Spektrum lässt sich mit Formel (1) der prozentuale Anteil der N-/S-Konformere abschätzen.[245 246]

$$\%\, South = \frac{J_{1'2'}(exp) - J_{1'2'}(North)}{J_{1'2'}(South) - J_{1'2'}(North)} = \frac{J_{1'2'}(exp) - 1.8}{7.0} \qquad (2)$$

Der *North*-Pucker ($^3T_2$) entspricht einem $J_{1'2'}$-Wert von 1.8 Hz, wohingegen der *South*-Pucker ($^2T_3$) einen $J_{1'2'}$-Wert von 8.8 Hz hat.

(ii) Syn⇌anti Gleichgewicht der Nucleobase

Das *syn⇌anti* Gleichgewicht beschreibt die Stellung der Nucleobase über der (*Desoxy*)Furanose. Diese sind über eine β-glycosidische Bindung miteinander verbunden, welche nicht frei drehbar, sondern sterisch gehindert ist.[231]

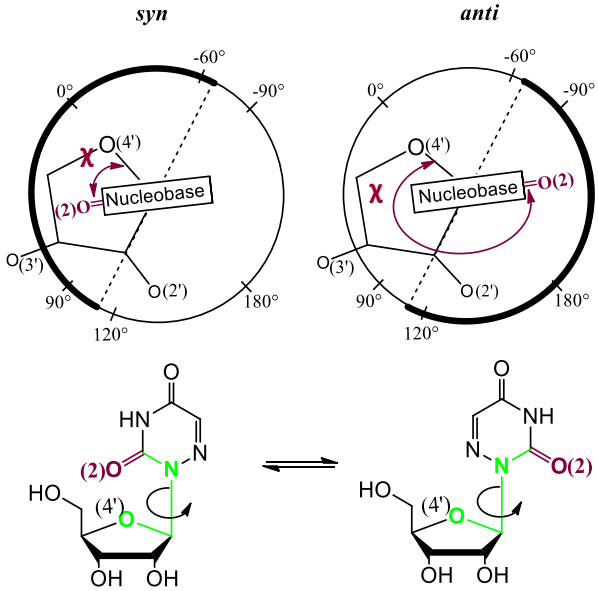


Abb. 10.3: Konformationen um die N-glycosidische Bindung. Der Torsionswinkel χ (*Chi*) beschreibt den Winkel der O(4')-C(1')-N(1)-C(2)-Bindung bei Pyrimidinen bzw. den Winkel der O(4')-C(1')-N(9)-C(4)-Bindung von Purinen, welche am Beispiel des 6-Azauridins (untere Strukturen) grün markiert ist. Eine *syn*-Konformation wird über einen Winkel von –70 bis 110° und eine *anti*-Konformation durch einen Winkel von 110 bis –70° definiert. (Modifiziert nach W. Saenger)[231 245]

Die sterische Hinderung erfolgt hauptsächlich durch das *endo*-ständige Proton am C(2') des Zuckers.[247] Folglich zeigt die *anti*-Konformation keine gravierende sterische Hinderung zwischen dem Zucker und der Base im Vergleich zur *syn*-Konformation. Hier ragt der sperrige Bereich der Base über den Zucker.[241]

Einige Antimetabolite, wie das 6-Azauridin oder 6-Methyluridin, haben in Lösung das *syn⇌anti*

Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite der *syn*-Konformation liegen, wohingegen Metabolite die *anti*-Konformation bevorzugen. Dies liegt an den sperrigen Substituenten (oder einem freien Elektronenpaar) neben dem N(1)- bzw. N(9)-Atom der Nucleobase (Vgl. Abb. 10.4).

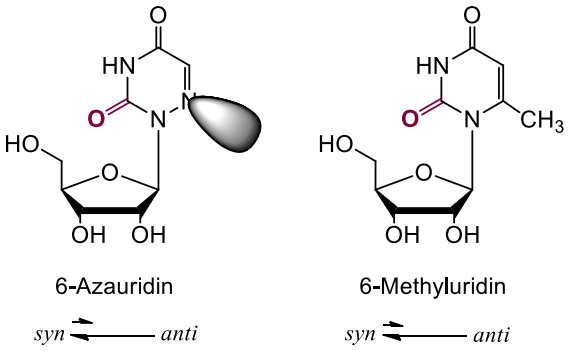


Abb. 10.4: Darstellung der Konformation von 6-Azauridin (links) und 6-Methyluridin (rechts). Aus sterischen Gründen ist bei beiden die *syn*-Konformation bevorzugt, sodass die Carbonylfunktion des C(2)s der Nucleobase „über" dem Zucker steht.

Syn-ständige Basen bekommen damit interessante Eigenschaften, sie führen in Doppelhelices zu einer Verzerrung und somit zu einer Basenpaaröffnung oder einer Fehlpaarung von diesen. Zudem sind die entsprechenden 5'-Triphosphate keine Substrate für die Nucleotid-Polymerase, was potentielle Targets in der Tumortherapie darstellt.[248] [249] Die *syn*-Konformation in Helices findet man bei Guaninen in der linksdrehenden Z-DNA.[245] Der glycosidische Torsionswinkel steht in enger Beziehung zum Sugar Pucker (i). So sind Strukturen mit einem Winkel von -150 bis -180° (*anti*) bei C3'-*endo* Zuckern (A-Helix) und Winkel von -60 bis -110° (high-*anti*) bei C2'-*endo* Zuckern (B-Helix) zu finden. Folglich sind die Basenpaare in den Watson-Crick-Doppelhelices in *anti*-Konformation. Pyrimidine zeigen eine sehr enge Verteilung der *anti*-Konformationswinkel, wohingegen Purine eine weite Verteilung zeigen. 8-Azapurin Nucleoside wie das Formycin zeigen sogar eine high-*anti* Winkel Konformation.

(iii) Rotationsgleichgewicht um die C(4')-C(5')-Bindung

Der dritte Parameter zur Charakterisierung der Nucleosidstruktur beschreibt die Rotation um die exocyclische C(4')-C(5')-Bindung. Durch die Drehbarkeit der Bindung nehmen die an die O(5') gebundenen Substituenten, üblicherweise Phosphatreste, unterschiedliche Positionen relativ zur (*Desoxy*)Furanose ein (Vgl. Abb. 10.5), welche durch den Torsionswinkel γ definiert sind.[250]

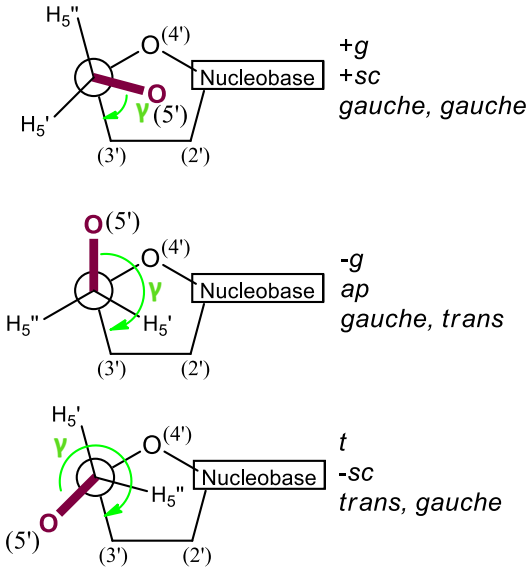


Abb. 10.5: Darstellung der drei gestaffelten Konformationen um die C(4')-C(5')-Bindung (links) sowie deren Bezeichnungen (rechts). Betrachtet wird hier der O(5')-C(5')-C(4')-C(3')-Torsionswinkel γ, mit Blick auf die C(5')→C(4')-Bindung.[250]

Der prozentuale Anteil der jeweiligen Populationen um die C(4')-C(5')-Achse wird anhand der empirischen Gleichung von E. Westhof et al.[251] 1995 berechnet.

$$\%\,\gamma^{(+)g} = \{1.46 - \frac{{}^3J_{4'5'} - {}^3J_{4'5''}}{8.9}\} * 100 \qquad (3)$$

$$\%\,\gamma^{t} = \{\frac{{}^3J_{4'5''}}{8.9-0.23}\} * 100 \qquad (4)$$

$$\%\,\gamma^{(-)g} = \{\frac{{}^3J_{4'5'}}{8.9-0.23}\} * 100 \qquad (5)$$

Die Bestimmung der ^3J-Kopplungskonstanten der 4'-5'- sowie 4'-5''-Protonen wurde unter Hinzugabe von 2 Trpf. D_2O gemessen. Dies hat zur Folge, dass das Proton der 5'-OH-Gruppe mit Deuterium des D_2O austauscht und folglich keine vicinale Kopplung mehr zu diesem von der H_2-C(5')-Gruppe ausgeht. Die Aufspaltung der H_2-C(5')-Gruppe zu einem Multiplett (16 Signale, 8+8) ist nun durch den Austauch mit Deuterium als zwei *dd* zu erkennen (Vgl. Abb. 10.6).

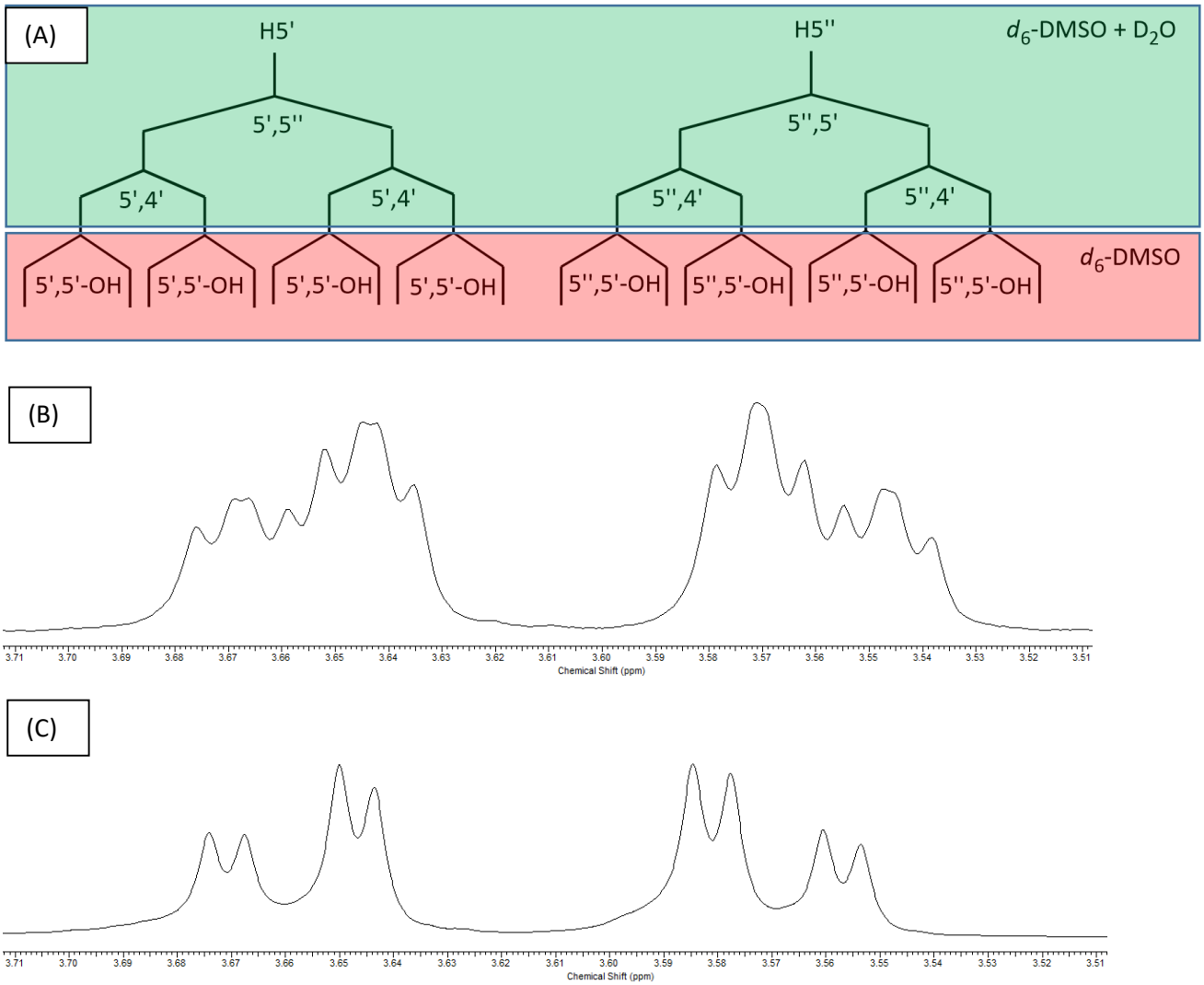


Abb. 10.6: (A): Schema der Aufspaltung der vicinalen ^1H-^1H- Kopplungen der Zuckerprotonen um die C(4')-C(5')-Achse, ohne Zugabe von D_2O (rot unterlegt) und mit Zugabe von 2 Trpf. D_2O (grün unterlegt). (B) und (C) zeigen die Aufspaltung der H_2-C(5')-Gruppe im ^1H-NMR, (B) ohne Zugabe von D_2O und (C) mit von D_2O.

Résumé der Literaturrecherche

In der Monographie 'Principles of Nucleic Acid Structure' von Wolfram Saenger ist eine Zusammenstellung von bevorzugten *sugar pucker*-Modi beschrieben, welche im Folgenden kurz beschrieben werden und als Diskussionsgrundlage für den Vergleich von verwendeten Nucleosiden (NS) und den synthetisierten Nucleolipiden (NL) dienen.[241]

Zu (i)

- Bei den meisten bekannten Nucleosid- und Nucleotid-Strukturen ragt entweder C(2') oder C(3') aus der Ebene heraus. C(2')-*endo* ist der am häufigsten auftretende Zuckerpucker, aber auch C(3')-*endo* und C(3')-*exo* sind verbreitet.[53]
- β-Pyrimidine liegen fast ausschließlich in der C(2')-endo-, β-Purine in der C(2')-*endo*- und C(3')-*endo*-Position vor.
- C(2')-*endo*- und C(3')-*endo sugar pucker* sind bei Ribosen etwa gleich verteilt, bei Desoxyribosen ist jedoch die C(2')-*endo*-Konformation (80%) bevorzugt.

Die Begründung liegt im konformationellen Freiraum bei C(2')-*endo*-Zuckern in Bezug auf die Torsionswinkel χ und γ, denn die Base und das C(5')-Atom sind in equatorialer Orientierung und somit voneinander entfernt. Folglich zeigt sich bei C(3')-*endo*-Zuckern eine wesentlich geringere Populationsdichte bei χ(*syn*) und γ(*ap*) sowie gar keine Population bei γ(*-sc*).

Zu (ii)

- *Syn*- und *anti*-Konformere können bei C(2‘)-*endo*-Zuckern gleich auftreten, C(3‘)-*endo*-Zucker zeigen eine Bevorzugung von *anti*-Konformeren.

In Bezug auf Pyrimidin- und Purin-Nucleoside lässt sich folgendes zusammenfassen:

- Bei Pyrimidinen ist fast ausschließlich die *anti*-Konformation bevorzugt (Ausnahme z^6U), bei Purinen ist beides vertreten.

Ultraschall-Relaxationsstudien zeigten, dass Purin-Nucleoside einen Relaxationsprozess im Nanosekundenbereich aufweisen, was auf eine mögliche Rotation um die glycosidische Bindung hindeutet. Bei Pyrimidin-Nucleosiden konnte jedoch keine Absorption gemessen werden, was eine konformationelle Starrheit um diese Bindung zeigt.

Tabelle 10.1: Berechnete Pseudorotationswinkel *P* und Torsionswinkel χ aus Altona und Sundaralingam.[242]

Verbindung	*P*, deg	χ, deg	Bezeichnung
Inosin	7.8	12.4	C(3‘)-*endo, anti*
Cytidin	9.0	18.4	C(3‘)-*endo, anti*
Formycin monohydrat	148.3	109.8	C(2‘)-*endo,* high-*anti*

Die Bevorzugung der *anti*-Konformation bei Pyrimidinen ist zudem sterisch begründet. In der *syn*-Konformation liegen die C(2)-Substituenten über der Ringebene und würden sich sterisch behindern.

Zu (iii)

Eine Zusammenstellung bisher bekannter Populationen von W. Saenger [241] zeigt bei den 3‘-*endo*-Ribosen eine eindeutige Bevorzugung der *gauche,gauche*- (+*g*) gegenüber der *gauche,trans*-Konformation (-*g*). Eine *trans,gauche*-Population (*t*) ist im Gegensatz zu den C(2‘)-*endo*-Ribosen nicht bekannt. Auch diese zeigen eine Bevorzugung der *gauche,gauche*-Population. Das gleiche Muster spiegelt sich bei den C(3‘)-*endo*- und C(2‘)-*endo*-Desoxyribosen wider.

Diskussion und Ergebnisse

Allgemeines

Zur Bestimmung der Auswirkung der Modifikationen auf strukturelle Parameter (Zuckerpuckering, Konformation um die C(4‘)-C(5‘)-Achse) und etwaige Zusammenhänge zur biologischen Aktivität wurden von 11 Nucleosiden und 105 Nucleolipiden ^{1}H-NMR-Spektren in einem d_6-DMSO-D_2O-Lösungsmittelgemisch bei 30, 40, 50, 60 und 70 °C gemessen. Es wurden 25-30 mg der Testsubstanzen in 0.5 mL d_6-DMSO und 2 Trpf. D_2O gelöst und im Ultraschallbad behandelt. Vor der Messung wurden die Proben mindestens 20 min entsprechend temperiert.

Da die Signale der H_2-C(5‘)-Protonen im Bereich des Wasserpeaks liegen, sind für die Vergleichbarkeit im Folgenden die gemessenen Kopplungskonstanten und Werte bei 60 °C angegeben.

Eine tabellarische Auflistung der gemessenen ^3J(1‘,2‘)-, ^3J(4‘,5‘)- und ^3J(4‘,5‘‘)-Kopplungskonstanten sowie die errechneten Populationsanteile sind im Anhang auf den Seiten 191-197, Tabelle 10.2-10.12 zu finden.

Auswirkung der Modifikationen auf die Konformationsgleichgewichte

Die Substitution lipophiler Reste an das Grundgerüst der Nucleoside bewirkt je nach Rest eine unterschiedliche Verschiebung der oben erwähnten Gleichgewichte. Dies ist, wie bereits erwähnt, mit dem Drehen an unterschiedlichen Schrauben der Grundstruktur zu vergleichen. Wird an einer Schraube gedreht, so kann sich dies auf alle Gleichgewichte auswirken (konformationelle Interdependenzen).[234]

Ein Vergleich der Pyrimidine bzw. Purine, hinsichtlich der Veränderung des Zuckerpuckers und der Rotamerenanteile, von Nucleosiden und Nucleolipiden untereinander, ist in Abb. 10.7 und 10.9 dargestellt.

Die unmodifizierten Pyrimidin-Metabolite, Uridin und 5-Methyluridin, haben nahezu eine 50:50 Population (49 und 46 %) unter den Bedingungen, wohingegen Cytidin mit 76 % den N-Type bevorzugt (Vgl. Tabelle 10.1).

Die unmodifizierten Antimetabolite, z^6U und 5-FUrd, haben ihr Gleichgewicht mit 69 und 100 %, im Gegensatz du den Metaboliten, auf Seiten des N-Types.

Die Ketalisierung der Nucleoside zeigte sowohl bei der Substitution von asymmetrischen (NL_X.X(asym).0.0), als auch symmetrischen Ketonen (NL_X.X(sym).0.0) fast

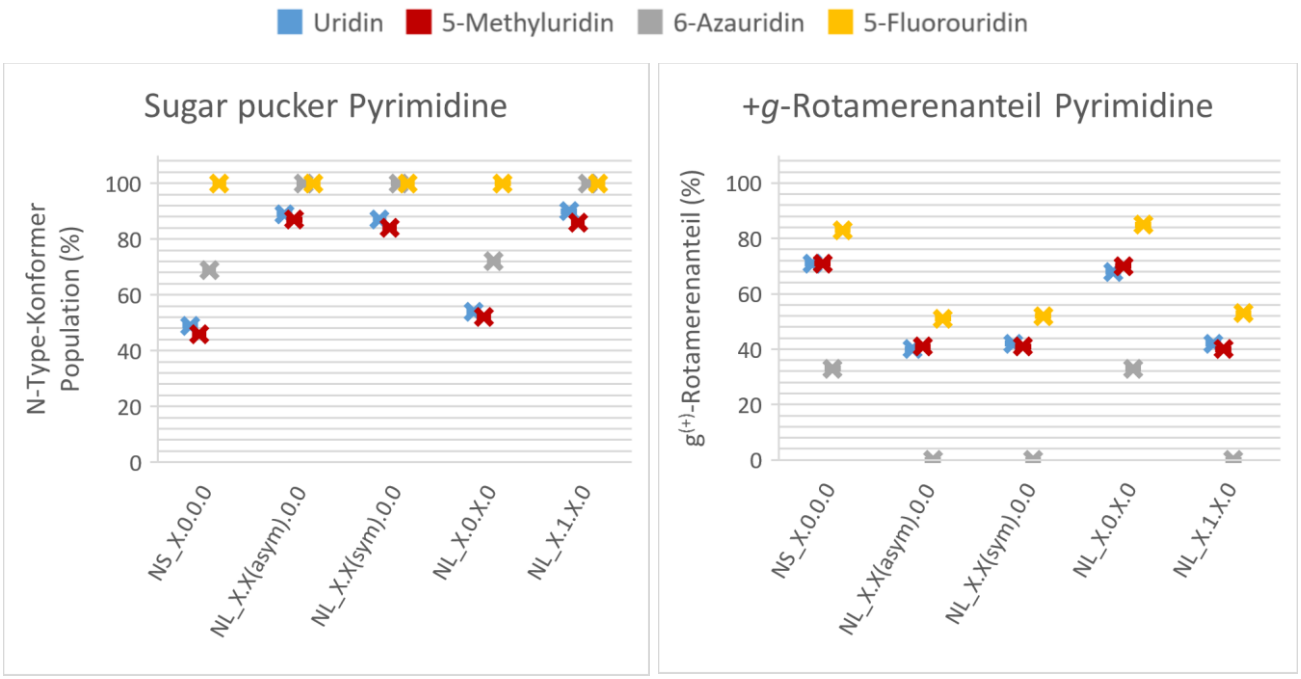


Abb. 10.7: Einfluss der Modifikationen auf den sugar pucker (links), angegeben als Veränderung der N-Type-Konformer Population (%) und das Rotationsgleichgewicht um die C(4')-C(5')-Bindung (rechts), angegeben als Veränderung des *gauche,gauche*-Rotamerenanteils (+*g*).

ausnahmslos eine Verschiebung zur Seiten der N-Type-Population. Nur bei den Verbindungen NL_3.6.0.0 und NL_11.1.0.0 führte die entsprechende Ketalisierung zur Verschiebung zugunsten der S-Type-Population.

Die verwendeten Purin-Nucleoside zeigen im Vergleich zu den Pyrimidinen, eine deutlich geringere N-Type Population (45 – 24 %). Durch die sterisch anspruchsvollere Nucleobase hat die geringere sterische Hinderung

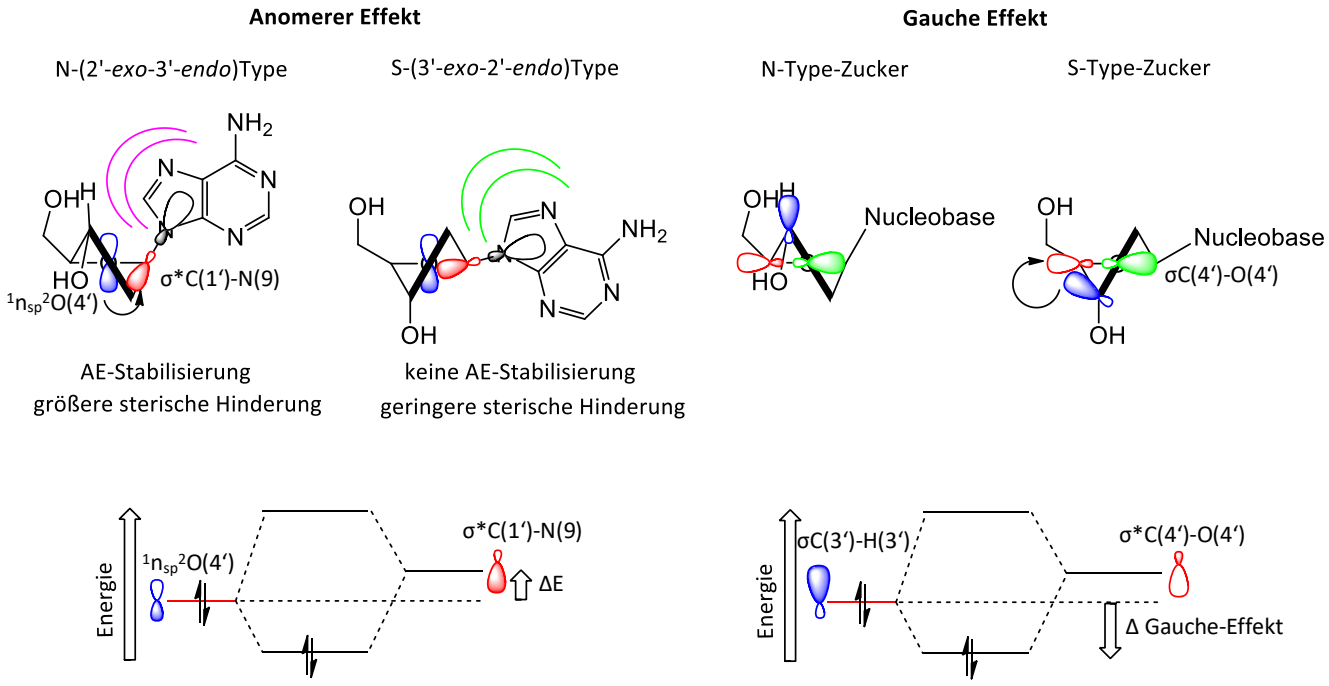


Abb. 10.8: Stereoelektronische Effekte in N-Nucleosiden (aus C. Thibaudeau, P. Achraya und J. Chattopadhyaya[252]). Bei dem anomeren Effekt (AE) kommt es zur Stabilisierung durch Vermischung des σ*C(1')-N(9)- mit dem $^{1}n_{sp^2}O(4')$-Orbitals (p-Typ). Bei dem 3'-Gauche Effekt (GE) kommt es zur Stabilisierung durch Vermischung des σC(3')-H(3')- mit dem σ*C(4')-O(4')-Orbital.

Vorrang gegenüber dem anomeren Effekt. Die Stabilisierung der S-Type-Zucker erfolgt durch den Gauche Effekt, bei welchem sich das σC(3‘)-H(3‘)- mit dem σ*C(4‘)-O(4‘)-Orbital vermischt. Die Ketalisierung führt jedoch zur Bevorzugung des N-Type-Zuckers, was einer Konformationsänderung entgegen dem Gauche Effekt zu sehen ist und folglich eine größere sterische Hinderung der Nucleobase zum Zucker bedeutet.

C-Nucleoside unterscheiden sich von natürlich vorkommenden N-Nucleosiden durch die C-C-Bindung zwischen dem C(9) bei Purinen oder C(5) bei Pyrimidinen und dem C(1‘) der Pentofuranose. In C-Nucleosiden spielen die stereoelektronischen Interaktionen mit dem O(4‘) durch das Fehlen des N(1)/(9), keine Rolle.[252]

Die alleinige Prenylierung der Nucleobase (NL_X.0.X.0) zeigt keine Veränderung der N-/S-Populationen, auch die zusätzliche Prenylierung (NL_X.1.X.0) hat keinen Effekt auf die Population des ketalisierten Nucleolipides.

Die Bestimmung der Rotamerenanteile um die C(4‘)-C(5‘)-Achse bei den Nucleosiden zeigt eine Bevorzugung der *gauche,gauche*-Population (+*g*), bei Pyrimidinen und Purinen. Dies zeigte auch W. Saenger.[231]

Die Ketalisierung der O-2‘,3‘-Position zeigt hinsichtlich der Rotamerenanteile um die C(4‘)-C(5‘)-Achse eine deutliche Verringerung des *gauche,gauche*-Anteils bei den Nucleolipiden zugunsten der *gauche,trans*- und *trans,gauche*-Populationen.

Wie bereits in W. Saenger[231] beschrieben, zeigen z^6U (graues Kreuz) und Urd (blaues Kreuz) unterschiedliche Rotamerenanteile. Dies kann auch für die N(3)-prenylierten Nucleolipide beobachtet werden. Dies lässt auch hier die Aussage zu, dass das Enzym Urd-Kinase entweder nicht sehr spezifisch ist, da es sowohl *gauche,gauche*-Urd[253], als auch *gauche,trans*-z^6U[254] an der 5‘-OH-Funktion phosphoryliert, oder dass die Substrate an der Oberfläche des aktiven Zentrums in einer bestimmten, bevorzugten Konformation fixiert und dann umgesetzt werden (Vgl. Curtin-Hammett-Prinzip). Interessanterweise zeigten die N(3)-farnesylierten Produkte sowohl des Urd, als auch des z^6U, Antitumoraktivitäten gegenüber unterschiedlichen Zelllinien, obwohl bisherige Reaktionen der Substitution von weiteren Resten an die 5‘-OH-Funktion des N(3)-prenylierten z^6U aus sterischen Gründen nicht umgesetzt werden konnten. Dies unterstreicht die Annahme des Kurtin-Hammett-Prinzips.

Die Messung der ketalisierten z^6U- sowie Adenosin-Nucleolipide zeigte keine Aufspaltung der 4‘,5‘- und 4‘,5‘‘-Protonen (Wert = 0).

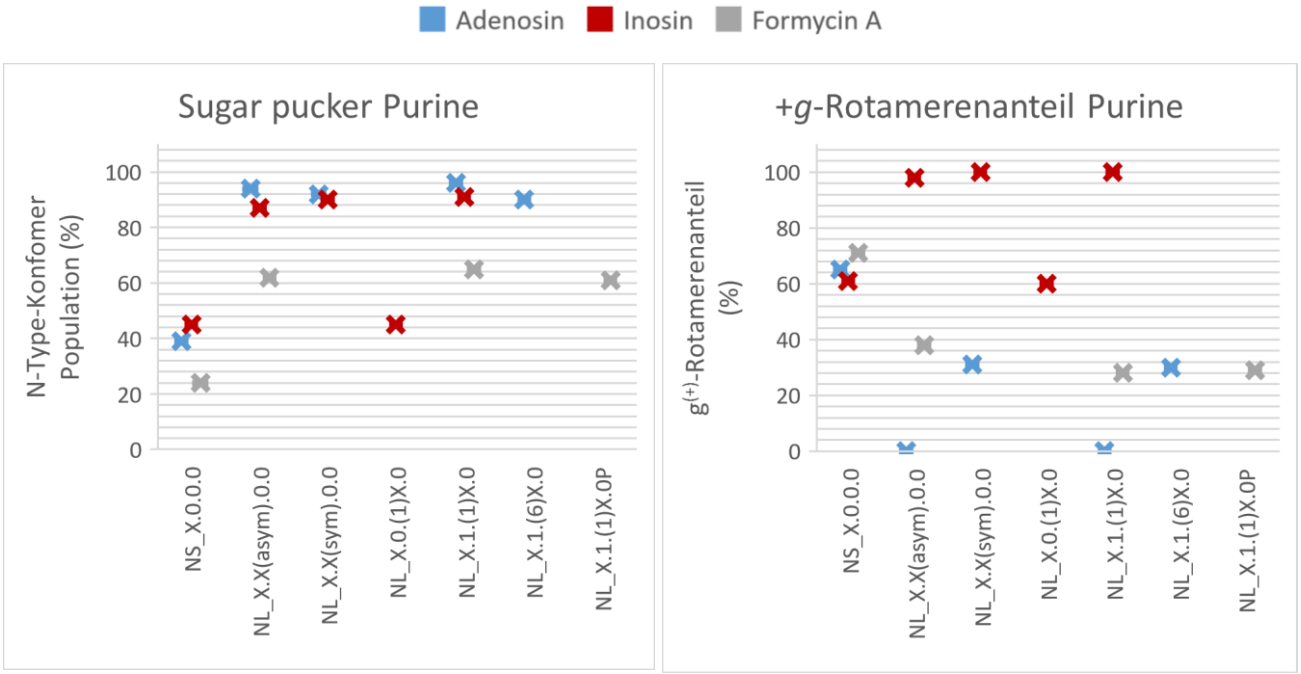


Abb. 10.9: Einfluss der Modifikationen auf den sugar pucker (links), angegeben als Veränderung der N-Type-Konformer Population (%) und das Rotationsgleichgewicht um die C(4‘)-C(5‘)-Bindung (rechts), angegeben als Veränderung des *gauche,gauche*-Rotamerenanteils (+*g*).

Eine Zunahme der *gauche,gauche*-Population durch die Ketalisierung ist als Ausnahme bei den Inosin-Nucleolipiden zu beobachten. Die Modifikation führt hier zur einer 100 %igen Bevorzugung (Nucleosid: 61 %) dieser.

Die Untersuchungen der Kristallstrukturen von Formycin-Monohydraten durch Prusiner, Brennan und Sundaralingam[255] 1973 zeigten, dass die Ribose in der C(2‘)-endo-C(1‘)-exo ($^2T_1$) Twist-Konformation und dass das Rotationsgleichgewicht um die C(4‘)-C(5‘)-Bindung auf Seiten der *gauche-trans*-Konformation (*-g*) liegt.

Die ^{1}H-NMR-Messungen ergaben zwar einen S-Type-Zucker (76 %) bei dem unmodifizierten FA, jedoch konnte unter den Bedingungen der Temperaturerhöhung (60 °C) die Bevorzugung der *gauche,trans*-Konformation nicht widergespieglt werden. Hier zeigte sich das Vorherrschen der *gauche,gauche*-Population mit 71 %.

Interessanterweise zeigten sich für die mit Ethyllävulinat ketalisierten Adenosin Nucleolipide (NL_X.1.0.0) sowie die entsprechenden Produkte vor der Dimrothumlagerung (NL_X.1.^{1}X.0) keine Aufspaltung der H_2-C(5‘)-Protonen keine Aufspaltung (Wert = 0). Jedoch spalteten sich diese Protonen nach der Dimroth-Umlagerung auf und ergaben die gleichen Populationsanteile wie die für die symmetrischen O-2‘,3‘-Ketale. Ein Grund hierfür ist bisher jedoch noch nicht bekannt.

Résumé

Die Auswertung der ^{1}H-NMR-Spektren einer großen Anzahl von Nucleolipiden im Hinblick auf ein bevorzugtes Zuckerpuckering sowie auf die Konformation um die jeweilige C(4‘)-C(5‘)-Achse und ein Vergleich mit den entsprechenden zellbiologischen Aktivitätsdaten zeigt, dass kein offensichtlicher Zusammenhang besteht. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Energiebarrieren zwischen den Konformeren (N⇌S; +sc⇌ap⇌-sc) nur sehr gering sind und sich die Konformere leicht und schnell bei der NMR-Messtemperatur (60 °C) ineinander umwandeln können. Offensichtlich greift hier das bereits erwähnte Curtin-Hammett-Prinzip und eine bevorzugte Konformation spielt für eine eventuelle enzymkatalysierte Aktivierungsreaktion (z. B.: eine 5‘-OH-Phosphorylierung) keine entscheidende Rolle. Dies könnte anders im Falle der *syn*/*anti*-Konformation um die N- oder C-glycosidische Bindung sein, hier ist vor allem bei 6-Azauridin-, Formycin A,B- und Guanosin-Nucleolipiden mit einer deutlich höheren Energiebarriere zu rechnen.[256] Aus diesem Grund wurden temperaturabhängige ^{1}H-gekoppelte ^{13}C-NMR-Spektren aufgenommen. Eine Auswertung dieser Daten und eine Berechnung der *syn-*/*anti*-Konformation unter Zuhilfenahme der *Lemieux-Akhrem-Mikhailopulo-Beziehung* steht noch aus und wird zeitnah erfolgen.

Für Purine:

$$^3J[\mathrm{C(3a)}, \mathrm{N(9)}, \mathrm{C(1‘)}, \mathrm{H(1‘)}] = f(\phi_1) \qquad (6)$$

Für Pyrimdine:

$$^3J[\mathrm{C(2)}, \mathrm{N(1)}, \mathrm{C(1‘)}, \mathrm{H(1‘)}] = f(\phi_2) \qquad (7)$$

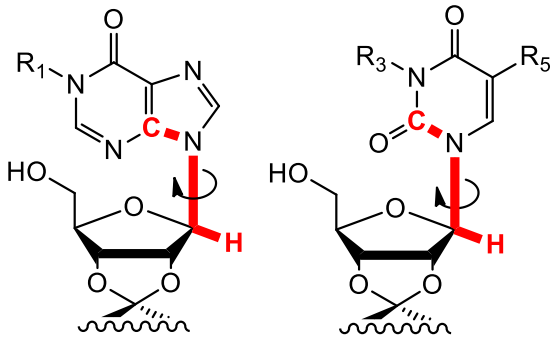


Abb. 10.10: Vicinale Kopplungen der ^{1}H-gekoppelte ^{13}C-NMR-Spektren, zur Bestimmung der *syn-*/*anti*-Konformation.

Zusammenfassung

Zusammenfassung

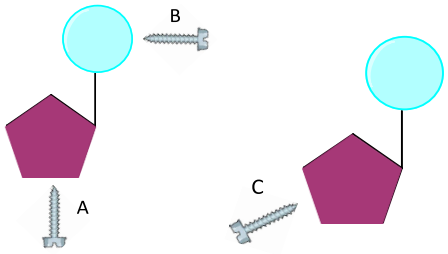
Krebserkrangungen zählen nach wie vor mit zu den häufigsten Todesursachen.[7] Die Tatsache, dass es mehr als 100 Krebstypen gibt,[9] stellt große Anforderungen, denn jeder muss eigenständig diagnostiziert und therapiert werden. *Small molecules, wie Nucleosid-Antimetabolite,* stellen ein Werkzeug für die zytostatische Chemotherapie dar. Diese haben zwar den Vorteil eines geringen Molekulargewichtes, sind jedoch oftmals hydrophil. Damit ein Pharmakon das Target erreicht, muss es bei systemischer Gabe viele biologische und lipophile Barrieren durchqueren. Einen Lösungsansatz stellt die Lipophilisierung der Nucleoside zu sogenannten *Nucleolipiden* dar.

Im synthetischen Teil dieser Arbeit wurden insgesamt 85 neue Nucleolipide durch kombinatorische Synthese synthetisiert und charakterisiert (^{1}H-, ^{13}C- und DEPT-135-NMR, Elementaranalyse (C, H, N), HR ESI-MS, UV/VIS).

Für die Synthesen wurden insgesamt 11 Nucleoside verwendet:

- 5 Pyrimidin-Nucleoside
    - 3 Metabolite (Urd, 5-MeU, Cyt)
    - 2 Antimetabolite (z^{6}U, 5-FUrd)
- 6 Purin-Nucleoside
    - 3 Metabolite (Ado, Ino, Gua)
    - 3 Antimetabolite (FA, FB)
        - davon 1 Desoxy-β-*D*-Ribonucleosid (2-CdA)

Für die Synthese wurden zwei unterschiedliche *Lipophilisierungsmuster* verwendet (links: β-D-Ribonucleoside; rechts: Desoxy-β-D-Ribonucleoside), nach denen insgesamt 85 Nucleolipide neu und 20 resynthetisiert wurden.



Ziel war es, durch diesen kombinatorischen Ansatz die small molecules chemisch so zu modifizieren, dass Metabolite zu einem Antimetaboliten bzw. Antimetabolite ihre Wirkung nicht verlieren und in dieser sogar verbessert werden (erworbene oder verbesserte Aktivität).

Die Ketalisierung der O-2‘,3‘-Position von Ribonucleosiden mit asymmetrischen Ketonen führt zur Bildung von (1*R*)-/(1*S*)-Diastereoisomerengemischen. Je nach verwendetem Keton entstehen diese Nucleosid-übergreifend in einem bestimmten (1*R*):(1*S*)-Verhältnis. Bei der Ketalisierung mit Ethyllävulinat (NL_X.1.X.X) konnte mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektren ein (*R*)/(*S*)- Verhältnis von 12:1, bei der mit 4-Oxopentyl-4-methylbenzoat (NL_X.6.X.X) ein (*R*)/(*S*)- Verhältnis von nahezu 1:1 errechnet werden.

Nicht nur die Ketalisierung mit asymmetrischen Ketonen, auch die Prenylierung der N(3)-/N(1)-Position der Nucleobase zeigte NMR-spektroskopische Besonderheiten auf. Die Nucleoside NS_1-4.0.0.0 bzw. die Nucleolipide NL_1-4.1.0.0 wurden in Gegenwart von K_2CO_3 mit den entsprechenden Terpenylbromiden (Isopentenyl-, Geranyl- und Farnesylbromid) zur Alkylierung der N(3)-/N(1)-Position der Nucleobase umgesetzt. Zum Nachweis einer N-Alkylierung wurden pH-abhängige UV-Spektren (pH 3, 7 und 9) von den synthetisierten Nucleolipiden und entsprechenden Nucleosiden gemessen. Die genaue Analyse der ^{1}H-NMR- sowie die 2D-[^{1}H,^{1}H] COSY Long Range-Spektren (cosygpmfph Pulseprogramm) zeigte ^{4}J- sowie ^{5}J-Fernkopplungen in den Prenylseitenketten. Dies lässt auf eine gewisse Rigidität der Prenylseitenketten schließen.[103]

Zusätzlich zu den Synthesen von Nucleolipiden sollten für Einlagerungsexperimente an einem künstlichen Bilayer hinsichtlich ihres Penetrationsverhaltens die fünf z^{6}U-Nucleolipide NL_3.1.0.0, NL_3.3.0.0, NL_3.1.1.0, NL_3.1.2.0 und NL_3.1.3.0 mit dem Fluoreszenzfarbstoff ATTO-495 an der 5‘-OH-Gruppe über eine Steglich-Veresterung gelabelt werden. Die Veresterung der 5‘-OH-Gruppe bei den zusätzlich N(3)-basenprenylierten Nucleolipiden zeigte jedoch keine Bildung der entsprechenden Produkte. Auch die Wiederholung der Versuche zeigte das gleiche negative Ergebnis. Begründet ist dies in der *syn*-Konformation der Nucleobase um die N-glycosidische Bindung. Hier konnte nur der entsprechende Aktivester des Farbstoffes isoliert werden.

Die Veränderung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Reaktionstemperatur führt bei der Prenylierungsreaktion der Nucleobase am Inosin zu einem O-alkylierten Produkt sowie zu einer Triterpenylverbindung. Es ist davon auszugehen, dass unter den Bedingungen der Erhöhung der Reaktionstemperatur es zu einer thermodynamischen Kontrolle der Reaktionsprodukte kommt, welche das Gleichgewicht zur Seite des aromatischen O-Alkylsystems verschiebt. Aromatische O-Alkylsysteme sind dabei stabiler als nichtaromatische N-Alkylsysteme.

Synthetisch wurde bei der Nucleolipid-Synthese am Cladribin, einem Desoxy-Ribonucleosid, ein Co-Drug-Prinzip verfolgt. Hier wurde Valproinsäure über eine

Steglich-Veresterung an eine oder beide OH-Funktionen der 2'-Desoxyribose acyliert werden. Unter veränderten Reaktionsbedingungen, wie der Temperaturerhöhung, konnte neben den drei 2-CdA-Nucleolipiden ein weiteres kristallines Produkt isoliert werden. Die Analysen zeigten die Bildung eines sog. N-Acylharnstoffderivates, welches irreversibel als Nebenprodukt bei Veresterungen mittels DCC durch eine [1,3]-Umlagerung am O-Acylharnstoff entsteht.

Die 2-CdA-Nucleolipide zeigten je nach Acylierungsposition an der Desoxyribose NMR-spektroskopische Besonderheiten auf. Für das O-3'-acylierte Produkt (*d*NL_7.1.0.0.0) wurde im ^{1}H-NMR die Bildung eines pseudostereogenen Zentrums sowie einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung beobachtet.

Die Übertragung der Prenylierungsreaktion auf das C-Nucleosid Formycin A zeigte die Bildung eines weiteren autofluoreszierenden Produktes an. Die Analysen deuten dabei auf die Bildung eines neuartigen trizyklischen Systems hin. Die Umsetzung von 2-CdA unter gleichen Bedingungen zeigte keine Umsetzung dieser Art, was zeigt, dass elektronegative Substitutenten am Purinring die Reaktion verhindern. Die Prenylierungsreaktion am Cytidin, zeigte eine einfach- sowie zweifache Prenylierung der exocyclischen Aminofunktion. Die Übertragung der Reaktion auf das Guanosin führte hingegen auch zur Bildung eines autofluoreszierenden, wahrscheinlich eines Wyosin-ähnlichen Produktes.

Bei den Synthesen von ketalisierten Guanosin-Nucleolipiden konnte sowohl im HR ESI-MS die Bildung von Multimeren, als auch durch Kristallisation die Bildung einer selbstassemblierten bandförmigen Struktur beobachtet werden, welche nach der Bandstruktur A (gemäß der Definition von Gottarelli) aufgebaut ist.

Die bisherigen zellbiologischen Tests an den Tumorzellen zeigen folgende Effekte:

(a) Die zellbiologische Aktivität als Funktion der Isopreneinheiten der Prenylseitenkette: Bei den bisher getesteten Nucleolipiden mit eingeführtem Prenylrest an der Nucleobase, sind die farnesylierten Verbindungen (n = 3) am aktivsten im Vergleich zu den verwendeten Prenylketten mit kleinerer Isopreneinheitzahl.

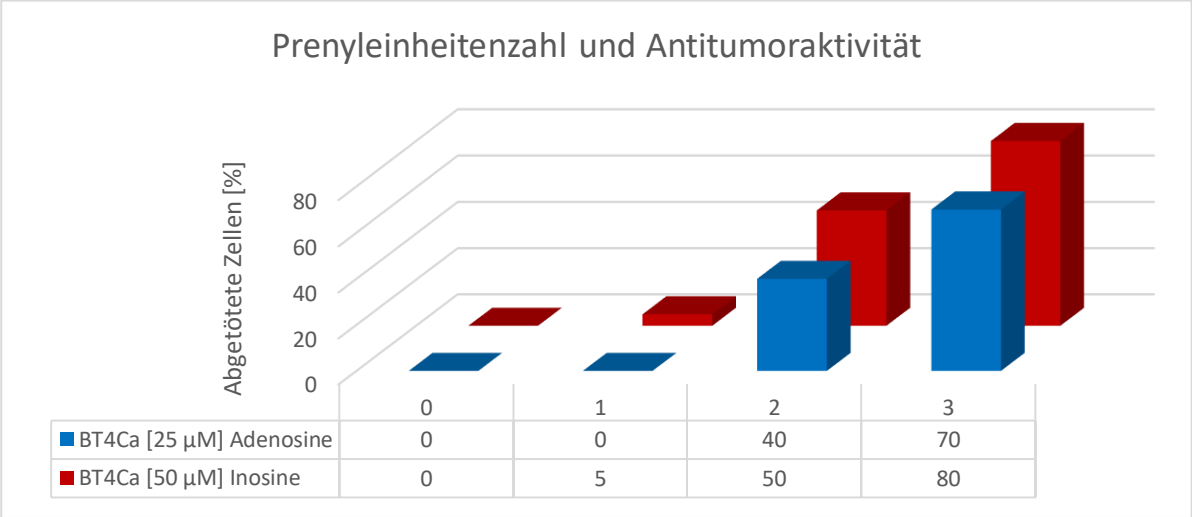


Abb. 11.1: Lineare Beziehung zwischen der Prenyleinheitenzahl von Purin-Nucleolipiden und der Antitumoraktivität gegenüber dem Rattengliom BT4Ca. Blau: Ado bzw. Ado-Nucleolipide; Prenyleinheitenzahl: 0 = NS_5.0.0.0, 1 = NL_5.1.^{1}1.0, 2 = NL_5.1.^{1}2.0, 3 = NL_5.1.^{1}3.0. Rot: Ino bzw. Ino-Nucleolipide; Prenyleinheitenzahl: 0 = NS_6.0.0.0, 1 = NL_6.1.^{1}1.0, 2 = NL_6.1.^{1}2.0, 3 = NL_6.1.^{1}3.0.

Bei den Purin-Nucleolipiden ist ein Zusammenhang zwischen Isopreneinheitenzahl und Aktivität zu erkennen. Mit zunehmender Isopreneinheitenzahl, steigt hier die Aktivität gegenüber den Tumorzellen an (Vgl. Abb. 11.1). Die bisher getesteten Pyrimidin Nucleolipide ließen dieses Muster jedoch nicht erkennen.

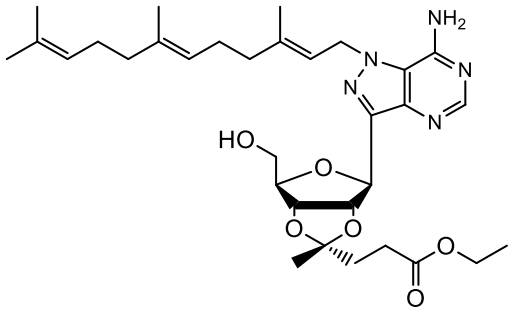
(b) Die mit asymmetrischen Ketonen dargestellten Nucleolipide, wie die mit Ethyllävulinat bzw. 4 Oxopentyl 4-methylbenzoat, zeigen keinen Effekt gegenüber THP-1-Makrophagen oder dem humanen Gliom GOS-3. Lediglich die Nucleolipide mit dem Ester mit dem 4 Oxopentyl 4-methylbenzoates zeigen teilweise eine leichte Aktivität gegenüber dem Rattengliom BT4Ca.

Die Einführung eines weiteren Farnesylrestes führt zur Steigerung der Aktivität bei einer Ketalkettenlänge von insgesamt C_7 und C_{11}. Die Tests am IME Hamburg zeigten

bei den farnesylierten Nucleolipiden mit einer C_{19}-Kette hingegen einen kompletten Aktivitätsverlust.

(c) Die Testung des (R)-Diastereoisomer zeigte im Vergleich zum Diastereoisomerengemisch eine schlechter biologische Aktivität gegenüber den humanen Immunozellen sowie den Gliomzelllinien.

Das Lipophilisierungsmuster mit den bisher besten *in-vitro*-Daten in den Zelltests gegenüber humanen THP-1-Makrophagen sowie diversen Tumorzelllinien, zeigen Nucleolipide mit Doppelmodifikation aus (i) einer Ketalisierung mit Ethyllävulinat und (ii) einer anschließenden Basenprenylierung der endozyklischen Stickstoffe (N(3)/N(1)). Die mit Abstand beste Antitumoraktivität gegenüber den verwendeten Gliomen (BT4Ca und GOS-3) zeigte das Nucleolipid NL_8.1.^{1}3.0.



NL_8.1.^{1}3.0

Die kovalente Verknüpfung lipophiler Reste an das Grundgerüst der Nucleoside bewirkt je nach Rest eine unterschiedliche Verschiebung der Gleichgewichte der strukturellen Parameter (N⇌S-Zuckerpuckering, *syn*⇌*anti*- und +sc⇌ap⇌-sc-Rotamerengleichgewicht). Dies ist, wie bereits erwähnt, mit dem Drehen an unterschiedlichen Schrauben der Grundstruktur zu vergleichen. Wird an einer Schraube gedreht, so kann sich dies auf alle Gleichgewichte auswirken (konformationelle Interdependenzen). Die Ketalisierung der Nucleoside zeigte sowohl bei der Einführung von asymmetrischen, als auch symmetrischen Ketonen fast ausnahmslos eine Verschiebung zur Seite der N-Typ-Population. Die alleinige Prenylierung der Nucleobase zeigt keine Veränderung der N-/S-Populationen, auch die zusätzliche Prenylierung von ketalisierten Nucleolipiden hat keinen Effekt auf die Population. Die Ketalisierung der O-2‘,3‘-Position zeigt hinsichtlich der Rotamerenanteile um die C(4‘)-C(5‘)-Achse eine deutliche Verringerung des *gauche,gauche*-Anteils (+g) bei den Nucleolipiden zugunsten der *gauche,trans*- und *trans,gauche*-Populationen.

Die Auswertung der ^{1}H-NMR-Spektren von 133 Nucleolipiden im Hinblick auf ein bevorzugtes Zuckerpuckering sowie auf die Konformation um die jeweilige C(4‘)-C(5‘)-Achse und ein Vergleich mit den entsprechenden zellbiologischen Aktivitätsdaten zeigt, dass kein offensichtlicher Zusammenhang besteht. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Energiebarrieren zwischen den Konformeren (N⇌S; +sc⇌ap⇌-sc) nur sehr niedrig sind und sich die Konformere leicht und schnell bei der NMR-Messtemperatur (60 °C) ineinander umwandeln können. Offensichtlich greift hier das bereits erwähnte Curtin-Hammett-Prinzip, und eine bevorzugte Konformation spielt für eine eventuelle enzymkatalysierte Aktivierungsreaktion (z. B.: eine 5‘-OH-Phosphorylierung) keine entscheidende Rolle.

Synthetischer Teil

Synthesen – Allgemeines

Alle Chemikalien wurden über Sigma-Aldrich (Deisenhofen, Germany) oder TCI-Europe (Zwijndrecht, Belgium) bezogen. Lösungsmittel wurden im Labor vor dem Gebrauch destilliert. Säulenchromatographie an Kieselgel wurde mit Silica Gel 60 durchgeführt. Dünnschichtchromatographien (TLC) wurden mit Silica Gel 60 F_{254}, 0.2 mm Dicke, beschichteten Aluminiumplatten (Merck, Germany) durchgeführt.

NMR-Spektroskopie (^{1}H, ^{13}C, DEPT-135) wurde mit dem AMX-500 (Bruker, Rheinstetten, Germany) durchgeführt; ^{1}H: 500.14 MHz, ^{13}C: 125.76 MHz; chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm berichtet in Bezug auf das [D_6]DMSO (2.50, 39.50 ppm) und Tetramethylsilan als internen Standard. Die Multiplizität ist angegeben in *br* (broad, breit), *s* (Singulet), *d* (Doublet), *t* (Triplet), *q* (Quartet), *quint* (Quintet), *m* (Multiplet), *ψt* (Pseudotriplet), *dd* (Doublet von Doublets), *ddd* (Doublet von Doublet von Doublets). Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hz angegeben. 2D-Korrelationsspektren [^{1}H,^{1}H] und [^{1}H,^{13}C] (heteronuclear single quantum coherence, HSQC) und COSY-Long-Range-Spektren (Pulsprogramm: cosygmfph) sind am gleichen Instrument gemessen.

Proben wurden wie folgt vorbereitet: Eine adäquate Menge der Verbindung (üblicherweise 20-25 mg) werden in 0.5 mL [D_6]DMSO gelöst und in das NMR-Quarzröhrchen überführt (Durchmesser: 5 mm). Vor der Messung wird die Probenlösung um Ultraschallbad für mehrere Minuten entgast. Anzahl an Scans: ^{1}H: 64-128, ^{13}C: 12.000, DEPT-135: 5.000. HR ESI-MS wurde am Bruker Daltronics Esquire HCT Instrument (Bruker Daltronics, Leipzig, Germany) gemessen; Ionisation wurde mit einer 2 %igen Ameisensäure-Lösung (HCOOH) durchgeführt. UV/VIS-Spektren wurden am Cary E1 Spektrometer (Varian, Darmstadt, Germany) gemessen. Proben von 1 mg wurden in MeOH oder einer entsprechenden Pufferlösung (pH 3, 7 oder 9; jede 0,5 mL) gelöst. Die vorbereiteten Probelösungen (erwärmen, Ultraschallbad) wurden in MT4 Quarzküvetten (Hellma, Darmstadt, Germany) am UV/VIS Spektrometer vermessen. Elementaranalyse (C, H, N) wurden am VarioMICRO Instrument (Fa. Elementar, Hanau, Germany) gemessen. ^{10}logP_{OW}-Werte wurden mit Hilfe des *ePhysChem* Programms (beinhaltet ALOGS v3.0) auf der Webseite http://eadmet.com/de/physprop.php errechnet.

Synthesen der Pyrimidin-Nucleolipide

Synthesen am Uridin NS_1.0.0.0

NL_1.1.0.0 (Resynthese)[257]

Ethyl3-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-6-hydroxymethyl-2-methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]-propionate (**NL_1.1.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.5 g; 2.029 mmol) wird in 7.4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Ethyllävulinat (0.55 mL; 3.878 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.5 mL; 3.045 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 87 mL CH_2Cl_2 und 24.9 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 15 cm; CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.583 g, 1.573 mmol, 78 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 12:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) 0.55. UV (MeOH): λ_{max} 260 nm (ε = 9.600 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.14 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.0.0** Diastereoisomer: 11.33 (*s*, H-N(3)); 7.752 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.822 (*s*, H-C(1')); 5.63 (*d,* 1H, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-(5)); 5.025 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 4.8, HO-C(5')); 4.943 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.780 – 4.763 (*m*, 1H, H-C(3')); 4.088 – 4.020 (*m*, 3H, H-C(4'), H-C(CH_2(ester)); 3.605 – 3.523 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.416 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.029 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H(CH_2(acetal)); 1.27 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.191(*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.0.0** Diastereoisomer: 172.44 (C=O(ester)); 163.05 (C(4)); 150.22 (C(2)); 141.83 (C(6)); 113.68 (C(acetal)); 101.63 (C(5)); 90.97 (C(1')); 86.32 (C(4')); 83.67 (C(3')); 80.39 (C(2')); 61.21 (C(5')); 59.78 (CH_2(ester)); 33.36 (*C*H_2-C=O)); 28.10 (CH_2(acetal)); 23.50 (CH_3(acetal)); 13.96 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 7.768 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.82 (*s*, H-C(1')); 5.63 (*d,* ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-(5)); 4.910 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 2.296 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.862 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.443 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.057 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 114.014 (C(acetal)); 91.336 (C(1')); 86.666 (C(4')); 84.084 (C(3')); 80.954 (C(2')); 36.672 (*C*H_2-C=O)); 30.689 (CH_2(acetal); 24.841 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 370.99 $[M+H]^+$, 741.11 $[2M+H]^+$ (berechnet 370.35). Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{22}N_2O_8$ (370.35): C, 51.89; H, 5.99; N, 7.56. Gefunden: C, 51.70; H, 5.66; N, 7.40.

NL_1.1.1.0

Ethyl3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-but-2-enyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-tetrahydrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_1.1.1.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_1.1.0.0** (0.583 g; 1.573 mmol) wird in 7.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.561 g; 4.15 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.21 mL, 1.715 mmol) hinzugetropft. Nach 23 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 15 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.661 g, 1.51 mmol, 96 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.44. UV (MeOH): λ_{max} 260 nm (ε = 8.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.42 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.1.0** Diastereoisomer: 7.830 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6), H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.856 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 1.9, H-C(1')); 5.743 (*d*, 1H, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-C(5)); 5.129 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 7.0, H_2-C(1'')); 5.049 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 4.939 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.784 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.360 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 8.0, H_2-C(1'')); 4.120 – 4.095 (*m*, 1H, H-C(4')); 4.070 (*q*, 2H, ^{3}J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 7.0, H-(CH_2(ester)); 3.618 –

3.526 (*m*, 2H, H_2-C(5‘)); 2.421 (*t*, 2H, ^3J(H-(*CH*$_2$C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(*CH*$_2$C=O)); 2.035 (*t,* 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.727 (*s*, 3H, H_3-C(5‘‘)); 1.658 (*s*, 3H, H_3-C(4‘‘)); 1.272 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.193 (*s*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.1.0** Diastereoisomer: 172.411 (C=O(ester)); 161.572 (C(4)); 150.169 (C(2)); 140.229 (C(6)); 135.570 (C(3‘‘)); 118.862 (C(2‘‘)); 113.607 (C(acetal)); 100.808 (C(5)); 91.947 (C(1’)); 86.532 (C(4’)); 83.880 (C(2’)); 80.387 (C(3’)); 61.154 (C(5‘)); 59.778 (CH_2(ester)); 38.261 (C(1‘‘)); 33.340 (*CH*$_2$-C=O); 28.082 (CH_2(acetal)); 25.208 (C(4‘‘)); 23.483 (CH_3(acetal)); 17.742 (C(5‘‘)); 13.94 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.1.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.903 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2’),H-C(1’)) = 2.0, ^3J(H-C(2’),H-C(3’)) = 6.5, H-C(2’)); 2.298 (*t*, 2H, ^3J(H-(*CH*$_2$C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(*CH*$_2$C=O)); 1.866 (*t,* 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.449 (*s*, H-(CH_3(acetal)); 1.163 (*t*, 3H, ^{3}J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.1.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.340 (C=O(ester)); 140.230 (C(6)); 135.571 (C(3‘‘)); 118.866. HR-ESI-MS: 439.09 $[M+H]^+$, 877.21 $[2M+H]^+$ (berechnet 438.47). Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{30}N_2O_8$ (438.47): C, 57.52; H, 6.90; N, 6.39. Gefunden: C, 57.12; H, 6.896; N, 6.27.

NL_1.1.2.0

Ethyl*3-{4-[3-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate* (**NL_1.1.2.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_1.1.0.0** (0.2 g; 0.54 mmol) wird in 2.6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.197 g; 1.42 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.13 mL, 0.59 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 11.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.2452 g, 0.48 mmol, 89.6 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.27. UV (MeOH): λ_{max} 260 nm (ε = 12.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.15 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.2.0** Diastereoisomer: 7.797 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.858 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1’),H-C(2’)) = 2.5, H-C(1‘)); 5.748 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-C(5)); 5.12 (*t*, ^3J(HO-C(5‘),H_2-C(5‘)) = 6.5, HO-C(5‘)); 5.031 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2‘‘),H_2-C(1‘‘)) = 6.5, H-C(2‘‘)); 4.936 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2’),H-C(1’)) = 2.5, ^3J(H-C(2‘),H-C(3’)) = 6.5, H-C(2‘)); 4.789 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3’),H-C(2’)) = 6.5, ^3J(H-C(3’),H-C(4’)) = 3.0, H-C(3’)); 4.370 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C (1‘‘),H-C(2‘‘)) = 6.5, H_2-C(1‘‘)); 4.109 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(4‘),H-C(3’)) = 3.0, ^3J(H-C(4‘),H_2-C(5‘)) = 4.5, H-C(4‘)); 4.070 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-CH_3(ester)) = 8.0, H-(CH_2(ester)); 3.612 – 3.530 (*m*, 2H, H_2-C(5‘)); 2.422 (*t*, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.8, H-(CH_2C=O)); 2.072 – 1.930 (*m*, 6H, H_2-C(4‘‘), H_2-C(5‘‘), H-(CH_2(acetal)); 1.73 (*s*, 3H, H_3-C (9‘‘)); 1.61 (*s*, 3H, H_3-C (10‘‘)); 1.54 (*s*, 3H, H_3-C (8‘‘); 1.27 (*s*, H-(CH_3(acetal)); 1.192 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.2.0** Diastereosiomer: 172.416 (C=O(ester); 161.568 (C(4)); 150.174 (C(2)); 140.150 (C(6)); 138.859 (C(3‘‘)); 130.792 (C(7‘‘)); 123.713 (C(6‘‘)); 118.653 (C(2‘‘)); 113.618 (C(acetal)); 100.833 (C(5)); 91.973 (C(1’)); 86.529 (C(4’)); 83.882 (C(3’)); 80.430 (C(2‘)); 61.163 (C(5‘)); 59.785 (CH_2(ester); 38.852 (C(1‘‘)); 38.239 (C(4‘‘)); 33.349 (*CH*$_2$-C=O); 28.089 (CH_2(acetal)); 25.794 (C(5‘‘)); 25.317 (C(8‘‘)); 23.490 (CH_3(acetal)); 17.401 (C(9‘‘)); 16.046 (C(10‘‘)); 13.950 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 7.725 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.871 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1’),H-C(2’)) = 2.5, H-C(1‘)); 4.896 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2‘),H-C(1’)) = 2.5, ^3J(H-C(2‘),H-C(3’)) = 6.5, H-C(2‘)); ≈ 4.77 (*dd*, 1H, H-C(3‘)); ≈ 4.04 (*q*, 2H, H-(CH_2(ester)); 2.297 (*t*, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.8, H-(CH_2C=O)); 1.449 (*s*, CH_3(acetal)); 1.163 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 8.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.342 (C=O(ester)); 162.188 (C(4)); 140.253 (C(6)); 123.924 (C(6‘‘)); 118.760 (C(2‘‘)); 113.957 (C(acetal)); 100.877 (C(5)); 92.297 (C(1’)); 86.859 (C(4’)); 84.281 (C(3’)); 80.980 (C(2‘)); 59.746 (CH_2(ester)); 33.270 (*CH*$_2$-C=O); 28.914 (CH_2(acetal); 22.017 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 507.28 $[M+H]^+$ (berechnet 506.59). Elementaranalyse berechnet für $C_{26}H_{38}N_2O_8$ (506.59): C, 61.64; H, 7.56; N, 5.53. Gefunden: C, 61.23; H, 7.12; N, 5.29.

NL_1.1.3.0

Ethyl3-{4-[2,4-Dioxo-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-6-hydroxy methyl-2-methyltetrahydrofuro[3,4-d] [1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_1.1.3.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_1.1.0.0** (0.373 g; 1.01 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.360 g; 2.65 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.31 mL, 1.1 mmol) hinzugetropft. Nach 22 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.407 g, 0.71 mmol, 70.4 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.43. UV (MeOH): λ_{max} 261 nm (ε = 8.200 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.74 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.3.0** Diastereoisomer: 7.794 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.86 (*s*, H-C(1')); 5.741 (*m*, 1H, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-C(5)); 5.119 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.3, HO-C(5')); 5.04 (br. *s*, 2H, H-C(10'') + H-(C(6'')); 4.925 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 5.5, H-C(2')); 4.789 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.371 (*d*, 2H, ^3J(H-C(1''),H-C(2'')) = 6.0, H-C(1'')); 4.113 – 4.048 (*m*, 3H, ^3J(H-CH_2(ester),H-CH_3(ester)) = 7.0, H-(CH_2(ester) + H-C(4')); 3.61 – 3.53 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.422 (*t*, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O); 2.05 – 1.85 (*m*, 10H, H_2-C(4'') + H_2-C(5'') + H_2-C(8'') + H_2-C(9'') + H-(CH_2(acetal)); 1.732 (*s*, 3H, H_3-C (13'')); 1.628 (*s*, 3H, H_3-C(14'')); 1.548 (*s*, 3H, H_3-C(15'')); 1.533 (*s*, 3H, H_3-C(12'')); 1.271 (*s*, CH_3(acetal)); 1.192 (*t*, 3H, ^3J(H-CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.1.3.0** Diastereoisomer: 172.386 (C=O(ester)); 161.539 (C(4)); 150.149 (C(2)); 140.074 (C(6)); 138.817 (C(3'')); 134.448 (C(7'')); 130.475 (C(11'')); 123.983 (C(6'')); 123.470 (C(10'')); 118.638 (C(2'')); 113.597 (C(acetal)); 100.813 (C(5)); 91.923 (C(1')); 86.484 (C(4')); 83.870 (C(3')); 80.403 (C(2')); 61.141 (C(5')); 59.762 (CH_2(ester)); 38.969 (C(1'')); 38.803 (C(4'')); 38.218 (C(8'')); 33.335 (*CH_2*-C=O); 28.063 (*CH_2*CH_2C=O); 26.070 (C(5'')); 25.629 (C(9'')); 25.312 (C(12'')); 23.455 (CH_3(acetal)); 17.381 (C(15'')); 16.024 (C(14'')); 15.641 (C(13'')); 13.922 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.3.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.3.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.887 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 2.297 (*t*, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2 (acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.450 (*s*, H-(CH_3(acetal)); 1.163 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2 (ester)) = 7.0, C-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.1.3.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.1.3.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.307 (C=O, ester); 140.168 (C(6)); 113.936 (C(acetal)); 92.248 (C(1')); 86.817 (C(4')); 84.267 (C(3')); 80.959 (C(2')); 33.256 (*CH_2*-C=O); 28.887 (CH_2(acetal)); 24.799 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 575.25 $[M+H]^+$, 454.38 $[M\text{-Ethyllävulinat}+H]^+$ (berechnet 574.71). Elementaranalyse berechnet für $C_{31}H_{46}N_2O_8$ (574.71): C, 64.79; H, 8.07; N, 4.87. Gefunden: C, 64.76; H, 7.69; N, 4.64.

NL_1.0.1.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_1.0.1.0**). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.2 g; 0.82 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.3 g; 2.21 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.1 mL, 0.9 mmol) hinzugetropft. Nach 22 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 16 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.1744 g, 0.56 mmol, 68.2 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.40. UV (MeOH): λ_{max} 262.5 nm (ε = 11.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -1.04 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.921 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.810 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 5.0, H-C(1')); 5.751 (*d*, 1H, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-C(5)); 5.353 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(2'),H-C(2')) = 5.5, HO-C(2')); 5.126 (*Ψtt*, 1H, ^3J(H-C(2''),H-C(1'')) = 7.0, ^4J(H-C(2''),H-C(5'')) = 1.5, H-C(2'')); 5.079 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 5.052 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(3'),H-C(3')) = 5.0, HO-C(3')); 4.370 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 7.5, H_2-C(1'')); 4.031 (*ψq*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, ^3J(H-C(2'),HO-C(2')) = 5.5, H-C(2')); 3.968 (*ψq*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),HO-C(3')) = 5.0, H-C(3')); 3.855 (*ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) =

5.5, ^{3}J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 3.637 (*ddd*, 1H, ^{2}J(H_a-C(5'),H_b-C(5')) = - 12.5, ^{3}J(H_a-C(5'), H-C(4')) = 5.0, ^{3}J(H_a-C(5'),HO-C(5')) = 3.0, H_a-C(5')); 3.555 (*ddd*, 1H, ^{2}J(H_b-C(5'),H_a-C(5')) = - 12.0, ^{3}J(H_b-C(5'),H-C(4')) = 4.5, ^{3}J(H_b-C(5'),HO-C(5')) = 3.5, H_b-C(5')); 1.726 (s, 3H, H-C(5'')); 1.654 (s, 3H, H-C(4'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 161.672 (C(4)); 150.658 (C(2)); 139.160 (C(6)); 135.657 (C(3'')); 118.981 (C(2'')); 100.976 (C(5)); 88.813 (C(1')); 84.790 (C(4')); 73.632 (C(3')); 69.667 (C(2')); 60.704 (C(5')); 38.416 (C(1'')); 25.315 (C(4'')); 17.825 (C(5'')). HR-ESI-MS: 313.13 $[M+H]^+$, 625.16 $[2M+H]^+$ (berechnet 312.32). Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{20}N_2O_6$ (312.32): C, 53.48; H, 6.45; N, 8.97. Gefunden: C, 53.48; H, 6.45; N, 8.97.

NL_1.0.2.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-3-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_1.0.2.0**). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.2 g; 0.82 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.3 g; 2.21 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei 55 °C wird unter Raumtemperatur und Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.19 mL, 0.893 mmol) hinzugetropft. Nach 25 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 11.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.2494 g, 0.656 mmol, 80 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.29. UV (MeOH): λ_{max} 262 nm (ε = 9.800 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.61 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.930 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(6),H-C(5)) = 7.5, H-C(6)); 5.810 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.5, H-C(1')); 5.751 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(5),H-C(6)) = 7.5, H-C(5)); 5.342 (*d*, 1H, ^{3}J(HO-C(3'),H-C(3')) = 5.5, HO-C(3')); 5.121 (*t*, 1H, ^{3}J(H-C(2'')),H_2-C(1'')) = 6.0, H-C(2'')); 5.066 – 5.033 (*m*, 3H, H-C(6''), HO-C(5'), HO-C(2')); 4.382 (*t*, 2H, ^{3}J(H_2C(1''),H-C(2'')) = 6.0, H_2C(1'')); 4.031 (*dd*, 1H, ^{3}J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.0, ^{3}J(H-C(3'),H-C(4')) = 4.5, H-C(3')); 3.972 (*m*, H-C(4'),H-C(3')) = 4.0, H-C(4')); 3.867 – 3.852 (*m*, 1H, H-C(2')); 3.654 – 3.546 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.011 (*t*, 2H, ^{3}J(H_2-C(4'')),H_2-C(5'')) = 6.0, H_2-C(4'')); 1,943 (*t*, 2H, ^{3}J(H_2-C(5''),H_2-C(4'')) = 6.0, H_2-C(5'')); 1.73 (*s*, 3H, H_3-C (9'')); 1.63 (*s*, 3H, H_3-C (8'')); 1.537 (*m*, 3H, H_3-C (10'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 161.55 (C(4)); 150.57 (C(2)); 139.06 (C(6)); 138.84 (C(3'')); 130.82 (C(7'')); 123.72 (C(6'')); 118.72 (C(2'')); 100.87 (C(5)); 88.78 (C(1')); 84.71 (C(4')); 73.61 (C(3')); 69.56 (C(2')); 60.59 (C(5')); 39.00 (C(1'')); 38.88 (C(4'')); 38.30 (C(8'')); 25.82 (C(5'')); 25.33 (C(8'')); 17.42 (C(9'')); 16.05 (C(10'')). HR-ESI-MS: 381.17 $[M+H]^+$ (berechnet 380.44). Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{28}N_2O_6$ (380.44): C, 59.98; H, 7.42; N, 7.36. Gefunden: C, 59.93; H, 7.32; N, 7.66.

NL_1.0.3.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro furan-2-yl)-3-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_1.0.3.0**). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.2 g; 0.82 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.3 g; 2.21 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei 55 °C wird unter Raumtemperatur und Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.26 mL, 0.9 mmol) hinzugetropft. Nach 23 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.332 g, 0.74 mmol, 90 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.47. UV (MeOH): λ_{max} 262 nm (ε = 15.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.0 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.93 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.81 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(1'),H-C(2')) = 5.0, H-C(1')); 5.75 (*d*, 1H, ^{3}J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-C(5)); 5.34 (*d*, ^{3}J(H-C(2'),H-C(1')) = 5.5, H-C(2')); 5.12 (*t*, 1H, ^{3}J(HO-C(5'), H_2-C(5')) = 6.3, ^{3}J(OH-C(5')); 5.08 – 5.04 (*m*, 4H, H-C(3'), H-C(2''), H-C(6''), H-C(10'')); 4.43 – 4.34 (*m*, 2H, H_2C(1'')); 4.04 – 3.96 (*m*, 2H, HO-C(2'), HO-C(3')); 3.86 – 3.85 (*m*, 1H, H-C(4')); 3.66 – 3.55 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.03 – 1.89 (*m*, 8H, H_2-C(4''), H_2-C(5''), H_2-C(8''), H_2-C(9'')); 1.736 (*s*, 3H, H_3-C (13'')); 1.630 (*s*, 3H, H_3-C (12'')); 1.55 – 1.54 (*m*, 6H, H_3-C(14''), H_3-C(15'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 161.61 (C(4)); 150.61 (C(2)); 139.08 (C(6)); 138.90 (C(3'')); 134.54 (C(7'')); 130.56 (C(11'')); 124.07 (C(6'')); 123.55 (C(10'')); 118.75 (C(2'')); 100.91 (C(5)); 88.82 (C(1')); 84.73 (C(4')); 73.66 (C(3')); 69.59 (C(2')); 60.62 (C(5')); 39.00 (C(1'')); 38.90 (C(4'')); 38.35 (C(8'')); 26.13 (C(5'')); 25.74 (C(9'')); 25.40 (C(12'')); 17.47 (C(15'')); 16.10 (C(14'')); 15.73 (C(13'')). HR-ESI-MS: 449.06 $[M+H]^+$ (small), 454.23 $[M+3 * H_2+H]^+$

(berechnet 448.55). Elementaranalyse berechnet für $C_{24}H_{36}N_2O_6$ (448.55): C, 64.26; H, 8.09; N, 6.25. Gefunden: C, 64.74; H, 8.51; N, 5.30.

NL_1.2.0.0

3-[4-(2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3] dioxol-2-yl]-propionate (**NL_1.2.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Verbindung **NL_1.1.0.0** (0.5 g; 1.35 mmol) wird für 12 min in einer Lösung aus Ethanol und 1N aq. NaOH (1:1, v/v, 23 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung an einer Glaselektrode durch Zugabe von einem Amberlite Ionenaustauscher (H^+-Form) neutralisiert, filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand in einem Gemisch von 150 ml H_2O/Methanol (2:1, v/v) gelöst und über eine Säule (2 x 10 cm) mit dem Ionenaustauscher (Amberlit, H^+-Form) gegeben. Der Ionenaustauscher wird vorher mit 250 ml 1N Salzsäure gespült und mit ca. 500 ml H_2O neutral gewaschen. Das Rohprodukt wird in CH_2Cl_2/MeOH (96:4 (v/v)) gelöst und chromatographiert. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Hauptprodukt (Diastereoisomerengemisch) bildet im Hochvakuum ein weißes Pulver. (0.426 g, 1.24 mmol, 92 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) 0.51. UV (MeOH): λ_{max} 260 nm (ε = 8.700 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.71 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.2.0.0** Diastereoisomer: 7.85 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.829 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1‘),H-C(2’)) = 2.0; H-C(1’)); 5.60 (*d,* 1H, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-(5)); 4.874 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2‘),H-C(1’)) = 1.8, ^3J(H-C(2‘),H-C(3’)) = 4.0, H-C(2’)); 4.770 - 4.75 (*m*, 1H, H-C(3’)); 4.07 (*d*, 1H, ^3J(H-C(4‘),H-C(3’))= 4.0, H-C(4‘)); 3.60 – 3.53 (*m*, 2H, H_2-C(5‘)); 2.08 – 2.05 (*m*, 2H, CH_2C=O); 1.94 – 1.91 (*m*, 2H, CH_2(acetal); 1.226 (*s*, 3H, CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_1.2.0.0** Diastereoisomer: 176.55 (C=O(propionate)); 163.78 (C(4)); 150.75 (C(2)); 141.82 (C(6)); 114.787 (C(acetal)); 101.686 (C(5)); 91.221 (C(1’)); 86.425 (C(4’)); 83.515 (C(3’)); 80.308 (C(2’)); 61.290 (C(5‘)); 36.230 (CH_2(acetal)); 32.157 (CH_2C=O); 23.468 (CH_3(acetal)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.2.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.2.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.854 – 4.836 (*m*, 1H, H-C(2’)); 4.77 – 4.75 (*m*, 1H, H-C(3’)); 4.07 (*d*, ^3J(H-C(4‘), H-C(3‘)) = 4.0, H-C(4‘)); 3.60 – 3.53 (*m*, 2H, H_2-C(5‘)); 2.083 – 2.053 (*m*, 2H, CH_2C=O); 1.785 – 1.754 (*m*, 2H, CH_2(acetal)); 1.404 (*s*, 3H, CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_1.2.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_1.2.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 115.119 (C(acetal)); 101.751 (C(5)); 91.286 (C(1’)); 86.577 (C(4’)); 83.515 (C(3’)); 80.850 (C(2’)); 61.29 (C(5‘)); 35.278 (CH_2(acetal)); 32.785 (CH_2C=O); 24.927 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 365.04 $[M+Na]^+$, 707.13 $[2M+Na]^+$ (berechnet 342.30). Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{18}N_2O_8$ * Na^+ *H_2O (383.31): C, 43.87; H, 5.26; N, 7.31. Gefunden: C, 44.13; H, 5.52; N, 6.91.

NL_1.cycl7.0.0

1-((3a’R,4’R,6’R,6a’R)-4‘-(Hydroxymethyl)tetrahydro spiro[cyclopentadecane-1,2’-furo[3,4-d] [1,3]dioxol]-6’-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**NL_1.cycl7.0.0**). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.5 g; 2.029 mmol) wird in 7.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Cyclopentadecanon (0.94 g; 4.18 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.5 mL; 3.045 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 85 mL CH_2Cl_2 und 25 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das zurückgebliebene Öl wird mit 80 mL Et_2O übergossen, geschüttelt und abdekantiert. Der Rückstand wird in einer wenigen Menge EtOAc langsam erhitzt. Das Hauptprodukt wird durch Zugabe von 80 mL kaltem Petrolether erhalten. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein weißes Pulver (0.76 g, 1.69 mmol, 82.3 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.24. UV (MeOH): λ_{max} 260 nm (ε = 4.800 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.7 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.320 (s, 1H, H-(N3)); 7.781 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.823 (*s*, 1H, H-C(1’)); 5.618 (*d*, 1H, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 7.5, H-C(5)); 5.035 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5’),H_2-C(5’)) = 5.5, HO-C(5’)); 4.866 (*dd*; 1H, ^3J(H-C(2’),H-C(1’)) = 2.0, ^3J(H-C(2’),H-C(3’)) = 6.0, H-C(2’)); 4.730 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3’),H-C(4’)) = 4.0, ^3J(H-C(3’),H-C(2’)) = 6.0, H-C(3’)); 4.046 (Ψq, 1H, H-C(4’)); 3.590 – 3.529 (*m*, 2H, H_2-C(5’)); 1.71 (*t*, 2H, H_2-($C_{\alpha',endo}$)); 1.538 (*t*, 2H, ^3J(H_2-($C_{\alpha,exo}$),H_2-($C_{\alpha',endo}$)) = 8.0, H_2-($C_{\alpha,exo}$)); 1.36 – 1.29 (m, 24H, 12 x CH_2). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 163.03 (C(4)); 150.23 (C(2)); 141.87 (C(6)); 116.66 (C(acetal)); 101.67 (C(5)); 91.03 (C(1’)); 86.32 (C(4’)); 83.39 (C(3’)); 80.30 (C(2’)); 61.24 (C(5‘)); 36.52 (C(α‘)); 34.18 (C(α)); 2 x 26.86, 2 x 26.33,

26.14, 3 x 26.01, 2 x 25.93, 22.00, 21.93 (12 CH_2). HR-ESI-MS: 451.20 $[M+H]^+$, 901.43 $[2M+H]^+$, 339.20 [M+H-uracil]$^+$ (berechnet 450.57). Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{28}N_2O_6$ (450.57): C, 60.89; H, 8.12; N, 5.83. Gefunden: C, 61.22; H, 7.71; N, 5.77.

NL_1.cycl7.0.Amidit

2-Cyanoethyl(((3a'R,4'R,6'R,6a'R)-4'-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)yl)tetrahydrospiro[cyclopentadecane-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-6'yl)methyl)diisopropylphosphoramidite (**NL_1.cycl7.0.Amidit**). Trockenes **NL_1.cycl7.0.0** (0.2 g; 0.44 mmol) wird mehrmals mit trockenem CH_2Cl_2 abgedampft und in 16.96 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre herabgekühlt. Anschließend werden Diisopropylethylamin (DIPEA; 0.144 mL; 0.844 mmol) und 2-Cyanoethyldiisopropylchlorophosphin (0.178 mL; 0.80 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch rührt 15 min bei Raumtemperatur. Anschließend wird es mit 14 mL einer 5 %igen, eisgekühlten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 7 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 min über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Gemisch abfiltriert und am Rotationsverdampfer (Wasserbad unter 30 °C(!)) eingeengt. Mittels Säulenchromatographie (unter 30 min(!)) an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 10 cm; CH_2Cl_2/Aceton 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.121 g, 0.185 mmol, 42 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/Aceton 85:15; v/v) 0.72. log*P* (ALOGPS 3.01): 4.43 ± 0.74. ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): 149.52, 149.24.

NL_1.3.0.0 und **NL_1.3.3.0** sind aus E. Werz et al. 2013.[95]

NL_1.4.0.0

1-(6-Hydroxymethyl-2,2-dipropyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_1.4.0.0**). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.5 g; 2.029 mmol) wird in 7.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Heptan-4-on (0.58 mL; 4.06 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.5 mL; 3.05 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 90 mL CH_2Cl_2 und 10 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das erhaltene leicht gelbliche Öl wird bei 4 °C aus CH_2Cl_2 kristallisiert und über Nacht nochmals im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum farblose Kristalle (0.476 g, 1.4 mmol, 69 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.73. UV (MeOH): λ_{max} 260 nm (ε = 10.200 $mol^{-1}\,cm^{-1}$). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.10 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.33 (*s*, H-N(3)); 7.77 (*d*, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.838 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.620 (*d*, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0, H-C(5)); 5.02 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.90 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.74 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(4'= 3.0, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, H-C(3')); 4.06 (Ψ*q*, ^3J(H-C(4'),H-C(5')) = ^3J(H-C(4'),H-C(3'))= 4.5, H-C(4')); 3.560 (*m*, H_2-C(5')); 1.68-1.65 (*m*, H_2-C(α')); 1.53-1.50 (*m*, H_2-C(α)); 1.45-1.37 (*m*, H_2-C(β')); 1.31-1.23 (*m*, H_2-C(β)); 0.91 (*t*, ^3J(H_3-C(γ'),H_2-C(β'))= 7.5, H_3-C(γ')); 0.87 (*t*, ^3J(H_3-C(γ), H_2-C(β))= 7.5, H_3-C(γ)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 163.10 (C(4)); 150.27 (C(2)); 141.98 (C(6)); 116.50 (C(ketal)); 101.66 (C(5)); 91.28 (C(1')); 86.68 (C(4')); 83.83 (C(3')); 80.73 (C(2')); 61.35 (C(5')); 16.94 (C(α'), C(α)); 16.28 (C(β'), C(β)); 14.09 (C(γ')); 14.06 (C(γ)). HR-ESI-MS: 341.15 $[M+H]^+$, 681.27 $[2M+H]^+$, (berechnet 340.37). Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{24}N_2O_6$ (340.37): C, 56.46; H, 7.11; N, 8.23. Gefunden: C, 56.46; H, 7.11; N, 8.59.

NL_1.4.3.0

3-(3,7-Dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1-(6-hydroxymethyl-2,2-dipropyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3] dioxol-4-yl)-1H-pyrimidine-2,4-dione **(NL_1.4.3.0)**. Trockenes **NL_1.4.0.0** (0.25 g; 0.7 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.25 g; 1.82 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.22 mL, 0.77 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird

über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.196 g, 0.36 mmol, 51 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.62. UV (MeOH): λ_{max} 261.00 (ε = 8.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.75 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.791 (d, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0, H-C(6)); 5.852 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5; H-C(1')); 5.729 (*d*, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0; H-C(5)); 5.078 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0; HO-C(5')); 5.111 – 5.009 (*m*, 3H. H-C(2'''), H-C(6'''), H-C(10''')); 4.871 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5; ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5; H-C(2')); 4.747 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5; ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5; H-C(3')); 4.370 – 4.351 (*m*, 2H, H_2-C(1'')); 4.098 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.0; ^3J(H-C(4'),H_2C(5')) = 4.0; H-C(4')); 3.603 – 3.527 (*m*, H_2-C(5')); 2.041 – 1.872 (*m*, 8H, H_2-C(4'''), H_2-C(5'''), H_2-C(8'''), H_2-C(9''')); 1.718 (*s*, H_3-C(13''')); 1.673 – 1.641 (*m*, H_2-C(1a'')); 1.618 (*s*, H_3-C(12''')); 1.537 (*s*, H_3-C(14''')); 1.518 (*s*, H_3-C(15''')); ≈ 1.489 (*m*, partially superimposed by H_3-C(15'''), H_2-C(1b'')); 1.444 – 1.368 (*m*, H_2-C(2a'')); 1.301 – 1.227 (*m*, H_2-C(2b'')); 0.907, 0.855 (2 *t*, 6H, ^3J(H_3-C(3a,b'') = 7.0; H_3-C(3a,b'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 161.784 (C(4)); 150.355 (C(2)); 138.992 (C(6)); 134.629 (C(7''')); 130.684 (C(11''')); 124.140 (C(6''')); 123.623 (C(10''')); 118.800 (C(2''')); 116.626 (C(acetal)); 101.023 (C(5)); 92.364 (C(1')); 86.948 (C(4')); 84.147 (C(3')); 80.883 (C(2')); 61.422 (C(5')); 38.853 (C(1''')); 38.724 (C(8''')); 38.419 (C(4''')); 26.213 (C(5''')); 25.722 (C(9''')); 25.485 (C(9''')); 17.555 (C815''')); 17.058 (C(1a,b'')); 16.377 (C(2a,b'')); 16.205 (C(14''')); 15.809 (C(13''')); 14.189, 14.164 (C(3a,b'')). HR-ESI-MS: 545.41 $[M+H]^+$ (berechnet 544.72).

NL_1.5.0.0 (Resynthese)[95]

1-(6-Hydroxymethyl-2,2-dipentyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_1.5.0.0**). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.5 g; 2 mmol) wird in 7 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Undecan-6-on (0.53 mL; 2.58 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.7 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 75 mL CH_2Cl_2 und 8 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 15 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Glas (0.69 g, 1.75 mmol, 87 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.7. HR-ESI-MS: 395.61 $[M+H]^+$, 791.53 $[2M+H]^+$, (berechnet 396.48).

^{1}H-, ^{13}C-NMR- sowie UV/VIS-Spektren der hier dargestellten Verbindung waren identisch mit den in der Literatur beschriebenen Daten.

NL_1.5.3.0

3-(3,7-Dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1-(6-hydroxy methyl-2,2-dipentyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrimidine-2,4-dione **(NL_1.5.3.0)**. Trockenes **NL_1.5.0.0** (0.25 g; 0.63 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.23 g; 1.64 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.19 mL, 0.69 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.333 g, 0.55 mmol, 87 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.82. UV (MeOH): λ_{max} 261.00 (ε = 8.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.75 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.791 (*d*, ^3J(H-C(6),H-C(5)) = 8.0; H-C(6)); 7.553 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5; H-C(1')); 5.728 (*d*, ^3J(H-C(5),H-C(6)) = 8.0; H-C(5)); 5.082 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0; HO-C(5')); 5.109 – 5.031 (*m*, 3H, H-C(2'''), H-C(6'''), H-C(10''')); 4.863 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5; H-C(2')); 4.738 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0; H-C(3')); 4.359 (*d*, ^3J(H_2-C(1'''),H-C(2''')) = 6.0; H_2-C(1''')); 4.094 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.0; ^3J(H-C(4'),H_2C(5')) = 4.0; H-C(4')); 3.599 – 3.525 (*m*, partially superimposed by HOD, H_2-C(5')); 2.026 – 1.870 (*m*, 8H, H_2-C(4'''), H_2-C(5'''), H_2-C(8'''), H_2-C(9''')); 1.718 (*s*, H_3-C(13''')); 1.680 – 1.648 (*m*,

H_2-C(1a'')); 1.617 (*s*, H_3-C(12''')); ≈ 1.550 (*m*, partially superimposed by H_3-C(14'''), H_2-C(1b'')); 1.536 (s, H_3-C(14''')); 1.515 (*s*, H_3-C(15''')); 1.413 – 1.355 (*m*, H_2-C(2a'')); 1.285 – 1.229 (*m*, 10 H, H_2-C(2b''), H_2-C(3a,b''), H_2-C(4a,b'')); 0.867, 0.841 (2 *t*, 6H, ^3J(H_3-C(3a,b'') = 7.0; H_3-C(3a,b'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 161.773 (C(4)); 150.333 (C(2)); 138.979 (C(6)); 134.602 (C(7''')); 130.66 (C(11''')); 124.123 (C(6''')); 123.603 (C(10''')); 118.777 (C(2''')); 116.748 (C(acetal)); 100.993 (C(5)); 92.283 (C(1')); 86.927 (C(4')); 84.116 (C(3')); 80.860 (C(2')); 61.402 (C(5')); 38.865 (C(1''')); 38.547 (C(4''')); 38.056 (C(8''')); 36.115, 36.073 (C(1a,b'')); 31.089, 31.009 (C(2a,b'')); 25.852 (25.345 (C(3a,b'')); 25.132 (C(12''')); 22.956, 22.255 (C(4a,b'')); 17.200 (C(15''')); 15.844 (C(14''')); 15.453 (C(14''')); 13.530 (C(5a,b'')). HR-ESI-MS: 601.45 $[M+H]^+$, 1201.64 $[2M+H]^+$ (berechnet 600.83).

NL_1.6.0.0

4-Methyl-benzoic acid 3-[4-hydroxymethyl-2-methyl-6-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]di oxol-2-yl]-propyl ester (**NL_1.6.0.0**, Diastereoisomereoisomerengemisch). Trockenes Uridin (**NS_1.0.0.0**; 0.3 g; 1.23 mmol) wird in 4.8 mL trockenem Dimetylformamid gelöst. Anschließend werden 4-Oxopentyl 4-methylbenzoat (0.500 g; 2.27 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.6 mL; 3.65 mmol) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (1.02 mL) hinzugegeben. Nach 25 h rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen 53 mL CH_2Cl_2 und einer 15 mL einer gesättigten, wässrigen Natrium-hydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 7.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotations-verdampfer eingeengt und der ölige Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Roh-produkt wird über Nacht bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.262 g, 0.59 mmol, 48 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.31. UV (MeOH): λ_{max} 263.8 nm (ε = 10.600 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.5 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.333 (*s*, N(H)); 7.871 – 7.822, 7.337 – 7.287 (2 *m*, H(arom.), (1*R*) + (1*S*)); 7.778 – 7.48 (2*d*, ^3J(6,5) = 8.0, H-C(6), (1*R*) + (1*S*)); 5.842 (*s*, br. H-C(1'), (1*R*) + (1*S*)); 5.626, 5.610 (2*d*, ^3J(5,6) = 8.0, H-C(5), (1*R*) + (1*S*)); 5.042, 5.031 (2 *t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.5, HO-C(5'), (1*R*) + (1(*S*)); 4.950 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2'), (1*R*)); 4.916 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2'), (1*S*)); 4.798 – 4.768 (*m*, H-C(3'), (1*R*) + (1*S*)); 4.296 (*t*, ^3J(CH_2(4''),CH_2(3'')) = 5.0, CH_2(4''), (1*R*)); 4.241 (*t*, ^3J(CH_2(4''),CH_2(3'')) = 5.0, CH_2(4''), (1*S*)); 4.102 – 4.070 (*m*, H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 3.608 – 3.525 (m, CH_2(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.376 (*s*, Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)); 1.871 (*s*, br. H-C(2''), (1*R*) + (1*S*)); 1.716 (*s*, br. H-C(3''), (1*R*) + (1*S*)); 1.478 (*s*, Me(acetal), (1*S*)); 1.292 (*s*, Me(acetal), (1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_1.6.0.0** Diastereoisomer: 165.666, 165.632 (C=O(ester), (1R) + (1S)); 163.093 (C(4)); 150.254 (C(2)); 143.472, 143.456 (C(5''), (1*R*) + (1*S*)); 141.952, 141.876 (C(6), (1*S*) + (1*R*)); 129.226, 129.085, 129.044, 129.028 (2 x C(6''), 2x C(7''), (1*R*) + 1(*S*)); 127.078, 127.045 (C(8''), (1*R*) + (1*S*)); 114.592 (C(acetal), (1*S*)); 114.207 (C(acetal), (1*R*)); 101.60, 101.619 (C(5), (1*S*) + (1*R*)); 91.343, 91.186 (C(1'), (1*S*) + (1*R*)); 86.731, 86.515 (C(4'), (1*S*) + (1*R*)); 84.067, 83.641 (C(2'), (1*S*) + (1*R*)); 80.897, 80.433 (C(3'), (1*S*) + (1*R*)); 64.338, 64.262 (C(4''), (1*R*) + (1*S*)); 61.257 (C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 35.177 (C(2''), (1*R*)); 34.597 (C(2''), (1*S*)); 25.017 (C(1'') = Me(acetal), (1*R*)); 23.532 (C(3''), (1*R*)); 23.380 (C(1'') = Me(acetal), (1*S*)); 22.755 (C(3''), (1*S*)); 21.069, 21.035 (Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)). HR-ESI-MS: 447.09 $[M+H]^+$ (berechnet 446.45). Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{26}N_2O_8$ (446. 45): C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27. Gefunden: 59.03; H, 5.77; N, 5.96.

Synthesen am 5-Methyluridin NS_2.0.0.0

NL_2.1.0.0

Ethyl3-[4-hydroxymethyl-2-methyl-6-(5-methyl-2,4-di oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]-propionate (**NL_2.1.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 2.0 g; 7.76 mmol) wird in 28 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Ethyllävulinat (2.08 mL; 14.84 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (1.92 mL; 14.84 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (6.48 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 330 mL CH_2Cl_2 und 95 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 50 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Schaum (2.01 g, 5.24 mmol, 90.2 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 12:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) 0.43. UV (MeOH): λ_{max} 265 nm (ε = 9.600 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.19 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.0.0** Diastereoisomer: 11.326 (*s*, 1H, H-N(3)); 7.608 (*s*, 1H, H-C(6)); 5.828 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.0, H-C(1')); 5.04 (*t*, 1H, ^3J(OH-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, OH-C(5')); 4.929 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.780 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2'))= 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.087 – 4.029 (*m*, 3H, (CH_2(ester) + H-C(4')); 3.61 – 3.53 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.414 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O)),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.03 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.77 (*s*, 3H, H_3-CH_3)); 1.27 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.189 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 8.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.0.0** Diastereoisomer: 172.455 (C=O(ester)); 163.678 (C(4)); 150.251 (C(2)); 137.407 (C(6)); 113.866 (C-(acetal)); 109.411 (C(5)); 90.282 (C(1')); 85.899 (C(4')); 83.405 (C(3')); 80.300 (C(2')); 61.211 (C(5')); 59.813 (CH_2(ester)); 33.360 (CH_2C=O)); 28.123 (CH_2(acetal)); 23.54 (CH_3(acetal)); 13.973 (CH_3)); 11.964 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.890 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 2.293 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),(H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.860 (*t*, 2H, ^3J(H-CH_2(acetal),(H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.442 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 114.176 (C(acetal)); 90.683 (C(1')); 86.274 (C(4')); 83.831 (C(3')); 80.868 (C(2')); 35.691 (CH_2(C=O)); 28.94 (C(acetal)); 24.85 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 385.03 $[M+H]^+$, 769.14 $[2M+H]^+$ (berechnet 384.38). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{24}N_2O_8$ (384.38): C, 53.12; H, 6.29; N, 7.29. Gefunden: C, 52.58; H, 6.34; N, 7.46.

NL_2.1.1.0

Ethyl3-{4-Hydroxymethyl-2-methyl-6-[5-methyl-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_2.1.1.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_2.1.0.0** (0.59 g; 1.53 mmol) wird in 8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.564 g; 4.04 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.2 mL, 1.64 mmol) hinzugetropft. Nach 23 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 15 cm; CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.53 g, 1.178 mmol, 77 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) 0.84. UV (MeOH): λ_{max} 266 nm (ε = 8.900 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.68 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.1.0** Diastereoisomer: 7.672 (*s*, H-C(6)); 5.89 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.124 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'') = 6.0, H-C(2'')); 5.058 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 4.935 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.0, H-C(2')); 4.89 – 4.769 (*m*, 1H, H-C(3')); 4.383 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 4.093 – 4.017 (m, 3H, H-C(4') + H-(CH_2(ester)); 3.622 – 3.536 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.423 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.035 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.815 (*s*, 3H, H_3-C(5'')); 1.73 (*s*, 3H, H-(CH_3)); 1.65 (*s*, 3H, H_3-C(4''')); 1.273 (*s*, 3H, H-CH_3(acetal)); 1.195 (*t*, 3H,

^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.1.0** Diastereoisomer: 172.397 (C=O(ester)); 162.295 (C(4)); 150.072 (C(2)); 135.972 (C(6)); 135.510 (C(3'')); 118.927 (C(2'')); 113.778 (C-(acetal)); 108.537 (C(5)); 91.245 (C(1')); 86.083 (C(4')); 83.571(C(3')); 80.269 (C(2')); 61.136 (C(5')); 59.769 (C(5'')); 38.558 (C(1'')); 33.259 (*C*H_2C=O)); 28.086 (CH_2(acetal)); 17.729 (CH_3(acetal)); 13.902 (CH_3(ester)); 12.589 (CH_3). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.1.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 7.683 (*s*, H-C(6)); 4.907 – 4.890 (*m*, 1H, H-C(2')); 2.297 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.865 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.451 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.161 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.1.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): 114.097 (C-(acetal)); 91.585 (C(1')); 86.439 (C(4')); 83.973 (C(3')); 80.835 (C(2')); 28.895 (CH_2(acetal)); 25.197 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 453.12 $[M+H]^+$ (berechnet 452.50). Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{32}N_2O_8$ (452.50): C, 58.39; H, 7.13; N, 6.19. Gefunden: C, 58.02; H, 6.83; N, 5.95.

NL_2.1.2.0

Ethyl 3-{4-[3-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-6-hydroxy methyl-2-methyl-tetrahydro-furo [3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_2.1.2.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_2.1.0.0** (0.25 g; 0.482 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.27 g; 1.953 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.16 mL, 0.736 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.136 g, 0.261 mmol, 54 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) 0.30. UV (MeOH): λ_{max} 266 nm (ε = 9.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.75 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.2.0** Diastereoisomer: 7.677 (s, 1H, H-C(6)); 5.883 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.112, (*t*, 1H, ^{3}J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.5, HO-C(5')); 5.035 – 5.012 (*m*, 2H, H-C(2'') + H-C(6'')); 4.931 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.806 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.393 (*d*, 1H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'') = 6.5, H_2-C(1'')); 4.093 – 4.016 (*m*, 3H, H-(CH_2(ester) + H-C(4')); 3.631 – 3.543 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.424 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.051 – 1.926 (*m*, 6H, H-(CH_2(acetal) + H_2-C(4'')) + H_2-C(5'')); 1.818 (*s*, 3H, H_3-C(9'')); 1.736 (*s*, 3H, H-(CH_3(base)); 1.607 (*s*, 3H, H_3-C(8'')); 1.533 (*s*, 3H, H_3-C(10'')); 1.272 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.194 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.2.0** Diastereoisomer: 172.398 (C=O(ester)); 162.294 (C(4)); 150.081 (C(2)); 138.807 (C(3'')); 135.904 (C(6)); 130.761 (C(7'')); 123.705 (C(6'')); 118.715 (C(2'')); 113.789 (C(acetal)); 108.560 (C(5)); 91.299 (C(1')); 86.091 (C(4')); 83.593 (C(2')); 80.321 (C(3')); 61.153 (C(5')); 59.773 (*C*H_2(ester)); 38.858 (C(4'')); 38.533 (C(1'')); 33.340 (*C*H_2C=O); 28.089 (CH_2(acetal)); 25.792 (C(5'')); 25.272 (C(8'')); 23.481 (CH_3(acetal)); 17.357 (C(10'')); 16.021 (C(9'')); 13.021 (CH_3(ester)); 12.604 (CH_3)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 2.295 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.451 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.161 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.326 (C=O(ester)); 138.829 (C(3'')); 135.983 (C(6)); 123.886 (C(6'')); 118.801 (C(2'')); 147.107 (C(acetal)); 108.589 (C(5)); 91.645 (C(4')); 86.460 (C(1')); 84.011 (C(3')); 80.884 (C(2')); 59.737 (CH_2(ester)); 33.275 (*C*H_2C=O); 28.905 (*C*H_2(acetal)); 24.803 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 521.35 $[M+H]^+$; 1041.40 $[2M+H]^+$ (berechnet 520.28). Elementaranalyse berechnet für $C_{27}H_{40}N_2O_8$ (520.28): C, 62.29; H, 7.74; N, 5.38. Gefunden: C, 62.15; H, 7.45; N, 5.32.

NL_2.1.3.0

Ethyl3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[5-methyl-2,4-di oxo-3-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-3,4-di hydro-2H-pyrimidin-1-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3] dioxol-2-yl}-propionate (**NL_2.1.3.0**, Diastereoiso-

merengemisch). Trockenes **NL_2.1.0.0** (0.3 g; 0.78 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.281 g; 2.08 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.25 mL, 0.86 mmol) hinzugetropft. Nach 20 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.33 g, 0.57 mmol, 72 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.51. UV (MeOH): λ_{max} 266 nm (ε = 8.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.18 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.3.0** Diastereoisomer: 7.674 (*s*, 1H, (H-C(6)); 5.878 (*d*, ^3J(H-C(1‘),H-C(2‘)) = 1.5, H-C(1‘)); 5.110 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5‘),H_2-C(5’)) = 6.0, (HO-C(5‘)); 5.08 – 5.00 (*m*, 3H, H-C(2’’) + H-C(6’’) + H-C(10’’)); 4.919 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2’),H-C(1’)) = 2.0, ^3J(H-C(2’),H-C(3’)) = 6.5, H-C(2‘)); 4.799 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3’),H-C(2’)) = 6.0, ^3J(H-C(3’),H-C(4’)) = 3.5, H-C(3‘)); 4.392 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1’’),H-C(2’’)) = 6.0, H-C(1’’)); 4.092 – 4.050 (*m*, 3H, H_2-C(5‘‘) + H-C(4‘)); 3.630 – 3.530 (*m*, 2H, H_2-C(5‘)); 2.423 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O); 2.05 – 1.86 (*m*, 10H, H_2-C(4’’) + H_2-C(5’’) + H_2-C(8’’) + H_2-C(9’’) + H-(CH_2(acetal)); 1.811 (*s*, 3H, H-(CH_3)); 1.738 (*s*, 3H, H_3-C(13’’)); 1.63 (*s*, 3H, H_3-C(14’’’)); 1.546 (*s*, 3H, H_3-C(15’’), H_3-C(12’’)); 1.270 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.193 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.1.3.0** Diastereoisomer: 172.408 (C=O(ester)); 162.290 (C(4)); 150.084 (C(2)); 138.774 (C(6)); 135.885 (C(3‘‘)); 134.462 (C(7’’)); 130.497 (C(11‘‘)); 124.004 (C(6‘‘)); 123.492 (C(10‘‘)); 118.754 (C(2‘‘)); 113.799 (C(acetal)); 108.563 (C(5)); 91.273 (C(1‘)); 86.073 (C(4‘)); 83.588 (C(3‘)); 80.331 (C(2‘)); 61.156 (C(5‘)); 59.784 (CH_2(ester)); 39.998 C(1‘‘)); 38.820 (C(8‘‘)); 38.55 (C(4‘‘)); 33.345 (*C*H_2(C=O)); 28.099 (CH_2(acetal)); 26.084 (C(5‘‘)); 25.622 (C(9‘‘)); 25.333 (C(12‘‘)); 23.499 (CH_3(acetal)); 17.396 (C(15‘‘)); 16.045 (C(14‘‘)); 15.663 (C(13‘‘)); 13.944 (CH_3(ester)); 12.62 (CH_3). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.3.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.3.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 2.295 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2-C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.450 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.161(*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.1.3.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.1.3.0** Diastereoisomer unterscheiden): 114.116 (C(acetal)); 91.620 (C(1‘)); 86.442 (C(4‘)); 83.999 (C(3‘)); 80.826 (C(2‘)); 61.16 (C(5‘)); 33.255 (*C*H_2C=O); 28.912 (CH_2 (acetal)); 24.823 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 589.32 $[M+H]^+$ (berechnet 588.73). Elementaranalyse berechnet für $C_{32}H_{48}N_2O_8$ * 0.1 CH_2Cl_2 (588.73): C, 64.56; H, 8.13; N, 4.69. Gefunden: C, 64.70; H, 8.04; N, 4.77.

NL_2.0.1.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-3-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_2.0.1.0**). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.2 g; 0.775 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.289 g; 2.09 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.1 mL, 0.9 mmol) hinzugetropft. Nach 22 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum, welcher in CH_2Cl_2 kristallisiert (0.1414 g, 0.433 mmol, 56 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.47. UV (pH 3.0): λ_{max} 267.5 (ε = 10.120 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7): λ_{max} 267.3 (ε = 9.070 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9): λ_{max} 268.0 (ε = 9.860 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -1.04 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.790 (*d*, 1H, ^4J(H-C(6),H-C(1’)) = 1.0, H-C(6)); 5.821 (*dd*, 1H, ^4J(H-C(1’),H-C(6)) = 0.5, ^3J(H-C(1’),H-C(2’)) = 5.5, H-C(1’)); 5.310 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(2’),H-C(2’)) = 5.5, HO-C(2’)); 5.122 (*dt*, 1H, ^3J(H-C(2’’),H-C(1’’)) = 6.5, ^4J(H-C(2’’),H-C(4’’)) = 1.5, H-C(2’’)); 5.098 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5’),H_2-C(5’)) = 5.0, HO-C(5’)); 5.036 (*d*, 1H. ^3J(H_2-C(1’’),H-C(2’’)) = 5.0, H_2-C(1’’)); 4.040 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2’),H-C(1’)) = 5.5, ^3J(H-C(2’),H-C(3’)) = 11.0, H-C(2’)); 3.978 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3’),H-C(2’)) = 9.5, ^3J(H-C(3’),H-C(4’)) = 5.0, H-C(3’)); 3.837 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(4’),H-C(3’)) = 3.5, ^3J(H-C(4’),H_2-C(5’)) = 3.0, H-C(4’)); 3.651 (*ddd*, 1H, ^2J(H_a-C(5’),H_b-C(5’)) = -12.0, ^3J(H_a-C(5’),HO-C(5’)) = 5.0, ^3J(H_a-C(5’),H-C(4’)) = 3.0, H_a-C(5’)); 3.557 (*ddd*, 1H, ^2J(H_b-C(5’),H_a-C(5’)) = -12.0, ^3J(H_b-C(5’),HO-C(5’)) = 5.0, ^3J(H_b-C(5’),H-C(4’)) = 3.5, H_a-C(5’)); 1.816 (*s*,

3H, H-(CH_3(base)); 1.733 (*s*, 3H, H_3-C(5'')); 1.651 (*s*, 3H, H_3-C(4'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 162.413 (C(4)); 150.576 (C(2)); 135.568 (C(3'')); 134.947 (C(6)); 119.065 (C(2'')); 108.477 (C(5)); 88.486 (C(1')); 84.702 (C(4')); 73.334 (C(3')); 69.650 (C(2')); 60.760 (C(5')); 38.681 (C(1'')); 25.305 (C(4'')); 17.816 (C(5'')); 12.782 (CH_3(base)). HR-ESI-MS: 327.17 $[M+H]^+$, 652.45 $[2M+H]^+$ (berechnet 326.35). Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{22}N_2O_6$ * 0.1 H_2O (328.15): C, 54.9; H, 6.82; N, 8.54. Gefunden: C, 54.3; H, 6.71; N, 8.24.

NL_2.0.2.0

3-[(2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-1-[(2R,3R,4S, 5R)-tetrahydro-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)furan-2-yl]-5methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**NL_2.0.2.0**). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.2 g; 0.775 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.294 g; 2.17 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.19 mL, 0.897 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.1862 g, 0.47 mmol, 61 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.31. UV (MeOH): λ_{max} 267 nm (ε = 8.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.96 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.802 (*s*, H-C(6)); 5.822 (*d*, ^3J(1',2')= 5.0, H-C(1')); 5.296 (*d*, ^3J(HO-C(3'),3')= 6.0, HO-C(3')); 5.112 (*t*, ^3J(2'',1'')= 6.5, H-C(2'')); 5.084 (*t*, ^3J(6'',5'')= 5.0, H-C(6'')); 5.044–5.041 (*m*, HO-C(2'), HO-C(5')); 4.403 (*t*, ^3J(1'',2'')= 6.0, CH_2(1'')); 4.074– 4.023 (*m*, H-C(2')); 3.980 (*q*, ^3J(3',2')= 4.5, ^3J(3',4')= 7.5, H-C(3')); 3.838 (*q*, ^3J(4',3')= 7.5, ^3J(4',5'a)= 3.5, H-C(4')); 3.657 (*ddd*, ^2J(5'$_a$,5'$_b$)= -12.0, ^3J(5'$_a$,HO-C(5'))= 5.0, ^3J(5'$_a$,4')= 3.5, H-C(5'$_a$)); 3.559 (*ddd*, ^2J(5'$_b$,5'$_a$)= -12.0, ^3J(5'$_b$,HO-C(5'))= 4.5, ^3J(5'$_b$,4')= 3.5, H-C(5'$_b$)); 2.024– 1.996 (*m*, CH_2(4'')); 1.955 –1.926 (*m*, CH_2(5'')); 1.820 (*s*, Me(9'')); 1.739 (*s*, Me(base)); 1.611 (*s*, Me(8'')); 1.535 (*s*, Me(10'')) . ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 162.339 (C(4)); 150.527 (C(2)); 138.793 (C(3'')); 134.900 (C(6)); 130.828 (C(7'')); 123.748 (C(6'')); 118.818 (C(2'')); 108.387 (C(5'')); 88.488 (C(1')); 84.639 (C(4')); 73.334 (C(3')); 69.580 (C(2')); 60.688 (C(5')); 38.907 (C(1'')); 38.327 (C(4'')); 26.043 (C(5'')); 25.344 (C(8'')); 17.435 (C(10'')); 16.071 (C(9'')); 12.748 (Me(base)). HR-ESI-MS: 395.17 $[M+H]^+$, 454.45 $[M+(HO-CH=CH-OH+H)]^+$, 789.21 $[2M+H]^+$ (berechnet 394.46).

NL_2.0.3.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-3-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_2.0.3.0**). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.2 g; 0.77 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.279 g; 2.06 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.25 mL, 0.9 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.33 g, 0.72 mmol, 81.2 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.38. UV (MeOH): λ_{max} 268 nm (ε = 8.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.37 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.804 (*s*, 1H, (H-C(6)); 5.820 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.5, H-C(1')); 5.116 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 5.055 – 5.003 (*m*, 3H, H_2-C(1'') + H-C(2'')); 4.44 – 4.36 (*m*, 2H, H-C(2') + H-C(3')); 4.036 (*t*, 1H, ^3J(H-C(6''),H-C(5'')) = 5.0, H_2-(6'')); 3.982 (*t*, 1H, ^3J(H-C(10''),(H-C(9'')) = 5.0, H_2-C(10'')); 3.841 (*s*, br., 1H, H-C(4')); 3.669 – 3.549 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.032 – 1.886 (*m*, 8H, H_2-C(4'') + H_2-C(5'') + H_2-C(8'') + H_2-C(9'')); 1.814 (*s*, 3H, H_3-(CH_3); 1.742 (*s*, 3H, H_3-C(15'')); 1.628 (*s*, 3H, H_3-C(14'')); 1.55 – 1.53 (*m*, 6H, H_3-C(12'')), H_3-C(13'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 162.345 (C(4)); 150.532 (C(2)); 138.794 (C(3'')); 134.900 (C(6)); 134.517 (C(7'')); 130.558 (C(11'')); 123.959 (C(6'')); 123.537 (C(10'')); 118.840 (C(2'')); 108.387 (C(5)); 88.469 (C(1')); 84.632 (C(4')); 73.380 (C(3')); 69.668 (C(2')); 60.67 (C(5')); 38.90 (C(1'')); 38.610 (C(8'')); 38.483 (C(4'')); 26.118 (C(5'')); 25.709 (C(9'')); 25.408 (C(12'')); 17.467 (C(15'')); 16.090 (C(14'')); 15.631 (C(13'')); 12.783 (CH_3)). HR-ESI-MS: 463.04 $[M+H]^+$ (berechnet 462.58). Elementaranalyse berechnet für $C_{25}H_{38}N_2O_6$ (462.58): C, 64.91; H, 8.28; N, 6.06. Gefunden: C, 64.64; H, 8.18; N, 5.63.

NL_2.2.0.0

3-[4-Hydroxymethyl-2-methyl-6-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]propionate (**NL_2.2.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Verbindung **NL_2.1.0.0** (028 g; 0.984 mmol) wird für 11 min in einer Lösung aus Ethanol und 1N aq. NaOH (1:1, v/v, 23 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung an einer Glaselektrode durch Zugabe von einem Amberlite Ionenaustauscher (H^+-Form) neutralisiert, filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand in einem Gemisch von 150 ml H_2O/Methanol (2:1, v/v) gelöst und über eine Säule (2 x 10 cm) mit dem Ionenaustauscher (Amberlit, H^+-Form) gegeben. Der Ionenaustauscher wird vorher mit 250 ml 1N Salzsäure gespült und mit ca. 500 ml H_2O neutral gewaschen (Säule: 2 x 10 cm). Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Hauptprodukt (Diastereoisomerengemisch) bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.17 g, 0.48 mmol, 93 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 8:2; v/v) 0.54. UV (MeOH): λ_{max} 265 nm (ε =8.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.32 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.2.0.0** Diastereoisomer: 7.648 (*s*, H-C(6)); 5.837 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 4.867 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.773 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.037 (*dt*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 4.5, H-C(4')); 3.61 – 3.54 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.078 – 2.047 (*m*, 2H, H-(CH_2C=O)); 1.941 – 1.909 (*m*, 2H, H-(CH_2(acetal)); 1.760 (*s*, 3H, H-(CH_3)); 1.225 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_2.2.0.0** Diastereoisomer: 176.676 (COOH); 164.223 (C(4)); 150.702 (C(2)); 137.415 (C(6)); 114.967 (C(5)); 109.378 (C-(acetal)); 90.543 (C(1')); 86.037 (C(4')); 83.241 (C(3')); 80.206 (C(2')); 61.281 (C(5')); 36.316 (*C*H_2C=O)); 32.299 (CH_2(acetal)); 23.479 (CH_3(acetal)); 12.045 (CH_3). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.2.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.2.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 1.402 (*s*, 3H, CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_2.2.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_2.2.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 176.474 (COOH); 115.299 (C(5)); 109.435 (C(acetal)); 90.656 (C(1')); 86.204 (C(4')); 83.566 (C(3')); 80.761 (C(2')); 35.388 (*C*H_2C=O); 32.911 (CH_2(acetal)); 24.936 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 379.06 $[M+Na]^+$, 735.18 $[2M+Na]^+$ (berechnet 356.33). Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{20}N_2O_8$ (356.33): C, 47.50; H, 5.31; N, 7.39. Gefunden: C, 47.11; H, 5.53; N, 7.02.

NL_2.cycl.7.0.0

1-((3a'R,4'R,6'R,6a'R)-4'-(Hydroxymethyl)tetrahydro spiro[cyclopentadecane-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-6'-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**NL_2.cycl7.0.0**). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.5 g; 1.94 mmol) wird in 7 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Cyclopentadecanon (0.89 g; 3.96 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.48 mL; 2.91 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.62 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 90 mL CH_2Cl_2 und 25 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das zurückgebliebene Öl wird mit 80 mL Et_2O übergossen, geschüttelt und abdekantiert. Der Rückstand wird in einer wenigen Menge EtOAc langsam erhitzt. Das Hauptprodukt wird durch Zugabe von 80 mL kaltem Petrolether erhalten. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein weißes Pulver (0.66 g, 1.43 mmol, 73.5 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.17. UV (MeOH): λ_{max} 265 nm (ε = 9.700 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.99 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.31 (*s*, H-N(3)); 7.62 (*s*, H-C(6)); 5.83 (*d*, ^3J(H-C(1'), H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.03 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, (HO-C(5')); 4.84 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.735 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.02 – 4.01 (*m*, 1H, H-C(4')); 3.61 – 3.53 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 1.76 (*s*, 3H, H-(CH_3)); 1.71 (*t*, 2H, ^3J(H_{endo}-C(α'),H_{endo}-C(ß')) = 7.5, ($2H_{endo}$-C(α')); 1.54 (*t*, 2H, ^3J(H_{exo}-C(α),(H_{exo}-(C(ß)) = 7.5, ($2H_{exo}$-C(α)); 1.36 – 1.28 (*m*, 12 CH_2). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 163.67 (C(4)); 150.29 (C(2)); 137.46 (C(6)); 116.82 (C-(Ketal)); 109.44 (C(5)); 90.42 (C(1')); 86.15 (C(4')); 83.16 (C(3')); 80.25 (C(2')); 61.52 (C(5')); 36.54 (C(α')); 34.21 (C(α)); 2 x 26.90, 2 x 26.35, 26.17, 3 x 26.04, 2 x 25.96, 22.02, 21.96 (12 CH_2); 11.95 (C(7)). HR-ESI-MS: 465.24 $[M+H]^+$, 929.42 $[2M+H]^+$ (berechnet 464.59). Elementaranalyse berechnet für $C_{25}H_{40}N_2O_6$ * 0.1 CH_2Cl_2 (464.59): C, 63.72; H, 8.56; N, 5.92. Gefunden: C, 63.91; H, 8.50; N, 5.74.

NL_2.cycl7.0.Amidit

2-Cyanoethyl(((3a'R,4'R,6'R,6a'R)-4'-(5-methyl-2,4-di oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrospiro [cyclopentadecane-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-6'-yl) methyl)diisopropyl Phosphoramidite (**NL_2.cycl7.0.Amidit**). Trockenes **NL_2.cycl7.0.0** (0.2 g; 0.43 mmol) wird mehrmals mit trockenem CH_2Cl_2 abgedampft und in 16 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre herabgekühlt. Anschließend werden Diisopropylethylamin (DIPEA; 0.139 mL; 0.818 mmol) und 2-Cyanoethyldiisopropyl-chlorophosphin (0.173 mL; 0.774 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch rührt 15 min bei Raumtemperatur. Anschließend wird es mit 13.3 mL einer 5%igen, eisgekühlten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 7 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 min über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Gemisch abfiltriert und am Rotationsverdampfer (Wasserbad unter 30 °C(!)) eingeengt. Mittels Säulenchromatographie (unter 30 min(!)) an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 10 cm; CH_2Cl_2/Aceton 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.10 g, 0.156 mmol, 36 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/Aceton 85:15; v/v) 0.7. log*P* (ALOGPS 3.01): 4.72 ± 0.74. ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): 149.40; 149.09.

NL_2.3.0.0 und **NL_2.3.3.0** sind aus E. Werz et al. 2013.[95]

NL_2.4.0.0

1-(6-Hydroxymethyl-2,2-dipropyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_2.4.0.0**). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.5 g; 1.936 mmol) wird in 7.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Heptan-4-on (0.56 mL; 3.87 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.47 mL; 2.904 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 88 mL CH_2Cl_2 und 10 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen weißen Schaum (0.646 g, 1.82 mmol, 94 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.75. UV (MeOH): λ_{max} 266.25 nm (ε = 14.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.97 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.320 (*s*, H-N(3)); 7.621 (*d*, ^3J(H-C(6),H-C(1')) = 1.5, H-C(6)); 5.834 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.030 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.900 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.74 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, H-C(3')); 4.06 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(5')) = ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.5, H-C(4')); 3.612 – 3.526 (*m*, H_2-C(5')); 1.764 (***s***, H_3-C(7)); 1.676 - 1.644 (*m*, H_2-C(α')); 1.531 - 1.498 (*m*, H_2-C(α)); 1.447 - 1.370 (*m*, H_2-C(β')); 1.309 - 1.232 (*m*, H_2-C(β)); 0.911 (*t*, ^3J(H_3-C(γ'), H_2-C(β')) = 7.5, H_3-C(γ')); 0.864 (*t*, ^3J(H_3-C(γ),H_2-C(β)) = 7.5, H_3-C(γ)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 163.684 (C(4)); 150.279 (C(2)); 137.532 (C(6)); 116.656 (C(acetal)); 109.416 (C(5)); 90.590 (C(1')); 86.243 (C(4')); 83.535 (C(3')); 80.621 (C(2')); 61.325 (C(5')); 16.928 (2 x C(1'')); 16.278 (2 x C(2'')); 14.075 (2 x C(3'')); 11.944 (Me). HR-ESI-MS: 355.17 $[M+H]^+$, 709.27 $[2M+H]^+$, (berechnet 354.40). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{26}N_2O_6$ * 0.1 DMF: C, 56.47; H, 6.89; N, 8.48. Gefunden: C, 56.84; H, 7.16; N, 8.25.

NL_2.4.3.0

1-(6-Hydroxymethyl-2,2-dipropyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-5-methyl-3-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_2.4.3.0**). Trockenes **NL_2.4.0.0** (0.25 g; 0.7 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.25 g; 1.82 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.22 mL, 0.77 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt

bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.34 g, 0.6 mmol, 86 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.86. UV (pH 3.0): λ_{max} 266.75 (ε = 8.800 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max} 266.5 (ε = 13.800 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max} 266.0 (ε = 9.200 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.91 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.68 (*s*, H-C(6)); 5.88 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.10 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 5.04 (*m*, H-C(10''), H-C(6''), H-C(2'')); 4.88 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.77 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'), H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.39 (*d*, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 5.0, H_2-C(1'')); 4.06 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 3.8, ^3J(H-C(4'),H-C(5')) = 4.4, H-C(4')); 3.57 (*m*, H_2-C(5')); 2.04 - 1.88 (*m*, H_2-C(4''), H_2-C(5''), H_2-C(8''), H_2-C(9'')); 1.81 (*s*, H_3-C(7)); 1.73 (*s*, H_3-C(13'')); 1.68 - 1.63 (*m*, H_2-C(α'), H_2-C(α)); 1.57 - 1.50 (*m,* H_3-C(12''), (H_3-C(14''), (H_3-C(15'')); 1.45-1.39 (*m*, H_2-C(β´)); 1.31 - 1.23 (*m*, H_2-C(β)); 0.91 (*t*, ^3J(H_3-C(γ´),H_2-C(β´)) = 7.6, H_3-C(γ´)); 0.86 (*t*, ^3J(H_3-C(γ),H_2-C(β)) = 7.6, H_3-C(γ)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 162.35 (C(4)); 150.17 (C(2)); 138.78 (C(6)); 136.06 (C(3'')); 134.50 (C(7'')); 130.54 (C(11'')); 124.04 (C(6'')); 123.53 (C(10'')); 118.81 (C(2'')); 116.66 (C(ketal)); 108.65 (C(5)); 91.60 (C(1')); 86.45 (C(4')); 83.74 (C(3')); 80.70 (C(2')); 61.32 (C(5')); 38.82 (C(1'')); 38.77 (C(8'')); 38.62 (C(4'')); 26.12 (C(5'')); 25.62 (C(9'')); 25.38 (C(12'')); 17.44 (C(15'')); 16.95 (C(α'), C(α)); 16.93 (C(α'), C(α)); 16.28 (C(β'), C(β)); 16.10 (C(14'')); 15.71 (C(13'')); 14.09 (C(γ')); 14.07 (C(γ)); 12.64 (C(7)). HR-ESI-MS: 559.41 $[M+H]^+$ (berechnet 558.75). Elementaranalyse berechnet für $C_{32}H_{50}N_2O_6$ * 0.2 DMF: C, 66.47; H, 8.20; N, 5.13. Gefunden: N, 66.79; H, 8.17; H, 5.02.

NL_2.5.0.0 (Resynthese)[95]

1-(6-Hydroxymethyl-2,2-dipentyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_2.5.0.0**). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.5 g; 1.94 mmol) wird in 7 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Undecan-6-on (0.5 mL; 2.44 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.7 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 75 mL CH_2Cl_2 und einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.63 g, 1.54 mmol, 79 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.87. UV (MeOH): λ_{max} 265.25 nm (ε = 11.200 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.57 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.31 (*s*, H-N(3)); 7.62 (*s*, H-C(6)); 5.84 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.04 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.88 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.75 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')); 4.03 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.0, ^3J(H-C(4'),H-C(5')) = 4.5, H-C(4')); 3.57 (*m*, H_2-C(5')); 1.76 (*s*, H_3-C(7)); 1.68 - 1.64 (*m*, H_2-C(α')); 1.53 - 1.50 (*m*, H_2-C(α)); 1.42 - 1.36 (*m*, H_2-C(β')); 1.34 - 1.23 (*m*, H_2-C(β), (H_2-C(γ'), (H_2-C(γ), (H_2-C(δ'), (H_2-C(δ)); 0.88 - 0.83 (*m*, H_3-C(ε'), H_3-C(ε)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 163.74 (C(4)); 150.33 (C(2)); 137.54 (C(6)); 116.84 (C(ketal)); 109.47 (C(5)); 90.58 (C(1')); 86.27 (C(4')); 83.55 (C(3')); 80.68 (C(2')); 61.38 (C(5')); 36.41 (C(α')); 36.36 (C(α)); 31.38 (C(γ')); 31.30 (C(γ)); 23.24 (C(β')); 22.55 (C(β)); 21.96 (C(δ')); 21.94 (C(δ)); 13.79 (C(ε'), C(ε)); 11.98 (C(7)). HR-ESI-MS: 411.24 $[M+H]^+$, 821.33 $[2M+H]^+$, (berechnet 396.48). Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{32}N_2O_6$ * 0.1 DMF: C, 61.23; H, 8.37; N, 7.04. Gefunden: C, 60.99; H, 7.84; N, 6.78.

NL_2.5.3.0

3-(3,7-Dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1-(6-hydroxy methyl-2,2-dipentyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_2.5.3.0**). Trockenes **NL_2.5.0.0** (0.3 g; 0.73 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.28 g; 1.95 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.25 mL, 0.81 mmol) hinzugetropft. Nach 20 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.141 g, 0.23 mmol, 32 %). R_f SiO_2 *60*

(CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.88. UV (MeOH): λ_{max} 266.0 (ε = 8.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 6.65 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.671 (*d*, ^4J((H-C(6),H-C(1')) = 1.0, H-C(6)); 5.880 (*d*, ^3J((H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.105 – 4.999 (*m*, 4H, HO-C(5'), H-C(10'''), H-C(6'''), H-C(2''')); 4.857 (*dd*, ^3J((H-C(2'),H-C(1')) = 3.0; ^3J((H-C(2'),H-C(3')) = 6.5; H-C(2')); 4.754 (*dd*, ^3J((H-C(3'),H-C(2')) = 7.0; ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5; H-C(3')); 4.381 (*d*, ^3J((H-C(1'''),H-C(2''')) = 7.0; H-C(1''')); 4.055 (*Ψq*, ^3J((H-C(4'),H-C(3')) = 3.5; ^3J((H-C(4'),H-C(5')) = ^3J((H-C(4'),H-C(5'')) = 5.0; H-C(4')); 3.616 – 3.527 (*m*, ^2J((H_a-C(5'),H_b-C(5')) = -11.5; ^3J((H_a-C(5'),H-C(4')) = ^3J((H_b-C(5''),H-C(4')) = 5.0; H_2-C(5')); 2.036 – 1.862 (*m*, 10H, CH_2(4'''), CH_2(5'''), CH_2(8'''), CH_2(9'''), CH_2(ketal, α')); 1.800 (*s*, CH_3(Base)); 1.725 (*s*, CH_3(13''')); 1.664 (*t*, ^3J((CH_2(α),CH_2(ß)) = 8.0; CH_2(α)); 1.614 (s, CH_3(14''')); 1.568 – 1.510 (*m*, 10H, 2 x CH_2(ketal), CH_3(15'''), CH_3(12''')); 1.402 – 1.369 (*m*, CH_2(ketal)); 1.286 – 1.223 (m, 5 x CH_2(ketal)); 0.867 and 0.839 (2 x *t*, ^3J(CH_3(ketal),CH_2(ketal)) = 7.0, 2 x CH_3(acetal). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 162.462 (C(4)); 150.247 (C(2)); 138.894 (C(6)); 136.084 (C(3'')); 134.582 (C7'')); 130.624 (C(11'')); 124.110 (C(6'')); 123.590 (C(10'')); 118.860 (C(2'')); 116.904 (C(ketal)); 108.769 (C(5)); 91.616 (C(1')); 86.502 C(4')); 83.816 (C(3')); 80.775 (C(2')); 61.404 (C(5')); 39.161 (C(1'')); 38.849 (C(8'')); 38.630 (C(4'')); 36.474, 36.415 (C(α'), C(α)); 31.441, 31.360 (C(γ'), C(γ)); 26.196 (C(5'')); 25.666 (C(9'')); 25.445 (C(12'')); 23.294 (C(ß')); 22.613 (C(ß)); 22.029, 22.001 (C(δ'), C(δ)); 17.494 (C(15'')); 13.852, 13.841 (C(ε'), C(ε)); 12.713 (CH_3, Base). HR-ESI-MS: 615.46 $[M+H]^+$ (berechnet 614.86).

NL_2.6.0.0

4-Methyl-benzoic acid 3-[4-hydroxymethyl-2-methyl-6-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]-propylester
(**NL_2.6.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes 5-Methyluridin (**NS_2.0.0.0**; 0.3 g; 1.16 mmol) wird in 4.8 mL trockenem Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 4-Oxopentyl 4-methylbenzoat (0.300 g; 1.36 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.6 mL; 3.65 mmol) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (1.02 mL) hinzugegeben. Nach 25 h rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen 53 mL CH_2Cl_2 und einer 15 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 7.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und der ölige Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 15 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.356 g, 0.77 mmol, 67 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.35. UV (MeOH): λ_{max} 269.5 nm (ε = 9.120 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.39 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_2.6.0.0** Diastereoisomer: 11.322 (s, NH); 7.865 (*d*, 2H, ^3J = 8.0, H(arom.), (1*R*)); 7.843 (*d*, 2H, ^3J = 8.0, H(arom.), (1*S*)); 7.829 (*s*, H-C(6), (1*R*)); 7.609 (*s*, H-C(6), (1*S*)); 7.341 – 7.310 (*m*, 2H, H(arom.), (1*R*) + (1*S*)); 5.846 (*d*, ^3J(1',2') = 3.0, H-C(1'); (1*R*) + (1*S*)); 5.051 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.5, HO-C(5'), (1*R*)); 5.039 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.5, HO-C(5'), (1*S*)); 4.945 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5; ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2') (1*R*)); 4.906 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5; ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2') (1*S*)); 4.809 – 4.772 (*m*, H-C(3') (1*R*) + (1*S*)); 4.311 – 4.286 (*m*, CH_2(O-C=O) (1*R*)); 4.255 – 4.230 (*m*, CH_2(O-C=O) (1*S*)); 5.052 (*td*, ^3J(4',3') = 4.5; ^3J(4',5') = 6.5, H-C(4') (1*R*) + (1*S*)); 3.620 – 3.532 (*m*, CH_2(5') (1*R*) + (1*S*)); 2.380 (*s*, Me(tolyl) (1*R*)); 2.375 (*s*, Me(tolyl) (1*S*)); 1.878 – 1.865 (*m*, CH_2, (1*R*) + (1*S*)); 1.767 – 1.758 (*m*, CH_2, (1*R*) + (1*S*)); 1.480 (*s*, Me(acetal) (1*S*)); 1.294 (*s*, Me(acetal) (1R)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_2.6.0.0** Diastereoisomer: 165.650, 165.614 (C=O(ester), (1*R*) + (1*S*)); 163.678, 163.666 (C(4), (1*R*) + (1*S*)); 150.256 (C(2), (1*R*) + (1*S*)); 143.447, 143.430 (C(5''), (1*R*) + (1*S*)); 137.482, 137.447 (C(3''), (1*R*) + (1*S*)); 129.206, 129.185, 129.070, 129.026 (C(6''), C(7''), (1*R*) + (1*S*)); 127.064, 127.027 (C(8''), (1*R*) + (1*S*)); 114.718 (C(acetal), (1*S*)); 114.349 (C(acetal), (1*R*)); 109.395, 109.367 (C(5), (1*R*) + (1*S*)); 90.666 (C(1'), (1*S*)); 90.510 (C(1'), (1*R*)); 86.317 (C(4'), (1*S*)); 86.080 (C(4'), (1*R*)); 83.800 (C(2'), (1*S*)); 83.338 (C(2'), (1*R*)); 80.788 (C(3'), (1*S*)); 80.320 (C(3'), (1*R*)); 64.325, 64.241 (C(4''), (1*R*) + (1*S*)); 61.233 (C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 35.158 (C(2''), (1*R*)); 34.573 (C(2''), (1*S*)); 25.000 (C(1'') = Me(acetal), (1*R*)); 23.529 (C(3''), (1*R*)); 23.363 (C(1'') = Me(acetal), (1*S*)); 22.744 (C(3''), (1*S*)); 21.051 (Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)); 11.952, 11.942 (Me(base), (1*R*) + (1*S*)). HR-ESI-MS: 461.12 $[M+H]^+$ (berechnet 460.48). $C_{23}H_{28}N_2O_8$: 460.48. Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{28}N_2O_8$ (370.35): C, 59.99; H, 6.13; N, 6.08. Gefunden: C, 59.43; H, 6.18; N. 6.05.

NL_2.6.3.0

4-Methyl-benzoic acid 3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[5-methyl-2,4-dioxo-3-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-tetrahydro-

furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propyl ester (**NL_2.6.3.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_2.3.0.0** (0.2 g; 0.43 mmol) wird in 3 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.193 g; 1.40 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.17 mL, 0.59 mmol) hinzugetropft. Nach 20 h wird das entstandene Salz abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.25 g, 0.37 mmol, 86 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.29. UV (MeOH): λ_{max} 269.25 nm (ε = 8.710 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.83 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_2.6.3.0** Diastereoisomer: 7.867 (*d*, ^3J(6'',7'') = 8.5, H-C(6''), (1*R*)); 7.838 (*d*, ^3J(6'',7'') = 8.5, H-C(6''), (1*S*)); 7.689 (*s*, H-C(6), (1*R*)); 7.670 (*s*, H-C(6), (1*S*)); 7.326 (*d*, ^3J(7'',6'') = 8.5, H-C(7''), (1*R*)); 7.309 (*d*, ^3J(7'',6'') = 8.5, H-C(7''), (1*S*)); 5.897, 5.893 (H-C(1'), (1*R*) + (1*S*)); 5.119 – 5.011 (*m*, 4H, H-C(2'''), H-C(2'), H-C(6'''), H-C(10'''), (1*R*) + (1*S*)); 4.928 (*dd*, ^3J(3',2') = 3.0, ^3J(3',4') = 7.0, H-C(3'), (1*R*)); 4.892 (*dd*, ^3J(3',2') = 3.0, ^3J(3',4') = 7.0, H-C(3'), (1*S*)); 4.823 – 4.788 (*m*, HO-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 4.390 – 4.377 (*m*, CH_2(1'''), (1*R*) + (1*S*)); 4.301 (*s*, br. CH_2(acetal) = CH_2(2''), (1*R*)); 4.245 (*s*, br., CH_2(acetal) = CH_2(2''), (1*S*)); 4.088 (*Ψq*, ^3J(4',3') = 8.0, ^3J(4',CH_2(5')) = 4.0, H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 3.620 – 3.546 (*m*, CH_2(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.375 (*s*, Me(tolyl), (1*R*)); 2.368 (*s*, Me(tolyl, (1*S*)); 2.041 – 1.878 (*m*, 10H, CH_2(4''), CH_2(4'''), CH_2(5'''), CH_2(8'''), CH_2(9'''), (1*R*) + (1*S*), each)); 1.809 (Me(base), (1*R*)); 1.802 (Me(base), (1*S*)); 1.730 (*s*, br., CH_2(3''), Me(13'''), (1(*R*) + (1*S*)); 1.619 (*s*, Me(14'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.538 (*s*, Me(15'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.518 (*s*, Me(12'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.486 (s, (CH_2(1'') = CH_2(acetal), (1*S*)); 1.293 (s, (CH_2(1'') = CH_2(acetal), (1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_2.6.3.0** Diastereoisomer: 165.657, 165.612 (C=O)(ester), (1*R*) + (1*S*)); 162.326, 162.312 (C(4), (1*R*) + (1*S*)); 150.126 (C(2), (1*R*) + (1*S*)); 143.426 (C(5''), (1*R*) + (1*S*)); 138.800 (C(3'''), (1*R*) + (1*S*)); 135.993, 135.914 (C(6), (1*S*) + (1*R*)); 134.481, 134.383 (C(7'''), (1*R*) + (1*S*)); 130.560, 130.517 (C(11'''), (1*S*) + (1*R*)); 129.200, 129.181, 129.082, 129.032 (C(6''), C(7''), (1*R*) + (1*S*), each); 127.088, 127.041 (C(8''), (1*R*) + (1*S*)); 124.025 (C(6'''), (1*R*) + (1*S*)); 123.504 (C(10'''), (1*R*) + (1*S*)); 118.775 (C(2'''), (1*R*) + (1*S*)); 114.702 (C(acetal), (1*S*)); 114.326 (C(acetal), (1*S*)); 108.615, 108.570 (C(5), (1*S*) + (1*R*)); 91.621 (C(1'), (1*S*)); 91.455 (C(1'), (1*R*)); 86.506 (C(4'), (1*S*)); 86.237 (C(4'), (1*R*)); 83.996 (C(2'), (1*S*)); 83.526 (C(2'), (1*R*)); 80.837 (C(3'), (1*S*)); 80.370 (C(3'), (1*R*)); 64.327, 64.240 (C(4''), (1*R*) + (1*S*)); 61.208 (C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 38.820 (C(1'''), (1*R*) + (1*S*)); 38.571 (C(4'''), (1*R*) + (1*S*)); 35.169 (C(2'') = CH_2(acetal), (1*R*)); 34.592 (C(2'') = CH_2(acetal), (1*S*)); 26.126, 26.009 (C(5'''), (1*S*) + (1*R*)); 25.626 (C(9'''), (1*R*) + (1*S*)); 25.358 (C(12'''), (1*R*) + (1*S*)); 25.017 (C(8'''), (1*R*) + (1*S*)); 23.538 (C(1'') = Me(acetal), (1*R*)); 23.369 (C(1'') = Me(acetal), (1*S*)); 22.758 (C(3''), (1*R*) + (1*S*)); 21. 059 (C(9'') = Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)); 17.459, 17.418 (C(15'''), (1*S*) + (1*R*)); 16.075 (C(13'''), (1*R*) + (1*S*)); 15.685 (C(14'''), (1*R*) + (1*S*)); 12.644, 12.627 (Me(base), (1*R*) + (1*S*)). HR-ESI-MS: 665.33 $[M+H]^+$, 687.33 $[M+Na]^+$ (berechnet 664.83). Elementaranalyse berechnet für $C_{39}H_{52}N_2O_8$ (664.83): C, 68.65; H, 7.88; N, 4.21. Gefunden: C, 68.59; H, 7.83; N, 4.22.

Synthesen am 6-Azauridin NS_3.0.0.0

NL_3.1.0.0 (Resynthese)[258]

Ethyl-3-((3aR,4R,6R,6aR)-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-6-(hydroxylmethyl)-2-methyltetra hydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_3.1.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 2 g; 8.15 mmol) wird in 18 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Ethyllävulinat (2.2 mL; 15.6 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (2.0 mL; 12.23 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (6.8 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 25 h gerührt und anschließend zwischen 350 mL CH_2Cl_2 und 100 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 50 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 11.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (1.63 g, 4.39 mmol, 54 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 12:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) 0.4. UV (MeOH): λ_{max} 270 nm (ε = 6.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.03 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (*1R*)-**NL_3.1.0.0** Diastereoisomer: 12.24 (*s*, HN(3)); 7.54 (*s*, H-C(5)); 6.07 (*s*, H-C(1')); 5.06 (*d*, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 4.81 (*t*, ^3J(OH-C(5'),H_α-C(5')) = 5.5; ^3J(OH-C(5'),$H_ß$-C(5')) = 5.5, OH-C(5')); 4.73 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5; ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.08 – 4.04 (*m*, 3H, ^3J(H-(CH_2-ester),H-(CH_3-ester) = 7.0, CH_2-ester and H-C(4')); 3.47 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.39 (*t*, 2H, ^3J= 7.0, CH_2-C=O); 2.04 – 2.00 (*m*, 2H, CH_2-(acetal)); 1.28 (*s*, 3H, CH_3(acetal)); 1.20 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3-ester),H-(CH_2-ester)) = 7.0, CH_3-ester). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (*1R*)-**NL_3.1.0.0** Diastereoisomer: 172.50 (*C*=O(ester)); 156.48 (C(4)); 147.83 (C(2)); 136.21 (C(5)); 112.95 (C(acetal)); 90.72 (C(1')); 87.83 (C(4')); 83.01 (C(3')); 81.59 (C(2')); 61.82 (C(5')); 59.78 (*C*H_2(ester)); 33.12 (*C*H_2-C=O)); 27.88 (*C*H_2(acetal)); 23.38 (CH_3(acetal)); 13.95 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (*1S*)-**NL_3.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 3.41 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.29 (*t*, 2H, ^3J= 7.0, CH_2-C=O); 1.87 (*m*, 2H, CH_2-(acetal)); 1.45 (*s*, 3H, CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (*1S*)-**NL_3.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.39 (C=O(ester)); 113.36 (C(acetal)); 90.85 (C(1')); 88.04 (C(4')); 83.47 (C(3')); 82.16 (C(2')); 33.25 (*C*H_2-C=O)); 28.84 (*C*H_2(acetal)); 24.73 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 372.12 $[M+H]^+$, 743.16 $[2M+H]^+$ (berechnet 371.34). Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{21}N_3O_8$ * 0.05 H_2O * 0.055 CH_2Cl_2 (371.342): C, 48.07; H, 5.66; N, 11.18. Gefunden: C, 48.27; H, 5.67; N, 11.20.

NL_3.1.1.0

Ethyl-3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-(hydroxymethyl)-2-methyl-6-(4-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_3.1.1.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.1.0.0** (0.2 g; 0.524 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.189 g; 1.4 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.64 mL, 0.524 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 22 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.197 g, 0.45 mmol, 85.6 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6) 0.67. UV (MeOH): λ_{max} 262 nm (ε = 6.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.68 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): (1*R*)-**NL_3.1.1.0** Diastereoisomer: 7.639 (*s*, H-(C(5)); 6.109 (*s*, H-C(1')); 5.148 (*qt*, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 6.0, ^4J(H-C(2''), H_3-C(5'')) = 1.0, (H-C(2'')); 5.068 (*d*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 6.5, H-C(2')); 4.809 (*t*, ^3J(HO-C(5'), H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.744 (*dd*, ^3J(H-C(3'), H-C(2')) = 2.5, ^3J(H-C(3'), H-C(4')) = 6.0, H-C(3')); 4.342 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''), H-C(2'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 4.087 – 4.032 (*m*, 3H, ^3J(H-(CH_2-ester), H-(CH_3-ester)) = 7.5, H-(CH_2-ester), + H-C(4')); 3.450 – 3.403 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.397 (*ψt*, ^3J(H-(*C*H_2C=O)), H-(CH_2(acetal)) = 8.0, H-(*C*H_2C=O)); 2.057 – 1.995 (*m*, 2H, H-(CH_2-acetal)); 1.730 (*s*, H_3-C(4'')); 1.668 (*s*, H_3-C(5'')); 1.276 (*s*, Me(acetal)); 1.200 (*t*, ^3J(H-(CH_3-ester), H-(CH_2-ester)) = 7.0, H-(CH_3-ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.1.1.0** Diastereoisomer: 172.479 (C=O(ester));

155.080 (C(4)); 147.952 (C(2)); 136.598 (C(5)); 135.233 (C(3'')); 117.524 (C(2'')); 112.981 (C(acetal)); 91.596 (C(1')); 87.949 (C(4')); 83.095 (C(2')); 81.557 (C(3')); 61.811 (C(5')); 59.775 (CH_2(ester)); 38.043 (C(1'')); 33.131 (*CH_2*C=O); 27.903 (CH_2(acetal)); 25.223 (C(4'')); 23.360 (CH_3(acetal)); 17.748 (C(5'')); 13.949 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.1.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 5.013 (*d*, ^3J(H-C(2'), H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.721 (*dd*, ^3J(H-C(3'), H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'), H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 2.291 (*t*, ^3J(H-(CH_2C=O)), H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.435 (*s*, 3H, CH_3(acetal)); 1.166 (*t*, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, (CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.1.0** (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): 113.378 (C(acetal)); 91.690 (C(1')); 88.165 (C(4')); 83.536 (C(2')); 81.557 (C(3')); 61.898 (C(5')); 33.233 (*C*H_2C=O)); 28.841 (*C*H_2(acetal)); 24.775 (*C*H_3(acetal)). HR-ESI-MS: 440.01 $[M+H]^+$, 878.92 $[2M+H]^+$ (berechnet 439.54). Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{29}N_3O_8$ (439.54): C, 54.66; H, 6.65; N, 9.56. Gefunden: C, 55.27; H, 7.17; N, 9.61.

NL_3.1.2.0

Ethyl-3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_3.1.2.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.1.0.0** (0.2 g; 0.524 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.189 g; 1.4 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.11 mL, 0.524 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.2227 g, 4.385 mmol, 83.7 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) 0.11. UV (MeOH): λ_{max} 262 nm (ε = 6.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.69 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.1.2.0** Diastereoisomer: 7.653 (*s*, H-C(5)); 6.109 (*s*, H-C(1')); 5.131 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 6.9, H-C(2'')); 5.169 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 5.135 (*t*, 1H, ^3J(H-C(6''),H_2-C(5'')) = 6.6, H-C(6'')); 4.915 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 4.77 – 4.74 (*m*, 1H, H-C(3')); 4.352 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 5.4, H_2-C(1'')); 4.10 – 4.03 (*m*, 3H, H-C(4') + H-(CH_2-ester)); 3.44 – 3.39 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.400 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2-C=O),H-(CH_2(acetal)) = 6.3, H-(CH_2-C=O)); 2.026 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2-C=O)) = 6.3, H-(CH_2(acetal)); 1.728 (*s*, 3H, H_3-C(9'')); 1.615 (*s*, 3H, H_3-C(8'')); 1.538 (*s*, 3H, H_3-C(10'')); 1.278 (*s*, 3H, H_3-C(acetal)); 1.187 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-C(CH_2(ester)) = 5.4, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): (1*R*)-**NL_3.1.2.0** Diastereoisomer: 172.481 (C=O(ester)); 155.061 (C(4)); 147.947 (C(2)); 139.837 (C(3'')); 135.243 (C(5)); 130.874 (C(7'')); 123.659 (C(6'')); 117.325 (C(2'')); 112.998 (C(acetal)); 91.628 (C(1')); 87.915 (C(4')); 83.084 (C(2')); 81.596 (C(3')); 61.792 (C(5')); 59.777 (CH_2(ester)); 38.833 (C(4'')); 38.024 (C(1'')); 33.127 (CH_2-C=O); 27.905 (CH_2(acetal)); 25.746 (C(5'')); 25.327 (C(8'')); 23.370 (CH_3(acetal)); 17.419 (C(10'')); 16.068 (C(9'')); 13.952 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 2.295 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2-C=O),H-(CH_2(acetal)) = 6.3, H-(CH_2-C=O)); 1.438 (s, 3H, (CH_3(acetal)); 1.169 (t, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester)),H-(CH_2(ester)) = 7.3, CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.373 (C=O(ester)); 135.315 (C(5)); 117.390 (C(2'')); 113.396 (C(acetal)); 91.729 (C(1')); 88.139 (C(4')); 83.531 (C(2')); 82.159 (C(3')); 61.886 (C(5')); 38.277 (C(1'')); 33.228 (*C*H_2-C=O)); 28.844 (CH_2(acetal)); 24.778 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 508.82 $[M+H]^+$ (berechnet 507.85). Elementaranalyse berechnet für $C_{25}H_{37}N_3O_8$ * 0.1 CH_2Cl_2 (516.07): C, 58.42; H, 7.27; N, 8.14. Gefunden: C, 58.78; H, 7.24; N, 7.98.

NL_3.1.3.0

Ethyl-3-((3aR,4R,6R,6aR)-4-(3,5-dioxo-4-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methyl tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_3.1.3.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.1.0.0** (0.2 g; 0.54 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst auf 55 °C erhitzt. Nach 10 min rühren wird K_2CO_3 (0.3 g; 2.21 mmol) hinzugegeben. Unter Raumtemperatur und Stickstoffatmosphäre wird anschließend tropfenweise Farnesylbromid (0.17 mL, 0.59 mmol) hinzugetropft.

Nach 20 min wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.2585 g, 0.449 mmol, 72 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) 0.43. UV (MeOH): λ_{max} 270 nm (ε = 15.300 mol^{-1} cm^{-1}). UV (pH 3.0): λ_{max} 262 nm (ε = 2.800 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max} 259 nm (ε = 9.300 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max} 261 nm (ε = 5.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.72 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (*1R*)-**NL_3.1.3.0** Diastereoisomer: 7.64 (*s*, 1H, H-C(5)); 6.11 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 1.0, H-C(1')); 5.14 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 5.07 – 4.99 (*m*, 3H, H-C(2'); H-C(6'''), H-C(10''')); 4.76 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5; H-C(3'),H-C(2')) = 2.5, H-C(3')); 4.35 (*d*, 2H, ^3J(H-C(1'''),H-C(2''') = 7.0, H_2-C(1''')); 4.09 – 4.03 (*m*, 4H; H-(CH_2(ester)),H-C(4'), H-C(2''')); 3.42 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(5'),HO-C(5')) = 5.5, H_2-C(5')); 2.40 (*t*, 2H, ^3J(CH_2-C=O),CH_2(acetal)) = 7.0, CH_2-C=O); 2.06 – 1.89 (*m*, 10H, CH_2(acetal), H_2-C(4'''), H_2-C(5'''), H_2-C(8'''), H_2-C(9''')); 1.74 (*s*, 3H, H-C(12''')); 1.63 (*s*, 3H, H-C(13''')); 1.55 (*s*, 3H, H-C(14''')); 1.54 (*s*, 3H, H-C(15''')); 1.28 (*s*, 3H, CH_3(acetal)); 1.20 (*t*, 3H, ^3J(CH_3(ester), CH_2(ester)) = 7.0, CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (*1R*)-**NL_3.1.3.0** Diastereoisomer: 172.44 (C=O(ester)); 155.03 (C(4)); 147.92 (C(2)); 139.85 (C(5)); 135.21 C(3''')); 134.53 (C(7''')); 130.50 (C(11''')); 123.96 (C(6''')); 123.44 (C(10''')); 117.30 (C(2''')); 112.98 (C(acetal)); 91.61 (C(1')); 87.91 (C(4')); 83.08 (C(3')); 81.60 (C(2')); 61.78 (C(5')); 59.76 (CH_2(ester)); 38.80 (C(8''')); 38.00 (C(4''')); 33.13 (CH_2-C=O); 27.89 (CH_2(acetal)); 26.08 (C(5''')); 25.61 (C(9''')); 25.33 (C(12''')); 23.34 (CH_3(acetal)); 17.39 (C(13''')); 16.05 (C(14''')); 15.65 (C(15''')); 13.93 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (*1S*)-**NL_3.1.3.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.3.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 2.29 (*t*, 2H, ^3J(CH_2-C=O), (CH_2(acetal)) = 8.0, CH_2(acetal)); 1.44 (*s*, 3H, CH_3(acetal)); 1.17 (*t*, 3H, ^3J(CH_3(ester),CH_2(ester)) = 7.0, CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (*1S*)-**NL_3.1.3.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.3.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.34 (C=O(ester)); 139.99 (C(5)); 135.29 (C(1''')); 134.78 (C(7''')); 123.52 (C(10''')); 118.07 (C(2''')); 113.38 (C(acetal)); 91.72 (C(1')); 88.13 (C(4')); 83.53 (C(3')); 82.60 (C(2')); 61.88 (C(5')); 33.23 (CH_2-C=O); 28.82 (CH_2(acetal)); 25.77 (C(9''')); 24.76 (CH_3(acetal)); 15.55 (C(15''').

HR-ESI-MS: 576.34 $[M+H]^+$, 1151.41 $[2M+H]^+$ (berechnet 575.69). Elementaranalyse berechnet für $C_{30}H_{45}N_3O_8$ (575.69): C, 62.59; H, 7.88; N, 7.30. Gefunden: C, 62.38; H, 7.45; N, 7.28.

NL_3.1.0.1

Ethyl-3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-((bis(4-methoxyphenyl) (phenyl)methoxy)-methyl)-6-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2, 4-triazin-2(3H)-yl)-2-methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3] dioxol-2-yl)propanoate (**NL_3.1.0.1**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.1.0.0** (0.5 g; 1.35 mmol) wird 3x mit jeweils 1.5 mL trockenem Pyridin abgedampft und schließlich in 5.5 mL Pyridin gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird nun 4,4'-Dimethoxytritylchlorid (0.526 g; 1.551 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 3.35 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen. Nach 10 min wird der Ansatz zwischen 35 mL einer eisgekühlten, 5 %igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 40 mL CH_2Cl_2 verteilt und zweimal mit je 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet und bildet einen gelblichen Schaum. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.6423 g, 0.95 mmol, 71 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 8.5:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) 0.1. UV (MeOH): λ_{max} 234.5 nm (ε = 23.400 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.53 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.1.0.1** Diastereoisomer: 12.274 (*s*, 1H, NH)); 7.360 – 7.179, 6.864 – 6.829 (*4m*, 13H von DMTr)); 7.147 (*s*, 1H, H-C(5)); 6.107 (*s*, 1H, H-C(1')); 4.963 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2')),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.607 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3')),H-C(2')) = 6.0, ^3J(H-C(3''),H-C(4')) = 2.0, H-C(3')); 4.293 (*dt*, 1H, ^3J(H-C(4')),H-C(3')) = 2.3, ^3J(H-C(4')), H_2-C(5')) = 5.8, H-C(4')); 4.065 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2-ester)),H-(CH_3(ester)) = 7.0, (H-(CH_2-ester)); 3.731 and 3.737 (2*s*, 6H, 2 x H-C(10''')); 3.134 (*Ψt*, 1H, ^2J(H_a-C(5')),H_b-C(5')) = -10.0, ^3J(H_a-C(5')),H-C(4')) = 6.8, H_a-C(5')); 2.934 (*dd*, 1H, ^2J(H_b-C(5')),H_a-C(5')) = -10.0, ^3J(H_b-C(5')),H-C(4')) = 7.0, H_b-C(5')); 2.403 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2-C=O)),H-(CH_2(acetal)) = 7.0, H-(CH_2-C=O)); 2.026 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal)),H-

($CH_2C=O$)) = 7.0, H-(CH_2(acetal)); 1.242 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.205 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester)),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.0.1** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.1** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.906 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2')),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.011 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2-ester)),H-(CH_3(ester)) = 7.0, (H-(CH_2-ester)); 2.269 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2-C=O)),H-(CH_2(acetal)) = 7.0, H-(CH_2-C=O)); 1.852 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal)),H-(CH_2C=O)) = 7.0, H-(CH_2(acetal)); 1.434 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.130 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester)),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.1.0.1** Diastereoisomer: 172.529 (C=O(ester)); 158.019, 157.997 (2 x C(9''')); 156.221 (C(4)); 147.648 (C(2)); 144.687 (C(2''')); 135.680 (C(5)); 135.435 (C(6''')); 135.298 (C(4''')); 129.534, 129.477 (2 x C(3''')); 127.635, 127.526 (4 x C(7''')); 126.566 (C(5''')); 113.024 (4 x C(8''')); 112.952 (C(acetal)); 90.693 (C(1')); 86.583 (C(4')); 85.341 (C(1''')); 83.117 (C(2')); 81.542 (C(3')); 64.454 (C(5')); 59.752 (CH_2(ester)); 54.913, 54.892 (2 x C(10''')); 33.037 (CH$_2$-C=O)); 27.808 (CH_2(acetal)); 23.388 (CH_3(acetal)); 13.956 (CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.0.1** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.1** Diastereoisomer unterscheiden): 172.363 (C=O(ester)); 113.465 (C(acetal)); 90.772 (C(1')); 86.677 (C(4')); 83.564 (C(2')); 82.026 (C(3')); 59.702 (CH_2(ester)); 54.769 (C(10''')); 33.200 (CH$_2$-C=O); 28.790 (CH_2(acetal)); 24.775 (CH_3(acetal)). Elementaranalyse berechnet für $C_{36}H_{39}N_3O_{10}$ (673.71): C, 64.18; H, 5.83; N, 6.24. Gefunden: C, 64.10; H, 5.82; N, 6.00.

NL_3.1.0.2

Ethyl-3-((3aR,4R,6R,6aR)-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-6-(((4-methoxyphenyl)diphenyl methoxy)methyl)-2-methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3] dioxol-2-yl)propanoate (**NL_3.1.0.2**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.1.0.0** (1 g; 2.69 mmol) wird 3x mit jeweils 3 mL trockenem Pyridin abgedampft und schließlich in 11.1 mL Pyridin gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wird nun 4'-Monomethoxytritylchlorid (0.987 g; 3.1 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 6.7 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen. Nach 10 min wird der Ansatz zwischen 70 mL einer eisgekühlten, 5 %igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 80 mL CH_2Cl_2 verteilt und zweimal mit je 25 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet und bildet einen gelblichen Schaum. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (1.27 g, 1.973 mmol, 74 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) 0.5. UV (MeOH): λ_{max} 270 nm (ε = 17.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.77 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (*1R*)-**NL_3.1.0.2** Diastereoisomer: 12.27 (*s*, H-N(3)); 7.38 – 7.21 (*m*, 12H, 2 x H-C(3'''), 4 x H-C(9'''), 4 x H-C(10'''), 2 x H-C(11''')); 7.14 (*s*, H-C(5)); 6.88 (*d*, 2H, ^3J(H-C(4'''),H-C(3''')) = 9.0, 2 x H-C(4''')); 6.12 (*s*, H-C(1')); 4.97 (*d*, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.62 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5; ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.0, H-C(3')); 4.33 – 4.31 (*m*, 1H, H-C(4')); 4.08 (*q*, ^3J(H-(CH_2-ester,H-(CH_3-ester) = 7.5, CH_2(ester)); 3.74 (*s*, H-C(7''')); 3.14 - 2.96 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.42 (*t*, 2H, ^3J = 7.0, CH_2-C=O); 2.04 (*t*, ^3J(CH_2(acetal),(CH_2-C=O)) = 7.0, CH_2(acetal)); 1.25 (*s*, 3H, CH_3(acetal)); 1.22 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.9, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): (*1R*)-**NL_3.1.0.2** Diastereoisomer: 172.55 (C=O(ester)); 158.14 (C(5''')); 156.24 (C(4)); 147.66 (C(2)); 144.16, 143.97 (2 x C(8''')); 135.68 (C(5)); 134.78 (C(2''')); 129.83, 127.83, 127.81, 127.70, 127.63, 127.35, 126.78, 126.78 (2 x C(3'''), 2 x C(9'''); 2 x C(10'''); 2 x C(11''')); 113.08 (C(acetal)); 112.98 (C(4''')); 90.60 (C(1')); 86.57 (C(4')); 83.13 (C(3')); 81.56 (C(2')); 64.57 (C(5')); 59.77 (CH_2(ester)); 54.95 (C(7''')); 33.05 (CH_2-C=O); 27.83 (CH_2(acetal)); 23.41 (CH_3(acetal)); 13.97 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (*1S*)-**NL_3.1.0.2** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.2** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.91 (*d*, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 2.28 (*t*, 2H, ^3J(CH_2-C=O),(CH_2(acetal)) = 7.0, CH_2-C=O); 1.86 (*t*, ^3J(CH_2(acetal),(CH_2-C=O)) = 7.0, CH_2(acetal)); 1.45 (*s*, 3H, CH_3(acetal)); 1.14 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.9, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): (*1S*)-**NL_3.1.0.2** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.2** Diastereoisomer unterscheiden): 172.37 (C=O(ester)); 147.99 (C(2)); 135.80 (C(5)); 112.98 (C(acetal)); 90.69 (C(1')); 83.58 (C(3')); 82.04 (C(2')); 33.20 (CH_2-C=O); 28.81 (CH_2(acetal)); 24.79 (CH_3(acetal)). Elementaranalyse berechnet für $C_{35}H_{37}N_3O_9$ (643.68): C, 65.31; H, 5.79; N, 6.53. Gefunden: C, 65.12; H, 5.79; N, 6.52.

NL_3.1.0.3

2-Propyl-pentanoic acid 6-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-2-(2-(ethoxycarbonyl-ethyl)-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl methylester (**NL_3.1.0.3**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.1.0.0** (0.25 g; 0.67 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und Valproinsäure (0.18 mL, 0.165 g; 1.14 mmol) sowie Dimethylaminopyridin (DMAP, 0.082 mg, 0.67 mmol) werden hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 5 °C herabgekühlt und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 0.1353 g, 0.67 mmol) wird unter Stickstoffatmosphäre hinzugegeben. Nach 21 h rühren bei Raumtemperatur wird das entstandene Ureaderivat abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 15 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.285 g, 0.57 mmol, 85 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) 0.35. UV (pH 7.0): λ_{max} 259.5 nm (ε = 6.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.51 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.1.0.3** Diastereoisomer: 12.265 (*s*, 1H, NH); 7.547 (*s*, 1H, H-C(5)); 6.088 (*s*, 1H, H-C(1')); 5.117 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 4.777 (*d*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.0, H-C(3')); 4.264 – 4.164 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 4.076 – 4.037 (*m*, 3H, H-(CH_2(ester) + H-C(4')); 2.383 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.0, H-(CH_2C=O)); 2.345 – 2.299 (*m*, 1H, H-C(2''')); 2.027 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.0, H-(CH_2(acetal)); 1.488 – 1.418 , 1.392 – 1.324 (2 *m*, 4H, H_2-C(3_a'') + H_2-C(3_b'')); 1.279 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.195 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.5, H-(CH_3(ester)); 1.3 – 1.1 (*m*, 2 x H_2-C(4''), überlagert durch H-(CH_3(acetal)) and H-(CH_3(ester)); 0.872 – 0.805 (*m*, 6H, 2 x H_3-C(5'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.1.0.3** Diastereoisomer: 175.004 (C(1'')); 172.465 (C=O(ester)); 156.484 (C(4)); 147.715 (C(2)); 136.246 (C(5)); 113.106 (C(acetal)); 91.200 (C(1')); 84.808 (C(4')); 83.169 (C(3')); 81.433 (C(2')); 63.608 (C(5')); 59.754 (CH_2(ester)); 44.277 (C(2'')); 33.971, 33.936 (C_a(3'') + C_b(3'')); 33.249 (*C*H_2-C=O)), 27.790 (CH_2(acetal)); 23.329 (CH_3(acetal)); 19.881, 19.801 (C_a(4'') + C_b(4'')); 13.919 (CH_3(ester)); 13.661, 13.649 (C_a(5'') + C_b(5'')). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*) **NL_3.1.0.3** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.3** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 5.058 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 1.878 (*t*, 1H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.0, H-(CH_2(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.1.0.3** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.1.0.3** Diastereoisomer unterscheiden): 172.336 (C=O(ester)); 156.547 (C(4)); 136.349 (C(5)); 113.608 (C(acetal)); 91.295 (C(1')); 84.957 (C(4')); 83.605 (C(3')); 81.942 (C(2')); 33.108 (*C*H_2-C=O)); 28.798 (CH_2(acetal)); 24.647 (CH_3(acetal)); 13.958 (CH_3(ester)). HR-ESI-MS: 498.34 $[M+H]^+$, 995.43 $[2M+H]^+$ (berechnet 497.54). Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{35}N_3O_9$ * 0.15 VPA (497.54): C, 55.99; H, 7.26; N, 8.09. Gefunden: C, 56.66; H, 6.99; N, 8.60.

NL_3.0.1.0

2-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxylmethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-4-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-dione. (**NL_3.0.1.0**). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 0.2 g; 0.82 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.294 g; 2.17 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.11 mL, 0.9 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 23 cm; CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.2301 g, 0.734 mmol, 90 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) 0.29. UV (MeOH): λ_{max} 264.5 nm (ε = 5.700 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.74 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.647 (*s*, 1H, H-C(5)); 5.927 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-(C(2')) = 4.0, H-C(1')); 5.228 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(2'),H-C(2')) = 5.4, HO-C(2')); 5.152 (*Ψtt*, 1H, ^3J(H-C(2''),H-C(1'')) = 7.0, ^4J(H-C(2''),H-C(5'')) = 1.3, H-C(2'')); 5.001 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(3'),H-C(3')) = 6.0, HO-C(3')); 4.595 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')). 4.356 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 7.0, H_2-C(1'')); 4.247 (*ddd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 4.5, ^3J(H-C(2'),HO-C(2')) = 5.2, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 4.0, H-C(2')); 4.021 (*ψq*, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),HO-C(3')) = 5.5, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.0, H-C(3')); 3.807 (*ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 5.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 3.530 (*ddd*, 1H, ^2J(H_a-C(5'),H_b-C(5')) = - 12.0, ^3J(H_a-C(5'),H-C(4')) = 5.4, ^3J(H_a-C(5'),HO-C(5')) = 6.0, H_a-C(5')); 3.390 (*ψq*, 1H, ^2J(H_b-C(5'),H_a-C(5')) = -11.7, ^3J(H_b-C(5'),HO-C(5')) = 6.0, H_b-C(5')); 1.736 (*s*, 3H, H_3-C(4'')); 1.670 (*s*, H_3-C(5'')).

^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 154.983 (C(4)); 148.331 (C(2)); 136.761 (C(3'')); 135.172 (C(5)); 117.550 (C(2'')); 90.264 (C(1')); 84.602 (C(4')); 72.252 (C(3')); 70.208 (C(2')); 61.851 (C(5')); 38.054 (C(1'')); 25.234 (C(4'')); 17.781 (C(5'')). HR-ESI-MS: 313.95 $[M+H]^+$ (berechnet 313.31). Elementaranalyse berechnet für $C_{13}H_{19}N_3O_6$ (313.31): C, 49.84; H, 6.11; N, 13.41. Gefunden: C, 50.10; H, 6.43; N, 13.47.

NL_3.0.2.0

2-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetra hydrofuran-2-yl)-4-((E)-3,7-dimethyl octa-2,6-dien-1-yl)-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-dione (**NL_3.0.2.0**). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 0.2 g; 0.816 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.294 g; 2.17 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min wird bei Raumtemperatur und unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.19 mL, 0.897 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.2085 g, 0.546 mmol, 67 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.44. UV (MeOH): λ_{max} 264 nm (ε = 4.900 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.48 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.655 (*s*, 1H, H-C(5)); 5.930 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-(C(2')) = 3.8, H-C(1')); 5.136 (*qt*, 1H, ^3J(H-C(2''),H_2-(C(1'')) = 7.0, ^4J(H-C(2''), H_3-C(10'')) = 0.95, H-C(2'')); 5.034 (*qt*, 1H, ^3J(H-C(6''),H_2-C(5'')) = 6.9, ^4J(H-C(6''),H_3-C(8'')) = 1.6, (H-C(6'')); 4.366 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.9, H_2-C(1'')); 4.246 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.8, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 4.1, H-C(2')); 4.019 (ψt, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 5.3, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.3, H-C(3')); 3.809 (ψq, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 5.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 3.518 (*dd*, 1H, ^2J(H_a-C(5'),H_b-C(5')) = -11.7, ^3J(H_a-C(5'),H-C(4')) = 4.4, H_a-C(5')); 3.392 (*dd*, 1H, ^2J(H_b-C(5'),H_a-C(5')) = -11.7, ^3J(H_b-C(5'),H-C(4')) = 5.7, H_b-C(5')); 2.048 (*t*, 2H, H_2-C(4'')); 1.971 – 1.900 (*m*, 2H, H_2-C(5'')); 1.736 (*s*, H_3-C(9'')); 1.618 (*s*, H_3-C(8'')); 1.541 (*s*, H_3-C(10'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 154.960 (C(4)); 148.323 (C(2)); 139.974 (C(3'')); 135.164 (C(5)); 130.888 (C(7'')); 123.318 (C(6'')); 117.318 (C(2'')); 90.263 (C(1')); 84.593 (C(4')); 72.243 (C(3')); 70.221 (C(2')); 61.865 (C(5')); 38.847 (C(4'')); 38.039 (C(1'')); 25.775 (C(5'')); 25.334 (C(8'')); 17.426 (C(10'')); 16.083 (C(9'')). HR-ESI-MS: 382.01 $[M+H]^+$, 762.88 $[2M+H]^+$ (berechnet 381.42). Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{27}N_3O_6$ (381.42): C, 56.68; H, 7.13; N, 10.90. Gefunden: C, 56.67; H, 7.53; N, 10.90.

NL_3.0.3.0

2-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-4-((2E,6E)-3,7,11-trimethyl dodeca-2,6,10-trien-1-yl-(2H,4)-1,2,4-triazine-3,5H)-dione (**NL_3.0.3.0**). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 0.2 g; 0.816 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.294 g; 2.17 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren wird bei Raumtemperatur und unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.26 mL, 0.9 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.3206 g, 0.71 mmol, 87.4 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.34. UV (MeOH): λ_{max} 265 nm (ε = 5.800 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.9 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.646 (*s*, H-C(5)); 5.931 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-(C(2')) = 3.8, H-C(1')); 5.141 (*tq*, ^3J(H-C(2''),H_2-(C(1'')) = 7.0, ^4J(H-C(2''),H_3-C(15''')) = 1.0, H-C(2'')); 5.071 – 5.033 (*m*, 2H, H-C(6'') + H-C(10'')); 4.368 (*d*, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.9, H_2-C(1'')); 4.244 (ψt, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.8, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 4.5, H-C(2')); 4.022 (ψt, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 5.5, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.0, H-C(3')); 3.810 (ψq, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 5.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 3.520 (*dd*, ^3J(H_a-C(5'),H-C(4')) = 4.4, ^2J(H_a-C(5'),H_b-C(5')) = -11.7, H_a-C(5')); 3.394 (*dd*, ^3J(H_b-C(5'),H-C(4'))= 5.7, ^2J(H_b-C(5'),H_a-C(5')) = -11.7, H_b-C(5')); 2.059 – 1.898 (*m*, 8H, H_2-C(4'', 5'', 8'', 9'')); 1.741 (*s*, H_3-C(13'')); 1.633 (*s*, H_3-C(14'')); 1.554 (*s*, H_3-C(15'')); 1.542 (*s*, H_3-C(12'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 154.957 (C(4)); 148.324 (C(2)); 139.990 (C(3'')); 135.144 (C(5)); 134.566 (C(7'')); 130.529 (C(11'')); 124.015 (C(6'')); 123.466 (C(10'')); 117.312 (C(2'')); 90.265 (C(1')); 84.581 (C(4')); 72.267 (C(3')); 70.230 (C(2')); 61.860 (C(5')); 39.102 (C(8'')); 38.828 (C(4'')); 38.040 (C(1'')); 26.095 (C(5'')); 25.669 (C(9'')); 25.365 (C(12'')); 17.435 (C(15'')); 16.092 (C(13'')); 15.687 (C(14'')). HR-ESI-MS: 450.16 $[M+H]^+$ (berechnet

449.54). Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{35}N_3O_6$ (449.54): C, 61.45; H, 7.85; N, 9.35. Gefunden: C, 61.73; H, 8.16; N, 9.28.

NL_3.3.0.0

2-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dinonyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-dione (**NL_3.3.0.0**). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 0.2 g; 0.82 mmol) wird in 10 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Nonadecan-10-on (0.34 g; 1.22 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (1.28 mL; 0.114 mg; 3.045 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (2.5 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 75 h gerührt und anschließend zwischen 35 mL CH_2Cl_2 und 15 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit 60 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.583 g, 1.573 mmol, 78 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) 0.29. UV (MeOH): λ_{max} 268 nm (ε =18.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 5.43 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.23 (*s*, NH); 7.54 (*s*, H-C(5)); 6.07 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2') = 0.5, H-C(1')); 4.997 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 0.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.79 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 4.70 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, ^3J(H-C(3'),H-C(2'))= 6.5, H-C(3')); 4.04 (*td*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 2.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 7.0, H-C(4')); 3.40 (*t*; ^3J(H_2-C(5'),H-C(4'))= 7.0; H_2-C(5')); 1.67 – 1.64 (*m*, 2H, 'endo'-CH_2(1'')); 1.52 (*m*, 2H, 'exo'-CH_2(1'')); 1.38 – 1.35 (*m*, 2H, 'endo'-CH_2(2'')); 1.26 – 1.24 (*m*, 28H, 'exo'-CH_2(2''), 13 CH_2(ketal)); 0.87 – 0.84 (*m*, 6H, 2 Me(9'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.456 (C(4)); 147.840 (C(2)); 136.205 (C(5)); 115.896 (C(ketal)); 90.892 (C(1')); 88.148 (C(4')); 83.215 (C(3')); 81.850 (C(2')); 61.931 (C(5')); 36.198 (C_{endo}(1'')); 36.184 (C_{exo}(1'')); 31.171, 31.157, 29.055, 29.004, 28.809, 28.795, 28.773, 28.549, 23.515, 22.721, 21.963 (13 CH_2); 13.799 (2 x C(9'')).HR-ESI-MS: 510.11 $[M+H]^+$, 1019.15 $[2M+H]^+$, 326.15 [M – (CH_3-CH_2-C(=O)-$(CH_2)_8$-CH_3)+H]$^+$ (berechnet 509.68). Elementaranalyse berechnet für $C_{27}H_{47}N_3O_6$ (509.68): C, 63.63; H, 9.29; N, 8.24. Gefunden: C, 63.39; H, 8.79; N, 8.03.

NL_3.4.0.0

2-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dipropyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-dione (**NL_3.4.0.0**). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 0.25 g; 1.02 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Heptan-4-on (0.29 mL; 2.04 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.27 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (0.85 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 50 mL CH_2Cl_2 und 10 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.330 g, 0.95 mmol, 93 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.75. UV (MeOH): λ_{max} 266.00 nm (ε = 11.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.16 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.23 (*s*, H-N(3)); 7.54 (*s*, H-C(5)); 6.07 (s, H-C(1')); 5.00 (*d*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 6.00, H-(2')); 4.81 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_α-C(5')) = 5.50, (HO-C(5'), H_β-C(5')) = 5.50, HO-C(5')); 4.71 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 2.5, H-C(3')); 4.07 – 4.04 (*m*, H-C(4'); 3.41 (*m*, H-C(5')); 1.67 - 1.64 (*m*, H_2-C(α´)); 1.54 - 1.50 (*m*, H_2-C(α)); 1.44 - 1.36 (*m*, H_2-C(β´)); 1.31 - 1.21 (*m*, H_2-C(β)); 0.93 - 0.85 (*m*, H_3-C(γ´), H_3-C(γ)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.51 (C(4)); 147.90 (C(2)); 136.26 (C(5)); 115.82 (C-(Ketal)); 90.93 (C(1')); 88.17 (C(4')); 83.27 (C(3')); 81.91 (C(2')); 61.97 (C(5)); 16.98 (C(α´), C(α)); 16.19 (C(β´), C(β)); 14.09 (C(γ´), (C(γ)). HR-ESI-MS: 342.17 $[M+H]^+$, 683.12 $[2M+H]^+$, (berechnet 341.16). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{26}N_2O_6$ * 0.2 DMF: C, 52.63; H, 6.91; N, 12.59. Gefunden: C, 52.23; H, 6.58; N, 12.31.

NL_3.6.0.0 (Resynthese)[41]

4-((4R,6R)-4-(3,5-Dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-6-hydroxymethyl)-2-tetrahydrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-2-yl)propyl4-methylbenzoate (**NL_3.6.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Die Verbindung wurde wie in [Raasch et al.] synthetisiert und hier weiter charakterisiert. log*P* (ALOGPS 3.01): 1.25 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_3.6.0.0** Diastereoisomere: 12.239 (s, 1H, NH); 7.869 und 7.843 (2 *d*, 2 x 1H, 2 x ^3J(H-(6''),H-(7'')) = 8.0, 2 x H-C(6'')); 7.551 (*s*, 1H, H-C(5),(1*R*)); 7.524 (*s*, 1H, H-C(5),(1*S*)); 7.340 – 7.311 (*m*, 2H, 2 x H-C(7'')); 6.095 (*s*, 1H, H-C(1'),(1*R*)); 6.079 (*s*, 1H, H-C(1'),(1*S*)); 5.053 (*dd*, 1H, ^3J[H-C(2'),(1*R*)],H-C(1')(1*R*)] = 0.5, ^3J[H-C(2'),(1*R*)],H-C(3')(1*R*)] = 6.0, H-C(2'),(1*R*)); 4.966 (*dd*, 1H, ^3J[H-C(2'),(1*S*)],H-C(1')(1*S*)] = 0.5, ^3J[H-C(2'),(1*S*)],H-C(3')(1*S*)] = 6.0, H-C(2'),(1*S*)); 4.827 – 4.800 (*m*, 1H, HO-C(5'),(1*R*) + (1*S*)); 4.728 (*dd*, 1H, ^3J[H-C(3'),(1*R*)],H-C(2')(1*R*)] = 6.0, ^3J[H-C(3'),(1*R*)],H-C(4')(1*R*)] = 2.5, H-C(3'),(1*R*)); 4.704 (*dd*, 1H, ^3J[H-C(3'),(1*S*)],H-C(2')(1*S*)] = 6.0, ^3J[H-C(3'),(1*S*)],H-C(4')(1*S*)] = 2.5, H-C(3'),(1*S*)); 4.310 – 4.286 (*m*, 2H, H_2-C(2'')(1*R*)); 4.261 – 4.238 (*m*, 2H, H_2-C(2'')(1*S*)); 4.087 – 4.049 (*m*, 1H, H-C(4')(1*R*) + (1*S*)); 3.427 – 3.400 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.381 (*s*, 3H, H-(CH_3(tolyl)(1*R*)); 2.376 (*s*, 3H, H-(CH_3(tolyl)(1*S*)); 1.869 (*m*, 2H, H_2-C(4'')(1*R*) + (1*S*)); 1.730 (*s*, br. 2H, H_2-C(3'')(1*R*) + (1*S*)); 1.468 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)(1*S*)); 1.300 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)(1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_3.6.0.0** Diastereoisomer: 165.645 (C=O(ester)); 156.477 (C(4)); 147.849 (C(2)); 143.437 (C(5'')); 136.229 (C(5)); 129.201, 129.190, 129.057, 129.018 (2 x C(6''), 2 x C(7'')); 127.071 (C(8'')); 113.927 (C(acetal)); 90.734 (C(1')); 87.910 (C(4')); 82.927 (C(2')); 81.577 (C(3')); 64.331 (C(4'')); 61.846 (C(5')); 34.922 (C(2'')); 24.833 (C(1'')); 23.379 (C3'')); 21.048 (CH_3(tolyl)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): (1*S*)-**NL_3.6.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_3.6.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 165.593 (C=O(ester)); 113.927 (C(acetal)); 90.800 (C(1')); 88.075 (C(4')); 83.419 (C(2')); 82.038 (C(3')); 64.229 (C(4'')); 61.926 (C(5')); 34.416 (C(2'')); 23.308 (C(3'')); 22.601 (C(1'')). Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{25}N_3O_8$ (447.44): C, 56.37; H, 5.63; N, 9.39. Gefunden: C, 56.82; H, 5.52; N, 8.99.

NL_3.6.3.0

4-((4R,6R)-4-(3,5-Dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-4-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl-(2H,4)-6-hydroxymethyl)-2-tetrahydrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-2-yl)propyl4-methylbenzoate (**NL_3.6.3.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_3.6.0.0** (0.3 g; 0.671 mmol) wird in 4.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst auf 55 °C erhitzt. Nach 10 min rühren wird K_2CO_3 (0.29 g; 2.1 mmol) hinzugegeben. Unter Raumtemperatur und Stickstoffatmosphäre wird anschließend tropfenweise Farnesylbromid (0.26 mL, 0.91 mmol) hinzugetropft. Nach 20 min wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.521 g, 0.537 mmol, 80 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) 0.38. UV (MeOH): λ_{max} 262 nm (ε = 6.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.64 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_3.6.3.0** Diastereoisomere: 7.866 (*d*, 2H, ^3J(H-C(6''),H-C(7'')) = 8.5, 2 x H-C(6''), (1*R*)); 7.651 (s, 1H, H-C(5), (1*R*)); 7.337 – 7.305 (*m*, 2H, 2 x H-C(7'') (1*R*) + (1*S*)); 6.133 (s, 1H, H-C(1'), (1*R*)); 5.129 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2'''),H-C(1''')) = 7.0, H-C(2'''), (1*R*) + (1*S*)); 5.073 – 4.988 (*m*, 3H, H-C(2'), H-C(6'''), H-C(10'''), (1*R*) + (1*S*)); 4.815 (*s*, br, 1H, HO-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 4.779 – 4.741 (*m*, 1H, H-C(3'), (1*R*) + (1*S*)); 4.349 (*d*, 2H, ^3J(H-C(1'''),H-C(2''')) = 6.5, H-C(1'''), (1*R*) + (1*S*)); 4.303 – 4.297 (*m*, 2H, H_2-C(2'') (1*R*)); 4.095 – 4.068 (*m*, 1H, H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 3.421 – 3.410 (*m*, 2H, H_2-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.377, 2.370 (2*s*, 3H, H_3-C(CH_3(tolyl), (1*R*) + (1*S*)); 2.054 – 1.865 (*m*, 10H, H_2-C(4''), H_2-C(4'''), H_2-C(5'''), H_2-C(8'''), H_2-C(9'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.729 (*s*, 5H, H_2-C(3''), H_3-C(13'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.622 (*s*, 3H, H_3-C(14'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.544 (*s*, 3H, H_3-C(15'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.527 (*s*, 3H, H_3-C(12'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.298 (*s*, 3H, H_3-C(1'') = C(1''), (1*R*). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*) **NL_3.6.3.0** Diastereoisomere: 165.647, 165.587 (C=O(ester), (1*R*) + (1*S*)); 155.050, 155.018 (C(4), (1*R*) + (1*S*)); 147.95, 147.916 (C(2), (1*R*) + (1*S*)); 143.441, 143.401 (C(5''), (1*R*) + (1*S*)); 139.869, 139.840 (C(5), (1*R*) + (1*S*)); 135.263 (C(3'''), (1*R*) + (1*S*)); 134.539 (C(7'''), (1*R*) + (1*S*));); 130.526 (C(11'''), (1*R*) + (1*S*));); 129.193 (C(6''), (1*R*) + (1*S*)); 129.065 (C(7''), (1*R*) + (1*S*)); 129.018 (C(2'''), (1*R*) + (1*S*)); 127.080, 127.036 (C(8''), (1*R*) + (1*S*)); 123.989 (C(6'''), (1*R*) + (1*S*)); 123.452 (C(10'''), (1*R*) + (1*S*)); 117.321, 117.301 (C(2'''), (1*R*) + (1*S*)); 113.567 (C(acetal), (1*R*)); 91.676, 91.646 (C(1'), (1*R*) + (1*S*)); 88.182 (C(4'), (1*R*)); 83.492 (C(2'), (1*R*)); 82.047 (C(3'), (1*R*)); 64.324, 64.215 (C(4''), (1*R*) + (1*S*)); 61.903, 61.818 (C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 39.089 (C(1'''), (1*R*) + (1*S*)); 38.787 (C(4'''), (1*R*) + (1*S*)); 38.031 (C(8'''), (1*R*) +

(1*S*)); 34.945 (C(2''), (1*R*)); 26.074 (C(5'''), (1*R*) + (1*S*)); 25.596 (C(9'''), (1*R*) + (1*S*)); 25.357 (C(12'''), (1*R*) + (1*S*)); 23.364 (CH_3(acetal) = C(1''), (1*R*)); 22.631 (C(3''), (1*R*)); 21.053, 21.042 (CH_3(tolyl) = C(9''), (1*R*) + (1*S*)); 17.422 (C(15'''), (1*R*) + (1*S*)); 16.080 (C(13'''), (1*R*) + (1*S*)); 15.681 (C(14'''), (1*R*) + (1*S*)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.6.3.0** Diastereoisomer, separate Signale: 7.838 (*d*, 2H, ^3J(H-C(6''),H-C(7'')) = 8.5, 2 x H-C(6'')); 7.624 (s, 1H, H-C(5)); 6.120 (s, 1H, H-C(1')); 4.246 (m, H_2-C(2'')); 1.471 (s, 3H, H_3-(CH_3(acetal) = H_3-C(1'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_3.6.3.0** Diastereoisomer, separate Signale: 113.979 (C(acetal)); 87.971 (H-C(4')); 82.974 (C(2')); 81.590 (C(3')); 34.401 (C(2'')); 24.825 (CH_3(acetal) = C(1'')); 23.326 (C(3'')). HR-ESI-MS: 652.5 $[M+H]^+$, 1.325.75 $[2M+Na]^+$ (berechnet 651.35).

NL_3.cycl7.0.0

1-((3a'R,4'R,6'R,6a'R)-4'-(Hydroxymethyl)tetrahydro spiro[cyclopentadecane-1,2'-furo[3,4-d] [1,3] dioxol]-6'-yl)-1,2,4-triazine-3,5H)-dione (**NL_3.cycl7.0.0**). Trockenes 6-Azauridin (**NS_3.0.0.0**; 0.3 g; 1.23 mmol) wird in 4.2 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Cyclopentadecanon (0.563 g; 2.511 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.3 mL; 1.845 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 53 mL CH_2Cl_2 und 15 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 8 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das zurückgebliebene Öl wird mit 30 mL Et_2O übergossen, geschüttelt und abdekantiert. Der Rückstand wird in einer wenigen Menge 1 mL EtOAc langsam erhitzt. Das Hauptprodukt wird durch Zugabe von 80 mL kaltem Petrolether erhalten. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen weißen Schaum (0.448 g, 0.992 mmol, 81 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.36. UV (MeOH): λ_{max} 265 nm (ε =8.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.86 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.233 (*s*, 1H, NH); 7.538 (*s*, 1H, H-C(5)); 6.058 (*s*, 1H, H-C(1')); 4.977 (*d*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.788 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.687 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.028 (*dt*, 1H, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 6.5, H-C(4'),H-C(3')) = 2.5, H-C(4')); 1.729 – 1.665 (*m*, 2H, H_2-($C_{\alpha', endo}$)); 1.563 – 1.533 (*m*, 2H, H_2-($C_{\alpha, exo}$)); 1.398 – 1.240 (*m*, 24H, 12 x CH_2). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.441 (C(4)); 147.840 (C(2)); 136.233 (C(5)); 116.047 (C(acetal)); 90.762 (C(1')); 87.996 (C(4')); 82.788 (C(2')); 81.459 (C(3')); 61.916 (C(5')); 36.226 (C(α')); 34.074 (C(α)); 26.855 (C(β')), 26.844 (C(β)), 26.324 (C(γ')); 26.310 (C(γ)); 26.165, 26.028, 2x 25.999, 2x 25.949, 22.085, 21.904 (8x CH_2). HR-ESI-MS: 452.31 $[M+H]^+$ (berechnet 451.56). Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{37}N_3O_6$ (451.56): C, 61.18; H, 8.26; N, 9.31. Gefunden: C, 61.13; H, 7.83; N, 9.12.

NL_3.1.0.ATTO495

3,6-Bis(dimethylamino)-10-(4-(((2R,3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-2-methyltetrahydrofuro[3,4-d][1, 3]dioxol-4-yl)methoxy)-4-oxobutyl)acridin-10-ium (**NL_3.1.0.ATTO495**, Diastereoisomerengemisch). Käuflich erworbenes ATTO-495® N(9)-butanoat (1.5 mg; 3.05 µmol) wird in wasserfreien CH_2Cl_2 (0.5 mL) gelöst. Anschließend wird N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP; 0.37 mg; 3.05 µmol) in wasserfreien CH_2Cl_2 gelöst und unter Stickstoffatmosphäre hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird nun im Eisbad heruntergekühlt, sodass jeweils in wasserfreien CH_2Cl_2 gelöstes **NL_3.1.0.0** (1.13 mg; 3.05 µmol; Diastereoisomerengemisch) und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC; 0.63 mg; 3.05 µmol) über 45 min hinzugetropft werden. Nach weiteren 5 min Kühlung rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss. TLC monitoring (SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 89:11; v/v)) zeigt zwei fluoreszierende Spots nach 24 h. Es werden nochmals 30 mol-% von N,N-Dimethylaminopyridin und Dicyclohexylcarbodiimid unter Kühlung über 30 min hinzugegeben und das Reaktionsgemisch rührt für weitere 24 h. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 18 cm; CH_2Cl_2/MeOH 89:11; v/v) erhält man das Hauptprodukt (2.0 mg, 2.83 µmol, 93 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 89:11; v/v) 0.57. UV (MeOH): λ_{max} 268 nm (ε = 18.500 mol^{-1} cm^{-1}). Fluoreszenzspektroskopie (MeOH): λ_{max} irradiation, 498 nm; λ_{max} emission, 522 nm. HR-ESI-MS: Berechnet für $C_{37}H_{46}N_5O_9$: 705.79 g/mol. Gefunden: $[M+H]^+$ 706.0 g/mol.

NL_3.3.0.ATTO495

3,6-Bis(dimethylamino)-10-(4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-2,2-dinonyl

tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)-4-oxo butyl)acridin-10-ium (**NL_3.3.0.ATTO495**). Käuflich erworbenes ATTO-495® N(9)-butanoat (1.5 mg; 3.05 µmol) wird in wasserfreien CH_2Cl_2 (0.5 mL) gelöst. Anschließend wird N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP; 0.37 mg; 3.05 µmol) in wasserfreien CH_2Cl_2 gelöst und unter Stickstoffatmosphäre hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird nun im Eisbad heruntergekühlt, sodass jeweils in wasserfreien CH_2Cl_2 gelöstes **NL_3.3.0.0** (1.55 mg; 3.05 µmol) und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC; 0.63 mg; 3.05 µmol) über 45 min hinzugetropft werden. Nach weiteren 5 min Kühlung rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss. TLC monitoring (SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v)) zeigt zwei fluoreszierende Spots nach 24 h. Es werden nochmals 30 mol-% von N,N-Dimethylaminopyridin und Dicyclohexylcarbodiimid unter Kühlung über 30 min hinzugegeben und das Reaktionsgemisch rührt für weitere 24 h. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 2 x 17 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt (2.3 mg, 2.37 µmol, 89.3 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.68. UV (MeOH): λ_{max} 268 nm (ε = 18.500 mol^{-1} cm^{-1}). Fluoreszenzspektroskopie (MeOH): λ_{max} irradiation, 498 nm; λ_{max} emission, 522 nm. HR-ESI-MS: Berechnet für $C_{48}H_{71}N_6O_7$: 843.54 g/mol. Gefunden: $[M+H]^+$ 844.56 g/mol.

Synthesen am 5-Fluorouridin NS_4.0.0.0

NL_4.1.0.0 synthetisiert wie in E. Malecki, H. Rosemeyer 2010.[39]

NL_4.1.1.0

Ethyl 3-{4-[5-fluoro-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl} propionate (**NL_4.1.1.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_4.1.0.0** (0.25 g; 0.644 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.24 g; 1.74 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.1 mL, 0.71 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v; 0.5 bar) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.1474 g, 0.323 mmol, 50 %, [*R*]/[*S*]= 7.5:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) 0.26. UV (pH 3.0): λ_{max} 270.0 (ε = 7.210 mol^{-1} cm^{-1}): UV (pH 7.0): λ_{max} 269.3 (ε = 8.760 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): 267.5 (ε = 16.900 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.02 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_4.1.1.0** Diastereoisomer: 8.203 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),F) = 7.0, H-C(6)); 5.886 (*br. s*, 1H, H-C(1')); 5.192 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 5.144 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H-C(1'')) = 7.0, H-C(2'')); 4.929 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 1.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.799 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.389 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 4.152 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 7.0, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 4.0, H-C(4')); 4.069 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 7.5, H-(CH_2(ester)); 3.660 – 3.552 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.417 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)= 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.038 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.736 (*s*, 3H, H-C(5'')); 1.668 (*s*, 3H, H-C(4'')); 1.272 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.192 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.5, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_4.1.1.0** Diastereoisomer: 172.398 (C=O(ester)); 156.123 (*d*, ^2J(C(4),F) = 26.3, C(4)); 148.702 (C(2)); 139.327 (*d*, ^1J(C(5),F) = 228.9, C(5)); 136.084 (C(3'')); 124.388 (*d*, ^2J(C(6),F) = 34.4, (C(6)); 118.310 (C(2'')); 113.587 (C(acetal)); 91.783 (C(1')); 86.590 (C(4')); 83.990 (C(2')); 80.184 (C(3')); 61.059 (C(5')); 59.795 (CH_2(ester)); 39.134 (C(1'')); 33.332 (CH_2C=O); 28.089 (CH_2(acetal)); 25.215 (C(4'')); 23.460 (CH_3(acetal)); 17.747 (C(5'')); 13.948 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_4.1.1.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_4.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.897 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 1.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.763 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 2.299 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)= 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.038 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.499 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_4.1.1.0**-Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_4.1.1.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.326 (C=O(ester)); 113.919 (C(acetal)); 92.079 (C(1')); 86.900 (C(4')); 84.372 (C(2')); 80.184 (C(3')); 33.275 (CH_2C=O); 28.912 (CH_2(acetal)); 24.215 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 457.58 $[M+H]^+$ (berechnet 456.46). Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{29}FN_2O_8$ (456.46): C, 55.26; H, 6.40; N, 6.14. Gefunden: C, 55.38; H, 6.52; N, 6.13.

NL_4.1.2.0

Ethyl3-{4-[3-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_4.1.2.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_4.1.0.0** (0.25 g; 0.644 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.24 g; 1.72 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.8 mL, 0.837 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.239 g, 0.456 mmol, 71 %, [*R*]/[*S*]= 2.6:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.5. UV (pH 3.0): λ_{max} 270.3 (ε = 7.870 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max} 269.8 (ε = 9.230 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max} 269.5 (ε = 7.940 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.37 ± 0.74. ^{1}H-

NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_4.1.2.0** Diastereoisomer: 8.208 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),F) = 6.5, H-C(6)); 5.885 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 1.5, H-C(1')); 5.128 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.5, HO-C(5')); 5.033 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 7.0, H-C(2'')); 4.926 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.800 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.399 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'') = 7.0, H_2-C(1'')); 4.155 – 4.148 (*m*, 1H, H-C(4')); 4.069 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 7.0, H-(CH_2(ester)); 3.654 – 3.524 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.417 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 2.037 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.736 (*s*, 3H, H-C(8'')); 1.616 (*s*, 3H, H-C(9'')); 1.540 (*s*, 3H, H-C(10'')); 1.270 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.192 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_4.1.2.0** Diastereoisomer: 172.398 (C=O(ester)); 156.101 (*d*, ^2J(C(4),F) = 26.3, C(4)); 148.695 (C(2)); 139.363 (C(3'')); 139.327 (*d*, ^1J(C(5),F) = 228.9, C(5)); 130.827 (C(7'')); 124.403 (*d*, ^2J(C(6),F) = 35.4, (C(6)); 123.691 (C(6'')); 118.101 (C(2'')); 113.594 (C(acetal)); 91.791 (C(1')); 86.576 (C(4')); 83.968 (C(2')); 80.206 (C(3')); 61.059 (C(5')); 59.795 (CH_2(ester)); 39.106 (C(4'')); 38.831 (C(1'')); 33.326 (*C*H_2C=O); 28.089 (CH_2(acetal)); 25.771 (C(5'')); 25.467 (C(8'')); 23.467 (CH_3(acetal)); 17.408 (C(10'')); 16.064 (C(9'')); 13.955 (CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_4.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_4.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): (1*S*) 4.894 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 7.0, H-C(2')); 4.768 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.032 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 7.0, H-(CH_2(ester)); 2.298 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.5, H-(CH_2C=O)); 1.953 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2C=O)) = 7.5, H-(CH_2(acetal)); 1.449 (s, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.169 (t, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_4.1.2.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_4.1.2.0** Diastereoisomer unterscheiden): (172.326 (C=O(ester)); 113.926 (C(acetal)); 92.101 (C(1')); 86.893 (C(4')); 84.366 (C(2')); 80.747 (C(3')); 33.275 (*C*H_2C=O); 28.913 (CH_2(acetal)); 24.803 (CH_3(acetal)). HR-ESI-MS: 525.62 $[M+H]^+$ (berechnet 524.58). Elementaranalyse berechnet für $C_{26}H_{37}FN_2O_8$ *0.2 CH_2Cl_2 (541.57): C, 59.53; H, 7.11; N, 5.34. Gefunden: N, 59.28; H, 6.75; H, 4.93.

NL_4.1.3.0 synthetisiert wie in E. Malecki et al. 2013.[259]

NL_4.0.1.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-fluoro-3-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_4.0.1.0**). Trockenes 5-Fluorouridin (**NS_4.0.0.0**; 0.25 g; 0.954 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.356 g; 2.574 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.19 mL, 1.24 mmol) hinzugetropft. Nach 23 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum, welcher in CH_2Cl_2 kristallisiert (0.309 g, 0.934 mmol, 98 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) 0.71. UV (pH 3.0): λ_{max} 270.0 (ε = 12.090 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max} 269.78 (ε = 8.720 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max} 270.5 (ε = 8.130 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.88 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.363 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),F) = 7.0, H-C(6)); 5.796 (*dd*, 1H, ^4J(H-C(1'),F) = 1.0, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.0, H-C(1')); 5.403 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(2'),H-C(2')) = 5.0, HO-C(2')); 5.263 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 5.137 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H-C(1'')) = 6.5, H-C(2'')); 5.056 (*d*, 1H, ^{3}J(HO-C(3'),H-C(3')) = 5.0, HO-C(3')); 4.393 (*d*, 2H, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 4.035 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 5.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 9.5, H-C(2')); 3.995 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 9.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 5.0, H-C(3')); 3.873 (*Ψquint.*, 1H, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 5.0, H-C(4')); 3.699 (*ddd*, 1H, ^2J(H_a-C(5'),H_b-C(5')) = -12.0, ^3J(H_a-C(5'),HO-C(5')) = 5.0, ^3J(H_a-C(5'),H-C(4')) = 3.0, H_a-C(5')); 3.592 (*ddd*, 1H, ^2J(H_b-C(5'),H_a-C(5')) = -12.0, ^3J(H_b-C(5'),HO-C(5')) = 5.0, ^3J(H_b-C(5'),H-C(4')) = 3.5, H_a-C(5')); 1.731 (*s*, 3H, H_3-(C(4'')); 1.659 (*s*, 3H, H_3-(C(5'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.222 (*d*, ^2J(C(4),F) = 26.3, C(4)); 149.054 (C(2)); 139.477 (*d*, ^1J(C(5),F) = 228.9, C(5)); 136.227 (C(3'')); 123.545 (*d*, ^2J(C(6),F) = 34.5, (C(6)); 118.446 (C(2'')); 89.311 (C(1')); 84.696 (C(4')); 73.920 (C(3')); 69.190 (C(2')); 60.198 (C(5')); 39.000 (C(1'')); 25.336 (C(4'')); 17.846 (C(5'')). HR-ESI-MS: 331.11 $[M+H]^+$, 661.19 $[2M+H]^+$ (berechnet 330.31). Elementaranalyse berechnet für $C_{14}H_{19}FN_2O_6$ (330.31): C, 50.91; H, 5.80; N, 8.48. Gefunden: C, 50.89; H, 5.50; N, 8.45.

NL_4.0.2.0

1-(3,4-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-3-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione (**NL_4.0.2.0**). Trockenes 5-Fluorouridin (**NS_4.0.0.0**; 0.25 g; 0.954 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.356 g; 2.574 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei 55 °C wird unter Raumtemperatur und Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.25 mL, 0.84 mmol) hinzugetropft. Nach 23 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 87:13; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.301 g, 0.773 mmol, 81 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 87:13; v/v) 0.76. UV (pH 3.0): λ_{max} 271.0 (ε = 8.850 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max} 270.0 (ε = 8.770 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max} 271.8 (ε = 7.810 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.91 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.386 (*d*, 1H, ^3J(H-C(6),F) = 7.0, H-C(6)); 5.793 (*dd*, 1H, ^4J(H-C(1'),F) = 1.0, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.8, H-C(1')); 5.387 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(3'),H-C(3')) = 4.5, HO-C(3')); 5.245 (*t*, 1H, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 6.0, H-C(2'')); 5.132 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 5.042 – 5.018 (*m*, 2H, H-C(6'') + HO-C(2')); 4.412 – 4.399 (*m*, 2H, H_2-C(1'')); 4.038 – 3.999 (*m*, 2H, H-C(2') + H-C(3')); 3.876 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 2.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 3.719 – 3.582 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.019 (*t*, 2H, ^3J(H_2-C(4''),H_2-C(5'')) = 7.5, H_2-C(4'')); 1.952 (*t*, 2H, ^3J(H_2-C(5''),H_2-C(4'')) = 7.5, H_2-C(5'')); 1.739 (*s*, 3H, H_3-(9'')); 1.613 (*s*, 3H, H_3-C(8'')); 1.538 (*s*, 3H, H_3-C(10'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.072 (*d*, ^2J(C(4),F) = 25.4, C(4)); 148.936 (C(2)); 139.363 (*d*, ^1J(C(5),F) = 228.0, (C(5)); 139.352 (C(3'')); 130.844 (C(7'')); 123.701 (C(6'')); 123.438 (*d*, ^2J(C(6),F) = 35.4, (C(6)); 118.169 (C(2'')); 89.251 (C(1')); 84.564 (C(4')); 73.831 (C(3')); 69.036 (C(2')); 60.051 (C(5')); 39.121 (C(4'')); 38.861 (C(1'')); 25.796 (C(5'')); 25.319 (C(8'')); 17.418 (C(10'')); 16.067 (C(9'')). HR-ESI-MS: 399.21 $[M+H]^+$ (berechnet 398.43). Elementaranalyse berechnet für $C_{19}H_{27}FN_2O_6$ (398.43): C, 57.28; H, 6.83; N, 7.03. Gefunden: C, 56.9; H, 6.71; N, 6.80.

NL_4.0.3.0, NL_4.3.0.0, NL_4.4.0.0 und **NL_4.4.3.0** synthetisiert nach E. Malecki et al. 2014.[98]

Die 5-FUrd Nucleolipide mit den zyklischen Ketale **NL_4.cycl1.0.0** bis **NL_4.cycl8.0.0** stammen aus der Arbeit oder sind resynthetisiert nach E. Malecki, H. Rosemeyer 2010.[39]

NL_4.5.0.0

5-Fluoro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hydroxymethyl)-2,2-di pentyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)pyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione **(NL_4.5.0.0).** Trockenes 5-Fluorouridin (**NS_4.0.0.0**; 0.3 g; 1.15 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Undecan-6-on (0.3 mL; 1.48 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.7 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 75 mL CH_2Cl_2 und 40 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 15 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 70 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.337 g, 0.81 mmol, 71 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) 0.74. UV (MeOH): λ_{max} 268.00 nm (ε = 8.800 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.34 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 11.84 (*s*, H-N(3)); 8.16 (*d*, ^1J(H-C(6),F) = 7.5, H-C(6)); 5.84 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 1.5, H-C(1')); 5.15 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_α-C(5'),H_β-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 4.89 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3') = 6.5, H-C(2')); 4.75 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, H-C(3')); 4.11 - 4.09 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 3.5, ^3J(H-C(4'),H-C(5')) = 4.0, H-C(4')); 3.63 - 3.55 (*m*, H_2-C(5')); 1.68 - 1.65 (*m*, H_2-C(α´)); 1.54 - 1.51 (*m*, H_2-C(α)); 1.42 - 1.36 (*m*, H_2-C(β´)); 1.33 - 1.22 (*m*, H_2-C(β), (H_2-C(γ´), (H_2-C(γ), (H_2-C(δ´), (H_2-C(δ)); 0.89 - 0.84 (*m*, H_3-C(ε´), H_3-C(ε)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 157.06 (C(4)); 148.90 (C(2)); 140.75 (C(5)); 126.02 (C(6)); 116.55 (C(acetal)); 91.06 (C1')); 86.67 (C(4')); 83.86 (C(2'));

80.50 (C(3')); 61.22 (C(5')); 36.34 (C(α')); 36.32 (C(α)); 31.32 (C(γ')); 31.32 (C(γ)); 23.16 (C(β')); 22.49 (C(β)); 21.89 (C(δ')); 21.87 (C(δ)); 13.74 (C(ε'), (C(ε)). HR-ESI-MS: 437.19 $[M+Na]^+$, 851.33 $[2M+Na]^+$, (berechnet 414.47). Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{31}N_2O_6$ * 0.125 CH_2Cl_2: C, 56.23; H, 7.34; N, 6.49. Gefunden: C, 56.58; H, 6.98; N, 6.52.

NL_4.5.3.0

5-Fluoro-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dipentyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-3-((2E, 6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl) pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione (**NL_4.5.3.0**). Trockenes **NL_4.5.0.0** (0.11 g; 0.27 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.98 g; 0.21 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.1 mL, 0.3 mmol) hinzugetropft. Nach 20 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.055 g, 0.09 mmol, 33 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.90. UV (pH 3): λ_{max} 270.5 (ε = 8.000 mol^{-1} cm^{-1}), UV (pH 7): λ_{max} 270.0 (ε = 9.000 mol^{-1} cm^{-1}), UV (pH 9): λ_{max} 270.0 (ε = 8.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 6.65 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.211 (*d*, ^3J(H-C(6),F) = 6.5, H-C(6)); 5.888 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.0, H-C(1')); 5.252 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 5.122 – 5.004 (*m*, H-C(10'''')); H-C(6'''')); H-C(2'''')); 4.855 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 4.749 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.390 (*d*, ^3J(H-C(1'''),H-C(2''')) = 6.5, H-C(1''')); 4.139 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.0; ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 7.0; H-C(4')); 3.636 – 3.550 (*m*, H_2-C(5')); 2.065 – 1.870 (*m*, (H_2-C(4'''), (H_2-C(5'''), (H_2-C(8'''), (H_2-C(9'''')); 1.726 (*s*, H_3-C(13''')); 1.664 (*t*, ^3J(H_2-C(1a''),H_2-C(2a'')) = 8.0; H_2-C(1a'')); 1.616 (*s*, H_3-C(12''')); 1.568 – 1.496 (*m*, H_3-C(14'''), H_3-C(15'''), H_2-C(1b'')); 1.412 – 1.353, 1.284 – 1.226 (2 *m*, 12H, 3 x H_2-C(2a'' – 4a''), 3 x H_2-C(2b'' – 4b'')); 0.879 – 0.828 (2 x *t,* ^3J(H_3-C(5a''),H_2-C(4a'')) = ^3J(H_3-C(5b''),H_2-C(4b'')) = 7.0; H_3-C(5a'',5b'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.665 (*d,* ^2J(C(4),F)) = 102.0; C(4)); 149.277 (C(2)); 139.917 (C(3''')); 135.057 (C(7''')); 131.081 (C(11''')); 125.769 (C(10''')); 124.945 (*d*, ^2J(C(6),F) = 34.7; C(6)); 124.289 (C(6''')); 118.644 (C(2''')); 117.117 (C(acetal)); 92.560 (C(4')); 87.406 (C(1')); 84.655 (C(3')); 81.097 (C(2')); 61.733 (C(5')); 39.476 (C(8''')); 39.311 (C(4''')); 36.850 and 36.885 (C(1'''), C(1'')); 31.865 and 31.779 (C(3a''), C(3b'')); 26.081 (C(5''')); 25.890, 25.878 (C(9'''), C(12''')); 23.715 (C(2a'')); 23.026 (C(2b'')); 22.455 (C(4a'')); 22.427 (C(4b'')); 17.918 (C(15''')); 16.576 (C(13''')); 16.200 (C(14''')); 14.273 (C(5a''), C(5b'')). HR-ESI-MS: 619.43 $[M+H]^+$, 1236.75 $[2M+H]^+$ (berechnet 618.82).

NL_4.6.0.0

4-Methyl-benzoic acid 3-[4-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-6-hydroxyme thyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]-propyl ester (**NL_4.6.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes 5-Fluorouridin (**NS_4.0.0.0**; 0.5 g; 2.27 mmol) wird in 4.8 mL trockenem Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 4-Oxopentyl 4-methylbenzoat (0.500 g; 2.27 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.6 mL; 3.65 mmol) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (1.02 mL) hinzugegeben. Nach 25 h rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen 53 mL CH_2Cl_2 und einer 15 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 7.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und der ölige Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.405 g, 0.87 mmol, 60 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) 0.46. UV (MeOH): λ_{max} 269.00 nm (ε = 12.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.89 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_4.6.0.0** Diastereoisomer: 11.860 (s, N(H)); 8.161 (*d*, ^3J(6,F) = 7.0, H-C(6), (1*R*)); 8.147 (*d*, ^3J(6,F) = 7.0, H-C(6), (1*S*)); 7.864 (*d*, 2H, ^3J(H,H) = 8.5, 2 x H(arom.), (1*R*)); 7.846 (*d*, 2H, ^3J(H,H) = 8.5, 2 x H(arom.), (1*S*)); 7.337 – 7.304 (*m*, 2H, 2 x H(arom.), (1*R*) + (1*S*)); 5.845 (*s*, br., H-C(1'), (1*R*) + (1*S*)); 5.181 (*t*, ^3J(HO-C(5'),(CH_2(5')) = 6.0, (1*R*)); 5.170 (*t*, ^3J(HO-C(5'),(CH_2(5')) = 5.0, (1*S*)); 4.940 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2'), (1*R*)); 4.905 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2'), (1*S*)); 4.810 – 4.774 (*m*, H-C(3'), (1*R*) + (1*S*)); 4.295 (*t*, ^3J(4'',3'') = 3.5, H-C(4''), (1*R*)); 4.243 (*t*, ^3J(4'',3'') = 3.5, H-C(4''), (1*S*)); 4.124 (*m*, H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 3.644 – 3.551 (*m*, CH_2(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.377 (*s*, Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)); 1.869 (*s*, br.,

CH_2(2''), CH_2(3''), (1*R*)); 1.717 (*s*, br., CH_2(2''), CH_2(3''), (1*S*)); 1.478 (*s*, H-C(1'') = Me(acetal), (1*S*)); 1.292 (*s*, H-C(1'') = Me(acetal), (1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_4.6.0.0** Diastereoisomer: 165.662, 165.633 (C=O(ester), (1(*R*) + (1*S*)); 157.103, 156.984, 157.083, 156.875 (2*d*, C(4), (1*R*) + (1*S*), ^2J(C(4),F)) = 26.3, each)); 148.901 (C(2), (1*R*) + (1*S*)); 143.483, 143.458 (C(5''), (1*R*) + (1*S*)); 139.836 (*d*, ^1J(C(5),F)) = 230.3, C(5), (1*R*) + (1*S*)); 129.224, 129.087, 129.053, 129.028 (2 x C(6''), 2 x C(7''), (1*R*) + (1*S*)); 127.079, 127.043 (C(8''), (1*R*) + (1*S*)); 125.845 (d, ^3J(C(6),F) = 34.7, C(6), (1*R*) + (1*S*)); 114.574 (C(acetal), (1*S*)); 114.170 (C(acetal), (1*R*)); 91.132 (C(1'), (1*S*)); 91.042 (C(1'), (1*R*)); 86.723 (C(4'), (1*S*)); 86.541 (C(4'), (1*R*)); 84.146 (C(2'), (1*S*)); 83.719 (C(2'), (1*R*)); 80.651 (C(3'), (1*S*)); 80.202 (C(3'), (1*R*)); 64.325, 64.257 (C(4''), (1*R*) + (1*S*)); 61.137 (C(5')); 35.158 (C(2''), (1*R*)); 34.608 (C(2''), (1*S*)); 25.008 (Me(acetal) = C(1''), (1*S*)); 23.509 (Me(acetal) = C(1''), (1*R*)); 23.376 (C(3''), (1*S*)); 22.756 (C(3''), (1*R*)); 21.070, 21.036 (Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)). HR-ESI-MS: 465.07 $[M+H]^+$ (berechnet 464.44). Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{25}FN_2O_8$, 464.44. C, 56.89; H, 5.43; N, 6.03. Gefunden: C, 56. 52; H, 5.34; N, 5.98.

Synthesen am Cytidin **NS_11.0.0.0**

NL_11.1.0.0 (Resynthese)[257]

3-[4-(4-Amino-2-oxo-2H-pyrimidin-1-yl)-6-hydroxy methyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]-propionic acid ethyl ester (**NL_11.1.0.0**): Trockenes Cytidin (**NS_11.0.0.0**; 2 g; 8.223 mmol) wird in 22 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Ethyllävulinat (2.2 mL; 15.58 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (2 mL; 12.23 mmol) und 4 M HCl in 1.4-Dioxan (8 mL) hinzugegeben. Nach 48 h rühren bei Raumtemperatur wird das Rohprodukt in 250 mL Ether gegossen, sodass farblose Kristalle ausfallen. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Das Rohprodukt wird in H_2O aufgenommen und mit einem Ionentauscher (OH^--Form, Amberlit IRA-67, schwach basisch; vorher mit wässriger, 2N Ammoniak-Lösung rühren, abfiltrieren und H_2O waschen) bei pH 11 20 min gerührt. Das Gemisch wird anschließend an einer Glaselektrode mit Essigsäure neutralisiert, abfiltriert, eingedampft. Mittels TLC-Kontrolle wird die Reaktion kontrolliert und der ggf. wiederholt. Das Rohprodukt wird über Nacht an bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v; 0.3 bar) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (1.924 g, 5.208 mmol, 63 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 11:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) 0.41. UV (MeOH): λ_{max} 261.25 nm (ε = 9.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.65 ± 0.74. HR-ESI-MS: 370.16 $[M+H]^+$, 739.35 $[2M+H]^+$ (berechnet 369.37). ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren der hier dargestellten Verbindung waren identisch mit den in der Literatur beschriebenen Daten.

NL_11.1.$^{N(6)}$1.0 und NL_11.1.$^{N(6)}$1 $^{N(6)}$1.0

Ethyl 3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-(hydroxymethyl)-2-methyl-6-(4-((3-methylbut-2-en-1-yl)amino)-2-oxo pyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_11.1.$^{N(6)}$1.0**)

Ethyl 3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-(bis(3-methylbut-2-en-1-yl)amino)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_11.1.$^{N(6)}$1 $^{N(6)}$1.0**)

Trockenes **NL_11.1.0.0** (0.2 g; 0.542 mmol) wird in 4.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.184 g; 1.6 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.1 mL, 0.71 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierten und vom Lösungsmittel befreiten Produkte bilden im Hochvakuum farblose Öle. (**NL_11.1.$^{N(6)}$1.0**): (0.141 g, 0.279 mmol, 51.5 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.57. log*P* (ALOGPS 3.01): 0.30 ± 0.74. HR-ESI-MS: 438.73 $[M+H]^+$ (berechnet 437.49). (**NL_11.1.$^{N(6)}$1$^{N(6)}$1.0**): (0.063 g, 0.144 mmol, 26.6 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.63. log*P* (ALOGPS 3.01): 2.0 ± 0.74. HR-ESI-MS: 506.41 $[M+H]^+$ (berechnet 505.60).

Synthesen der Purin-Nucleolipide

NL_5.1.0.0 (Resynthese)[37]

Ethyl3-[4-(6-amino-purin-9-yl)-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl] propionate (**NL_5.1.0.0**, Diastereoisomerengemisch): Trockenes Adenosin (**NS_5.0.0.0**, 1.38 g; 5 mmol) wird in 10 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Ethyllävulinat (1.42 ml; 10 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (1.65 mL; 10 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (2 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 27 h gerührt und anschließend zwischen 75 mL CH_2Cl_2 und 30 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 2x mit jeweils 25 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene Öl mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Produkt wird in trockenem Diethylether (Et_2O) ausgefällt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum farblose Kristalle (1.24 g, 3.15 mmol, 71 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 12:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.38. UV (MeOH): λ_{max} 259 nm (ε = 16000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.87 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.0.0** Diastereoisomer): 8.383 (*s*, H-C(2)); 8.212 (*s*, H-C(8)); 7.421 (*s*, 2H, NH_2); 6.173 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.448 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.3, H-C(2')); 5.110 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.4, OH-C(5')); 5.00 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.4, H-C(3')); 4.244 (*Ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 2.5, ^3J(H-C(4'),H-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 4.09 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 7.1, H-(CH_2(ester); 3.55-3.46 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.499 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(C=O), H-(CH_2(acetal)) = 7.6, H-(CH_2(C=O)); 2.108 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2(C=O)) = 7.7, H-(CH_2(acetal)); 1.335 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.225 (*t*, 3H, ^3J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.1, H-(CH_3(ester)). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_5.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_5.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 4.047 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 7.0, H-(CH_2(ester)); 2.343 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(C=O), H-(CH_2(acetal)) = 7.6, H-(CH_2(C=O)); 1.933 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2(C=O)) = 7.7, H-(CH_2(acetal)); 1.532 (*s*, 1H, H-(CH_3(acetal)); 1.161 (*t*, 3H, H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.0, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.0.0** Diastereoisomer: 172.521 (C=O(ester)); 156.787 (C(6)); 152.226 (C(2)); 148.774 (C(4)); 139.754 (C(8)); 119.010 (C(5)); 113.732 (C(acetal)); 89.400 (C(1')); 86.576 (C(4')); 83.391 (C(2')); 81.296 (C(3')); 61.428 (C(5')); 59.846 (CH_2(ester)); 33.434 (CH_2(C=O)); 28.155 (CH_2(acetal)); 23.467 (CH_3(acetal)); 13.992 (CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*S*)-**NL_5.1.0.0** Diastereoisomer (es sind nur die Signale aufgeführt, die sich vom (1*R*)-**NL_5.1.0.0** Diastereoisomer unterscheiden): 172.391 (C=O(ester)); 139.804 (C(8)); 114.114 (C(acetal)); 89.660 (C(1')); 86.735 (C(4')); 83.824 (C(2')); 81.831 (C(3')); 61.514 (C(5')); 59.788 (CH_2(ester)); 33.282 (CH_2(C=O)); 28.956 (CH_2(acetal)); 24.868 (CH_3(acetal)); 13.912 (CH_3(ester)). HR-ESI-MS: 394.18 $[M+H]^+$ (berechnet 393.39). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{23}N_5O_6$ (393.39): C, 51.90; H, 5.89; N, 17.80. Gefunden: C, 51.94; H, 5.86; N, 17.91.

NL_5.1.^{1}1.0 (Resynthese)[45]

6-Amino-9-[2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-6-hydroxy methyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]-1-(3-methyl-but-2-enyl)-9H-purin-1-ium bromide (**NL_5.1.^{1}1.0**): Trockenes **NL_5.1.0.0** (0.59 g, 1.5 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethyl-formamid gelöst und $BaCO_3$ (0.89 g; 4.5 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raum-temperatur wird unter Schutzatmosphäre tropfen-weise Isopentenylbromid (0.27 mL, 1.95 mmol) hinzugetropft und rührt unter Lichtausschluss über Nacht. Anschließend wird das $BaCO_3$ über einen Celite Pad abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der erhaltene rote Schaum wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Die Trituration mit 50 mL CH_2Cl_2 erzeugt einen weißen Feststoff, welcher abfiltriert wird. Der Feststoff wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5 x 8.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen weißen Feststoff. (0.44 g, 0.95 mmol, 63 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.2. UV (MeOH): λ_{max} 259 nm (ε = 10.670 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -2.25 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{1}1.0** Diastereoisomer: 9.27 (*s*, H_2-N(6)); 8.56 (*s*, H-C(2)); 8.54 (*s*, H-C(8)); 6.16 (*s*, HC(1')); 5.35 – 5.37 (*m*, H-C(2'), H-C(2'')); 5.05 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.2, HO-C(5')); 4.98 (*d*, ^3J(3',2') = 6.6, H-C(3')); 4.82 (*d*, ^3J(1'',2'') = 6.3, CH_2(1'')); 4.28 (*s*, HC(4')); 4.09 (*m*, CH_2(ester)); 3.52 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.0, CH_2(5')); 2.46 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.6, CH_2(C=O)); 2.08 (*t*, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.4, CH_2(acetal)); 1.79 (*s*, Me(4'')); 1.75 (*s*, Me(5'')); 1.31 (*s*, Me(acetal)); 1.20 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.1, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{1}1.0** Diastereo-isomer: 172.46 (C=O(ester)); 150.74 (C(6)); 147.21 (C(2)); 141.64 (C(3'')); 139.20 (C(8)); 120.08 (C(5)); 116.70 (C(2'')); 113.70 (C(acetal)); 89.92 (C(1')); 87.27 (C(4')); 83.92 (2')); 81.23 (C(3')); 61.27 (C(5')); 59.84

(CH_2(ester)); 47.02 (C(1'')); 33.30 (*C*H_2(C=O)); 28.07 (CH_2(acetal)); 25.34 (C(4'')); 23.43 (Me(acetal)); 18.09 (C(5'')); 14.01 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 463.31 $[M+H]^+$ (berechnet 462.21). Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{32}N_5O_6$ * 1.05 CH_2Cl_2 (551.70): C, 50.18; H, 6.23; N, 12.69. Gefunden: C, 50.04; H, 6.04; N, 13.14.

NL_5.1.^{1}2.0

6-Amino-1-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-9-[2-(2-ethoxycarbonylethyl)-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]-9H-purin-1-ium bromide (**NL_5.1.^{1}2.0**): Trockenes **NL_5.1.0.0** (0.59 g, 1.5 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und $BaCO_3$ (0.89 g; 4.5 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Schutzatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.41 mL, 1.95 mmol) hinzugetropft und rührt unter Lichtausschluss über Nacht. Anschließend wird das $BaCO_3$ über einen Celite Pad abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der erhaltene rote Schaum wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Die Trituration mit 50 mL CH_2Cl_2 erzeugt einen weißen Feststoff, welcher abfiltriert wird. Der Feststoff wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen gelben Feststoff. (0.78 g, 1.48 mmol, 58 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.33. UV (MeOH): λ_{max} 261 nm (ε = 10.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -1.76 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{1}2.0** Diastereoisomer: 9.31 (*s*, H_2-(N(6)); 8.56 (*s*, HC(2)); 8.50 (*s*, H-C(8)); 6.12 (*d*, ^3J(1',2') = 2.2, H-C(1')); 5.34 – 5.38 (*m*, H-C(2'), HC(2'')); 5.03 – 5.11 (*m*, H-C(3')); 4.95 – 5.00 (*m*, H-C(6''), H-C(10''), CH_2(1'')); 4.82 (*d*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 6.9, HO-C(5')); 4.28 (*m*, H-C(4')); 4.08 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 6.9, CH_2(ester)); 3.52 (*s*, br., CH_2(5')); 2.45 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.9, CH_2(C=O)); 2.01 – 2.11 (*m*, CH_2(5''), CH_2(1''), CH_2(4'')); 1.78 (*s*, Me(C(9'')); 1.61 (*s*, Me(8'')); 1.53 (*s*, Me(10'')); 1.31 (*s*, Me(acetal)); 1.20 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.1, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{1}2.0** Diastereoisomer: 172.44 (C=O(ester)); 150.79 (C(6)); 147.18 (C(2)); 145.01 (C(4)); 142.70 (C(3'')); 141.60 (C(8)); 131.43 (C(7'')); 123.59 (C(5)); 120.16 (C(6'')); 116.49 (C(2'')); 113.73 (C(acetal)); 89.93 (C(1')); 87.21 (C(4')); 83.92 (C(2')); 81.23 (C(3')); 61.29 (C(5')); 59.87 (CH_2(ester)); 46.90 (C(1'')); 38.83 (C(4'')); 33.30 (*C*H_2(C=O)); 28.09 (CH_2(acetal)); 25.61 (C(5'')); 25.32 (C(8'')); 23.44 (Me(acetal)); 17.47 (C(10'')); 16.42 (C(9'')); 14.02 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 531.61 $[M+H]^+$ (berechnet 530.64). Elementaranalyse berechnet für $C_{27}H_{40}N_5O_6$ * 1.1 CH_2Cl_2 (624.06): C, 54.08; H, 6.82; N, 11.22. Gefunden: C, 54.08; H, 6.62; N, 11.33.

NL_5.1.^{1}3.0

6-Amino-9-[2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-6-hydroxy methyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl] -1-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6, 10-trienyl)-9H-purin-1-ium bromide (**NL_5.1.^{1}3.0**): Trockenes **NL_5.1.0.0** (0.59 g, 1.5 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und $BaCO_3$ (0.89 g; 4.5 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Schutzatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.56 mL, 1.95 mmol) hinzugetropft und rührt unter Lichtausschluss über Nacht. Anschließend wird das $BaCO_3$ über einen Celite Pad abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der erhaltene rote Schaum wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Die Trituration mit 50 mL CH_2Cl_2 erzeugt einen weißen Feststoff, welcher abfiltriert wird. Der Feststoff wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein organgenes Öl. (0.98 g, 1.64 mmol, 67 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 91:1; v/v) 0.29. UV (MeOH): λ_{max} 266 nm (ε = 10.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.79 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{1}3.0** Diastereoisomer: 9.30 (*s*, H_2-N(6)); 8.58 (*s*, H-C(2)); 8.52 (*s*, H-C(8)); 6.16 (*d*, ^3J(1',2') = 2.2, H-C(1')); 5.34 – 5.38 (*m*, H-C(2'), H-C(2'')); 5.03 – 5.06 (*m*, H-C(3')); 4.98 – 5.01 (*m*, H-(C(6''), H-C(10''), CH_2(1'')); 4.84 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 6.6, HO-C(5')); 4.28 (*dt*, ^3J(4',5') = 4.7, ^3J(4',3') = 2.2, H-C(4')); 4.06 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 7.2, CH_2(ester)); 3.52 (*d*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 6.5, CH_2(5')); 2.46 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.6, CH_2(C=O)); 2.04 – 2.09 (*m*, CH_2(5''), CH_2(acetal)), CH_2(8'')); 1.95 (*Ψquint*, ^3J(9'',8'') = 7.1; ^3J(9'',10'') = 7.1; CH_2(9'')); 1.86 – 1.89 (*m*, CH_2(4'')); 1.77 (*s*, Me(13'')); 1.62 (*s*, Me(14'')); 1.54 (*s*, Me(15'')); 1.50 (*s*, Me(12'')); 1.31 (*s*, Me(acetal)); 1.20 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.3, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{1}3.0** Diastereoisomer: 172.45 (C=O(ester)); 150.72 (C(6)); 147.09 (C(2)); 145.09 (C(4)); 142.70 (C(3'')); 141.48 (C(8)); 134.77 (C(7'')); 130.67 (C(11'')); 123.93 (C(6'')); 123.33 (C(10'')); 120.00 (C(5)); 116.43 (C(2'')); 113.70 (C(acetal)); 89.90 (C(1')); 87.23 (C(4')); 83.95 (C(2')); 81.28 (C(3')); 61.26 (C(5')); 59.84 (CH_2(ester)); 47.01 (C(1'')); 39.01 (C(4'')); 38.79 (C(8'')); 33.30 (*C*H_2(C=O)); 28.08 (CH_2(acetal)); 26.08 (C(5'')); 25.52 (C(9'')); 25.35 (C(12'')); 23.43 (Me(acetal)); 17.40 (C(13'')); 16.48 (C(14'')); 15.73 (C(15'')); 14.00 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 599.61 $[M+H]^+$ (berechnet 598.75). Elementaranalyse

berechnet für $C_{32}H_{48}N_5O_6$ * 1.6 CH_2Cl_2 (734.64): C, 54.93; H, 7.02; N, 9.53. Gefunden: C, 55.11; H, 6.82; N, 9.73.

NL_5.1.^{6}1.0 (Resynthese)[45]

Ethyl3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[6-(3-methyl-but-2-enylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_5.1.^{6}1.0**): Trockenes **NL_5.1.^{1}1.0** (0.275 g, 0.7 mmol) wird in Me_2NH-MeOH (1M, 4.5 mL) gelöst und 20 h bei Raumtemperatur gerührt (TLC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedampft und im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5 x 7 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.21 g, 0.46 mmol, 62 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.31. UV (MeOH): λ_{max} 268 nm (ε = 16.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.78 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{6}1.0** Diastereoisomer: 8.31 (*s*, H-C(2)); 8.22 (*s*, H-C(8)); 7.85 (*s*, H-N(6)); 6.14 (*d*, ^3J(1',2') = 2.8, H-C(1')); 5.42 (*d*, ^3J(2',1') = 3.8, H-C(2')); 5.31 (*s*, HO-C(5')); 5.11 (*s*, H-C(3')); 5.00 (*d*, ^3J(1'',2'') = 6.6, CH_2(1'')); 4.20 (*s*, H-C(4')); 4.09 (*q*, ^3J(*CH_2*(ester),Me(ester)) = 7.3, CH_2(ester)); 3.50 (*d*, CH_2(5'), ^3J(HO-(5'),CH_2(5')) = 4.2, CH_2(5')); 2.47 (*s*, *CH_2*(C=O)); 2.08 (*s*, *CH_2*(acetal)); 1.70 (*s*, Me(4'')); 1.67 (*s*, Me(5'')); 1.31 (*s*, Me(acetal)); 1.21 (*t*, ^3J(*Me*(ester),CH_2(ester)) = 7.1, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{6}1.0** Diastereoisomer: 172.53 (C=O); 154.31 (C(6)); 152.54 (C(2), C(4)); 148.07 (C(3'')); 139.37 (C(8)); 133.20 (C(5)); 122.00 (C(2'')); 113.73 (C(acetal)); 89.37 (C(1')); 86.56 (C(4')); 83.36 (C(3')); 81.31 (C(2')); 61.44 (C(5')); 59.86 (CH_2(ester)); 51.30 (*CH_2*(acetal)); 33.44 (*CH_2*(C=O)); 28.16 (C(1'')); 25.31 (C(4'')); 23.49 (Me(acetal)); 17.78 (C(5'')); 14.02 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 462.36 $[M+H]^+$ (berechnet 461.51). Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{31}N_5O_6$ * 0.1 CH_2Cl_2 (470.00): C, 56.48; H, 6.69; N, 14.90. Gefunden: C, 56.70; H, 6.62; N, 14.92.

NL_5.1.^{6}2.0

3-{4-[6-(3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienylamino)-purin-9-yl]-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3]dioxol-2-yl}-propionsure ethylester (**NL_5.1.^{6}2.0**): Trockenes **NL_5.1.^{1}2.0** (0.275 g, 0.7 mmol) wird in Me_2NH-MeOH (1M, 4.5 mL) gelöst und 20 h bei Raumtemperatur gerührt (TLC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedampft und im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 12.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.18 g, 0.34 mmol, 23 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.9. UV (MeOH): λ_{max} 268 nm (ε = 16.150 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.62 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{6}2.0** Diastereoisomer: 8.31 (*s*, H-C(2)); 8.22 (*s*, H-C(8)); 7.83 (*s*, H-N(6)); 6.11 - 6.16 (*m*, H-C(1')); 5.41 (*dd*, ^3J(2',1') = 6.3, ^3J(2',3') = 6.3, H-C(2')); 5.28 - 5.35 (*dt*, ^3J(2'',1'') = 5.5, H-C(2'')); 5.10 - 5.14 (*td*, ^3J(3',2')= 5.5, ^3J(3',4') = 5.5, H-C(3')); 5.03 - 5.08 (*tt*, ^3J(6'',5'') = 7.0, H-C(6'')); 4.96 - 5.02 (*m*, CH_2(1''), Me(10'')); 4.17 - 4.25 (*m*, H-C(4')); 3.98 - 4.13 (*q*, *CH_2*(ester), HO-C(5'), ^3J(*CH_2*(ester),Me(ester)) = 7.0, *CH_2*(ester)); 3.44 - 3.59 (*dquint*, CH_2(5'), ^3J(OH-C(5'),CH_2(5')) = 5.0, CH_2(5')); 2.44 - 2.49 (*m*, *CH_2*(C=O)); 2.06 - 2.12 (*dt*, ^3J(5'',4'') = 6.5, CH_2(5'')); 2.00 - 2.05 (*t*, ^3J(4'',5'') = 7.0, CH_2(4'')); 1.88 - 1.99 (*m*, *CH_2*(acetal); 1.70 (*s*, Me(9'')); 1.59 (*s*, Me(8'')); 1.54 (*s*, Me(10'')); 1.31 (*s*, Me(acetal)); 1.20 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.1, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{6}2.0** Diastereoisomer: 172.57 (C=O); 154.77 (C(6)); 152.21 (C(2)); 145.93 (C(4)); 139.38 (C(3'')); 136.69 (C(8)); 130.76 (C(7'')); 123.91 (C(5)); 121.70 (C(6'')); 113.77 (C(acetal)); 89.40 (C(1')); 86.54 (C(4')); 83.38 (C(3')); 81.33 (C(2')); 61.44 (C(5')); 59.89 (*CH_2*(ester)); 51.33 (C(1'')); 38.98 (C(4'')); 33.47 (*CH_2*C=O); 28.19 (*CH_2*(acetal)); 25.93 (C(5'')); 25.37 (C(8'')); 23.50 (Me(acetal); 17.48 (C(10'')); 16.12 (C(9'')); 14.04 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 530.36 $[M+H]^+$ (berechnet 529.63). Elementaranalyse berechnet für $C_{27}H_{39}N_5O_6$ * 0.7 DMF (546.55): C, 60.87; H, 7.49; N, 13.40. Gefunden: C, 60.60; H,7.36; N, 13.19.

NL_5.1.^{6}3.0

Ethyl3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[6-(3,7,11-tri methyldodeca-2,6,10-trienylamino)-purin-9-yl]-tetra hydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate
(**NL_5.1.^{6}3.0**): Trockenes **NL_5.1.^{1}3.0** (0.275 g, 0.7 mmol) wird in Me_2NH-MeOH (1M, 4.5 mL) gelöst und 20 h bei Raumtemperatur gerührt (TLC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedampft und im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.47 g, 0.62 mmol, 38 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 99:1; v/v) 0.93. UV (MeOH): λ_{max} 267 nm (ε = 12.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.13 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{6}3.0** Diastereoisomer: 8.31 (*s*, H-C(2)); 8.22 (*s*, H-C(8)); 7.83 (*s*, H-N(6)); 6.14 (*d*, ^3J(1',2') = 2.8, H-C(1')); 5.41 (*d*, ^3J(2',1') = 4.1, H-C(2')); 5.32 (*s*, H-C(2'')); 5.13 (*s*, H-C(3')); 5.06 (*d*, ^3J(10'',9'') = 0.9, H-C(10'')); 4.98 - 5.01 (*m*, CH_2(1''), H-C(6'')); 4.21 (*d*, ^3J(4',3') = 2.5, H-C(4')); 4.09 (*q*, *CH_2*(ester), HO-C(5'), ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 7.3, CH_2(ester)); 3.45 - 3.58 (*m*, CH_2(5')); 2.45 - 2.48 (*m*,

CH₂(C=O)); 2.01 - 2.12 (*m*, CH_2(8''), CH_2(5''), CH_2(acetal)); 1.94 - 2.00 (*m*, CH_2C(9'')); 1.89 (*t*, ^3J(4'',5'') = 8.2, CH_2(4'')); 1.70 (*s*, Me(13'')); 1.61 (*s*, Me(14'')); 1.53 (*s*, Me(15'')); 1.52 (*s*, Me(12'')); 1.31 (*s*, Me(acetal); 1.20 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.1, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_5.1.^{6}3.0** Diastereoisomer: 172.51 (C=O); 154.32 (C(6)); 152.50 (C(2); 145.13 (C(4)); 139.32 (C(3'')); 136.61 (C(8)); 134.39 (C(7'')); 130.50 (C(11'')); 124.01 (C(6'')); 123.68 (C(10'')); 121.71 (C(5)); 119.46 (C(2'')); 113.73 (C(acetal)); 89.39 (C(1')); 86.54 (C(4')); 83.36 (C(3')); 81.32 (C(2')); 61.44 (C(5')); 59.84 (*CH₂*(ester)); 51.27 (C(1'')); 39.01 (C(4'')); 38.92 (C(8'')); 33.44 (*CH₂*(C=O)); 28.16 (CH_2(acetal)); 26.09 (C(5''); 25.79 (C(9'')); 25.34 (C(12'')); 23.46 (Me(acetal); 17.39 (C(13'')); 16.09 (C(14'')); 15.69 (C(15'')); 13.99 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 598.75 $[M+H]^+$ (berechnet 597.75). Elementaranalyse berechnet für $C_{32}H_{47}BrN_5O_6$ (677.65): C, 56.72; H, 6.95; N, 10.33. Gefunden: C, 56.64; H, 6.96; N, 10.23.

NL_5.cycl7.0.0

((3a´R,4´R,6´R,6a´R)-4´-(6-Amino-9H-purin-9-yl)tetra hydrospiro-[cyclopenta-decane-1,2´-furo[3,4-d][1,3] dioxol]-6´-yl)methanol **(NL_5.cycl7.0.0)**. Trockenes Adenosin (**NS_5.0.0.0**; 1.5 g; 5.61 mmol) wird in 21 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Cyclopentadecanon (2.52 g; 11.22 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (1.37 mL; 8.41 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (5 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 265 mL CH_2Cl_2 und 75 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 40 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das zurückgebliebene Öl wird mit 80 mL Et_2O übergossen, geschüttelt und abdekantiert. Der Rückstand wird in einer wenigen Menge EtOAc langsam erhitzt. Das Hauptprodukt wird durch Zugabe von 400 mL kaltem Petrolether erhalten. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein weißes Pulver (2.12 g, 4.76 mmol, 85 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 94:6; v/v) 0.44. UV (MeOH): λ_{max} 259.75 nm (ε = 12.800 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.25 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.44 (*s*, H-C(2)); 8.27 (*s*, H-C(8)); 7.87 (*s*, NH_2); 6.14 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.34 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 5.11 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.96 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.22 (*m*, H-C(4')); 3.53 (*m*, H_2-C(5')); 1.78 - 1.75 (*m*, H_2-C(α´,endo)); 1.59 - 1.56 (*m*, H_2-C(α,exo)); 1.43 - 1.29 (*m*, 24H, 12 x CH_2)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 154.37 (C(6)); 150.36 (C(2)); 148.52 (C(4)); 140.42 (C8)); 118.87 (C(5)); 116.74 (C(ketal)); 89.70 (C(1')); 86.81 (C(4')); 83.27 (C(2')); 81.15 (C(3')); 61.50 (C(5')); 36.48 (C(α´)); 34.15 (C(α)); 26.90 (C(β´)); 26.86 (C(β)); 26.33 (C(γ´)); 26.31 (C(γ)); 2 x 26.15, 2 x 26.03, 2 x 25.94, 22.04, 21.97 (8 x CH_2). HR-ESI-MS: 474.30 ([M+H$^+$+ 28(C_2H_4)] (berechnet 445.56). Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{35}N_5O_4$ * 0.125 CH_2Cl_2: C, 62.32; H, 8.17; N, 14.46. Gefunden: C, 62.01; H, 7.84; N, 14.24.

NL_5.3.0.0

6-(6-Amino-purin-9-yl)-2,2-dinonyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]-methanol (**NL_5.3.0.0**): Trockenes Adenosin (**NS_5.0.0.0**, 1.0 g; 3.74 mmol) wird in 15 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Nonadecan-10-on (2.1 g; 7.48 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.93 mL; 5.61 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3.4 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 48 h gerührt und anschließend zwischen 175 mL CH_2Cl_2 und 50 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird 3x mit je 100 mL H_2O gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 25 mL CH_2Cl_2 rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene Öl mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 87:13; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.776 g, 1.46 mmol, 39 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 87:13; v/v) 0.56. UV (MeOH): λ_{max} 259 nm (ε = 13.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 5.13 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.331 (*s*, 1H, H-C(2)); 8.144 (*s*, 1H, H-C(8)); 7.277 (*s*, 2H, NH_2); 6.131 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.3, H-C(1')); 5.358 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.2, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 5.0, H-C(2')); 5.099 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.960 (*d*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.0, H-C(3')); 3.540 – 3.469 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 1.720 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(1''$_{endo}$)),H-(CH_2(2''$_{endo}$)) = 7.5, H-(CH_2(1''$_{endo}$)); 1.556 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(1''$_{exo}$)),H-(CH_2(2''$_{exo}$)) = 7.5, H-(CH_2(1''$_{exo}$)); 1.424 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(2''$_{endo}$)),H-(CH_2(1''$_{endo}$)) = 7.5, H-(CH_2(2''$_{endo}$)); 1.298 – 1.129 (*m*, 28H, H-(CH_2(2''$_{exo}$), 13 H-(CH_2(ketal)); 0.871 – 0.824 (*m*, 6H, 2 x H-(CH_3)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.026 (C(6)); 152.504 (C(2)); 148.788 (C(4)); 139.587 (C(8)); 118.961 (C(5)); 116.643 (C(acetal)); 89.396 (C(4')); 86.802 (C(1')); 83.515 (C(2')); 81.448 (C(3')); 61.501 (C(5')); 36.348 (C_{endo}(1'')); 36.119 (C_{exo}(1'')); 31.174, 31.132, 29.019, 28.808, 28.740, 28.564, 28.523, 23.483,

22.870, 21.965, 21.931 (13 CH_2(ketal)); 13.795, 13.767 (2 CH_3). HR-ESI-MS: 532.34 $[M+H]^+$ (berechnet 531.38). Elementaranalyse berechnet für $C_{29}H_{49}N_5O_4$ (531.38): C, 65.51; H, 9.29; N, 13.17. Gefunden: C, 65.52; H, 8.96; N, 12.91.

NL_5.4.0.0

[6-(6-Amino-purin-9-yl)-2,2-dipropyl-tetrahydro-furo [3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]-methanol (**NL_5.4.0.0**). Trockenes Adenosin (**NS_5.0.0.0**; 0.4 g; 2.99 mmol) wird in 6.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Heptan-4-on (0.43 mL; 3.0 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.36 mL; 2.25 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 23 h gerührt und anschließend zwischen 80 mL CH_2Cl_2 und 10 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das erhaltene leicht gelbliche Öl wird bei 4 °C aus CH_2Cl_2 kristallisiert und über Nacht nochmals im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum farblose Kristalle (0.44 g, 1.2 mmol, 80 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.61. UV (MeOH): λ_{max} 260.25 nm (ε = 17.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.32 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.34 (*s*, H-C(2)); 8.15 (*s*, H-C(8)); 7.28 (*s*, NH_2); 6.13 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 3.0, H-C(1')); 5.38 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 3.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 5.11 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5'))= 5.5, HO-C(5')); 4.970 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.20 (*m*, H-C(4')); 3.51 (*m*, H_2-C(5')); 1.73-1.70 (*m*, H_2-C(α')); 1.57-1.54 (*m*, H_2-C(α)); 1.50-1.42 (*m*, H_2-C(β')); 1.33-1.25 (*m*, H_2-C(β)); 0.94 (*t*, ^3J(H_3-C(γ'), H_2-C(β')) = 7.5, H_3-C(γ')); 0.87 (*t*, ^3J(H_3-C(γ), H_2-C(β)) = 7.0, H_3-C(γ)); ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.06 (C(6)); 152.60 (C(2)); 148.82 (C(4)); 139.69 (C8)); 119.00 (C(5)); 116.58 (C(ketal)); 89.51 (C(1')); 86.85 (C(4')); 83.56 (C(2')); 81.54 (C(3')); 61.55 (C(5')); 16.98 (C(α'), C(α)); 16.33 (C(β'), C(β)); 14.12 (C(γ')); 14.09 (C(γ)). HR-ESI-MS: 364.20 $[M+H]^+$ (berechnet 363.41). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{25}N_5O_4$ (363.41): C, 56.18; H, 6.93; N, 19.27. Gefunden: C, 56.16; H, 6.84; N, 19.53.

NL_5.5.0.0

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2,2-di pentyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methanol **(NL_5.5.0.0)**. Trockenes Adenosin (**NS_5.0.0.0**; 0.4 g; 1.5 mmol) wird in 6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Undecan-6-on (0.38 mL; 1.9 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.7 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 65 mL CH_2Cl_2 und einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.33 g, 0.79 mmol, 64 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.61. UV (MeOH): λ_{max} 259.50 nm (ε = 14.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.60 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.34 (*s*, H-C(2)); 8.15 (*s*, H-C(8)); 7.28 (*s*, NH_2); 6.13 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.36 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 5.12 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 4.96 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.0, H-C(3')); 4.19 (*m*, H-C(4')); 3.51 (*m*, H_2-C(5')); 1.73 - 1.71 (*m*, H_2-C(α')); 1.57 - 1.54 (*m*, H_2-C(α)); 1.50 - 1.42 (*m*, H_2-C(β')); 1.34 - 1.24 (*m*, H_2-C(β), (H_2-C(γ'), (H_2-C(γ), (H_2-C(δ'), (H_2-C(δ)); 0.90 - 0.83 (*m*, H_3-C(ε'), H_3-C(ε)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.08 (C(6)); 152.62 (C(2)); 148.86 (C(4)); 139.71 (C8)); 119.01 (C(5)); 116.74 (C(ketal)); 89.50 (C(1')); 86.92 (C(4')); 83.62 (C(2')); 81.55 (C(3')); 61.58 (C(5')); 36.38 (C(α')); 36.25 (C(α)); 31.36 (C(γ')); 31.34 (C(γ)); 23.27 (C(β')); 22.61 (C(β)); 21.97 (C(δ')); 21.94 (C(δ)); 13.83 (C(ε')); 13.78 (C(ε)). HR-ESI-MS: 420.29 $[M+H]^+$ (berechnet 419.52). Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{33}N_5O_4$ (419.52): C, 60.12; H, 7.93; N, 16.69. Gefunden: C, 59.79; H, 7.65; N, 16.46.

NL_5.3.0.0*E*

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3H-Imidazo[2,1-i]purin-3-yl)-2,2-dinonyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methanol (**NL_5.3.0.0*E***): Trockenes NL_5.3.0.0 (0.1 g; 0.238 mmol) werden in 1.5 mL Chloracetaldehyd gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 30 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (Wasserbad nicht über 35 °C) eingeengt und der Rückstand

anschließend dreimal mit 1.5 mL Ethanol abgedampft. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt über eine Säulenchromatographie an Kieselgel. (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH/Triethylamin 95:5:1; v/v/v) Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.084 g, 1.68 mmol, 70.4 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH/Triethylamin 9:1:1; v/v) 0.3. log*P* (ALOGPS 3.01): 5.17 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 9.297 (*s*, H-C(9)); 8.526 (H-C(10)); 8.090 H-C(8)); 7.560 (H-C(2)); 6.278 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 1.5, H-C(1')); 5.385 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 1.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 5.051 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 5.996 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.249 – 4.224 (*m*, H-C(4')); 3.565 – 3.488 (*m*, H_2-C(5')); 1.730 (*dt*, 2H, ^2J(H-C(1a''$_a$),(1a''$_b$)) = -10.0, ^3J(H_2-C(1a''),H_2-C(2a'')) = 7.5, H_2-C(1a'')); 1.556 (*dt*, 2H, ^2J(H-C(1b''$_a$),(1b''$_b$)) = -10.0, ^3J(H_2-C(1b''),H_2-C(2b'')) = 7.5, H_2-C(1b'')); 1.453 – 1.409 (*m*, 2H, H_2-C(2a'')); 1.300 – 1.212 (*m*, 26H, 13 x CH_2)); 0.843 (*t*, ^3J(H_3-C(9a''),H_2-C(8a'')) = 7.5, H_3-C(9a'')); 0.818 (*t*, ^3J(H_3-C(9b''),H_2-C(8b'')) = 7.5, H_3-C(9b'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 140.396 (C(6)); 139.915 (C(8)); 137.900 (C(4)); 137.025 (C(2)); 132.747 (C(10)); 123.104 (C(5)); 116.749 (C(acetal)); 112.155 (C(11)); 89.795 (C(1')); 87.229 (C(4')); 84.160 (C(2')); 81.496 (C(3')); 61.472 (C(5')); 36.357, 36.213 (C(1a''), C(1b'')); 31.223 (C(3a''), C(3b'')); 29.085, 29.078, 28.872, 28.862, 28.803, 28.797, 28.612, 28.578 (C(5a''), C(5b''), C(6a''), C(6b''), C(7a''), C(7b''), C(8a''), C(8b''))); 23.546 (C(2a'')); 22.908 (C(2b'')); 22.009, 21.978 (C(4a''), C(4b'')); 13.817, 13.785 (C(9a''), C(9b)). HR-ESI-MS: 556.67 $[M+H]^+$ (berechnet: 555.75).

Synthesen am Inosin **NS_6.0.0.0**

NL_6.1.0.0 (Resynthese Teil B)[260]

Ethyl3-[4-hydroxymethyl-2-methyl-6-(6-oxo-1,6-di hydro-purin-9-yl)-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl]-propionate (**NL_6.1.0.0**): **A) Mittels enzymatische Desaminierung**: 0.94 g (2.39 mmol) der Verbindung **NL_5.1.0.0** werden mit 27 mL dest. H_2O und anschließend tropfenweise mit Adenosindesaminase-Lösung (0.9 mL, 90 units, Kälberdarm) versetzt. Der Ansatz wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt (TLC-Kontrolle). Es entsteht eine milchig-weiße Flüssigkeit, welche am Rotationsverdampfer einrotiert wird. Man erhält farblose Kristalle der Titelverbindung als reines (1*R*)-Diastereoisomer (0.94 g, 2.39 mmol, 100 %). **B) Mittels direkter Ketalisierung von NS_6.0.0.0** (Diastereoisomerengemisch): Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**, 1.0 g; 3.73 mmol) wird in 18 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Ethyllävulinat (1.05 mL; 7.41 mmol), Ortho-ameisensäuretriethylester (0.92 mL; 5.60 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3.5 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 26 h gerührt und anschließend zwischen 175 mL CH_2Cl_2 und 5 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 2x mit jeweils 80 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene Öl mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein weißes Pulver. (1.108 g, 2.81 mmol, 75 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 12:1). Beide Substanzen sind erwiesenermaßen in jeder Hinsicht gleich: R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.41. UV (MeOH): λ_{max} 249 nm (ε = 10.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): -0.08 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.0.0** Diastereoisomer: 11.28 (*s*, 1H, H-N(1)); 8.27 (*s*, 1H, H-C(2)); 8.07 (*s*, 1H, H-C(8)); 6.11 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.34 (*dd,* 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.7, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 5.05 (*s*, 1H, HO-C(5‘)); 4.96 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.6, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.2, H-C(3')); 4.21 (*m*, 1H, H-C(4')); 4.08 (*q*, 2H, ^3J(H-(CH_2(ester),H-(CH_3(ester)) = 6.9, H-(CH_2(ester)); 3.51 (*d*, 2H, ^3J(H-C(5'),HO-C(5') = 4.1, H_2-C(5')); 2.46 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(C=O),H-(CH_2(acetal)) = 7.6, H-(CH_2(C=O)); 2.07 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(acetal),H-(CH_2(C=O)) = 7.6, H-(CH_2(acetal)); 1.30 (*s*, 3H, H-(CH_3(acetal)); 1.20 (*t*, 3H, ^{3}J(H-(CH_3(ester),H-(CH_2(ester)) = 7.1, H-(CH_3(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.0.0** Diastereoisomer: 172.46 (C=O(ester)); 156.49 (C(6)); 147.68 (C(2)); 145.97 (C(4)); 138.59 (C(8)); 124.41 (C(5)); 113.74 (C(acetal)); 89.32 (C(1')); 86.69 (C(4')); 83.78 (C(3')); 81.14 (C(2')); 61.30 (C(5')); 59.81 (CH_2(ester)); 33.33 (*C*H_2(C=O)); 28.08 (CH_2(acetal)); 23.44 (CH_3(acetal)); 13.97 (CH_3(ester)). HR-ESI-MS: 394.20 $[M+H]^+$ (berechnet 394.38). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{22}N_4O_7$ * 1.125 H_2O (414.65): C, 49.24; H, 5.89; N, 13.51. Gefunden: C, 49.01; H, 5.55; N, 14.20.

NL_6.1.^{1}1.0

Ethyl3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[1-(3-me thyl-but-2-enyl)-6-oxo-1,6-dihydro-purin-9-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-pro pionate (**NL_6.1.^{1}1.0**): Trockenes **NL_6.1.0.0** ((1*R*)-Diastereoisomer, 0.35 g; 0.89 mmol) wird in 10 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.490 g; 3.55 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.13 mL, 0.95 mmol) hinzugetropft. Nach 60 h wird das K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5 x 6.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.200 g, 0.43 mmol, 48 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.6. UV (MeOH): λ_{max} 251 nm (ε = 7.930 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.72 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.^{1}1.0** Diastereoisomer: 8.39 (*s*, H-C(2)); 8.29 (*s*, H-C(8)); 6.11 (*d*, ^3J(1',2') = 2.5, H-C(1')); 5.34 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.4, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2')); 5.28 (*t*, ^3J(2'',1'') = 7.3, H-C(2'')); 5.03 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.2, HO-C(5')); 4.96 (*dd*, ^3J(3',2')= 6.3, ^3J(3',4') = 2.5, H-C(3')); 4.61 (*d*, ^3J(1'',2'') = 7.3, CH_2(1'')); 4.21 (*td*, ^3J(4',3') = 2.5, ^3J(4',5') = 5.0, H-C(4')); 4.08 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 6.9, CH_2(ester)); 3.50 (*td*, CH_2(5')); 2.46 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.6, CH_2(C=O)); 2.08 (*t*, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.6, CH_2(acetal)); 1.79 (*s*, Me(4'')); 1.70 (*s*, Me(5'')); 1.31 (*s*, Me(acetal); 1.20 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.1, Me(ester). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.^{1}1.0** Diastereoisomer: 172.46 (C=O(ester)); 155.63 (C(6)); 148.19 (C(2)); 146.86 (C(4)); 139.18 (C(3'')); 136.67 (C(8)); 123.79 (C(5)); 119.46 (C(2'')); 113.72 (C(acetal)); 89.29 (C(1')); 86.80 (C(4')); 83.79 (C(3')); 81.15 (C(2')); 61.31 (C(5')); 59.82 (CH_2(ester)); 43.36 (C(1'')); 33.33 (*C*H_2(C=O)); 28.08 (CH_2(acetal)); 25.25 (C(4'')); 23.44 (Me(acetal)); 17.82 (C(5'')); 13.98 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 485.27 $[M+Na]^+$ (berechnet 462.50). Elementaranalyse berechnet für $C_{22}H_{30}N_4O_7$

(462.50): C, 57.13; H, 6.54; N, 12.11. Gefunden: C, 57.48; H, 6.60; N, 11.64.

NL_6.1.^{1}2.0

Ethyl 3-{4-[1-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-6-oxo-1,6-dihydropurin-9-yl]-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetra hydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionate (**NL_6.1.^{1}2.0**): Trockenes **NL_6.1.0.0** ((1*R*)-Diastereoisomer, 0.35 g; 0.89 mmol) wird in 10 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.490 g; 3.55 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoff-atmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.2 mL, 0.95 mmol) hinzugetropft. Nach 60 h wird das K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5 x 6.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.140 g, 0.25 mmol, 40 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.32. UV (MeOH): λ_{max} 246 nm (ε = 8.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.35 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.^{1}2.0** Diastereoisomer: 8.366 (*s*, H-C(2)); 8.290 (*s*, H-C(8)); 6.111 (*d*, ^3J(1',2') = 2.2, H-C(1')); 5.333 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.4, ^3J(2',3') = 6.1, H-C(2')); 5.271 (*t*, ^3J(2'',1'') = 6.6, H-C(2'')); 5.028 (*m*, br., HO-C(5'), H-C(6'')); 4.959 (*dd*, ^3J(3',2') = 6.5, ^3J(3',4') = 2.4, H-C(3')); 4.614 (*d*, ^3J(1'',2'') = 6.9, CH_2(1'')); 4.215 (*m*, br., H-C(4')); 4.08 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 6.9, CH_2(ester)); 3.503 (*s*, br., CH_2(5')); 2.458 (*t*, ^3J(CH_2(C=O)),CH_2(acetal)) = 7.6, CH_2(C=O)); 2.089 - 1.978 (3 *m*, CH_2(acetal), CH_2(4''), CH_2(5'')); 1.821 (*s*, Me(9'')); 1.630 (*s*, Me(8'')); 1.569 (*s*, Me(10'')); 1.344 (*s*, Me(acetal)); 1.242 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.0, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.^{1}2.0** Diastereoisomer: 172.48 (C=O(ester)); 155.64 (C(6)); 148.14 (C(2)); 146.86 (C(4)); 140.19 (C(3'')); 139.18 (C(8)); 130.95 (C(7'')); 123.77 (C(6'')); 123.64 (C(5)); 119.26 (C(2'')); 113.75 (C(acetal)); 89.28 (C(1')); 86.76 (C(4')); 83.79 (C(2')); 81.17 (C(3')); 61.33 (C(5')); 59.83 (*C*H_2(ester)); 43.21 (C(1'')); 38.79 (C(4'')); 33.34 (*C*H_2(C=O); 28.09 (*C*H_2(acetal)); 25.70 (C(5'')); 25.28 (C(8'')); 23.45 (Me(acetal); 17.42 (C(10'')); 16.13 (C(9'')); 13.99 (Me(ester)) HR-ESI-MS: 531.28 $[M+H]^+$ (berechnet 530.61). Elementaranalyse berechnet für $C_{27}H_{38}N_4O_7$ (530.27): C, 61.12; H, 7.22; N, 10.56. Gefunden: C, 61.13; H, 7.13; N, 10.23.

NL_6.1.^{1}3.0 und **NL_6.1.(O-Triterp.).0**

Ethyl 3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[6-oxo-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-1,6-dihydro-purin-9-yl]-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}propionate (**NL_6.1.^{1}3.0**): Trockenes **NL_6.1.0.0** ((1*R*)-Diastereoisomer, 0.2 g; 0.51 mmol) wird in 3 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.178 g; 1.32 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoff-atmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.16 mL, 0.56 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 11 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.1751 g, 0.29 mmol, 57 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.13. UV (MeOH): λ_{max} 250 nm (ε = 15.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.50 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.^{1}3.0** Diastereoisomer: 8.361 (*s*, H-C(2)); 8.292 (*s*, H-C(8)); 6.107 (*s*, HC(1')); 5.324 (*t*, ^3J(2'',1'') = 4.5, H-C(2'')); 5.274 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 6.5, HO-C(5')); 5.044 – 4.959 (*m*, CH_2(1''), H-C(2'), H-C(3')); 4.624, 4.611 (2 *s*, H-C(6''), H-C(10'')); 4.216 (*s*, br, H-C(4')); 4.084 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 7.0, CH_2(ester)); 3.508 (*m*, CH_2(5')); 2.461 (*t*, ^3J(*C*H_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2(C=O)); 2.091 – 1.857 (4 *m*, CH_2(acetal), CH_2(4''), CH_2(5''), CH_2(8''), CH_2(9'')); 1.786 (*s*, Me(13'')); 1.609 (*s*, Me(14'')); 1.525, 1.516 (2 *s*, Me(15''), Me(12'')); 1.305 (*s*, Me(acetal)); 1.202 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.5, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*)-**NL_6.1.^{1}3.0** Diastereoisomer: 172.423 (C=O(ester)); 155.595 (C(6)); 148.085 (C(2)); 146.816 (C(4)); 140.115 (C(3'')); 139.112 (C(8)); 134.588 (C(7'')); 130.477 (C(11'')); 123.919 (C(6'')); 123.753 (C(5)); 123.360 (C(10'')); 119.238 (C(2'')); 113.713 (C(acetal)); 89.257 (C(4')); 86.913 (C(1')); 83.786 (C(2')); 81.150 (C(3')); 61.299 (C(5')); 59.792 (CH_2(ester)); 43.165 (C(1'')); 39.007 (C(8'')); 38.736 (C(4'')); 33.319 (*C*H_2(C=O); 28.061 (CH_2(acetal)); 26.015 (C(5'')); 25.537 (C(9'')); 25.300 (C(12'')); 23.402 (Me(acetal)); 17.340 (C(13'')); 16.114 (C(14'')); 15.674 (C(15'')); 13.953 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 599.32 $[M+H]^+$ (berechnet 598.73). Elementaranalyse berechnet für $C_{32}H_{46}N_4O_7$ (598.73): C, 64.19; H, 7.74; N, 9.36. Gefunden: C, 64.20; H, 7.54; N, 8.98.

Die Wiederholung des Versuchs unter Temperaturerhöhung führte zu dem weiteren Produkt **NL_6.1.(O-Triterp.).0**.

{2,3-O[(1R)-4-Ethoxy-1-methyl-4-oxobutylidene]-ß-d-ribofuranosyl}-6-{[(2E,6E,9E,13E,17E)-3,7,11,11,14,18, 22-heptamethyltricosa-2,6,9,13,17,21-hexaen-1-yl]oxy} -9H-purine (**NL_6.1.(O-Triterp.).0**): Trockenes **NL_6.1.0.0** ((1*R*)-Diastereoisomer, 0.2 g; 0.51 mmol) wird in 4.8 mL trockenem und aminfreien Dimethyl-

formamid gelöst und K_2CO_3 (0.178 g; 1.32 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei 55 °C wird unter Stickstoffatmosphäre bei 40 °C tropfenweise Farnesylbromid (0.16 mL, 0.56 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird 6 mL CH_2Cl_2 hinzugegeben, das K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; 1. Hauptzone, CH_2Cl_2/MeOH 96:4; v/v; 2. Hauptzone, MeOH) erhält man die Hauptprodukte **NL_6.1.^{1}3.0** und **NL_6.1.(O-Triterp.).0**. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt **NL_6.1.^{1}3.0** und **NL_6.1.(O-Triterp.).0** bilden im Hochvakuum jeweils ein farbloses Öl. **NL_6.1.^{1}3.0**: 0.128 g, 0.214 mmol, 56 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.66. UV (MeOH): λ_{max} 253 nm (ε = 15.400 mol^{-1} cm^{-1}); λ_{max} 269.5 nm (ε = 15.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.50 ± 0.74. Die Verbindung ist zu dem vorher beschriebenen **NL_6.1.^{1}3.0** hinsichtlich aller Aspekte (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR und HR-ESI-MS) gleich. **NL_6.1.(O-Triterp.).0** 0.115 g, 0.142 mmol, 37.4 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.49. UV (pH 3): λ_{max} 253 nm (ε = 9.200 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7): λ_{max} 224.5 nm (ε = 33.700 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max} 252.3 nm (ε = 6.000 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9): λ_{max} 224.5 nm (ε = 33.500 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max} 252.3 nm (ε = 5.900 mol^{-1} cm^{-1}). ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 9.719 (*s*, H-C(2)); 8.753 (*s*, H-C(8)); 8.239 (*s*, H-C(1')); 5.442 (*t*, ^3J(2'',1'') = 6.5, H-C(2'')); 5.336 (*dd*, ^3J(2',1') = 1.2, ^3J(2',3') = 6.0, H-C(2')); 5.285 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 6.5, HO-C(5')); 5.150 – 5.136 (*m*, 3H, CH_2(1''), (=CH-)); 5.053 – 5.023 (*m*, 3H, (=CH-)); 4.693 - 4.679 (*2m*, H-C(6''), H-C(10'')); 4.563 – 4.550 (*m*, HC(4')); 4.077 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 7.0, CH_2(ester)); 3.687 – 3.600 (*m*, CH_2(5')); 2.441 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal) = 7.5, CH_2(C=O)); 2.104 – 1.877 (*m*, 18H, CH_2(acetal), H-C(4''), H-C(5''), H-C(8''), H-C(12''), H-C(15''), H-C(16''), HC(19''), H-C(20'')); 1.808, 1.796, 1.623, 1.539 (*4s*, 24H, 8 x Me); 1.314 (*s*, Me(acetal)); 1.195 (*s*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.5, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), partly non-assigned and partly tentative assignments, indicated by an asterisk (*): 172.430 (C=O(ester)); 152.064 (C(2)); 151.782 (C(6)); 145.231 (C(4)); 143.534; 141.642 (C(3'')*); 139.006 (C(8)); 134.773; 134.701 (C(7'')*); 130.606 (C(11'')); 123.947 (C(6'')); 123.369 (C(5)); 123.275 (C(10'')); 117.844 C(2'')); 116.573; 114.031; 113.251 (C(acetal)); 93.657 (C(4')); 89.237 (C(1')); 84.672 (2')); 81.408 (C(3')); 61.048 (C(5')); 59.856 (CH2(ester)); 47.037; 44.256 (C(1'')); 39.663 (C(8'')); 38.818 (C(4'')); 33.112 (CH_2(C=O)); 27.934 (CH_2(acetal)); 26.121; 26.092 (C(5'')*); 25.623 (C(9'')*); 25.619 (C(12'')*); 25.356; 23.304 (Me(acetal)); 17.418 (C(13'')*); 16.400; 16.241 (C(14'')*); 15.692 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 803.87 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{47}H_{70}N_4O_7$: 803.08).

NL_6.0.1.0

9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1H-purin-6(9H)-one (**NL_6.0.1.0**): Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**; 0.3 g; 1.12 mmol) wird in 8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.232 g; 1.68 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Isopentenylbromid (0.31 mL, 2.8 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Pulver (0.189 g, 0.562 mmol, 50.2 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) 0.72. λ_{max} 246.25 nm (ε = 9.000 mol^{-1} cm^{-1}) log*P* (ALOGPS 3.01): -0.9 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.379 (*s*, H-C(2)); 8.333 (*s*, H-C(8)); 5.860 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 6.0, H-C(1')); 5.440 (*d*, ^3J(HO-C(3'),H-C(3')) = 6.0, HO-C(3')); 5.278 (*tt*, ^3J(H-C(2''),H-C(1'')) = 8.0, ^4J(H-C(2''),Me(5'')) = 1.0, H-C(2'')); 5.166 (*d*, ^3J(HO-C(2'),H-C(2')) = 5.0, HO-C(2')); 5.035 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 7.0, HO-C(5')); 4.607 (*d*, ^3J(H-C(1''),H-C(2'')) = 6.5, H-C(1'')); 4.139 (*ψq*, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 4.0, ^3J(H-C(2'),HO-C(2')) = 5.0, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 5.0, H-C(2')); 4.062 (*ψq*, ^3J(H-C(3'),HO-C(3')) = 5.5, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 4.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 4.5, H-C(3')); 3.951 (*ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 3.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 3.5, H-C(4')); 3.682-3.539 (*m*, H_2-C(5')); 1.780 (*s*, Me(5'')); 1.691 (*s*, Me(4'')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 155.746 (C(6)); 148.163 (C(2)); 147.367 (C(4)); 139.277 (C(3'')); 136.779 (C(8)); 123.837 (C(5)); 119.589 (C(2'')); 87.521 (C(4')); 85.698 (C(1')); 74.100 (C(2')); 70.342 (C(3')); 61.328 (C(5')); 43.445 (C(1'')); 25.309 (C(4'')); 17.809 (C(5'')). HR-ESI-MS: 337.17 $[M+H]^+$, 673.33 $[2M+H]^+$ (berechnet 336.34). Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{20}N_4O_5$ (336.34) * H_2O: C, 50.84; H, 6.26; N, 15.81. Gefunden: C, 50.85; H, 5.875; N, 15.89.

NL_6.0.2.0

9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-1-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-1H-purin-6(9H)-one (**NL_6.0.2.0**): Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**; 0.3 g; 1.12 mmol) wird in 8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.618 g; 4.48 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.17 mL, 1.68 mmol)

hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Pulver (0.205 g, 0.507 mmol, 45.3 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) 0.66. λ_{max} 246.00 nm (ε = 8.800 mol^{-1} cm^{-1}) log*P* (ALOGPS 3.01): 1.13 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.393 (*s*, H-C(2)); 8.370 (*s*, H-C(8)); 5.866 (*d*, ^3J(H-C(1‘),H-C(2‘)) = 6.0, H-C(1‘)); 5.444 (*d*, ^3J(HO-C(2’),H-C(2’)) = 6.0, HO-C(2’)); 5.282 (*t*, ^3J(HO-C(5’),H_2-C(5’)) = 7.0, HO-C(5’)); 5.178 (*d*, ^3J(HO-C(2’),H-C(2’)) = 5.0, HO-C(2’)); 5.077-5.025 (*m*, 2H, H-C(2‘‘), H-C(6‘‘)); 4.627 (*d*, ^3J(H-C(1‘‘),H-C(2‘‘)) = 7.0, H-C(1‘‘)); 4.498 (*ψq*, ^3J(H-C(2‘),H-C(1‘)) = 6.0, ^3J(H-C(2‘),HO-C(2‘)) = 5.5, H-C(2‘)); 4.145 (*ψq*, ^3J(H-C(3‘),H-C(4‘)) = 4.0, ^3J(H-C(3‘),HO-C(3‘)) = 5.0, H-C(3‘)); 3.968-3.947 (*m*, H-C(4‘)); 3.688-3.545 (*m*, H_2-C(5‘)); 2.075-1.982 (*m*, 4H, H_2-C(4‘‘), H_2-C(5‘‘)); 1.788 (*s*, Me(9‘‘)); 1.596 (*s*, Me(8‘‘)); 1.536 (*s*, Me(10‘‘)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 155.740 (C(6)); 148.120 (C(2)); 147.352 (C(4)); 140.166 (C(3‘‘)); 139.268 (C(8)); 131.031 (C(6‘‘)); 123.708 (C(5)); 119.388 (C(2‘‘)); 87.516 (C(4‘)); 85.686 (C(1‘)); 74.090 (C(2‘)); 70.336 (C(3‘)); 61.328 (C(5‘)); 43.295 (C(1‘‘)); 38.871 (C(4‘‘)); 25.789 (C(5‘‘)); 25.444 (C(8‘‘)); 17.568 (C(10‘‘)); 16.211 (C(9‘‘)). HR-ESI-MS: 405.23 $[M+H]^+$, 809.42 $[2M+H]^+$ (berechnet 404.46). Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{28}N_4O_5$ (404.46) * 0.2 DMF: C, 59.04; H, 7.07; N, 14.04. Gefunden: C, 58.12; H, 7.334; N, 14.55.

NL_6.0.3.0

9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) tetra hydrofuran-2-yl)-1-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6, 10-trien-1-yl)-1H-purin-6(9H)-one (**NL_6.0.3.0**): Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**; 0.3 g; 1.12 mmol) wird in 8 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.618 g; 4.48 mmol) hinzugegeben. Nach 20 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Geranylbromid (0.48 mL, 1.68 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 10 cm; CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Pulver (0.276 g, 0.565 mmol, 50.5 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) 0.32. λ_{max} 246.50 nm (ε = 9.300 mol^{-1} cm^{-1}) log*P* (ALOGPS 3.01): 2.29 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.356 (*s*, H-C(2)); 8.331 (*s*, H-C(8)); 5.855 (*d*, ^3J(H-C(1‘),H-C(2‘)) = 6.0, H-C(1‘)); 5.425 (*d*, ^3J(HO-C(3‘),H-C(3‘)) = 6.0, HO-C(3‘)); 5.273 (*t*, ^3J(HO-C(5’),H_2-C(5’)) = 7.0, HO-C(5’)); 5.162 (*d*, ^3J(HO-C(2’),H-C(2’)) = 3.5, HO-C(2’)); 5.050-5.000 (*m*, 4H, H-C(3’), H-C(10‘‘), H-C(6‘‘), H-C(2‘‘)); 4.617 (*d*, ^3J(H-C(1‘‘),H-C(2‘‘)) = 7.0, H-C(1‘‘)); 3.948 (*ψq*, ^3J(H-C(4‘),H-C(3‘)) = 3.5, ^3J(H-C(4‘),H_2-C(5‘)) = 3.5, H-C(4‘)); 3.679-3.538 (*m*, 2H, H_2-C(5‘)); 2.071-1.830 (*m*, 8H, H_2-C(4‘‘), H_2-C(5‘‘), H_2-C(8‘‘), H_2-C(9‘‘)); 1.781 (*s*, Me(13‘‘)); 1.608 (*s*, Me(12‘‘)); 1.522 (*s*, br., 6H, Me(14‘‘), Me(15‘‘)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 155.705 (C(6)); 148.060 (C(2)), 147.306 (C(4)); 140.112 (C(3‘‘)); 139.195 (C(8)); 130.556 (C(7‘‘)); 124.009 (C(6‘‘)); 123.798 (C(5)); 123.456 (C(10‘‘)); 119.340 (C(2‘‘)); 87.507 (C(4‘)); 85.637 (C(1‘)); 74.103 (C(2‘)); 70.285 (C(3‘)); 61.273 (C(5‘)); 43.264 (C(1‘‘)); 39.092 (C(8‘‘)); 38.840 (C(4‘‘)); 26.094 (C(5‘‘)); 25.682 (C(9‘‘)); 25.382 (C(12‘‘)); 17.434 (C(15‘‘)); 16.201 (C(14‘‘)); 16.737 (C(13‘‘)). HR-ESI-MS: 454.42 $[M-H_2O]^+$, 473.21 $[M+H]^+$, 945.48 $[2M+H]^+$ (berechnet 472.58). Elementaranalyse berechnet für $C_{25}H_{36}N_4O_5$ (472.58) * 2 H_2O: C, 59.04; H, 7.93; N, 11.02. Gefunden: C, 59.38; N, 10.78.

NL_6.3.0.0

9-(6-Hydroxymethyl-2,2-dinonyl-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3-dioxol-4-yl)-1,9-dihydro-purin-6-one (**NL_6.3.0.0**): Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**, 1.0 g; 3.72 mmol) wird in 15 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Nonadecan-10-on (2.1 g; 7.48 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.93 mL; 5.61 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3.4 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 48 h gerührt und anschließend zwischen 175 mL CH_2Cl_2 und 50 mL einer gesättigten, wässrigen Natrium-hydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird 3x mit je 100 mL H_2O gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 25 mL CH_2Cl_2 rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und das erhaltene Öl mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.700 g, 1.31 mmol, 35 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.42. UV (MeOH): λ_{max} 248 nm (ε = 18.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 5.30 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.367 (*s*, 1H, NH); 8.295 (*s*, 1H, H-C(2));

8.057 (*s*, 1H, H-C(8)); 6.109 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.2, H-C(1')); 5.282 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 5.027 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.932 (*Ψt*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 5.8, H-C(3')); 4.201 – 4.196 (*m*, 1H, H-C(4')); 3.520 – 3.500 (m, 2H, H_2-C(5')); 1.712 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(1''$_{endo}$)),H-(CH_2(2''$_{endo}$)) = 7.5, H-(CH_2(1''$_{endo}$)); 1.550 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(1''$_{exo}$)),H-(CH_2(2''$_{exo}$)) = 7.5, H-(CH_2(1''$_{exo}$)); 1.415 (*t*, 2H, ^3J(H-(CH_2(2''$_{endo}$)),H-(CH_2(1''$_{endo}$)) = 7.5, H-(CH_2(2''$_{endo}$)); 1.290 – 1.229 (*m*, 28H, H-(CH_2(2''$_{exo}$), 13 H-(CH_2(ketal)); 0.842 – 0.825 (*m*, 6H, 2 x H-(CH_3)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.401 (C(6)); 147.709 (C(2)); 145.849 (C(4)); 138.702 (C(8)); 124.377 (C(5)); 116.699 (C(acetal)); 89.468 (C(4')); 87.070 (C(1')); 84.032 (C(2')); 81.385 (C(3')); 61.431 (C(5')); 36.317 (C$_{endo}$(1'')); 36.168 (C$_{exo}$(1'')); 31.198, 31.162, 29.053, 29.034, 28.828, 28.778, 28.583, 28.555, 23.503, 22.859, 21.984, 21.961 (13 CH_2(ketal)); 13.808, 13.787 (2 CH_3). HR-ESI-MS: 533.35 $[M+H]^+$ (berechnet 532.72). Elementaranalyse berechnet für $C_{29}H_{48}N_4O_5$ (532.72): C, 65.38; H, 9.08; N, 10.52. Gefunden: C, 65.31; H, 8.75; N, 10.07.

NL_6.3.^{1}3.0

9-(6-Hydroxymethyl-2,2-dinonyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1-(3,7,1)-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-1,9-dihydro-purin-6-one (**NL_6.3.^{1}3.0**): Trockenes **NL_6.3.0.0** (0.593 g; 1.113 mmol) wird in 6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.390 g; 2.88 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.35 mL, 1.17 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das K_2CO_3 abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6 x 12 cm; CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl. (0.4992 g, 0.677 mmol, 61 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 97:3; v/v) 0.33. UV (MeOH): λ_{max} 250 nm (ε = 12.600 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 7.73 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.327 (s, H-C(2)); 8.303 (*s*, H-C(8)); 6.097 (*d*, ^3J(1',2') = 1.5, H-C(1')); 5.278 – 5.252 (*m*, H-C(2''), HO-C(5')); 5.032 – 4.977 (*m*, H-C(2'), H-C(6''), H-C(10)); 4.925 (*dd*, ^3J(3',2') = 6.0, ^3J(3',4') = 1.5, H-C(3')); 4.616 (*d*, ^3J(1'',2'') = 7.0, H-C(1'')); 4.213 – 4.188 (*m*, H-C(4')); 3.518 – 3.499 (*m*, CH_2(5')); 2.048 (*t*, ^3J(8'',9'') = 7.0, CH_2(8'')); 1.997 (*t*, ^3J(9'',8'') = 7.0, CH_2(9'')); 1.929 (*t*, ^3J(5'',4'') = 7.0, CH_2(5'')); 1.859 (*t*, ^3J(4'',5'') = 7.0, CH_2(4'')); 1.780 (*s*, Me(13'')); 1.724 – 1.694 (*m*, CH_2(1'''$_{endo}$)); 1.601 (*s*, Me(12'')); 1.560 – 1.539 (*m*, CH_2(1'''$_{exo}$)); 1.517 (*s*, Me(14'')); 1.505 (*s*, Me(15'')); 1.290 – 1.225 (*m*, 14 x CH_2(ketal)); 0.851, 0.835 (2 *s*, 2 x Me). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 155.596 (C(6)); 147.989 (C(2)); 146.628 (C(4)); 140.133 (C(3'')); 139.164 (C(8)); 134.566 (C(7'')); 130.434 (C(11'')); 123.939 C(6'')); 123.717 (C(5)); 123.340 (C(10'')); 119.270 C(2'')); 116.667 (C(acetal)); 89.425 (C(4')); 87.071 (C(1')); 84.049 (C(2')); 81.400 (C(3')); 61.423 (C(5')); 39.759 (C(4'')); 39.587 (C(8'')); 36.311 (C$_{endo}$(1''')); 36.169 (C$_{exo}$(1''')); 31.181, 31.142, 29.046, 29.031, 28.816, 28.763, 28.570, 28.539, 23.486, 22.843, 21.971, 21.945 (12 x CH_2(ketal)); 26.064 (C(5'')); 25.602 (C(9'')); 25.283 (C(12'')); 17.307 (C(13'')); 16.089 (C(14'')); 15.660 (C(15'')); 13.777, 13.751 (2 x Me(ketal)). HR-ESI-MS: 737.88 $[M+H]^+$ (berechnet 737.07). Elementaranalyse berechnet für $C_{44}H_{72}N_4O_5$ (737.07): C, 71.70; H, 9.85; N, 7.60. Gefunden: C, 71.64; H, 9.70; N, 7.68.

NL_6.4.0.0

9-(6-Hydroxymethyl-2,2-dipropyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1,9-dihydro-purin-6-one (NL_6.4.0.0). Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**; 0.4 g; 1.49 mmol) wird in 6.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Heptan-4-on (0.43 mL; 3.0 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.36 mL; 2.25 mmol) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 23 h gerührt und anschließend zwischen 80 mL CH_2Cl_2 und 10 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das erhaltene leicht gelbliche Öl wird bei 4 °C aus CH_2Cl_2 kristallisiert und über Nacht nochmals im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum farblose Kristalle (0.37 g, 1.02 mmol, 69 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) 0.75. UV (MeOH): λ_{max} 244.5 nm (ε = 10.500 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max} 249.75 nm (ε = 11.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.45 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.33 (*s*, NH); 8.29 (*s*, H-C(2)); 8.07 (*s*, H-C(8)); 6.11 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.30 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 5.05 (*s*, HO-C(5')); 4.94 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.21 (*m*, H-C(4')); 3.51 (*m*, H_2-C(5')); 1.72 - 1.69 (*m*, H_2-C(α')); 1.57 - 1.53 (*m*, H_2-C(α)); 1.49 - 1.41 (*m*, H_2-C(β')); 1.33 - 1.24 (*m*, H_2-C(β)); 0.94 (*t*, ^3J(H_3-C(γ'), H_2-C(β')) = 7.5, H_3-C(γ')); 0.87 (*t*, ^3J(H_3-C(γ),H_2-C(β)) = 7.0, H_3-C(γ)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.58 (C(6)); 147.74 (C(2)); 146.05 (C(4)); 138.69 (C(8)); 124.37 (C(5)); 116.59

(C(ketal)); 89.53 (C(1‘)); 87.04 (C(4‘)); 84,02 (C(3‘)); 81.44 (C(2‘)); 61.44 (C(5‘)); 16.95 (C(α´), C(α)); 16.27 (C(β‘)), C(β)); 14.08 (C(γ´)); 14.07 (C(γ)). HR-ESI-MS: 365.13 $[M+H]^+$, 729.34 $[2M+H]^+$, (berechnet 364.40). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{25}N_4O_5$ * 0.2 DMF: C, 55.77; H, 6.75; N, 15.52. Gefunden: C, 55.48; H, 6.56; N, 15.47.

NL_6.4.3.0

9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-Hydroxymethyl)-2,2-dipropyltetra hydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1-((2E,6E)-3,7,11-tri methyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)-1H-purin-6(9H)-one (**NL_6.4.3.0**). Trockenes **NL_6.4.0.0** (0.2 g; 0.71 mmol) wird in 3 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.25 g; 1.84 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.22 mL, 0.78 mmol) hinzugetropft. Nach 24 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.15 g, 0.26 mmol, 37 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.86. UV (pH 3.0): λ_{max1} 246.00 (ε = 9.600 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max2} 268.27 (ε = 9.600 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max1} 245.75 (ε = 9.300 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max2} 268.5 (ε = 9.300 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max1} 245.0 (ε = 9.500 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max2} 269.20 (ε = 9.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.55 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.36 (*s*, H-C(2)); 8.30 (*s*, H-C(8)); 6.10 (*d*, ^3J(H-C(1‘),H-C(2’)) = 2.5, H-C(1’)); 5.29 - 5.26 (*m*, H-C(2‘)); 5.04 - 4.98 (*m*, HO-C(5‘), H-C(10‘‘), H-C(6‘‘), H-C(2‘‘)); 4.94 (*dd*, ^3J(H-C(3‘),H-C(2’)) = 6.5, ^3J(H-C(3‘),H-C(4‘)) = 3.0, H-C(3‘)); 4.61 *(d*, ^3J(H-C(2‘‘),H_2-C(1‘‘)) = 5.0, H_2-C(1‘‘)); 4.20 (*m*, H-C(4‘)); 3.51 (*m*, H_2-C(5‘)); 2.08 - 1.85 (*m*, H_2-C(4‘‘), H_2-C(5‘‘), H_2-C(8‘‘), H_2-C(9‘‘)); 1.78 (*s*, H_3-C(13‘‘)); 1.73 - 1.69 (*m*, H_2-C(α´)); 1.62 - 1.51 (*m*, H_2-C(α)); 1.58 - 1.51 (*m*, H_3-C(12‘‘), (H_3-C(14‘‘), (H_3-C(15‘‘)); 1.48 - 1.39 (*m*, H_2-C(β´)); 1.33-1.24 (*m*, H_2-C(β)); 0.94 (*t*, ^3J(H_3-C(γ´),H_2-C(β´))= 7.0, H_3-C(γ´)); 0.87 (*t*, ^3J(H_3-C(γ),H_2-C(β)) = 8.0, H_3-C(γ)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 155.71 (C(6)); 148.20 (C(2)); 146.93 (C(4)); 140.22 (C(8)); 139.32 (C(3‘‘)); 134.69 (C(7‘‘)); 130.57 (C(11‘‘)); 124.02 (C(5)); 123.83 (C(6‘‘)); 123.57 (C(10‘‘)); 119.36 (C(2‘‘)); 116.65 (C(ketal)); 89.58 (C(1‘)); 87.18 (C(4‘)); 84,12 (C(3‘)); 81.55 (C(2‘)); 61.52 (C(5‘)); 38.82 (C(1‘‘)); 38.72 (C(8‘‘)); 38.65 (C(4‘‘)); 26.11 (C(5‘‘)); 25.61 (C(9‘‘)); 25.41 (C(12‘‘)); 17.44 (C(15‘‘)); 17.02 (C(α´)); 16.34 (C(α)); 15.79 (C(β´)); 15.70 (C(β)); 14.15 (C(γ´)); 14.14 (C(γ)). HR-ESI-MS: 569.31 $[M+H]^+$, 1137.72 $[2M+H]^+$ (berechnet 568.75).

NL_6.5.0.0

9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dipentyl tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-purin-6(9H)-one **(NL_6.5.0.0)**. Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**; 0.4 g; 1.5 mmol) wird in 6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Undecan-6-on (0.37 mL; 1.85 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.7 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 65 mL CH_2Cl_2 und einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.54 g, 1.29 mmol, 87 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.60. UV (MeOH): λ_{max} 249.25 nm (ε = 11.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 2.95 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.37 (*s*, NH); 8.30 (*s*, H-C(2)); 8.07 (*s*, H-C(8)); 6.11 (*d*, ^3J(H-C(1’),H-C(2’)) = 3.0, H-C(1’)); 5.29 (*dd*, ^3J(H-C(2‘),H-C(1‘) = 2.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3‘)) = 6.0, H-C(2')); 5.05 (*Ψt*, ^3J(HO-C(5‘), H_2-C(5‘)) = 5.5, HO-C(5‘)); 4.93 (*dd*, ^3J(H-C(3‘),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 2.5, H-C(3')); 4.20 (*m*, H-C(4')); 3.51 (*m*, H_2-C(5‘)); 1.73 - 1.69 (*m*, H_2-C(α´)); 1.57 - 1.53 (*m*, H_2-C(α)); 1.45 - 1.39 (*m*, H_2-C(β´)); 1.33 - 1.212 (*m*, H_2-C(β), (H_2-C(γ‘), (H_2-C(γ), (H_2-C(δ‘), (H_2-C(δ)); 0.89 - 0.83 (*m*, H_3-C(ε´), H_3-C(ε)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 156.51 (C(6)); 147.80 (C(2)); 145.96 (C(4)); 138.81 (C(8)); 124.42 (C(5)); 116.80 (C(ketal)); 89.55 (C(1‘)); 87.17 (C(4‘)); 84,12 (C(3‘)); 81.49 (C(2‘)); 61.51 (C(5‘)); 36.33 (C(α´)); 36.30 (C(α)); 31.38 (C(γ´)); 31.33 (C(γ)); 23.27 (C(β‘)); 22.58 (C(β)); 21.98 (C(δ´)); 21.95 (C(δ)); 13.84 (C(ε´)); 13.81 (C(ε)). HR-ESI-MS: 421.22 $[M+H]^+$, 841.46 $[2M+H]^+$ (berechnet 420.51). Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{32}N_4O_5$ (420.51): C, 59.98; H, 7.67; N, 13.32. Gefunden: C, 59.55; H, 7.58; N, 13.59.

NL_6.5.3.0

9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Hydroxymethyl)-2,2-dipentyl tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1-((2E,6E)-3,7,11 - trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)-1H-purin-6(9H)-one (**NL_6.5.3.0**). Trockenes **NL_6.5.0.0** (0.25 g; 0.59 mmol) wird in 4 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.21 g; 1.534 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.18 mL, 0.65 mmol) hinzugetropft. Nach 23 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 96:4; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein gelbliches Öl (0.15 g, 0.18 mmol, 31 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 96:4; v/v) 0.72. UV (pH 3.0): λ_{max1} 246.00 (ε = 7.200 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max2} 268.00 (ε = 7.500 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 7.0): λ_{max1} 245.75 (ε = 7.200 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max2} 268.00 (ε = 4.600 mol^{-1} cm^{-1}); UV (pH 9.0): λ_{max1} 245.75 (ε = 5.900 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max2} 268.75 (ε = 3.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 5.58 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.34 (*s*, H-C(2)); 8.30 (*s*, H-C(8)); 6.10 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.5, H-C(1')); 5.28 - 5.27 (*m*, H-C(2')); 5.04 - 4.98 (*m*, HO-C(5'), H-C(10''), H-C(6''), H-C(2'')); 4.93 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2') = 6.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4') = 2.5, H-C(3')); 4.61 *(d*, ^3J(H-C(2''),H_2-C(1'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 4.20 (*m*, H-C(4')); 3.50 (*m*, H_2-C(5')); 2.07 - 1.84 (*m*, H_2-C(4''), H_2-C(5''), H_2-C(8''), H_2-C(9'')); 1.78 (*s*, H_3-C(13'')); 1.73 - 1.70 (*m*, H_2-C(α´)); 1.62 - 1.60 (*m*, H_2-C(α), H_2-C(β´)); 1.56 - 1.51 (*m*, H_3-C(12''), (H_3-C(14''), (H_3-C(15'')); 1.46 - 1.41 (*m*, H_2-C(β)); 1.31 - 1.24 (*m*, H_2-C(β), (H_2-C(γ´), (H_2-C(γ), (H_2-C(δ´), (H_2-C(δ)); 0.90 - 0.83 (*m*, H_3-C(ε´), H_3-C(ε)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 155.64 (C(6)); 148.09 (C(2)); 146.87 (C(4)); 140.15 (C(8)); 139.22 (C(3'')); 134.61 (C(7'')); 130.50 (C(11'')); 123.94 (C(5)); 123.72 (C(6'')); 123.38 (C(10'')); 119.30 (C(2'')); 116.71 (C(ketal)); 89.45 (C(1')); 87.12 (C(4')); 84,06 (C(3')); 81.46 (C(2')); 61.45 (C(5')); 39.03 (C(1'')); 38.98 (C(8'')); 38.74 (C(4'')); 36.27 (C(α´)); 36.25 (C(α)); 31.32 (C(γ´)); 31.28 (C(γ)); 26.03 (C(5'')); 25.51 (C(9'')); 25.33 (C(12'')); 23.21 (C(β´)); 22.51 (C(β)); 21.93 (C(δ´)); 21.89 (C(δ)); 17.36 (C(15'')); 16.13 (C(α´)), (C(α)); 15.71 (C(β´)), (C(β)); 13.78 (C(γ´)), (C(γ)); 13.75 (C(ε´), (C(ε)). HR-ESI-MS: 625.46 $[M+H]^+$, 1249.95 $[2M+H]^+$ (berechnet 624.85).

NL_6.6.0.0 (Resynthese)[261]

4-Methyl-benzoic acid 3-[4-hydroxymethyl-2-methyl-6-(6-oxo-1,6-dihydro-purin-9-yl)-tetrahydro-furo[3,4-d] [1,3]dioxol-2-yl]-propylester (**NL_6.6.0.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes Inosin (**NS_6.0.0.0**; 0.5 g; 1.86 mmol) wird in 8 mL trockenem Dimetylformamid gelöst. Anschließend werden 4-Oxopentyl 4-methylbenzoat (0.500 g; 2.27 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (1 mL; 6.09 mmol) und 4M HCl in 1,4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Nach 25 h rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen 53 mL CH_2Cl_2 und einer 15 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 7.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und der ölige Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.407 g, 0.86 mmol, 46 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 92:8; v/v) 0.33. UV (MeOH): λ_{max1} 249.5 nm (ε = 23.400 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.97 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_6.6.0.0** Diastereoisomer: 12.366 (*s*, NH); 8.283, 8.280 (2 *s*, H-C(2), (1*R*) + (1*S*)); 8.052, 8.046 (2 *s*, H-C(8), (1*S*) + (1*R*)); 7.872 (*d*, ^3J(6'',7'') = 8.0, H-C(6''), (1*R*)); 7.828 (*d*, ^3J(6'',7'') = 8.0, H-C(6''), (1*S*)); 7.329 (*d*, ^3J(7'',6'') = 8.0, H-C(7''), (1*R*)); 7.294 (*d*, ^3J(7'',6'') = 8.0, H-C(6''), (1*S*)); 6.133 (*d*, ^3J(1',2') = 2.5, H-C(1'), (1*S*)); 6.129 (*d*, ^3J(1',2') = 2.5, H-C(1'), (1*R*)); 5.338 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2'), (1*R*)); 2.285 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.0, H-C(2'), (1*S*)); 5.060 (*t*, ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 5.5, HO-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 4.987 – 4.955 (*m*, H-C(3'), (1*R*) + (1*S*)); 4.335 – 4.313 (*m*, H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 4.261 – 4.218 (*m*, CH_2(4''), (1*R*) + (1*S*)); 3.537 – 3.511 (*m*, CH_2(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.378, 2.366 (2 *s*, Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)); 1.920, 1.915 (*m*, br., CH_2(2''), (1*R*) + (1*S*)); 1.748, 1.744 (*m*, br., CH_2(3''), (1*R*) + (1*S*)); 1.531 (*s*, Me(acetal) = Me(1''), (1*S*)); 1.327 (*s*, Me(acetal) = Me(1''), (1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_6.6.0.0** Diastereoisomer: 165.675, 165.617 (C=O(ester), (1(*R*) + (1*S*)); 156.411 (C(6)); 147.693, 147.657 (C(4), (1*R*) + (1*S*)); 145.879 (C(2), (1(*R*) + (1*S*)); 143.458 (C(8), (1*R*) + (1*S*)); 138.714, 138.649 (C(5''), (1*S*) + (1*R*)); 129.211, 129.166, 129.072, 129.008 (C(6''), C(7''), (1*R*) + (1*S*), each); 127.077 (C(8''), (1*R*) + (1*S*)); 124.412 (C(5)); 114.727 (C(acetal), (1*S*)); 114.306 (C(acetal), (1*R*)); 89.523 (C(1'), (1*S*)); 89.461 (C(1'), (1*R*)); 86.936 (C(4'), (1*S*)); 86.829 (C(4'), (1*R*)); 84.203 (C(2'), (1*S*)); 83.782 (C(2'), (1*R*)); 81. 599 (C(3'), (1*S*)); 81.137 (C(3'), (1*R*)); 64.344 (C(4''), (1*R*)); 64.222 (C(4''), (1*S*));

61.399, 61.356 (C(5'), (1*S*) + (1*R*)); 35.093 (C(2''), (1*R*)); 34.520 (C(2''), (1*S*)); 24.957 (C(1'') = C(acetal), (1*S*)); 23.479 (C(1'') = C(acetal), (1*R*)); 23.374 (C(3''), (1*S*)); 22.736 (C(3''), (1*R*)); 21.052 (Me(tolyl), (1*R*) + (1*S*)). HR-ESI-MS: 471. 07 $[M+H]^+$ (berechnet 470.48). Elementaranalyse berechnet für $C_{23}H_{26}N_4O_7$ (470.48): C, 58.72; H, 5.57; N, 11.91. Gefunden: C, 58.43; H, 5.51; N, 11.90.

NL_6.6.^{1}3.0

4-Methyl-benzoic acid 3-{4-hydroxymethyl-2-methyl-6-[6-oxo-1-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6, 10-trienyl)-1,6-dihydro-purin-9-yl]-tetrahydro-furo [3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propylester (**NL_6.6.^{1}3.0**, Diastereoisomerengemisch). Trockenes **NL_6.6.0.0** (0.275 g; 0.64 mmol) wird in 4.5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst und K_2CO_3 (0.242 g; 1.76 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min rühren wird bei Raumtemperatur wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise Farnesylbromid (0.22 mL, 0.77 mmol) hinzugetropft. Nach 20 h wird das entstandene Salz abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.227 g, 0.34 mmol, 63 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 93:7; v/v) 0.55. UV (MeOH): λ_{max1} 250.5nm (ε = 27.100 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.48 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*)-**NL_6.6.^{1}3.0** Diastereoisomere: 8.337 (*s*, H-C(8), (1*S*)); 8.325 (*s*, H-C(8), (1*R*)); 8.290 (*s*, H-C(2), (1*R*)); 8.286 (*s*, H-C(2), (1*S*)); 7.871 (*d*, ^3J(6'',7'') = 8.5, H-C(6''), (1*R*)); 7.826 (*d*, ^3J(6'',7'') = 8.0, H-C(6''), (1*S*)); 7.325 (*d*, ^3J(7'',6'') = 8.0, H-C(7''), (1*R*)); 7.290 (*d*, ^3J(7'',6'') = 8.0, H-C(7''), (1*S*)); 6.121, 6.115 (*d*, ^3J(1',2') = 3.0, H-C(1'), (1*R*) + (1*S*)); 5.318 (*dd*, ^3J(2',1') = 2.5, ^3J(2',3') = 6.5, H-C(2'), (1*R*)); 5.278 – 5.251 (*m*, 2H, ^3J(2',1') = 2.5, H-C(2'), (1*S*); ^3J(HO-C(5'),CH_2(5')) = 7.5, HO-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 5.066 – 4.968 (*m*, 4H, H-C(2'''), H-C(3'), H-C(6'''), H-C(10''')); 4.610 (*d*, ^3J(1''',2''') = 7.0, CH_2(1'''), (1*R*) + (1*S*)); 4.323 (*s*, CH_2(acetal) = H-C(2''), (1*R*)); 4.244 – 4.234 (*m*, 3H, H-C(2'') = CH_2(acetal), (1*S*); H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 3.526 – 3.508 (m, CH_2(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.375 (s, Me(tolyl) = CH_3(9''), (1*R*)); 2.361 (s, Me(tolyl) = CH_3(9''), (1*S*)); 2.056 – 1.845 (*m*, 10H, CH_2(4''), CH_2(4'''), CH_2(5'''); CH_2(8'''); CH_2(9'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.778 (*s*, Me(13'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.747 (*s*, CH_2(3''), (1*R*) + (1*S*)); 1.599 (*s*, Me(14'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.531 (*s*, Me(acetal) = Me(1''), (1*S*)), 1.512 (*s*, Me(12'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.505 (*s*, Me(15'''), (1*R*) + (1*S*)); 1.326 (*s*, Me(acetal) = Me(1''), (1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), (1*R*) + (1*S*) **NL_6.6.^{1}3.0** Diastereoisomere: 165.699 (C=O(ester), (1R)); 165.641 (C=O(ester), (1S)); 155.660 (C(6), (1R) + (1S)); 148.110 (C(2), (1R) + (1S)); 146.873 (C(4), (1R)); 146.828 (C(4), (1S)); 143.476 (C(8), (1R) + (1S)); 140.212 (C(3'''), (1R) + (1S)); 139.246 (C5''), (1S)); 139.164 (C(5''), (1R)); 134.652 (C(7'''), (1R) + (1S)); 130.539 (C(11'''), (1R) + (1S)); 129.226, 129.179, 129.097, 129.034 (C(6''), C(7''), (1R) + (1S), each)); 127.110 (C(8''), (1R)); 127.039 (C(8''), (1S)); 123.972 (C(6'''), (1R) + (1S)); 123.797 (C(5), (1R) + (1S)); 123.404 (C(10'''), (1R) + (1S)); 119.277 (C(2'''), (1R) + (1S)); 114.754 (C(acetal), (1S)); 114.327 (C(acetal), (1R)); 89.541 (C(1'), (1S)); 89.454 (C(1'), (1R)); 87.005 (C(4'), (1S)); 86.876 (C(4'), (1R)); 84.239 (C(2'), (1S)); 83.819 (C(2'), (1R)); 81.652 (C(3'), (1S)); 81.200 (C(3'), (1R)); 64.365 (C(4''), (1R)); 64.257 (C(4''), (1S)); 61.435 (C(5'), (1S)); 61.395 (C(5'), (1R)); 43.208 (C(1'''), (1R) + (1S)); 39.173 (C(8'''), (1R) + (1S)); 38.782 (C(4'''), (1R) + (1S)); 35.129 (C(2'') = CH_2(acetal), (1R)); 34.578 (C(2'') = CH_2(acetal), (1S)); 26.062 (C(5'''), (1R) + (1S)); 25.567 (C(12'''), (1R) + (1S)); 25.355 (C(9'''), (1R) + (1S)); 24.988 (Me(acetal) = Me(1''), (1S)); 23.485 (Me(acetal) = Me(1''), (1R)); 23.399 (C(3''), (1S)); 22.770 (C(3''), (1R)); 21.079 (Me(9''), (1R)); 21.067 (Me(9''), (1S)); 17.392 (C(15'''), (1R) + (1S)); 16.163 (C(14'''), (1R) + (1S)); 15.728 (C(13'''), (1R) + (1S)). Elementaranalyse berechnet für $C_{38}H_{50}N_4O_7$ (674.83): C, 67.63; H, 7.47 N, 8.30. Gefunden: C, 67.50; H, 6.93 N, 7.95.

Synthesen am Cladribin ***d*NS_7.0.0.0.0**

_d_NL_7.1.0.0.0

(2R,3S,5R)-5-(6-Amino-2-chloro-9H-purin-9-yl)-2-(hy droxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl 2-propylpentaneate (***d*NL_7.1.0.0.0)**. Trockenes Cladribin (***d*NS_7.0.0.0.0**) (0.25 g; 0.88 mmol) wird in Dimethylformamid (5 mL) gelöst. Anschließend wird Valproinsäure (0.14 mL; 0.88 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP; 0.063 g; 0.52 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Stickstoffatmosphäre nun im Eisbad heruntergekühlt, sodass in Dimethylformamid gelöstes N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC; 0.106 g; 0.52 mmol) hinzugetropft wird. Nach weiteren 10 min Kühlung rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss. TLC monitoring (SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v)). Es werden nochmals ein Moläquivalent von N,N-Dimethylaminopyridin, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und Valproinsäure unter Kühlung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch rührt für weitere 24 h bei Raumtemperatur. Der entstandene Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt und über Nacht an der Ölpumpe bei 40 °C getrocknet. Die Aufarbeitung erfolgt über Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 16.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v; anfangs 3 Trpf. Triethylamin). Das aufgereinigte und vom Lösungsmittel befreite Produkt (TLC, Spot 2) bildet im Hochvakuum einen weißen Feststoff. (0.071 g, 0.171 mmol, 19.5 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.38. UV (pH 3): λ_{max} 264.00 nm (ε = 5.700 $mol^{-1}\,cm^{-1}$), UV (pH 7): λ_{max} 263.25 nm (ε = 18.900 $mol^{-1}\,cm^{-1}$), UV (pH 9): λ_{max} 265.00 nm (ε = 8.900 $mol^{-1}\,cm^{-1}$). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.63 ± 0.38. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.382 (*s*, 1H, H-C(8)); 7.810 (*s*, 1H, NH_2); 6.268 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(1'),H_α-C(2")) = 6.3, ^3J(H-C(1'),H_β-C(2")) = 6.0, H-C(1')); 5.388 - 5.378 (*m*, 1H, H-C(3')); 5.120 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H-C(5')) = 5.5, HO-C(5')); 4.043 – 4.020 (*m*, 1H, H-C(4')); 3.668 – 3.579 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.905 (*ψsept.*, 1H, ^3J(H-C(1"$_{(\gamma,\delta)}$),H_2-C(2"$_{(\delta)}$)) = 8.0, ^3J((H-C(1"$_{(\gamma,\delta)}$),H_2-C(2"$_{(\gamma)}$)) = 7.5, H-C(1"$_{(\gamma,\delta)}$)); 2.464 – 2.375 (*m*, 2H, H_2-C(2'), ((*ddd*, H_a-C(2') + *ddd*, H_b-C(2')); 1.586 – (*m*, 2H, H_2-C(2"$_{(\delta)}$)); 1.464 – 1.395 (*m*, 2H, H_2-C(2"$_{(\gamma)}$)); 1.315 – 1.226 (*m*, 4H, H_2-C(3"$_{(\gamma)}$) + H_2-C(3"$_{(\delta)}$)); 0.897 – 0.868 (*ψt*, 6H, ^3J(H_3-C(4"),H_2-C(3")) = 7.0, (H_3-C(4"$_{(\gamma)}$) + H_3-C(4"$_{(\delta)}$)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 174.942 (C=O)); 156.723 (C(6)); 152.962 (C(2)); 150.035 (C(4)); 139.598 (C(8)); 118.075 (C(5)); 85.331 (C(3')); 83.501 (C(1')); 74.527 (C(4')); 61.407 (C(1")); 36.619 (C(2')); 33.901 (C(2")); 19.918 (C(3")); 13.726 (C(4")). HR-ESI-MS: 412.18 $[M+H]^+$, 823.00 $[2M+H]^+$ (berechnet 411.88).

_d_NL_7.0.0.3.0

((2R,3S,5R)-5-(6-Amino-2-chloro-9H-purin-9-yl)-3-hy droxytetrahydrofuran-2-yl)methyl 2-propylpentanoate (***d*NL_7.0.0.3.0**). Trockenes Cladribin (***d*NS_7.0.0.0.0**) (0.25 g; 0.88 mmol) wird in Dimethylformamid (5 mL) gelöst. Anschließend wird Valproinsäure (0.14 mL; 0.88 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP; 0.063 g; 0.52 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Stickstoffatmosphäre nun im Eisbad heruntergekühlt, sodass in Dimethylformamid gelöstes N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC; 0.106 g; 0.52 mmol) hinzugetropft wird. Nach weiteren 10 min Kühlung rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss. TLC monitoring (SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v)). Es werden nochmals ein Moläquivalent von N,N-Dimethylaminopyridin, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und Valproinsäure unter Kühlung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch rührt für weitere 24 h bei Raumtemperatur. Der entstandene Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt und über Nacht an der Ölpumpe bei 40 °C getrocknet. Die Aufarbeitung erfolgt über Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 16.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v; anfangs 3 Trpf. Triethylamin). Das aufgereinigte und vom Lösungsmittel befreite Produkt (TLC, Spot 3) bildet im Hochvakuum einen weißen Feststoff. (0.082 g, 0.198 mmol, 22.6 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.35. UV (pH 3): λ_{max} 265.50 nm (ε = 8.800 $mol^{-1}\,cm^{-1}$), UV (pH 7): λ_{max} 264.00 nm (ε = 19.600 $mol^{-1}\,cm^{-1}$), UV (pH 9): λ_{max} 265.00 nm (ε = 14.500 $mol^{-1}\,cm^{-1}$). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.61 ± 0.38. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.277 (*s*, 1H, H-C(8)); 7.755 (*s*, 1H, NH_2); 6.278 (*ψt*, 1H, H-C(1')); 5.462 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(3'), H-C(3')) = 4.5, HO-C(3')); 4.438 (*m*, 1H, *ddd*((H-C(3'),H_a-C(2')), ((H-C(3'),H_b-C(2')), ((H-C(3'),H-C(4')), H-C(3')); 4.243 (*dd*, 1H, ^3J(H_a-C(5'),H-C(4') = 4.0, ^2J(H_a-C(5'),H_b-C(5')) = - 11.5, H_a-C(5')); 4.166 (*dd*, 1H, ^3J(H_b-C(5'),H-C(4') = 6.5, ^2J(H_b-C(5'),H_a-C(5')) = - 11.7, H_b-C(5')); 4.017 – 3.989 (*m*, 1H, H-C(4')); 2.794 (*ψquint.*, 1H, ^3J(H-C(1"$_{(\alpha,\beta)}$),H_2-C(2"$_{(\alpha)}$)) = (H-C(1"$_{(\alpha,\beta)}$),H_2-C(2"$_{(\beta)}$)) = 6.5, H-C(1"$_{(\alpha,\beta)}$)); 2.365 (*ddd*, 2H, ^2J(H_a-C(2'),H_b-C(2')) = - 11.0, ^3J(H_a-C(2'),H-C(3')) = 4.5, H_a-C(2')); 2.282 (*ψsept.*, 2H, ^2J(H_b-C(2'),H_a-C(2')) = - 11.0, ^3J(H_b-C(2'),H-C(1')) = 8.0, ^3J(H_b-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H_b-C(2')); 1.462 – 1.375 (*m*, 2H, 2x H_2-C(2"$_{(\alpha)}$)); 1.351 – 1.284 (*m*, 2H, 2x H_2-C(2"$_{(\beta)}$)); 1.190 – 1.103 (*m*, 4H, (H_2-C(3"$_{(\alpha)}$) + H_2-C(3"$_{(\beta)}$)); 0.781 (*t*, ^3J(H_3-C(4"$_{(\alpha,)}$),H_2-C(3"$_{(\alpha)}$))= 7.5, H_3-C(4"$_{(\alpha)}$)); 0.768 (*t*, ^3J(H_3-C(4"$_{(\beta)}$),H_2-C(3"$_{(\beta)}$))= 7.0, H_3-C(4"$_{(\beta)}$)).1.315 – 1.226 (*m*, 4H, H_2-C(3"$_{(\alpha)}$) + H_2-C(3"$_{(\beta)}$)); 0.897 – 0.868 (*ψt*, 6H, ^3J(H_3-C(4"$_{(\alpha)}$),H_2-C(3"$_{(\alpha)}$) = ^3J(H_3-C(4"$_{(\beta)}$),H_2-C(3"$_{(\beta)}$)) = 7.0, (H_3-C(4"$_{(\alpha)}$) + H_3-C(4"$_\beta$)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 175.210 (C=O)); 156.743 (C(6)); 153.000 (C(2)); 150.047 (C(4)); 139.734 (C(8)); 118.0197 (C(5)); 84.108 (C(4')); 83.322 (C(1')); 70.421 (C(3')); 63.507 (C(5')); 44.292 (C(1")); 38.450 (C(2')); 33.983 (C_α(2")); 33.959 (C_β(2")); 19.874 (C_α(3")); 19.837 (C_β(3")); 13.656

(C_α(4‘‘)); 13.637 (C_β(4‘‘)). HR-ESI-MS: 412.17 $[M+H]^+$, 822.67 $[2M+H]^+$ (berechnet 411.88).

_d_NL_7.1.0.3.0

(2R,3S,5R)-5-(6-Amino-2-chloro-9H-purin-9-yl)-2-(((2-propylpentanoyl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl 2-propylpentanoate (**_d_NL_7.1.0.3.0**). Trockenes Cladribin (**_d_NS_7.0.0.0.0**) (0.25 g; 0.88 mmol) wird in Dimethylformamid (5 mL) gelöst. Anschließend wird Valproinsäure (0.14 mL; 0.88 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP; 0.063 g; 0.52 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Stickstoffatmosphäre nun im Eisbad herunter-gekühlt, sodass in Dimethylformamid gelöstes N,N‘-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC; 0.106 g; 0.52 mmol) hinzugetropft wird. Nach weiteren 10 min Kühlung rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss. TLC monitoring (SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v)). Es werden nochmals ein Moläquivalent von N,N-Dimethylaminopyridin, N,N‘-Dicyclohexylcarbodiimid und Valproinsäure unter Kühlung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch rührt für weitere 24 h bei Raumtemperatur. Der entstandene Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt und über Nacht an der Ölpumpe bei 40 °C getrocknet. Die Aufarbeitung erfolgt über Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 16.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v; anfangs 3 Trpf. Triethylamin). Das aufgereinigte und vom Lösungsmittel befreite Produkt (TLC, Spot 1) bildet im Hochvakuum einen weißen Feststoff. (0.247 g, 0.458 mmol, 52.4 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.60. UV (pH 3): λ_{max} 266.00 nm (ε = 18.000 mol^{-1} cm^{-1}), UV (pH 7): λ_{max} 264.25 nm (ε = 5.200 mol^{-1} cm^{-1}), UV (pH 9): λ_{max} 264.25 nm (ε = 9.300 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 4.59 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.069 (*s*, H-C(8)); 7.223 (*s*, br, NH_2); 6.292 (*ψt*, 1H, ^3J(H-C(1’),H_a-C(2’)) = ^3J(H-C(1’),H_b-C(2’))= 6.5, H-C(1’)); 5.339 (*ddd*, 1H, ^3J(H-C(3’),H_a-C(2’)) = 3.5, ^3J(H-C(3’),H_b-C(2’)) = 6.0, ^3J(H-C(3’),H-C(4’)) = 3.5, H-C(3’)); 4.295 (*dd*, 1H, ^2J(H_a-C(5‘),H_b-C(5‘))= -11.5, ^3J(H_a-C(5‘),H-C(4‘))= 5.0, ^3J(H_b-C(5‘),H-C(4‘))= 5.5, H_a-C(5‘)); 4.236 (*dd*, 1H, ^2J(H_b-C(5‘),H_a-C(5‘))= -12.0, ^3J(H_b-C(5‘),H-C(4‘))= 4.0, ^3J(H_a-C(5‘),H-C(4‘))= 4.5, H_b-C(5‘)); 4.185 (*ddd*, 1H, ^3J(H-C(4‘),H_a-C(5‘) = ^3J(H-C(4‘),H_b-C(5‘)= 4.5, ^3J(H-C(4‘),H-C(3‘))= 3.0, H-C(4‘)); 2.939 (*quint*, 1H, ^3J(H-C(1‘‘$_{(\gamma,\delta)}$),H_{2a}-C(2‘‘$_{(\gamma,\delta)}$),H_{2b}-C(2‘‘$_{(\gamma,\delta)}$))= 7.0, H-C(1‘‘$_{(\gamma,\delta)}$)); ~2.45 (*m*, H-C(1‘‘$_{(\alpha,\beta)}$), partially superimposed by d_6-DMSO); 2.390 – 2.338 (*m*, 1H, H_a-C(2’)); 2.316 – 2.270 (*m*, 1H, H_b-C(2’)); 1.826 – 0.760 (superimposing complex multiplets of two valproyl groups). HR-ESI-MS: 538.91 $[M+H]^+$, 1077.51 $[2M+H]^+$ (berechnet 538.08).

Synthesen am Formycin A NS_8.0.0.0

Formycin A wurde freundlicherweise von Herrn Klaus Mühlegger (†), Firma Roche Diagnostics, Penzberg, zur Verfügung gestellt.

NS_8.0.0.0

^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 12.680 (*s*, br., NH); 8.152 (*s*, H-C(5)); 7.358 (*s*, br., NH_2); 5.846 (*s*, H-C(1')); 4.941-4.930 (*m*, HO-C(5'), HO-C(2')); 4.868 (*d*, 1H, ^3J(HO-C(3'),H-C(3')) = 3.5, HO-C(3')); 4.523-4.485 (*m*, 1H, H-C(2')); 4.112-4.090 (*m*, 1H, H-C(3')); 3.933 (*ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 3.0, ^3J(H-C(4'), H-C(3')) = 3.0, H-C(4')); 3.665-3.636 (m, 2H, H_2-C(5')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 151.255 (C(5)); 150.725 (C(7)); 144.044 (C(3)); 138.812 (C(3a)); 122.150 (C(7a)); 85.932 (C(4')); 78.400 (C(1')); 75.001 (C(2')); 72.364 (C(3')); 62.544 (C(5')).

NL_8.1.0.0

3-[4-(7-Amino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl)-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3] dioxol-2-yl]-propionic acid ethyl ester (**NL_8.1.0.0**) Trockenes Formycin A (**NS_8.0.0.0**; 0.75 g; 2.805 mmol) wird in 12 mL trockenem Dimethylformamid gelöst. Anschließend wird Ethyllävulinat (0.75 mL; 5.332 mmol), ortho-Ameisensäuretriethylester (0.69 mL; 4.211 mmol) und 4 M HCl in 1.4-Dioxan (2.55 mL) hinzugegeben. Nach 24 h rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen 120 mL Dichlormethan und 35 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit dreimal mit jeweils 30, 20 und 15 mL CH_2Cl_2 rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend mehrmals harsch mit CH_2Cl_2 abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nach im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Chromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 11 cm; CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das aufgereinigte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.705 g, 1.792 mmol, 64 %; Diastereoisomerengemisch, [1*R*]/[1*S*]= 8.6:1). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 85:15; v/v) 0.71. UV (MeOH): λ_{max} 293 nm (ε = 11.150 mol^{-1} cm^{-1}), λ_{max} 304.5 nm (ε= 7.400 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.18 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), 12.852 (*s*, br., 1H, NH); 8.194 (*s*, H-C(5)); 7.355 (*s*, br., 2H, NH_2); 5.397 (*s*, br., 1H, HO-C(5')); 5.279 (*s*, br., H-C(1')); 5.164-5.155 (*m*, 1H, H-C(2'), (1*R*)+(1*S*)); 4.878 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, H-C(3')(1*R*)); 4.849 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, H-C(3')(1*S*)); 4.138 (*ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.0, ^3J(H-C(4'), H_2-C(5')) = 4.0, H-C(4')(1*S*)); 4.104 (*ψq*, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 4.0, ^3J(H-C(4'), H2-C(5')) = 4.0, H-C(4')(1*R*)); 4.067 (*q*, 2H, ^3J(CH_2(ester),CH_3(ester)) = 7.0, CH_2(ester)(1*R*)); 4.007 (*q*, 2H, ^3J(CH_2(ester),CH_3(ester)) = 7.0, CH_2(ester)(1*S*)); 3.542-3.438 (*m*, 2H, H_2-C(5') (1*R*)+(1*S*)); 2.469 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.3, CH_2(C=O)(1*R*)); 2.295 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.3, CH_2(C=O)(1*S*)); 2.059 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.3, CH_2(acetal)(1*R*)); 1.891 *t*, 2H, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.3, CH_2(acetal)(1*S*)); 1.493 (*s*, 3H, CH_3(acetal)(1*S*)); 1.293 (*s*, 3H, CH_3(acetal)(1*R*)); 1.190 (*t*, 3H, ^3J(CH_3(ester),CH_2(ester)) = 7.0, CH_3(ester)(1*R*)); 1.127 (*t*, 3H, ^3J(CH_3(ester),CH_2(ester)) = 7.0, CH_3(ester)(1*S*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 172.643 (C=O(ester)(1*R*)); 172.528 (C=O(ester)(1*S*)); 151.885 (C(5)); 150.748 (C(7)); 142.648 (C(3)); 139.150 (C(3a)); 122.169 (C(7a)); 114.122 (C(acetal)(1*S*)); 113.986 (C(acetal)(1*R*)); 85.362 (C(4')(1*S*)); 85.018 (C(4')(1*R*)); 84.055 (C(1')(1*S*)); 83.301 (C(1')(1*R*)); 83.065 (C(3')(1*S*)); 82.385 (C(3')(1*R*)); 80.300 (C(2')(1*S*)); 79.688 (C(2')(1*R*)); 61.997 (C(5')(1*S*)); 61.866 (C(5')(1*R*)); 59.874 (CH_2(ester)(1*R*)); 59.822 (CH_2(ester)(1*S*)); 33.744 (CH_2(C=O)(1*R*)); 33.569 (CH_2(C=O)(1*S*)); 29.114 (CH_2(acetal)(1*S*)); 28.347 (CH_2(acetal)(1*R*)); 25.323 (CH_3(acetal)(1*S*)); 23.698 (CH_3(acetal)(1*R*)); 14.030 (CH_3(ester)(1*R*)); 13.958 (CH_3(ester)(1*S*)). HR-ESI-MS: 394.16 $[M+H]^+$, 787.10 $[2M+H]^+$ (berechnet 393.39). Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{23}N_5O_6$ (393.39): C, 51.90; H, 5.89; N, 17.80. Gefunden: C, 51.87; H, 5.79; N, 18.01.

NL_8.1.^{1}3.0 und NL_ NL_8.1.^{1}3.0*P*

Ethyl 3-((2S,3aS,4S,6R,6aR)-4-(7-amino-1-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methyltetra hydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_8.1.^{1}3.0**).

Ethyl 3-((2S,3aR,4R,6S,6aS)-4-(hydroxymethyl)-2-methyl -6-(9-methyl-1-((2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl)-1,7-dihydropyrazolo[3,4-e] pyrimido[1,2-c] pyrimidin-3-yl)tetrahydrofuro[3,4-d] [1,3]dioxol-2-yl) propanoate (**NL_8.1.^{1}3.0*P***).

Trockenes **NL_8.1.0.0** (0.2 g; 0.5338 mmol) wird in 6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird anschließend mit trockenem Kaliumcarbonat (0.193 g; 1.4 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Unter Stickstoffatmosphäre wird nun tropfenweise Farnesylbromid (0.18 mL; 0.6 mmol) hinzugegeben. Nach Ende der Zugabe rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Kaliumcarbonat abfiltriert und der Filterkuchen 3x mit Dichlormethan gewaschen. Das

Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das entstandene gelbliche Öl mehrmals mit Dichlormethan abgedampft (!Wasserbad nicht über 35 °C!). Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5.5 x 17 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v; 0.3 bar). Die isolierten und vom Lösungsmittel befreiten Produkte bilden im Hochvakuum einen farblosen Schaum (**NL_8.1.^{1}3.0**) und ein gelbliches Öl (**NL_8.1.^{1}3.0*P***).

NL_8.1.^{1}3.0: 0.1193 g, 0.1996 mmol, 37.4 %; Diastereoisomerengemisch. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.48. UV (MeOH): λ_{max} 305.8 nm (ε = 10.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.61 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), 8.159 (*s*, H-C(5)(1*R*+1*S*)); 7.285 (*s*, br, 2H, NH_2); 5.285-5.248 (*m*, 3H, H-C(10''), H-C(6''), HO-(5'), (1*R*+1*S*)); 5.182-5.169 (*m*, 2H, H-C(2'), H-C(2''), (1*R*+1*S*)); 5.082 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.5, H-C(1')(1*R*+1*S*)); 5.005 (*t*, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 4.860 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 4.0, H-C(3')(1*R*+1*S*)); 4.093-4.050 (*m*, 3H, CH_2(ester)(1*R*+1*S*), H-C(4')(1*R*)); 4.015 (*ψq*, ^3J(CH_2(ester),CH_3(ester)) = 5.0, (CH_2(ester)(1*S*)); 3.535-3.418 (*m*, 2H, H_2-C(5')); 2.458 (*t*, ^3J(CH_2C=O,CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2C=O(1*R*+1*S*)); 2.065-1.827 (*m*, 10H, H_2-C(4''), H_2-C(5''); H_2-C(8''); H_2-C(9''); CH_2(acetal), (1*R*+1*S*)); 1.765 (*s*, 3H, H_3-C(13'')(1*R*+1*S*)); 1.605 (s, 3H, H_3-C(14'')(1*R*+1*S*)); 1.519 (*s*, 3H, H_3-C(12'')(1*R*+1*S*)); 1.494 (*s*, 3H, H_3-C(15'')(1*R*+1*S*)); 1.289 (*s*, 3H, CH_3(acetal)(1*R*)); 1.200 (*t*, ^3J(CH_3(ester)(1*R*),CH_2(ester)(1*R*)) = 7.0, CH_3(ester)(1*R*)); 1.137 (*t*, ^3J(CH_3(ester)(1*S*),CH_2(ester)(1*S*)) = 7.0, CH_3(ester)(1*S*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 172.502 (C=O(ester)(1*R*)); 172.386 (C=O(ester)(1*S*)); 151.412 (C(5)(1*R*+1*S*)); 150.833 (C(7)(1*R*+1*S*)); 141.193 (*C*(3)(1*S*)); 141.083 (*C*(3)(1*R*)); 140.890 (C(3a)(1*R*+1*S*)); 139.351 (C(3'')(1*R*+1*S*)); 134.578 (C(7'')(1*R*+1*S*)); 130.424 (C(11'')(1*R*+1*S*)); 124.002 (C(6'')(1*R*+1*S*)); 123.318 (C(10'')(1*R*+1*S*)); 121.295 (C(7a)(1*R*+1*S*)); 119.618 (C(2'')(1*R*+1*S*)); 114.040 (C(acetal)(1*S*)); 113.933 (C(acetal)(1*R*)); 85.254 (C(1')(1*S*)); 84.889 (C(1')(1*R*)); 83.743 (C(4')(1*S*)); 82.988 (C(4')(1*R*)); 82.299 (C(2')(1*R*)); 79.974 (C(3')(1*S*)); 79.377 (C(3')(1*R*)); 61.903 (C(5')(1*S*)); 61.756 (C(5')(1*R*)); 59.747 (CH_2(ester)(1*S*)); 59.689 (CH_2(ester)(1*R*)); 38.985 (C(1'')(1*R*+1*S*)), 38.694 (C(4'')(1*R*+1*S*)); 38.382 (C(8'')(1*R*+1*S*)); 33.610 (CH_2C=O(1*R*)); 33.467 (CH_2C=O(1*S*)); 29.001 (CH_2(acetal)(1*S*)); 28.221 (CH_2(acetal)(1*R*)); 26.040 (C(5'')(1*R*+1*S*)); 25.563 (C(9'')(1*R*+1*S*)); 25.316 (C(12'')(1*R*+1*S*)); 25.110 (Me(acetal)(1*S*)); 23.612 (Me(acetal)(1*R*)); 17.377 (C(15'')(1*R*+1*S*)); 16.290 (C(14'')(1*R*+1*S*)); 15.617 (C(13'')(1*R*+1*S*)); 13.951 (Me(ester)(1*R*)); 13.886 (Me(ester)(1*S*)). HR-ESI-MS: 598.38 $[M+H]^+$ (berechnet 597.75). Elementaranalyse berechnet für $C_{32}H_{47}N_5O_6$ (597.75) * 0.5 DMF: C, 63.; H, 8.02; N, 12.15. Gefunden: C, 63.25; H, 7.541; N, 12.73.

NL_8.1.^{1}3.0*P*: 0.0485 g, 0.0747 mmol, 14 %; Diastereoisomerengemisch. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.54. UV (MeOH): λ_{max} 343.0 nm (ε = 8.100 $mol^{-1}cm^{-1}$). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.05 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), 8.975 (*s*, H-C(10)); 8.395 (*s*, H-C(5)); 5.443-5.369 (*m*, 4H, H_2-C(1''), H_2-C(11)); 5.314 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 4.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 5.185 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')); 5.127 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.5, H-C(1')); 5.012-5.000 (*m*, 2H, H-C(10''), H-C(6'')); 4.870 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.095-4.052 (*m*, 3H, H-C(4'), CH_2(ester)(1*R*)); 4.015 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 7.5; CH_2(ester)(1*S*)); 3.544-3.429 (*m*, ^2J(H'-CH_2(5'),H''-CH_2(5')) = -12, ^3J(HO-(5'),CH_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H_2-C(5')); 3.252 (*s*, Me(12)); 2.467 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2(C=O)); 2.071-1.830 (*m*, 10H, CH_2(4''), CH_2(5''), CH_2(8''), CH_2(9''), CH_2(acetal)); 1.783 (*s*, 3H, Me(13'')(1*R*)); 1.765 (*s*, 3H, Me(13'')(1*S*)); 1.617 (*s*, 3H, Me(14'')(1*S*)); 1.600 (*s*, 3H, Me(14'')(1*R*)); 1.508 (*s*, 3H, Me(12'')); 1.495 (*s*, 3H, Me(15'')); 1.297 (*s*, 3H, Me(acetal)(1*R*)); 1.201 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.5, Me(ester)(1*R*)); 1.136 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.5, Me(ester)(1*S*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 172.530 (C=O(ester)); 157.183 (C(10)); 154.513 (C(9)); 151.058 (C(5)); 141.252 (C(3)); 140.855 (C(3a)); 138.305 (C(3'')); 134.519 (C(7'')); 130.460 (C(11'')); 125.816 (C(2'')); 123.978 (C(6'')); 123.410 (C(10'')); 120.427 (C(7a)); 114.053 (C(acetal)); 84.934 (C(1')); 83.002 (C(4')); 82.278 (C(2')); 79.341 (C(3')); 61.722 (C(5')); 59.760 (CH_2(ester)); 48.881 (C(11)); 40.854 (C(12)); 39.041 (C(1'')); 39.001 (C(4'')); 38.635 (C(8'')); 33.593 (CH_2C=O); 28.227 (CH_2(acetal)); 26.055 (C(5'')); 25.566 (C(9'')); 25.317 (C(12'')); 23.649 (Me(acetal)); 17.367 (C(15'')); 16.304 (C(14'')); 15.640 (C(13'')); 13.966 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 653.50 $[M+H+H_2]^+$ (berechnet 649.28). Elementaranalyse berechnet für $C_{36}H_{51}N_5O_6$ (649.28) * 2 MeOH: C, 63.93; H, 8.33. Gefunden: C, 63.92; H, 8.064.

NL_8.1.^{1}1.0 und NL_8.1.^{1}1.0*P*

3-{4-[7-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl]-6-hydroxymethyl-2-methyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionic acid ethyl ester (**NL_8.1.^{1}1.0**).

3-{4-Hydroxymethyl-2-methyl-6-[8-methyl-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1,6-dihydro-1,2,4,5a,9-pentaaza-cyclopenta[a]naphthalen-3-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl}-propionic acid ethyl ester (**NL_8.1.^{1}1.0*P***).

Trockenes **NL_8.1.0.0** (0.2 g; 0.534 mmol) wird in 6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird anschließend mit trockenem Kaliumcarbonat (0.24 g; 1.7 mmol) versetzt und 30 min bei

Raumtemperatur gerührt. Unter Stickstoffatmosphäre wird nun tropfenweise Farnesylbromid (0.2 mL; 1.5 mmol) hinzugegeben. Nach Ende der Zugabe rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Kaliumcarbonat abfiltriert und der Filterkuchen 3x mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das entstandene gelbliche Öl mehrmals mit Dichlormethan abgedampft (!Wasserbad nicht über 35 °C!). Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 5.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v; 0.3 bar). Die isolierten und vom Lösungsmittel befreiten Produkte bilden im Hochvakuum einen farblosen Schaum (**NL_8.1.^{1}1.0**) und einen gelblichen Schaum (**NL_8.1.^{1}1.0*P***).

NL_8.1.^{1}1.0: 0.1 g, 0.217 mmol, 41 %; Diastereoisomerengemisch. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.50. UV (MeOH): λ_{max} 300.4 nm (ε = 9.200 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.02 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), 8.169 (*s*, H-C(5)); 7.316 (*s*, br, NH_2); 5.281-5.247 (*m*, H-C(2'), HO-C(5'), H-C(2'')); 5.168 (*d*, ^3J(H_2-C(1''),H-C(2'')) = 6.5, H_2-C(1'')); 5.081 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.5, H-C(1')); 4.863 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 4.0, H-C(3')); 4.094-4.052 (*m*, 3H, CH_2(ester), H-C(4')); 3.542-3.426 (*m*, CH_2(5')); 2.460 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2(C=O)); 2.053 (*t*, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.5, CH_2(acetal)); 1.766 (*s*, Me(4'')); 1.681 (*s*, Me(5'')); 1.294 (*s*, Me(acetal)); 1.201 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.0, Me(ester)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 172.479 (C=O(ester)); 151.458 (C(5)); 141.087 (C(3)); 140.922 (C(3a)); 136.014 (C(3'')); 121.291 (C(7a)); 119.868 (C(2'')); 114.022 (C(acetal)); 84.896 (C(1')); 82.944 (C(4')); 82.274 (C(2')); 79.840 (C(3')); 61.756 (C(5')); 59.768 (CH_2(ester)); 49.386 (C(1'')); 33.615 (CH_2(C=O)); 28.248 (CH_2(acetal)); 25.210 (Me(5'')); 23.650 (Me(acetal)); 17.949 (Me(4'')); 13.970 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 462.30 $[M+H+H_2]^+$ (berechnet 461.51).

NL_8.1.^{1}1.0*P:* 0.055 g, 0.107 mmol, 20 %; Diastereoisomerengemisch. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.54. UV (MeOH): λ_{max} 343.0 nm (ε = 19.000 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 1.24 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6), 8.980 (*s*, H-C(10)); 8.400 (*s*, H-C(5)); 5.435-5.381 (*m*, 4H, H_2-C(1''), H_2-C(11)); 5.323 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 4.5, ^3J(H-C(2'), H-C(3')) = 6.5, H-C(2')); 5.177 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 7.0, HO-C(5')); 5.120 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 5.0, H-C(1')); 4.868 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.095-4.037 (*m*, 3H, H-C(4'), CH_2(ester)(1*R*)); 4.015 (*q*, ^3J(CH_2(ester),Me(ester)) = 7.5, CH_2(ester)(1*S*)); 3.545-3.431 (*m*, H_2-C(5')); 3.258 (*s*, Me(12)); 2.466 (*t*, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2(C=O)); 2.056 (*t*, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.5, CH_2(acetal)); 1.789 (*s*, Me(4'')); 1.681 (*s*, Me(5'')); 1.300 (*s*, Me(acetal)); 1.202 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.5, Me(ester)(1*R*)); 1.135 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.5, Me(ester)(1*S*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6), 172.551 (C=O(ester)); 157.236 (C(10)); 154.535 (C(9)); 151.095 (C(5)); 141.243 (C(3)); 140.827 (C(3a)); 135.257 (C(3'')); 125.791 (C(2'')); 120.537 (C(7a)); 114.132 (C(acetal)); 84.919 (C(1')); 82.924 (C(4')); 82.229 (C(2')); 79.267 (C(3')); 61.695 (C(5')); 59.700 (CH_2(ester)); 52.020 (C(11)); 40.889 (C(12)); 34.926 (C(1'')); 33.576 (CH_2(C=O)); 28.235 (CH_2(acetal)); 25.167 (C(5'')); 23.680 (Me(acetal)); 17.974 (C(4'')); 13.979 (Me(ester)). HR-ESI-MS: 517.38 $[M+H+H_2]^+$ (berechnet 513.59).

Synthesen am Formycin B NS_9.0.0.0

NS_9.0.0.0

3-((2S,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) tetra hydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-one (**NS_9.0.0.0**; Formycin B) **Mittels enzymatische Desaminierung**: 0.8 g (3.75 mmol) Formycin A werden mit 27 mL dest. H_2O und anschließend tropfenweise mit Adenosindesaminase-Lösung (0.75 mL, 90 units, Kälberdarm) versetzt. Der Ansatz wird 5 d bei Raumtemperatur gerührt (TLC-Kontrolle). Es entsteht eine milchig-weiße Flüssigkeit, welche am Rotationsverdampfer einrotiert wird. Man erhält man ein weißes Pulver. 0.75 g, 3.75 mmol, 100 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 75:25; v/v) 0.48. UV (MeOH): λ_{max} 278.25 nm (ε = 7.200 mol^{-1} cm^{-1}), ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 7.870 (H-C(5)); 4.917 (*d*, 1H, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 7.0, H-C(1')); 4.430 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 6.5, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 5.5, H-C(2')); 4.056 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 5.0, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 4.0, H-C(3')); 3.877 (ψq, 1H, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 3.5, ^3J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 3.5, H-C(4')); 3.625-3.464 (*m*, partially superimposed by HOD, H_2-C(5')). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 153.855 (C(7)); 143.062 (C(5)); 142.872 (C(3)); 136.427 (C(3a)); 129.518 (C(7a)); 85.545 (C(4')); 77.354 (C(1')); 74.757 (C(2')); 71.990 (C(3')); 62.458 (C(5')). HR-ESI-MS: 269.04 $[M+H]^+$, 537.18 $[2M+H]^+$, (berechnet: 268.23). log*P* (ALOGPS 3.01): -1.40 ± 0.74.

NL_9.1.0.0

Ethyl 3-((2S,3aR,4R,6S,6aS)-4-(hydroxymethyl)-2-methyl -6-(7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-3-yl) tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl) propanoate (**NL_9.1.0.0**).

Trockenes Formycin B (**NS_9.0.0.0**; 0.5 g; 1,864 mmol) wird in 12 mL trockenem Dimethylformamid gelöst. Anschließend wird Ethyllävulinat (0.5 mL; 3,542 mmol), ortho-Ameisensäuretriethylester (0.46 mL; 2,8 mmol) und 4 M HCl in 1.4-Dioxan (1.7 mL) hinzugegeben. Nach 24 h rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen 90 mL Dichlormethan und 20 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit dreimal mit jeweils 30, 20 und 15 mL CH_2Cl_2 rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und anschließend mehrmals harsch mit CH_2Cl_2 abgedampft, um das verbliebene Dimethylformamid abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nach im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Chromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 11.5 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das aufgereinigte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum einen farblosen Schaum (0.472 g, 1.2 mmol, 64 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.51. UV (MeOH): λ_{max} 278.5 nm (ε = 7.500 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.05 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 14.180 (*s*, br., (H-N(6)); 12.300 (*s*, br., (H-N(1)); 7.884 (*s*, 1H, H-C(5)); 5.275 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')(1*R*)); 5.201 275 (*t*, 1H, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')(1*S*)); 5.150-5.100 (*m*, 1H, H-C(1')); 4.982 (*s*, br., H-C(2')); 4.809 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')(1*R*)); 4.784 (*dd*, 1H, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')(1*S*)); 4.047 (*q*, 2H, ^3J(CH_2(ester),CH_3(ester)) = 7.5, CH_2(ester)(1*R*)); 4.008 (*q*, 2H, ^3J(CH_2(ester),CH_3(ester)) = 7.5, CH_2(ester)(1*S*)); 2.442 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2(C=O)(1*R*)); 2.278 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(C=O),CH_2(acetal)) = 7.5, CH_2(C=O)(1*S*)); 2.034 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.5, CH_2(acetal)(1*R*)); 1.876 (*t*, 2H, ^3J(CH_2(acetal),CH_2(C=O)) = 7.5, CH_2(acetal)(1*S*)); 1.468 (*s*, 3H, CH_3(acetal)(1*S*)); 1.282 (*s*, 3H, CH_3(acetal)(1*R*)); 1.175 (*t*, 3H, ^3J(CH_3(ester),CH_2(ester)) = 7.5, CH_3(ester)(1*R*)); 1.121 (*t*, 3H, ^3J(CH_3(ester),CH_2(ester)) = 7.5, CH_3(ester)(1*S*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 172.823 (C=O(ester)(1*R*)); 172.697 (C=O(ester)(1*S*)); 153.073 (C(7)(1*R*+1*S*)); 143.342 (C(5)(1*R*+1*S*)); ~143.3 (C(3)(1*R*+1*S*), superimposed by C(5)); 137.183 (C(3a)(1*R*+1*S*)); 127.811 (C(7a)(1*R*+1*S*)); 114.505 (C(acetal)(1*S*)); 144.312 (C(acetal)(1*R*)); 85.594 (C(4')(1*S*)); 85.189 (C(4')(1*R*)); 83.917 (C(1')(1*S*)); 83.161 (C(1')(1*R*)); 82.978 (C(3')(1*S*)); 82.285 (C(3')(1*R*)); 79.308 (C(2')(1*S*)); 78.744 (C(2')(1*R*)); 61.807 (C(5')(1*S*)); 61697 (C(5')(1*R*)); 59.999 (CH_2(ester)(1*R*)); 59.972 (CH_2(ester)(1*S*)); 33.654 (CH_2C=O(1*R*+1*S*)); 29.185 (CH_2(acteal)(1*S*)); 28.353 (CH_2(acetal)(1*R*)); 25.358 (Me(acetal)(1*S*)); 23.830 (Me(acetal)(1*R*)); 14.125 (CH_3(ester)(1*R*)); 14.060 (CH_3(ester)(1*S*)). HR-ESI-MS: 395.16 $[M+H]^+$, 789.25 $[2M+H]^+$, (berechnet: 394.38).

NL_9.1.^{1}3^{6}3.0

Ethyl 3-((2S,3aR,4R,6S,6aS)-4-(hydroxymethyl)-2-methyl -6-(7-oxo-1,6-bis((2E,6E)-3,7,11-trimethyl dodeca-2,6, 10-trien-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-yl)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl) propanoate (**NL_9.1.^{1}3^{6}3.0**). Trockenes **NL_9.1.0.0** (0.2 g; 0.507 mmol) wird in 6 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird anschließend mit trockenem Kaliumcarbonat (0.23 g; 1.6 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Unter Stickstoffatmosphäre wird nun tropfenweise Farnesylbromid (0.2 mL; 1.5 mmol) hinzugegeben. Nach Ende der Zugabe rührt das Reaktionsgemisch 23 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Kaliumcarbonat abfiltriert und der Filterkuchen 3x mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer abgezogen und das entstandene gelbliche Öl mehrmals mit Dichlormethan abgedampft. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v). Die isolierten und vom Lösungsmittel befreiten Produkte bilden im Hochvakuum einen farblosen Schaum. (0.275 g, 0.342 mmol, 67.5 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 98:2; v/v) 0.44. UV (MeOH): λ_{max} 277.75 nm (ε = 7.200 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 7.08 ± 0.74. HR-ESI-MS: 803.08 $[M+H]^+$, (berechnet: 803.08). Atome (H, C) der Farnesylkette am N(1) erhalten die Bezeichnung "$_a$", die Atome (H, C) der Farnesylkette am N(6) erhalten die Bezeichnung "$_b$". ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 8.112 (*s*, H-C(5')(1*R*)); 8.108 (*s*, H-(5')(1*S*)); 5.308 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 6.0, HO-C(5')(1*R*+1*S*)); 5.241-5.192 (*m*, H-C(2')(1*R*+1*S*)); 5.128 (*d*, ^3J(H-C(1''),H-C(2'')) = 7.0, H-C(1''$_a$)); 5.019 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 4.5, H-C(1')(1*R*+1*S*)); 4.982-4.933 (*m*, 6H, H-C(10''$_{a,b}$), H-C(6''$_{a,b}$), H-C(2''$_{a,b}$)); 4.794 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 7.0, H-C(3')(1*R*)), ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.5, H-C(3')(1*R*)); 4.573 (*d*, ^3J(H-C(1''),H-C(2'')) = 7.0, H-C(1''$_b$)); 4.066-4.003 (*m*, 3H, H-C(4'), CH_2(ester)); 3.455-3.401 (*m*, CH_2(5')(1*R*+1*S*)); 2.429 (*t*, ^3J(CH_2C=O,CH_2(acetal)) = 7.0, CH_2C=O(1*R*)); 2.268 (*t*, ^3J(CH_2C=O,CH_2(acetal)) = 7.0, CH_2C=O(1*S*)); 2.040-1.801 (*m*, 17H, CH_2(4''$_{a,b}$), CH_2(5''$_{a,b}$), CH_2(8''$_{a,b}$), CH_2(9''$_{a,b}$), CH_2(acetal)); 1.755 (*s*, Me(13''$_{a,b}$)); 1.577-1.569 (*m*, 6H, Me(14''$_{a,b}$)); 1.486-1.465 (*m*, 12H, Me(12''$_{a,b}$), Me(15''$_{a,b}$)), 1.285 (*s*, Me(acetal)(1*S*)); 1.268 (*s*, Me(acetal)(1*R*)); 1.175 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.0, Me(ester)(1*R*)); 1.121 (*t*, ^3J(Me(ester),CH_2(ester)) = 7.0, Me(ester)(1*R*)). ^{13}C-NMR (125.76 MHz, DMSO-d_6): 172.818 C=O(ester)(1*R*); 172.708 (C=O(ester)(1*S*)); 152.642 (C(7)(1*R*+1*S*)); 146.088 (C(3)(1*R*+1*S*)); 141.963 (C(5)(1*R*+1*S*)); 140.567 (C(3''$_a$)); 139.747 (C(3''$_b$)); 136.802 (C(3a)(1*R*+1*S*)); 134.826, 134.782 (C(7''$_{a,b}$)); 134.716 (C(7a)(1*R*+1*S*)); 130.723, 130.711 (C(11''$_{a,b}$)); 124.165, 124.100 (C(6''$_{a,b}$)); 123.544, 123.525 (C(10''$_{a,b}$)); 119.463, 119.102 (C(2''$_{a,b}$)); 114.409 (C(acetal)(1*R*)); 114.213 (C(acetal)(1*S*)); 85.395 (C(1')(1*S*)); 85.169 (C(1')(1*R*)); 83.185 (C(4')(1*R*)); 83.080 (C(4')(1*S*)); 82.393 (C(2')(1*R*)); 81.550 (C(2')(1*S*)); 79.381 (C(3')(1*S*)); 78.767 (C(3')(1*R*)); 61.874 (C(5')(1*S*)); 61.752 (C(5')(1*R*)); 60.045 (CH_2(ester)(1*R*)); 60.006 (CH_2(ester)(1*R*)); (C(1''$_{a,b}$)(1*R*+1*S*)), (C(4''$_{a,b}$)(1*R*+1*S*)) und (C(8''$_{a,b}$)(1*R*+1*S*)), superimposed by DSMO; 33.664 (CH_2(C=O)(1*R*+1*S*)); 29.199 (CH_2(acetal)(1*S*)); 28.371 (CH_2(acetal)(1*R*)); 26.247, 26.210 (C(5''$_{a,b}$)); 25.689, 25.640 (C(9''$_{a,b}$)); 25.501, 25.384 (C(12''$_{a,b}$)); 23.820 (Me(acetal)(1*R*)); 22.128 (Me(acetal)(1*S*)); 17.535, 17.505 (C(15''$_{a,b}$)); 16.374, 16.302 (C(14''$_{a,b}$)); 15.873, 15.852 (C(13''$_{a,b}$)); 14.144 (Me(ester)(1*R*)); 14.090 (Me(ester)(1*S*)).

Synthesen am Guanosin NS_12.0.0.0

NL_12.1.0.0 (Resynthese)[38]

Ethyl 3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-(2-amino-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methyltetra hydrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_12.1.0.0**, Diastereoisomerengemisch).

Die Synthese erfolgte nach F. Seela und S. Waldek 1975.

^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6): 10.690 (*s*, NH); 7.898 (*s*, H-C(8), (1*S*)); 7.890 (*s*, H-C(8), (1*R*)); 5.937 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.0; H-C(1'), (1*R*) + (1*S*)); 5.281 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2'), (1*R*)); 5.184 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.5, H-C(2'), (1*S*)); 5.006 (*dd*, ^3J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^3J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3'), (1*R*) + (1*S*)); 4.972 (*t*, ^3J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 4.110 (*Ψq*, ^3J(H-C(4'),H-C(3')) = 3.0, ^3J(H-C(4'),H_2C-(5')) = 5.0, H-C(4'), (1*R*) + (1*S*)); 4.069 (*q*, ^3J(H_2-C(ester),H_3-C(ester) = 7.0, H_2-C(ester), (1*R*)); 4.022 (*q*, ^3J(H_2-C(ester),H_3-C(ester) = 7.0, H_2-C(ester), (1*S*)); 3.543 – 3.473 (*m*, H_2-C(5'), (1*R*) + (1*S*)); 2.434 (*t*, ^3J(H_2-C(C=O),H_2-C(acetal) = 7.5, H_2-C(C=O), (1*R*)); 2.307 (*t*, ^3J(H_2-C(C=O),H_2-C(acetal) = 7.5, H_2-C(C=O), (1*S*)); 2.048 (*t*, ^3J(H_2-C(acetal),H_2-C(C=O)) = 7.5, H_2-C(acetal), (1*R*)); 1.885 (*t*, ^3J(H_2-C(acetal),H_2-C(C=O)) = 7.5, H_2-C(acetal), (1*S*)); 1.469 (*s*, H_3-C(acetal), (1*S*)); 1.294 (*s*, H_3-C(acetal), (1*R*)); 1.189 (t, ^3J(H^3-C(ester),H_2-C(ester)) = 7.5, H_3-C(ester); (1*R*)); 1.136 (*t*, ^3J(H^3-C(ester),H_2-C(ester)) = 7.5, H_3-C(ester); (1*S*)). ^{13}C-NMR (125.8 MHz, DMSO-d_6): 172.526 (C=O, ester); 156.678 (C(6)); 153.637 (C(2)); 150.650 (C(4)); 135.881 (C(8)); 116.776 (C(5)); 114.126 (C(acetal), (1S)); 113.685 (C(acetal), (1*R*)); 88.554 (C(1'), (1S)); 88.321 (C(1'), (1*R*)); 86.859 (C(4'); (1*R*) + (1*S*)); 84.102 (C(3'), (1*S*)); 83.603 (C(3'); (1*R*)); 81.689 (C(2'), (1*S*)); 81.171 (C(2'), (1*R*)); 61.599 (C(5'), (1*S*)); 61.509 (C(5'); (1*R*)); 59.879 (CH_2(ester), (1*R*)); 59.828 (CH_2(ester), (1*S*)); 33.438 (CH_2(C=O), (1*R*)); 33.338 (CH_2(C=O), (1*S*)); 28.959 (CH_2(acetal), (1*S*)); 28.165 (CH_2(acetal), (1*R*)); 24.895 (CH_3(acetal), (1*S*)); 23.501 (CH_3(acetal, (1*R*)); 14.015 (CH_3(ester), (1*R*)); 13.951 (CH_3(ester), (1*S*)). HR-ESI-MS: 410.09 $[M+H]^+$, 819.26 $[2M+H]^+$, 1228.35 $[3M+H]^+$ (berechnet: 409.39). log*P* (ALOGPS 3.01): 0.08 ± 0.74.

NL_12.5.0.0

2-Amino-9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dipentyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-purin-6(9H)-one (**NL_12.5.0.0**). Trockenes Guanosin (**NS_12.0.0.0**; 0.3 g; 1.06 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden Undecan-6-on (0.28 mL; 1.37 mmol), Orthoameisensäuretriethylester (0.7 mL) und 4M HCl in 1.4-Dioxan (3 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und anschließend zwischen 60 mL CH_2Cl_2 und 40 mL einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wird 3x mit jeweils 12.5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 70 mL H_2O gewaschen und anschließend 1 h über Na_2SO_4 getrocknet. Das abfiltrierte Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrmals mit CH_2Cl_2 harsch abgedampft, um das verbliebene DMF abzuziehen. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 13 cm; CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) erhält man das Hauptprodukt. Das isolierte und vom Lösungsmittel befreite Produkt bildet im Hochvakuum ein farbloses Öl (0.173 g, 0,397 mmol, 37.5 %). R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 9:1; v/v) 0.5. UV (MeOH): λ_{max} 259nm (ε = 14.200 mol^{-1} cm^{-1}). log*P* (ALOGPS 3.01): 3.26 ± 0.74. ^{1}H-NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6, 60 °C): 10.556 (*s*, NH); 7.861 (*s*, H-C(8)); 6.353 (*s*, br, NH_2); 5.927 (*d*, ^3J(H-C(1'),H-C(2')) = 2.0, H-C(1')); 5.200 (*dd*, ^3J(H-C(2'),H-C(1')) = 2.0, ^3J(H-C(2'),H-C(3')) = 6.0, H-C(2')); 4.969 (dd, ^{3}J(H-C(3'),H-C(2')) = 6.5, ^{3}J(H-C(3'),H-C(4')) = 3.0, H-C(3')); 4.866 (t, ^{3}J(HO-C(5'),H_2-C(5')) = 5.0, HO-C(5')); 4.114 (Ψq, ^{3}J(H-C(4'),H-C(3')) = 3.0, ^{3}J(H-C(4'),H_2-C(5')) = 5.0, H-C(4')); 3.559 – 3.475 (m, 2H, H_2-C(5')); 1.703 (dt, 2H, ^{2}J(H-C(1a''$_a$),(1a''$_b$)) = -10.0, ^{3}J(H_2-C(1a''),H_2-C(2a'') = 7.5, H_2-C(1a'')); 1.556 (dt, 2H, ^{2}J(H-C(1b''$_a$),(1b''$_b$)) = -10.0, ^{3}J(H_2-C(1b''),H_2-C(2b'') = 7.5, H_2-C(1b'')); 1.444 – 1.387 (m, 2H, H_2-C(2a'')); 1.336 – 1.232 (m, 10H, H_2-C(2b''), H_2-C(3a''), H_2-C(3b''), H_2-C(4a''), H_2-C(4b'')); 0.882 (t, ^{3}J(H_3-C(5a''),H_2-C(4a'')) = 7.5, H_3-C(5a'')); 0.848 t, ^{3}J(H_3-C(5b''),H_2-C(4b'')) = 7.5, H_3-C(5b'')). ^{13}C-NMR (125.8 MHz, 60°C, DMSO-d_6): 156.839 (C(6)); 153.754 (C(2)); 150.839 (C(4)); 136.116 (C(8)); 117.004 (C(5), C(acetal)); 88.844 (C(1')); 87.317 (C(4')); 84.061 (C(3')); 81.591 (C(2')); 61.858 (C(5')); 36.658 (C(1a'')); 36.465 (C(1b'')); 31.473 and 31.456 (C(3a'') and C(3b'')); 23.317 (C(2a'')); 22.724 (C2b'')); 22.003 and 22.981 (C(4a'') and C(4b'')); 13.847 and 13.800 (C(5a'') and C(5b'')). HR-ESI-MS: 436.29 $[M+H]^+$, 871.49 $[2M+H]^+$ (berechnet: 435.52).

NL_12.1.3*P*.0

Ethyl 3-((2R,3aR,4R,6R,6aR)-4-((S)-6-((E)-4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-6-methyl-10-oxo-5,6-dihydropyrimido[1,2-a]purin-3(10H)-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methyl tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-2-yl)propanoate (**NL_12.1.3*P*.0**). Trockenes **NL_12.1.0.0** (0.2 g; 0.489 mmol) wird in 5 mL trockenem und aminfreien

Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird anschließend mit trockenem Kaliumcarbonat (0.2 g; 1.5 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Unter Stickstoffatmosphäre wird nun tropfenweise Farnesylbromid (0.2 mL; 1.5 mmol) hinzugegeben. Nach Ende der Zugabe rührt das Reaktionsgemisch 23 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Kaliumcarbonat abfiltriert und der Filterkuchen 3x mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das entstandene gelbliche Öl mehrmals mit Dichlormethan abgedampft. Das Rohprodukt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 *60*, Säule: 6.5 x 14 cm; CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v, 0.3 bar). Die isolierten und vom Lösungsmittel befreiten Produkte bilden im Hochvakuum einen farblosen Schaum. (0.275 g, 0.342 mmol, 67.5 %. R_f SiO_2 *60* (CH_2Cl_2/MeOH 95:5; v/v) 0.23. log*P* (ALOGPS 3.01): 2.09 ± 0.74. HR-ESI-MS: 613.74 $[M+H+H_2]^+$ (berechnet: 611.73).

Abkürzungsverzeichnis

A

Abb.	Abbildung
ADA	Adenosin-Desaminase
Ado	Adenosin
ADP	Adenosindiphosphat
AIF	Apoptose induzierender Faktor
5-ALA	5-Aminolevulinsäure
AMP	Adenosinmonophosphat
ANPG	Alkyl-N-Purin DNA Glycosylase
APRT	Adenin-Phosphoribosyltransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AZT	Azidothymidin (3‘-Azido-2‘,3‘-didesoxythymidin)

B

bidest.	zweifach destilliert (bidestilliert)
BIOS	biology-oriented-synthesis
bzw.	beziehungsweise

C

ca.	circa
cAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
CCL	chronisch-lymphatische Leukämie
2-CdA	2-Chlor-2‘-desoxyadenosin (Cladribin)
2-CdATP	2-Chlor-2‘-desoxyadenosin-triphosphat
cGMP	cyclo-Guanosinmonophosphat
CH_2Cl_2	Dichlormethan
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMP	Cytidinmonophosphat
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CTG	CellTiter-Glo®
Cyt	Cytidin

D

Da	Dalton
dA	Desoxy-Adenosin
DCC	*N,N’*-Dicyclohexylcarbodiimid
dCK	Desoxy-Cytidinkinase
d_6-DMSO	deuteriertes Dimethylsulfoxid
dGK	Desoxy-Guanosinkinase
DIV	Diastereoisomerenverhältnis
DMAP	*N*,*N*-Dimethylpyridin-4-amin
DMF	Dimethylformamid
DNA	Deoxy-Ribonucleic acid (Desoxy-Ribonucleinsäure)
DNAP	DNA-Polymerase
*d*NL	Desoxy-(Ribo)Nucleolipid
*d*NS	Desoxy-(Ribo)Nucleosid
DOS	diversity-oriented-synthesis
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
DTP	Anticancer Drug Discovery Program

E

EMA	Europäische Arzneimittelagentur
εNS	Etheno-Nucleosid
εNL	Etheno-Nucleolipid

F

FA	Formycin A
FATP	Formycin A-5’-Triphosphat
FB	Formycin B
FCS	fötales Kälberserum
FDA	(americ.) Food and Drug Administration
5-FUrd	5-Fluorouridin

G

g	Gramm
°C	Grad Celsius
GDP	Guanosindiphosphat
ggf.	gegebenenfalls
g/mol	Gramm pro Mol
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
Gua	Guanosin

H

h	Stunde(n)
H_2O	Wasser
H_2SO_4	Schwefelsäure
HBB	Wasserstoff-Brückenbindung
HCl	Salzsäure
HCL	hairy cell leukemia (Haarzell-Leukämie)
HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
HIV	human immunodeficiency virus
HR-ESI-MS	high-resolutionelectrospray ionization mass spectrometry

I

IMP	Inosinmonophosphat
Ino	Inosin
insg.	Insgesamt
IVCLSP	In Vitro Cell Line Screening Project

J

K

kDa	Kilodalton

L

M

M	Molar
MeOH	Methanol
Mg^{2+}	Magnesiumkation
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
Mm	Millimolar
mmol	Millimol
µL	Mikroliter
mL	Milliliter
MS	Multiple Sklerose
m^5U	5-Methyluridin (Ribothymidin)
M_W	Molecular weight (Molekulargewicht)

N

N_2	Stickstoff
NADH	Nikotinamidadenindinucleotid
NADPH	Nikotinamidadenindi-nucleotidphosphat
N_2-Atmosp.	Stickstoffatmosphäre
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCI	National Cancer Institute
nL	Nanoliter
NL	(Ribo)Nucleolipid
NTP	Nucleosidtriphosphat

O

OMP-DC	Orotidin-5'-Phosphat-Decarboxylase

P

PARP	Poly(ADP-ribose)polymerase
PRPP	5-Phosphoribosyl-1α-pyrophosphat
PSA	Polar surface area

Q

R

RG	Reaktionsgemisch
RNR	Ribonucleotid-Reduktase
RMS	schubförmige Multiple Sklerose
RNA	Ribonucleic acid (Ribonucleinsäure)
RPMI	Roswell Park Memorial Institute (Zellkulturmedium von G.E. Moore und Kollegen des Instituts)
RT	Raumtemperatur

S

SAR	structure activity relationship (Struktur-Wirkungs-Beziehung)
sog.	sogenannt

T

THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography (Dünnschichtchromatographie)
TPSA	topological polar surface area
TMP	Thymidinmonophosphat
*t*RNA	transfer-Ribonucleic acid

U

UDP-Glc	Uridindiphosphat-Glucose
UK	Uridin-Kinase
UMP	Uridinmonophosphat
Urd	Uridin
UTP	Uridintriphosphat

V

Vgl.	Vergleich
VPA	Valproic Acid (Valproinsäure)

W

WHO	World Health Organization

X

Y

Z

z. B.	zum Beispiel
z^6U	6-Azauridin
z^6U-MP	6-Azauridin-Monophosphat

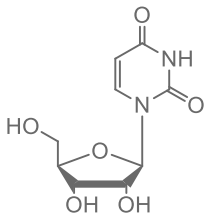
Anhang

Tabelle 6.7: Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2 x 10^3) of the N-Acylureavalproylic ester. U (eq) ist definiert als 1/3 of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

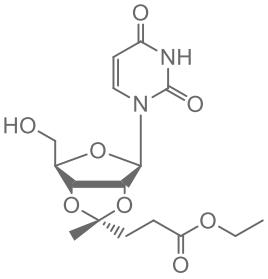
Atom	x	y	z	U (eq)
O(1)	5141 (2)	3096 (2)	712 (1)	34 (1)
C(1)	4765 (2)	3770 (2)	1162 (1)	25 (1)
N(1)	5563 (2)	4133 (2)	1699 (1)	22 (1)
C(11)	6935 (2)	3981 (2)	1674 (1)	28 (1)
C(12)	7603 (2)	3644 (2)	2344 (1)	32 (1)
C(13)	9012 (2)	3470 (3)	2301 (1)	42 (1)
C(14)	9585 (2)	4716 (3)	1994 (1)	45 (1)
C(15)	8911 (2)	5052 (3)	1329 (1)	48 (1)
C(16)	7510 (2)	5245 (3)	1376 (1)	35 (1)
C(2)	5129 (2)	4942 (2)	2229 (1)	22 (1)
O(2)	5180 (2)	6201 (2)	2228 (1)	31 (1)
N(2)	4702 (2)	4177 (2)	2699 (1)	24 (1)
C(21)	4057 (2)	4718 (2)	3244 (1)	24 (1)
C(22)	2642 (2)	4585 (2)	3072 (1)	29 (1)
C(23)	1898 (2)	4982 (2)	3642 (1)	34 (1)
C(24)	2331 (2)	4188 (3)	4258 (1)	35 (1)
C(25)	3734 (2)	4389 (3)	4439 (1)	34 (1)
C(26)	4489 (2)	3960 (2)	3877 (1)	29 (1)
C(31)	3420 (2)	4306 (2)	1121 (1)	26 (1)
C(32)	2488 (2)	3183 (2)	879 (1)	27 (1)
C(33)	2445 (2)	1959 (3)	1339 (1)	37 (1)
C(34)	1395 (3)	977 (3)	1123 (1)	43 (1)
C(42)x	3322 (6)	5584 (6)	683 (4)	34 (1)
C(43)x	2051 (3)	6306 (4)	659 (2)	40 (1)
C(44)x	2024 (3)	7588 (3)	235 (2)	45 (1)
C(42)y	3520 (30)	5450 (30)	625 (16)	34 (1)
C(43)y	2375 (18)	6340 (20)	418 (8)	40 (1)
C(44)y	1924 (14)	7086 (16)	1007 (7)	45 (1)

Tabelle 6.8: Anisotropic displacement parameters (Å^2 x 10^3) of the N-Acylureavalproylic ester.

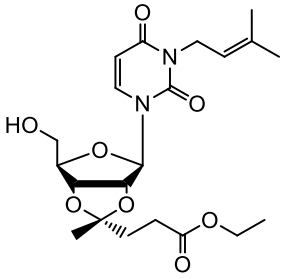
Atom	*U11*	*U22*	*U33*	*U23*	*U13*	*U12*
O(1)	29 (1)	35 (1)	38 (1)	-14 (1)	8 (1)	-4 (1)
C(1)	28 (1)	19 (1)	29 (1)	-1 (1)	6 (1)	-6 (1)
N(1)	21 (1)	14 (1)	30 (1)	-3 (1)	5 (1)	1 (1)
C(11)	23 (1)	20 (1)	39 (2)	-8 (1)	3 (1)	1 (1)
C(12)	33 (1)	19 (1)	44 (2)	-2 (1)	-2 (1)	3 (1)
C(13)	34 (2)	33 (1)	55 (2)	-13 (1)	-9 (1)	8 (1)
C(14)	24 (1)	51 (1)	59 (2)	-17 (2)	1 (1)	-2 (1)
C(15)	30 (2)	58 (1)	56(2)	-7 (2)	10 (1)	-9 (1)
C(16)	27 (1)	36 (1)	41 (2)	1 (1)	5 (1)	-5 (1)
C(2)	21 (1)	18 (1)	28 (1)	-1 (1)	1 (1)	0 (1)
O(2)	47 (1)	9 (1)	39 (1)	-1 (1)	12 (1)	-1 (1)
N(2)	30 (1)	10 (1)	33 (1)	0 (1)	7 (1)	2 (1)
C(21)	28 (1)	15 (1)	31 (1)	-1 (1)	5 (1)	2 (1)
C(22)	29 (1)	25 (1)	33 (2)	-1 (1)	2 (1)	2 (1)
C(23)	29 (1)	29 (2)	45 (2)	-4 (1)	6 (1)	0 (1)
C(24)	43 (2)	27 (2)	58 (2)	-2 (1)	15 (1)	-2 (1)
C(25)	46 (2)	27 (1)	37 (2)	1 (1)	4 (1)	-1 (1)
C(26)	30 (1)	24 (1)	31 (2)	2 (1)	-1 (1)	2 (1)
C(31)	25 (1)	21 (2)	33 (1)	-4 (1)	2 (1)	0 (1)
C(32)	25 (1)	23 (1)	31 (2)	-4 (1)	2 (1)	-3 (1)
C(33)	36 (2)	29 (1)	34 (2)	4 (1)	2 (1)	-7 (1)
C(34)	47 (2)	42 (2)	47 (2)	6 (1)	5 (1)	-19 (1)
C(42)x	37 (3)	19 (2)	40 (2)	0 (2)	-4 (2)	-1 (1)
C(43)x	35 (2)	30 (2)	43 (3)	7 (2)	6 (2)	1 (2)
C(44)x	47 (2)	28 (2)	59 (2)	9 (2)	-5 (2)	1 (2)
C(42)y	37 (3)	19 (1)	43 (2)	0 (2)	-4 (2)	-1 (1)
C(43)y	35 (2)	30 (2)	56 (3)	7 (2)	6 (2)	1 (2)
C(44)y	47 (2)	28 (2)	59 (2)	9 (2)	-5 (2)	1 (2)



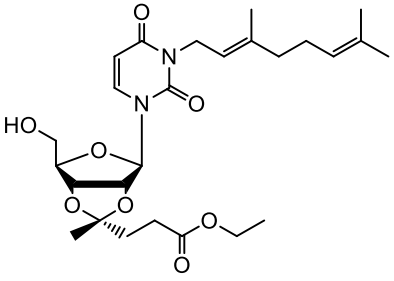
NS_1.0.0.0
Uridin



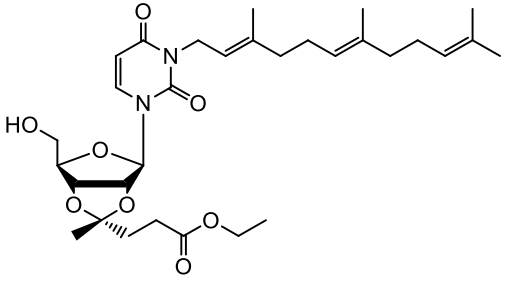
NL_1.1.0.0



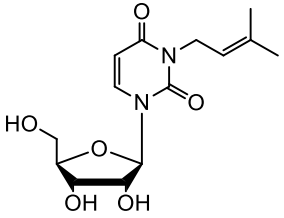
NL_1.1.1.0



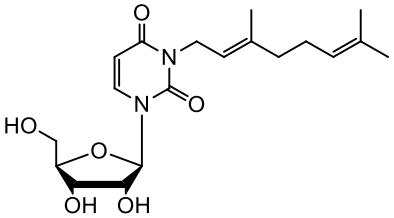
NL_1.1.2.0



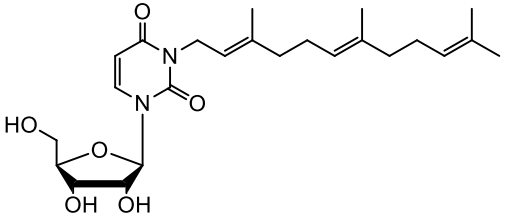
NL_1.1.3.0



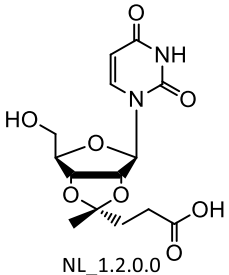
NL_1.0.1.0



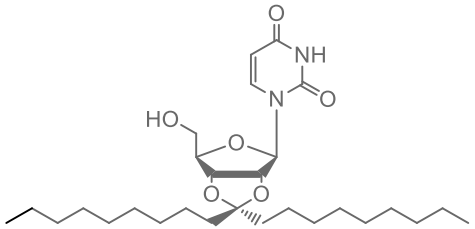
NL_1.0.2.0



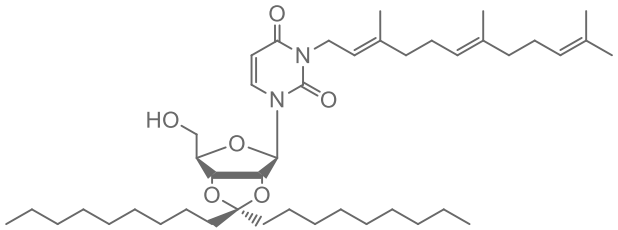
NL_1.0.3.0



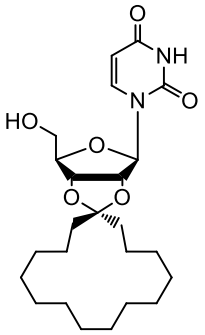
NL_1.2.0.0



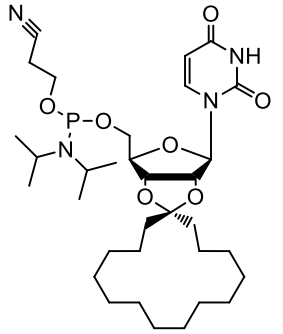
NL_1.3.0.0



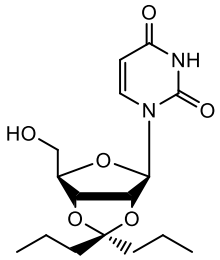
NL_1.3.3.0



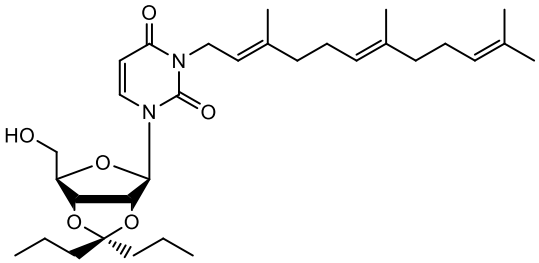
NL_1.cycl7.0.0



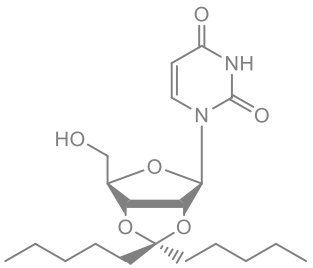
NL_1.cycl7.0.Amidit



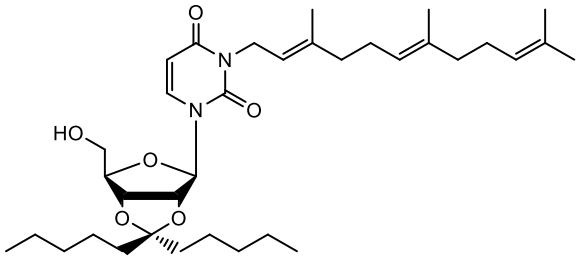
NL_1.4.0.0



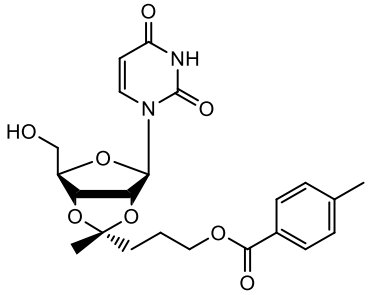
NL_1.4.3.0



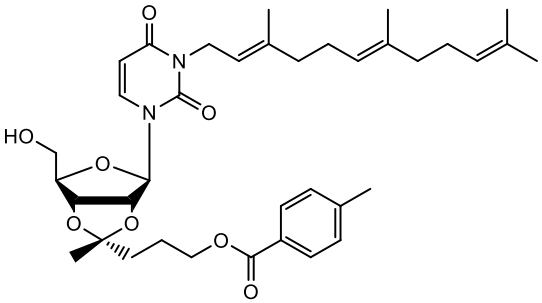
NL_1.5.0.0



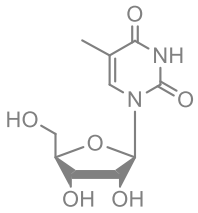
NL_1.5.3.0



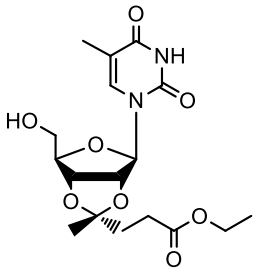
NL_1.6.0.0



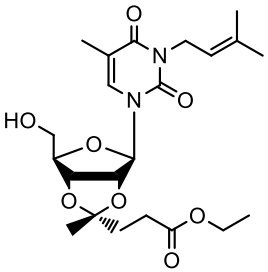
NL_1.6.3.0



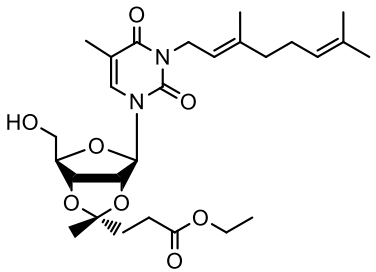
NS_2.0.0.0
5-Methyluridin



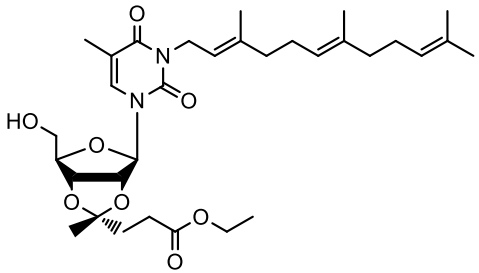
NL_2.1.0.0



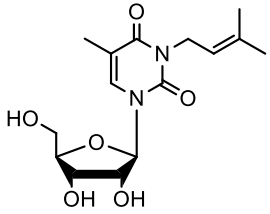
NL_2.1.1.0



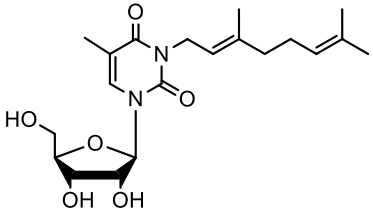
NL_2.1.2.0



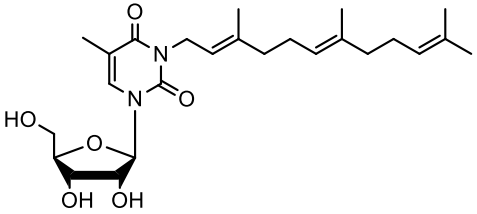
NL_2.1.3.0



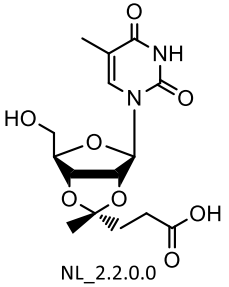
NL_2.1.1.0



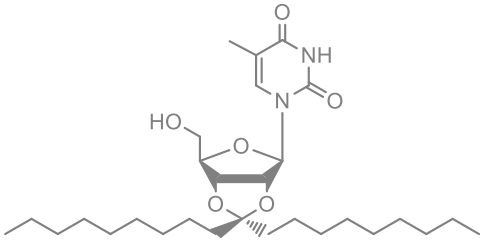
NL_2.1.2.0



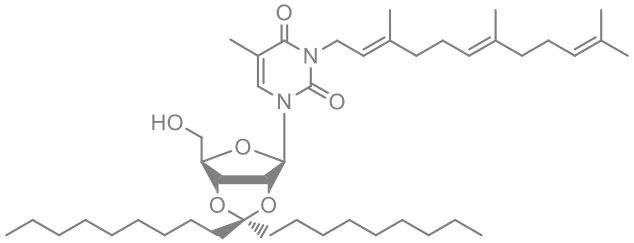
NL_2.1.3.0



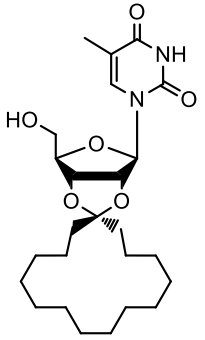
NL_2.2.0.0



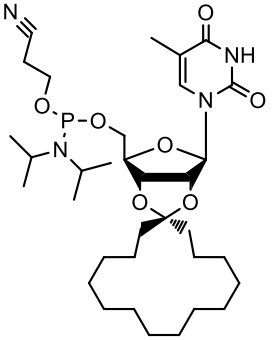
NL_2.3.0.0



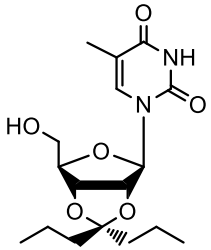
NL_2.3.3.0



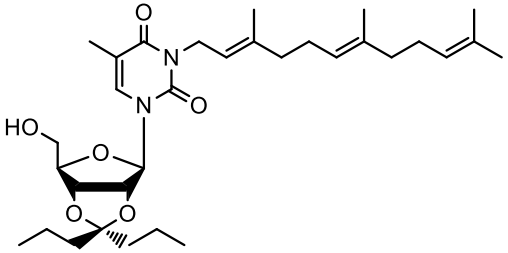
NL_2.cycl7.0.0



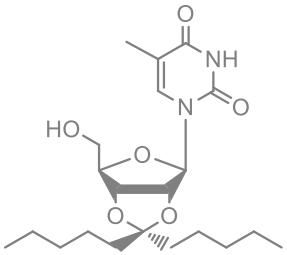
NL_2.cycl7.0.Amidit



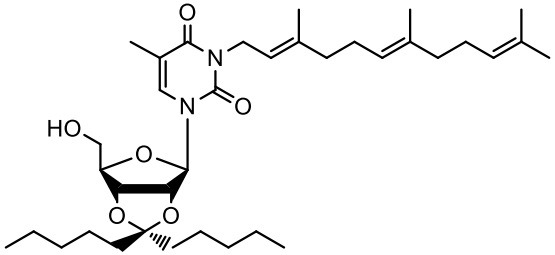
NL_2.4.0.0



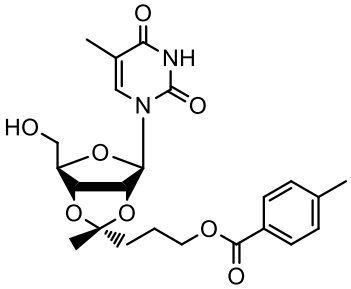
NL_2.4.3.0



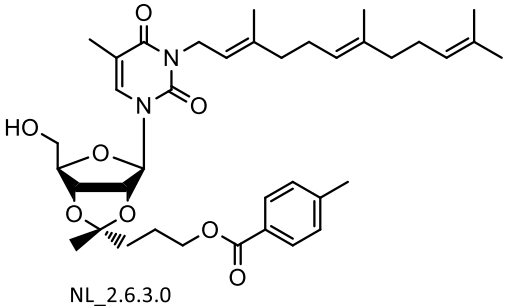
NL_2.5.0.0



NL_2.5.3.0

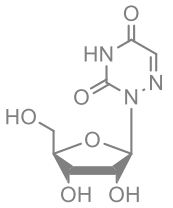


NL_2.6.0.0

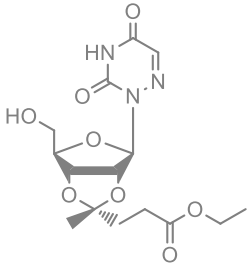


NL_2.6.3.0

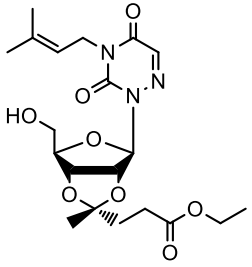
Table of Compounds – 6-Azauridin



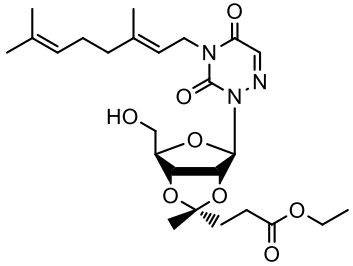
NS_3.0.0.0
6-Azauridin



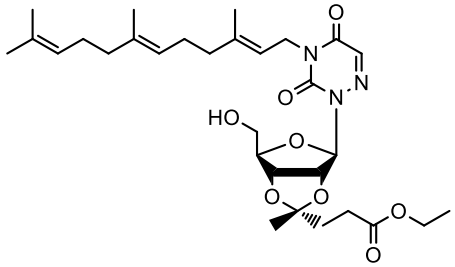
NL_3.1.0.0



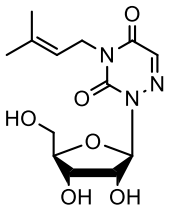
NL_3.1.1.0



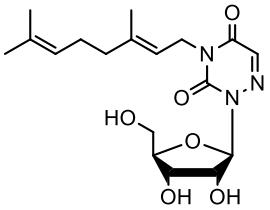
NL_3.1.2.0



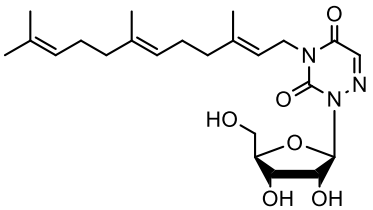
NL_3.1.3.0



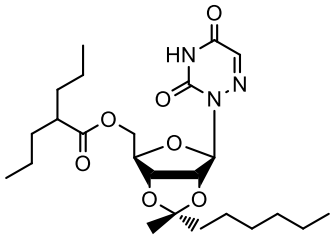
NL_3.0.1.0



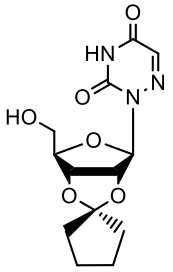
NL_3.0.2.0



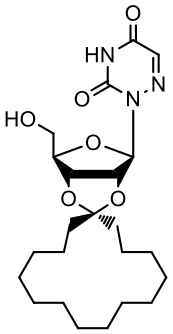
NL_3.0.3.0



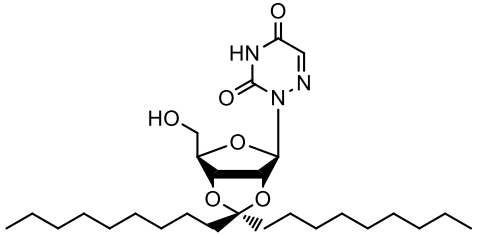
NL_3.1.0.3



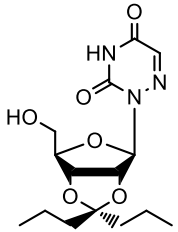
NL_3.cycl1.0.0



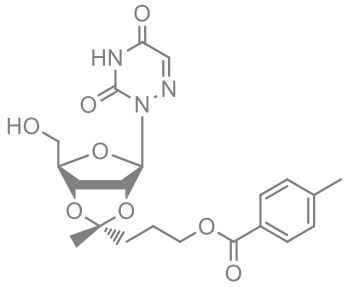
NL_3.cycl7.0.0



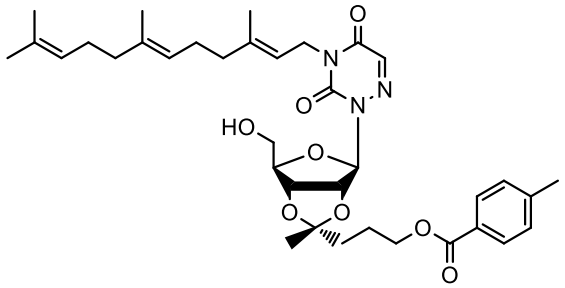
NL_3.3.0.0



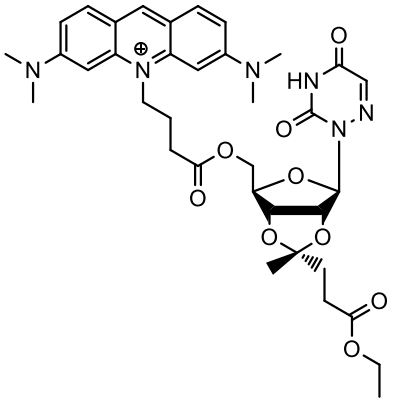
NL_3.4.0.0



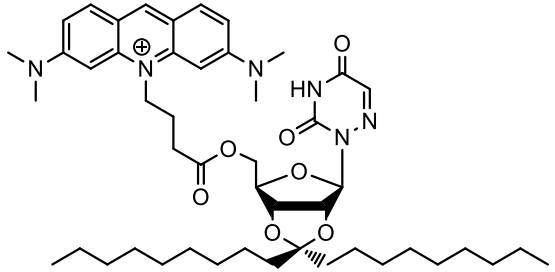
NL_3.6.0.0



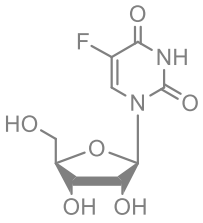
NL_3.6.3.0



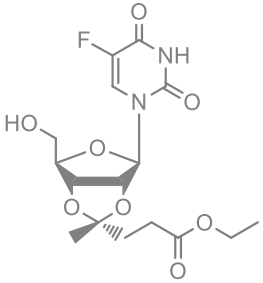
NL_3.1.0.ATTO495



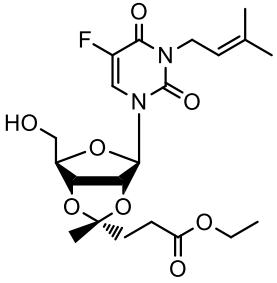
NL_3.3.0.ATTO495



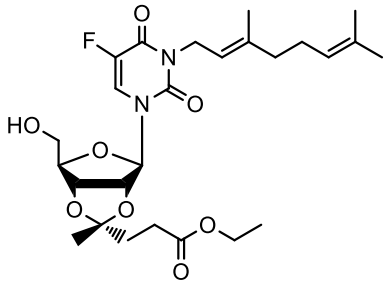
NS_4.0.0.0
5-Fluorouridin



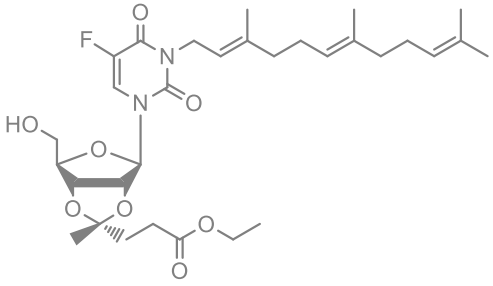
NL_4.1.0.0



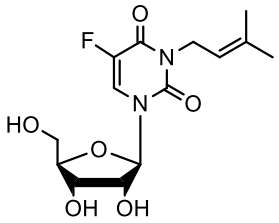
NL_4.1.1.0



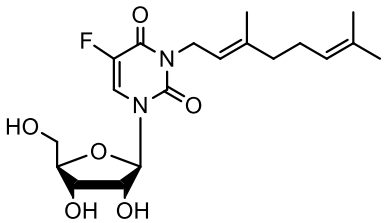
NL_4.1.2.0



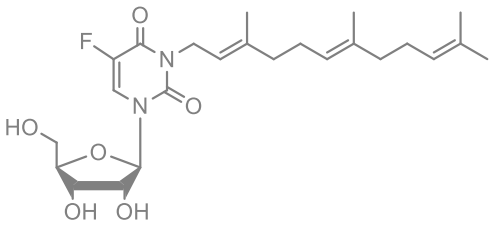
NL_4.1.3.0



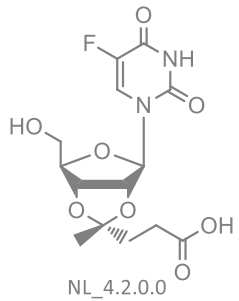
NL_4.0.1.0



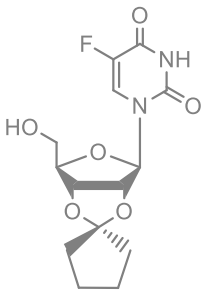
NL_4.0.2.0



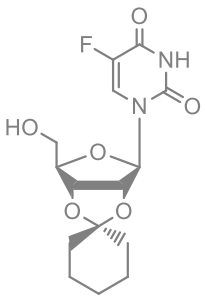
NL_4.0.3.0



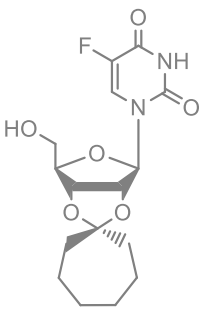
NL_4.2.0.0



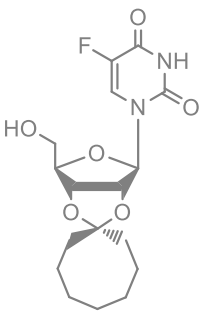
NL_4.cycl1.0.0



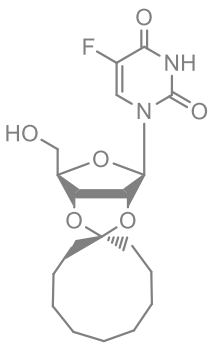
NL_4.cycl2.0.0



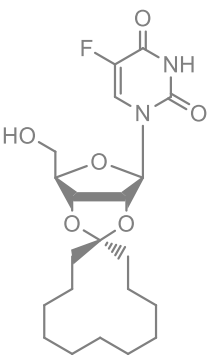
NL_4.cycl3.0.0



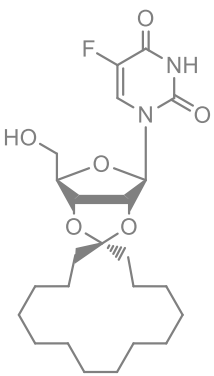
NL_4.cycl4.0.0



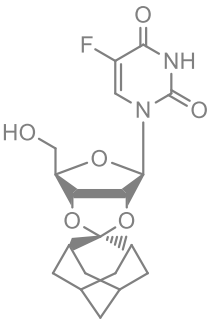
NL_4.cycl5.0.0



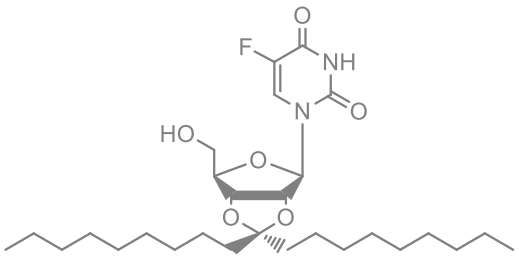
NL_4.cycl6.0.0



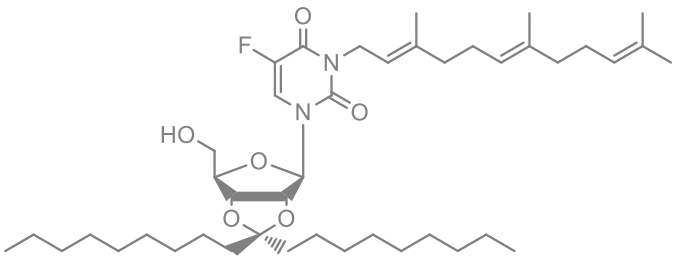
NL_4.cycl7.0.0



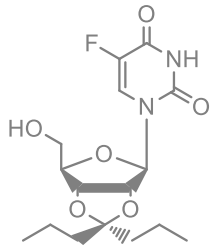
NL_4.cycl8.0.0



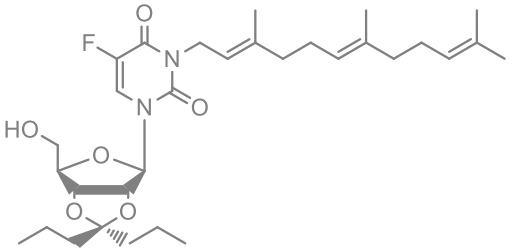
NL_4.3.0.0



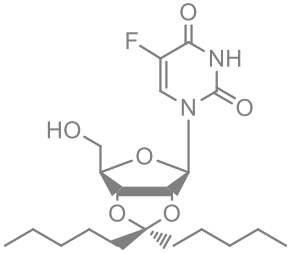
NL_4.3.3.0



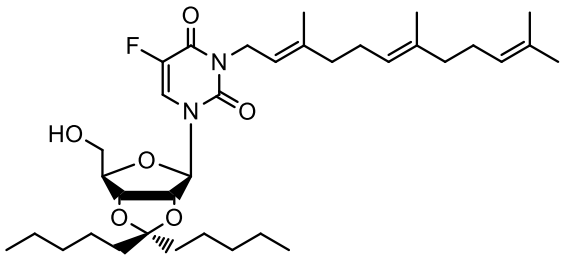
NL_4.4.0.0



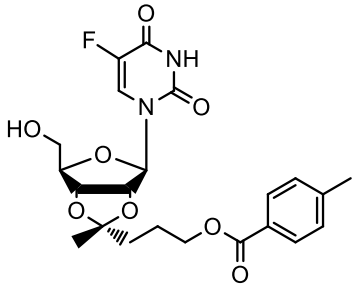
NL_4.4.3.0



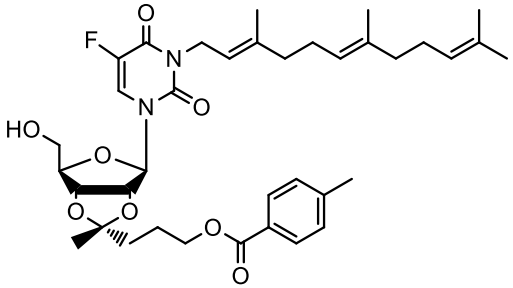
NL_4.5.0.0



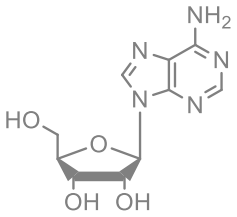
NL_4.5.3.0



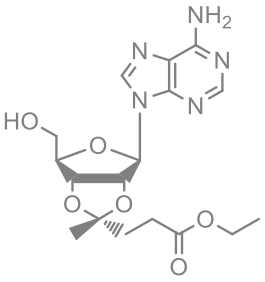
NL_4.6.0.0



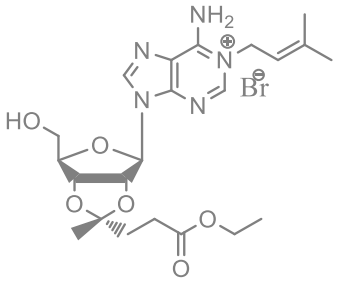
NL_4.6.3.0



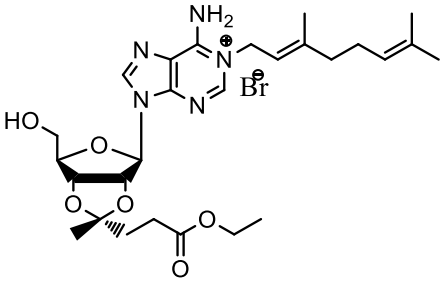
NS_5.0.0.0
Adenosin



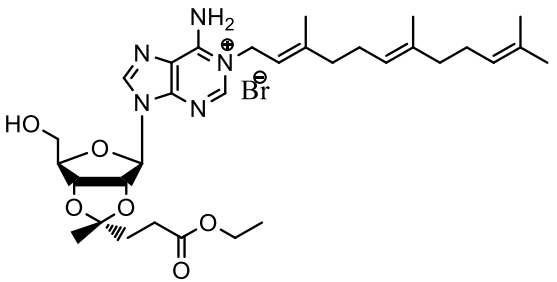
NL_5.1.0.0



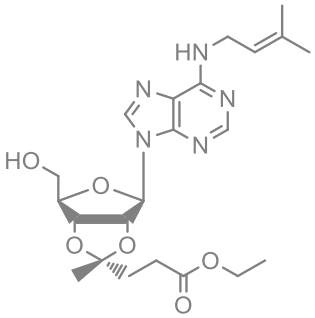
NL_5.1.^{1}1.0



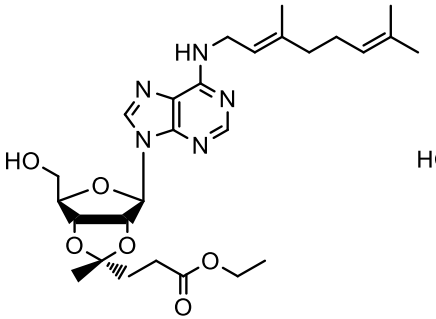
NL_5.1.^{1}2.0



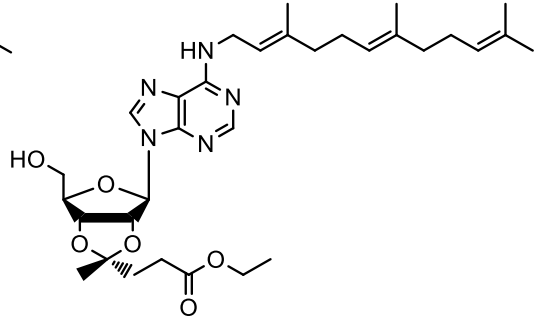
NL_5.1.^{1}3.0



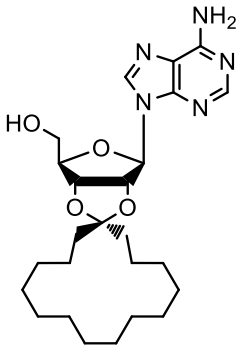
NL_5.1.^{6}1.0



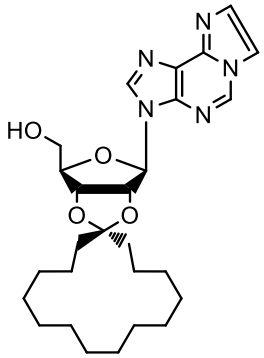
NL_5.1.^{6}2.0



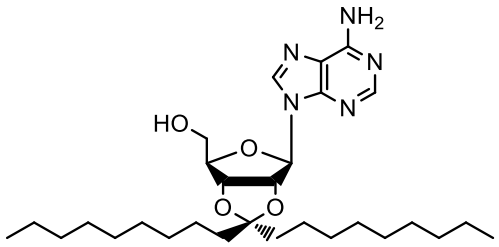
NL_5.1.^{6}3.0



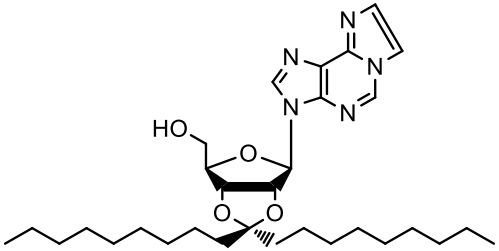
NL_5.cycl7.0.0



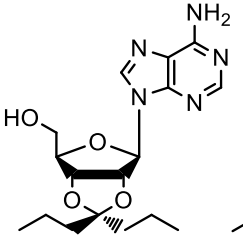
NL_5.cycl7.0.0*E*



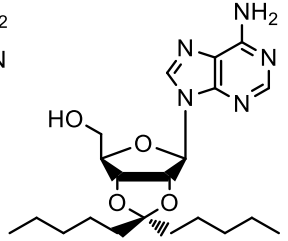
NL_5.3.0.0



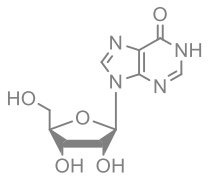
NL_5.3.0.0*E*



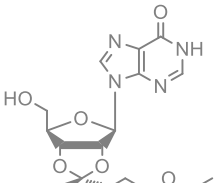
NL_5.4.0.0



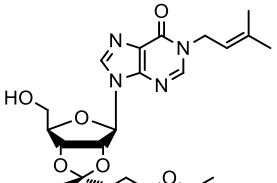
NL_5.5.0.0



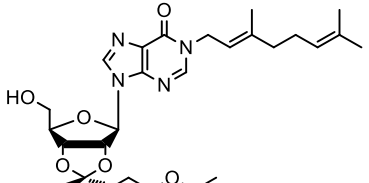
NS_6.0.0.0
Inosin



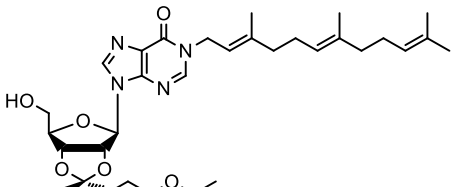
NL_6.1.0.0



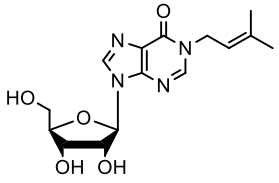
NL_6.1.^{1}1.0



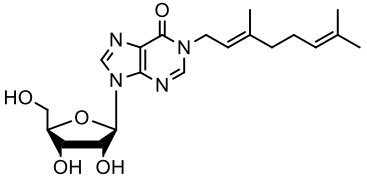
NL_6.1.^{1}2.0



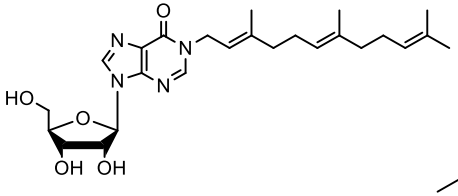
NL_6.1.^{1}3.0



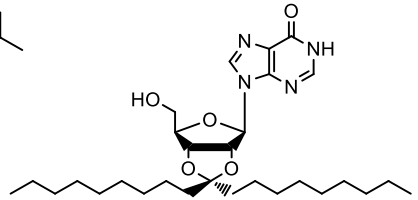
NL_6.0.^{1}1.0



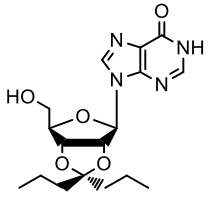
NL_6.0.^{1}1.0



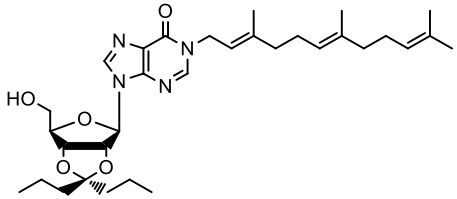
NL_6.0.^{1}1.0



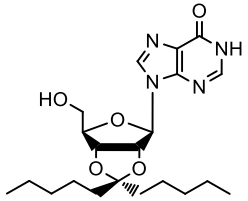
NL_6.3.0.0



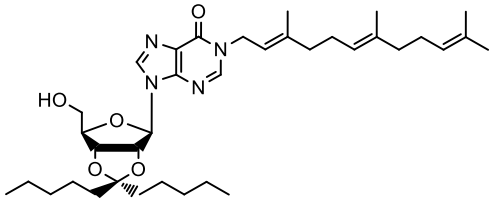
NL_6.4.0.0



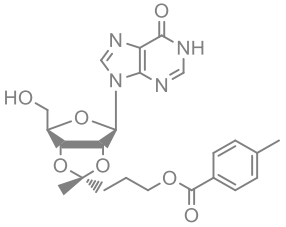
NL_6.4.3.0



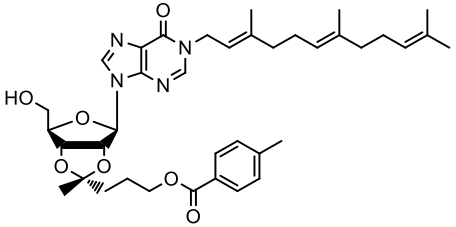
NL_6.5.0.0



NL_6.5.3.0

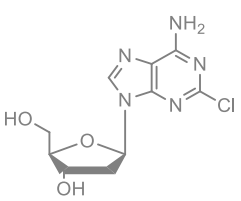


NL_6.6.0.0

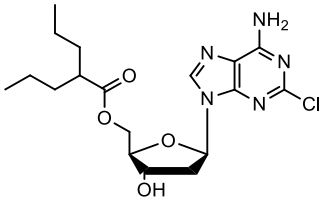


NL_6.6.^{1}3.0

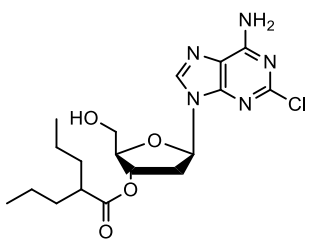
Table of Compounds – Cladribin



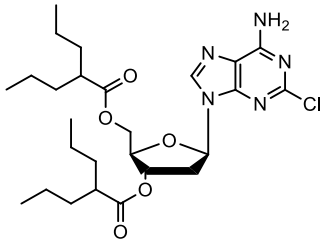
*d*NS_7.0.0.0.0
Cladribin



*d*NS_7.0.0.3.0

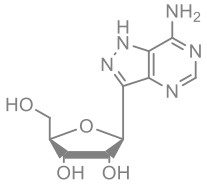


*d*NS_7.1.0.0.0

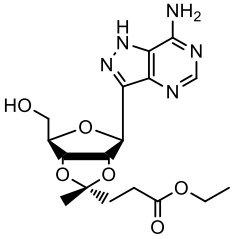


*d*NS_7.1.0.3.0

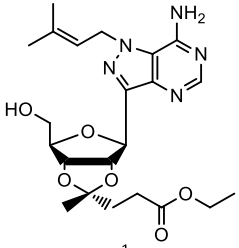
Table of Compounds – Formycin A



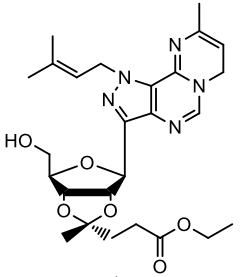
NS_8.0.0.0
Formycin A



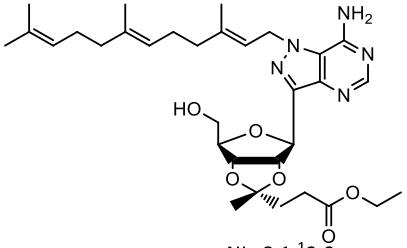
NL_8.1.0.0



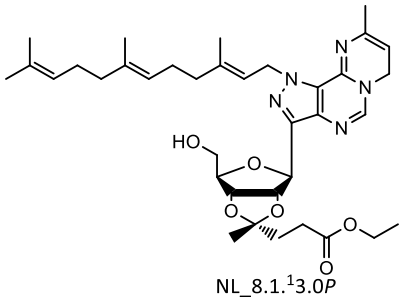
NL_8.1.^{1}1.0



NL_8.1.^{1}1.0*P*

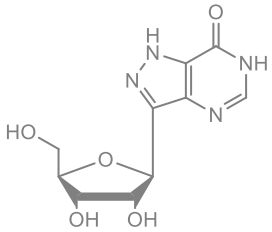


NL_8.1.^{1}3.0

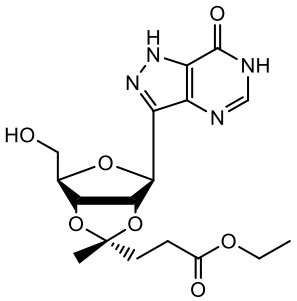


NL_8.1.^{1}3.0*P*

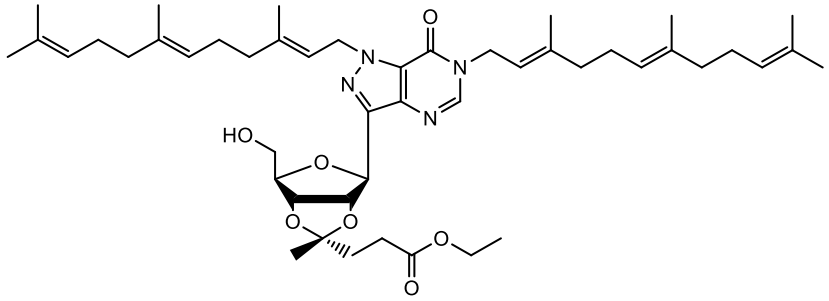
Table of Compounds – Formycin B



NS_9.0.0.0
Formycin B

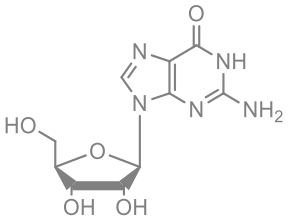


NL_9.1.0.0

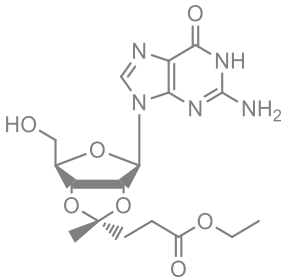


NL_9.1.^{1}3^{6}3.0

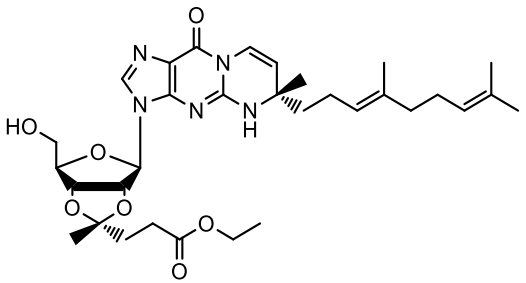
Table of Compounds – Guanosin



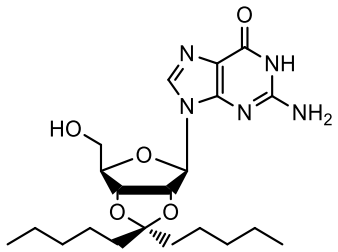
NS_12.0.0.0
Guanosin



NL_12.1.0.0



NL_12.1.3*P*.0



NL_12.5.0.0

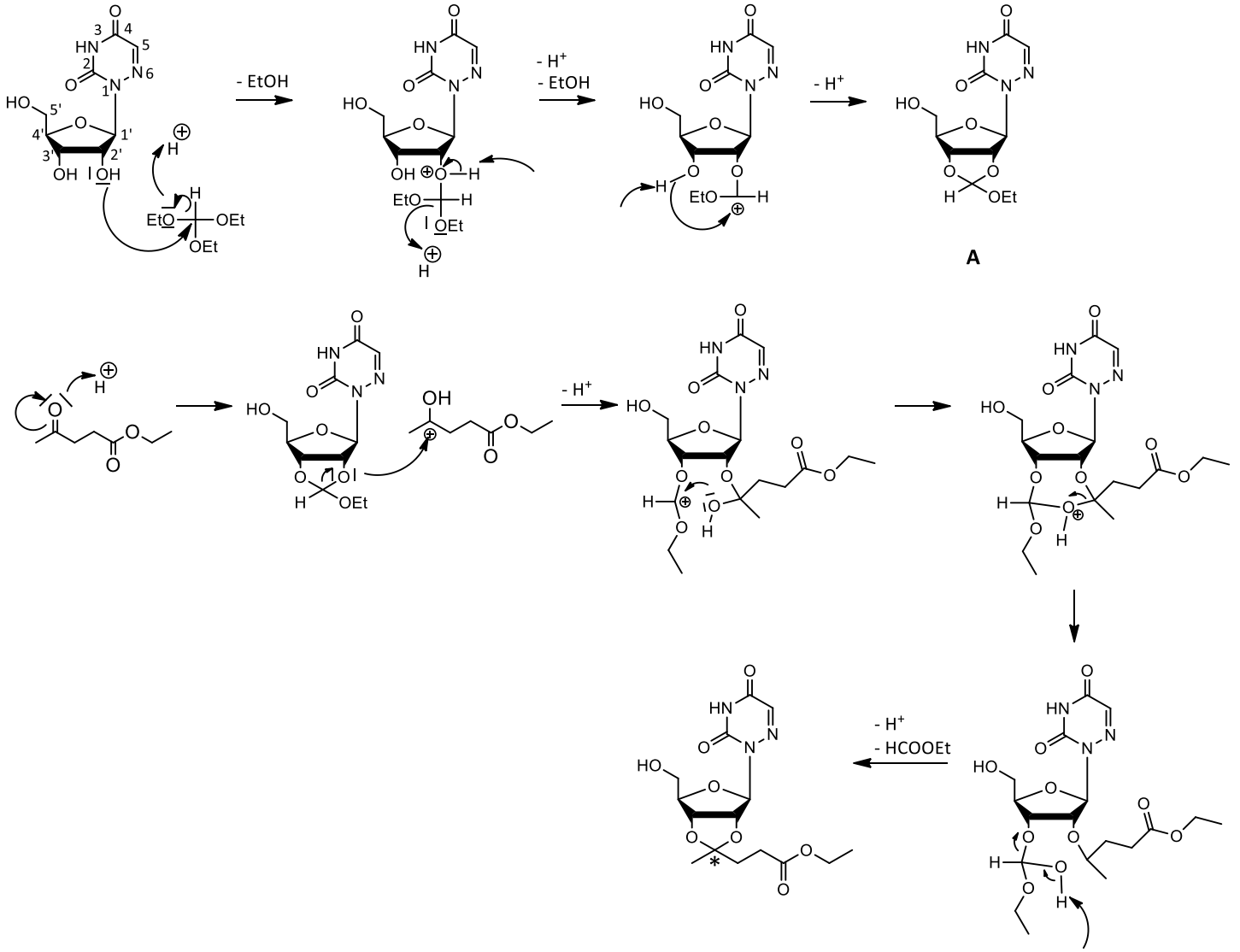
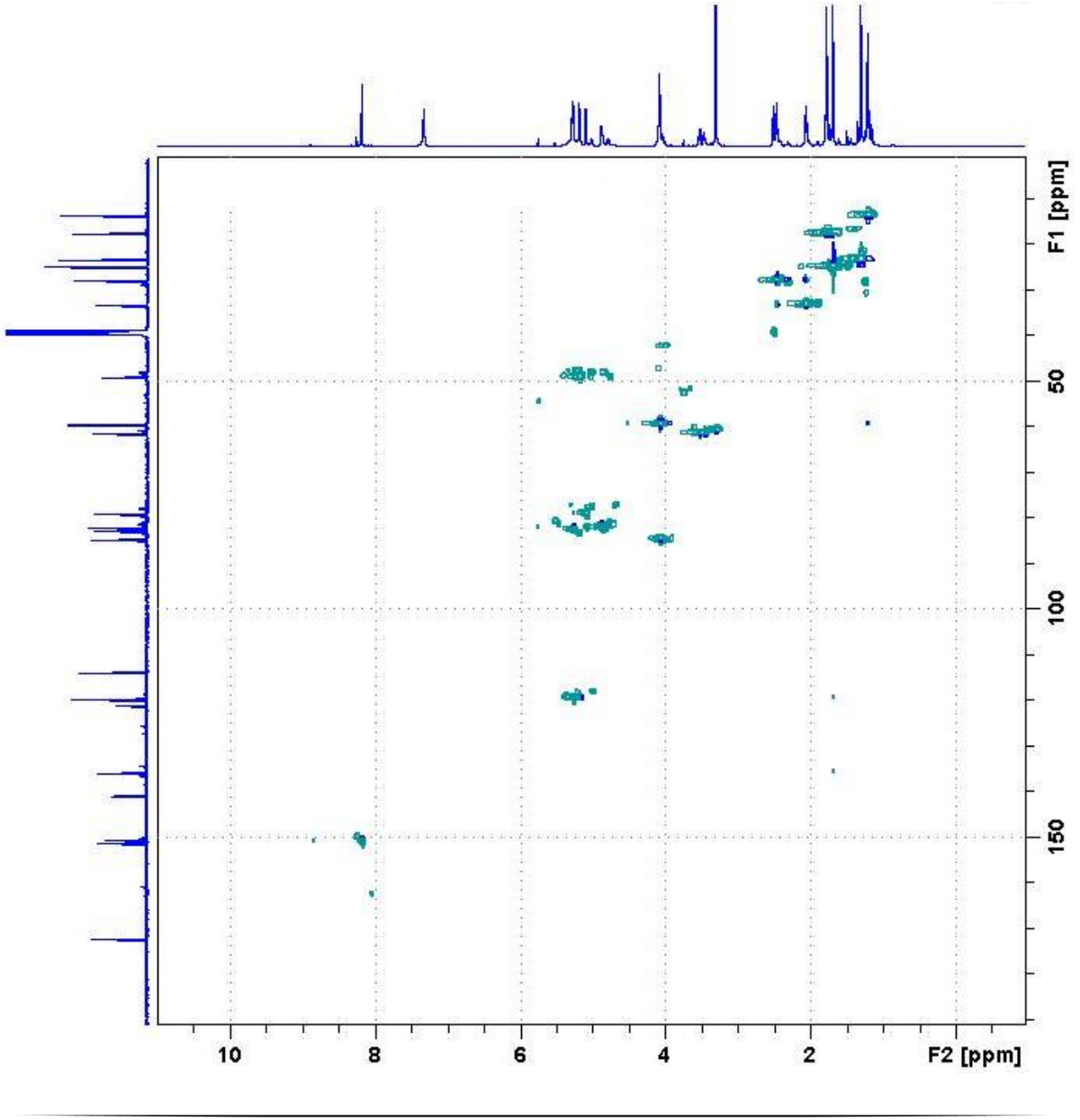
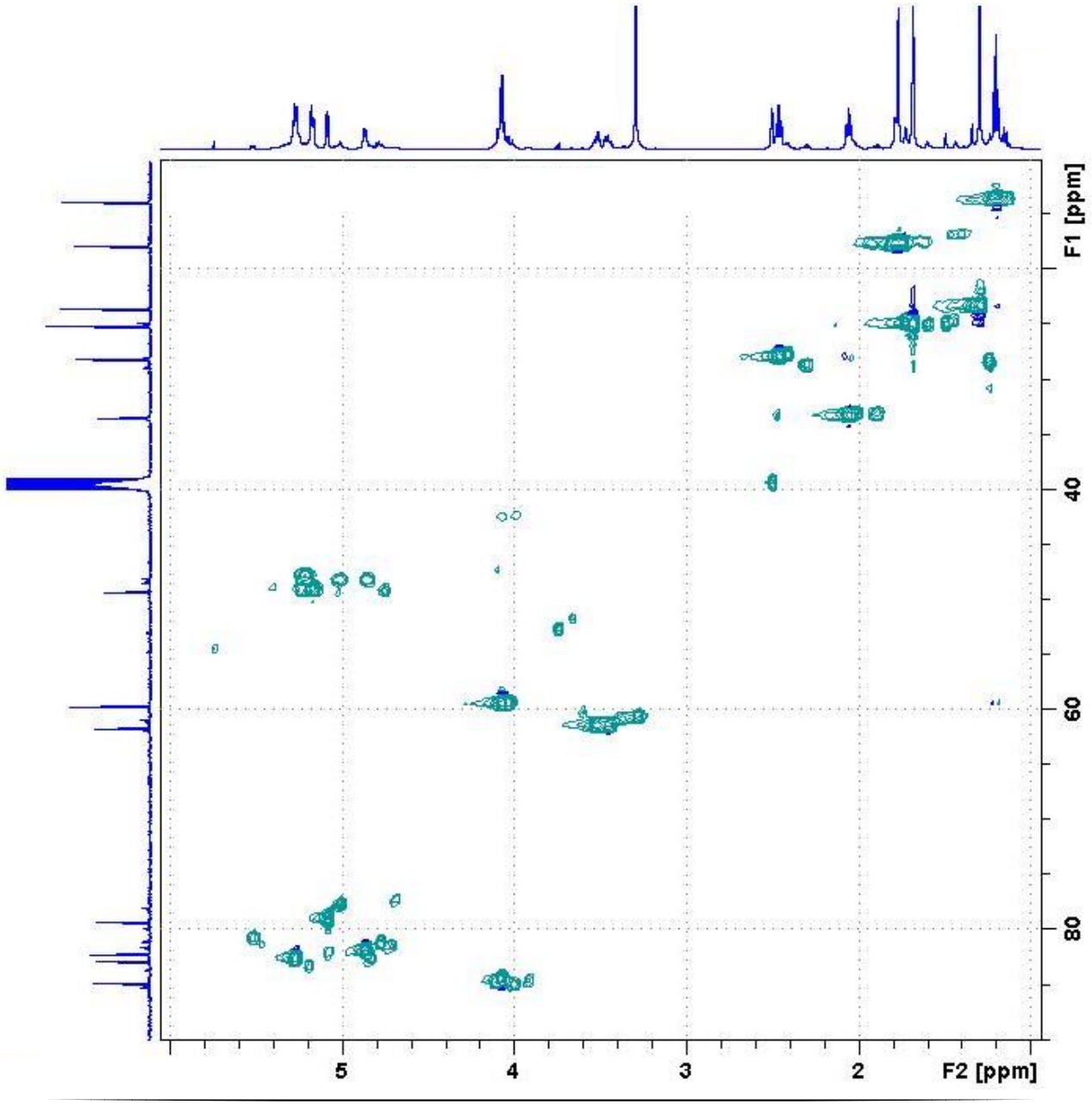
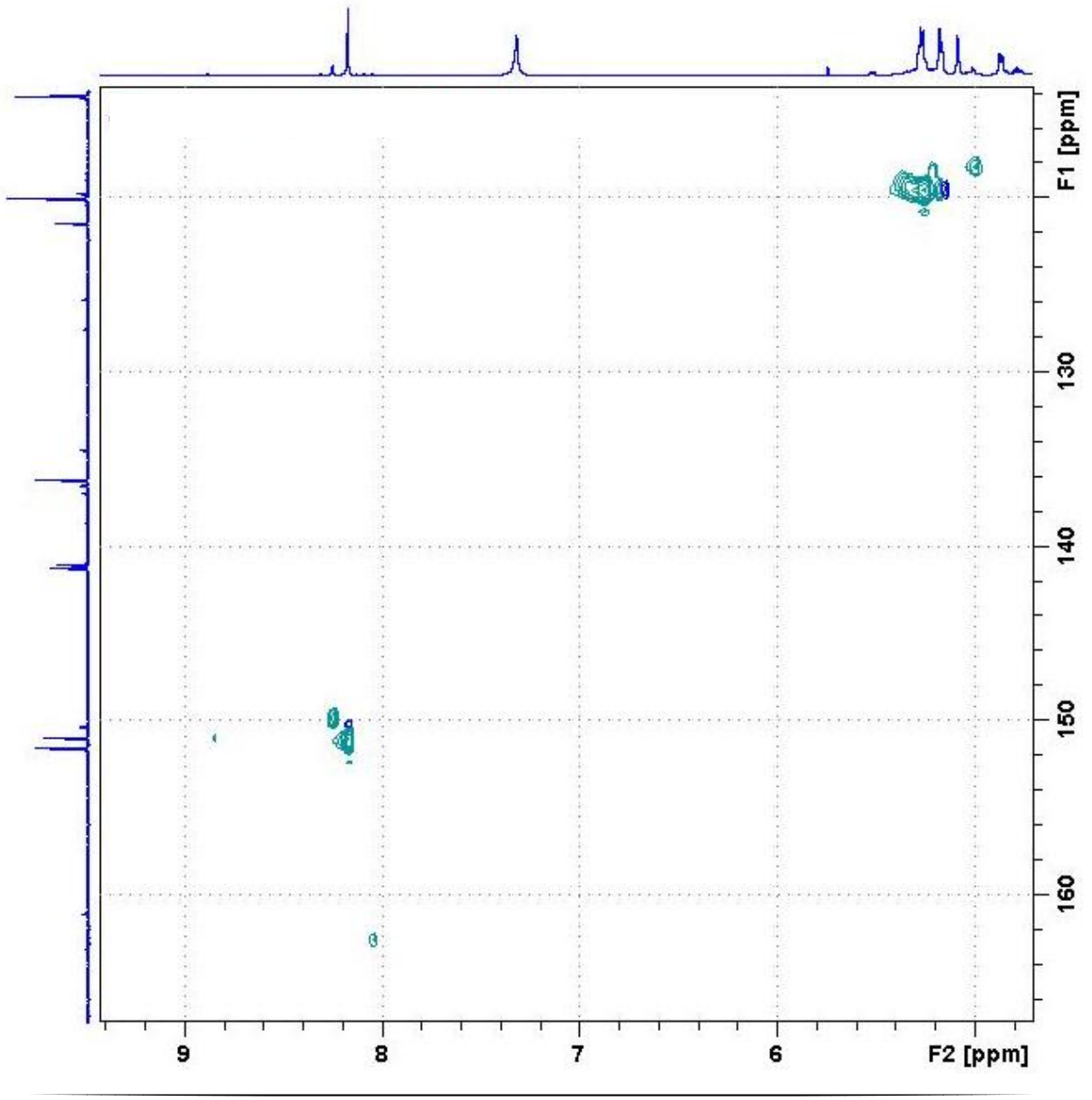


Abb. 4.8: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Ketalisierung der O-2‘,3‘-Position in Gegenwart von Orthoameisensäuretriethylester, über einen Orthoester (A).

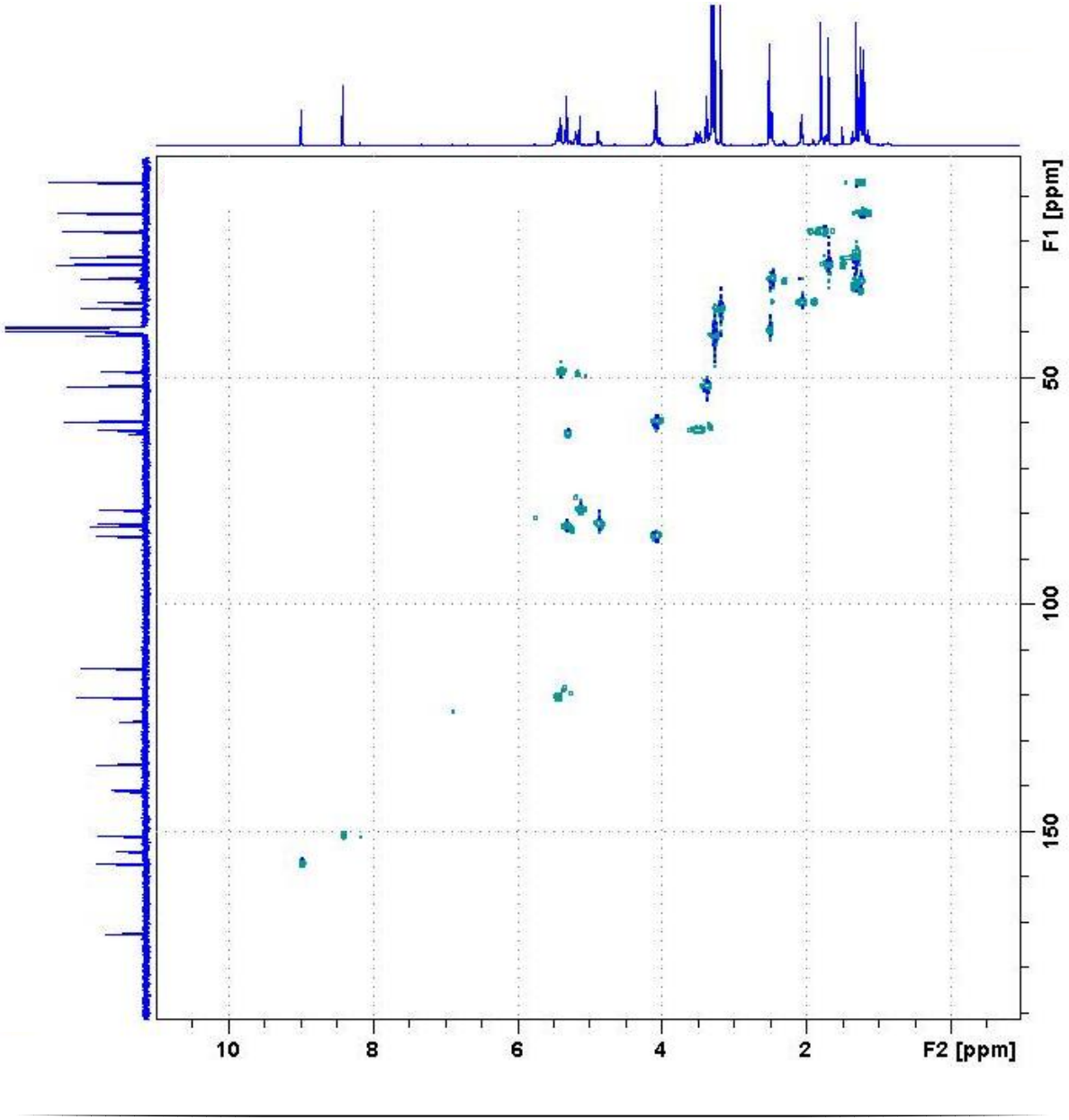
C-H-Korrelation NL_8.1.[1]1.0

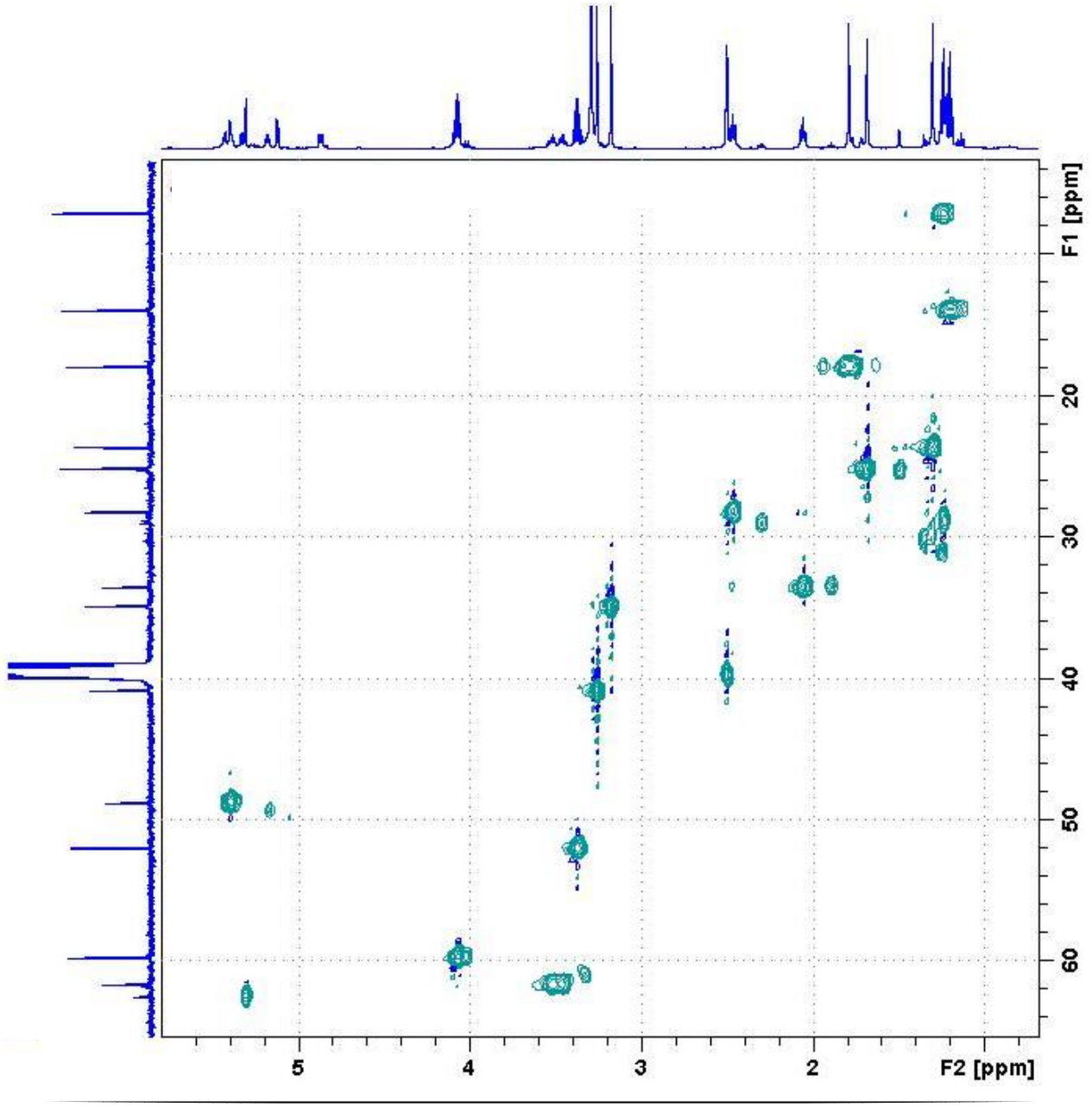


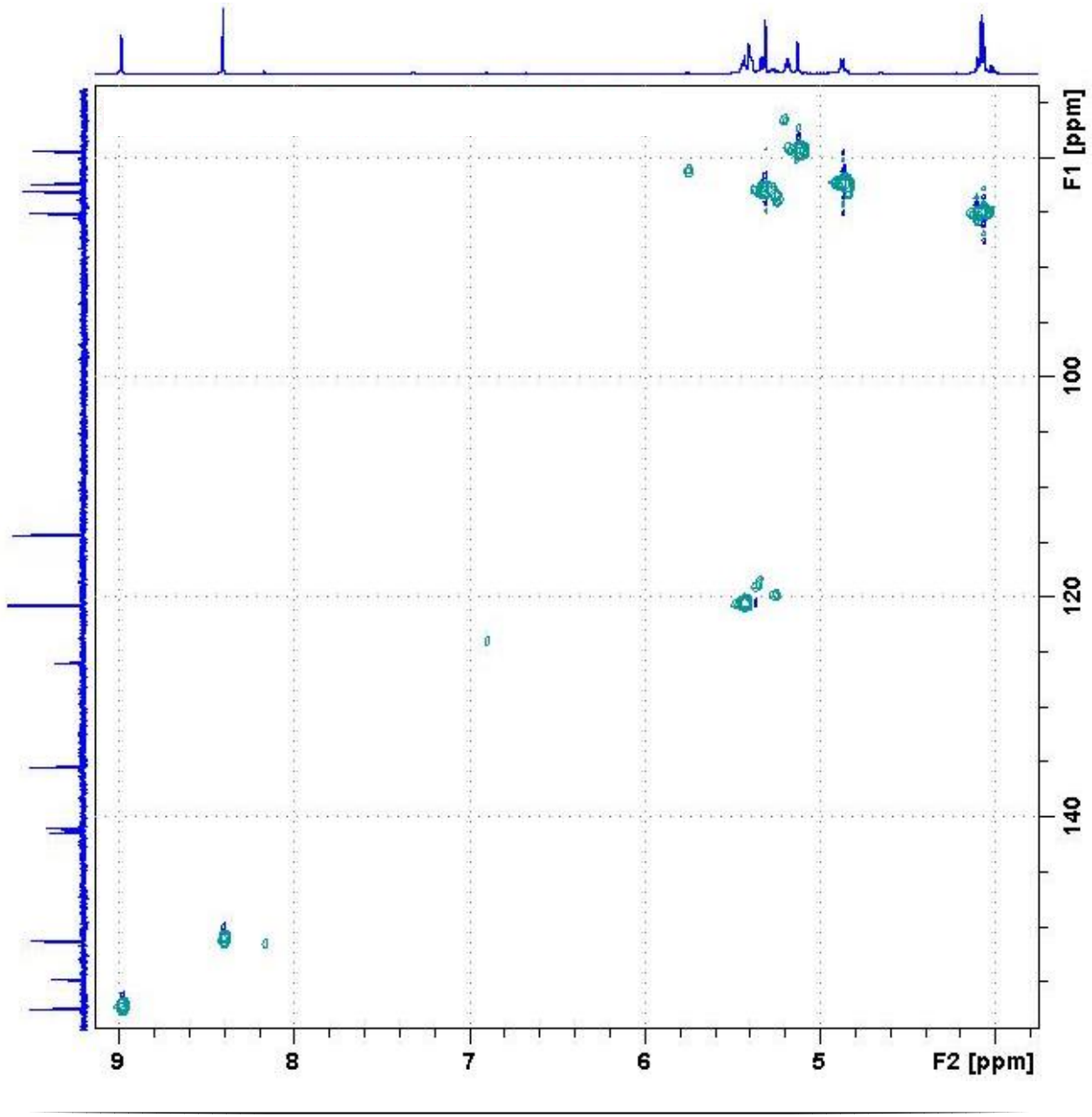

F1 [ppm]
40
60
80
5
4
3
2
F2 [ppm]


F1 [ppm]
130
140
150
160
9
8
7
6
F2 [ppm]

C-H-Korrelation NL_8.1.[1]1.0*P*




F1 [ppm]
20
30
40
50
60
5
4
3
2
F2 [ppm]


F1 [ppm]
100
120
140
9
8
7
6
5
F2 [ppm]

Tabellarische Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter

Tabelle 10.2: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des Urd und der Urd-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_1.0.0.0	244,07	-1,90 ± 0,38	5,351	51	49	3,201	3,451	71	16	13
NL_1.1.0.0	370,35	-0,14 ± 0,74	2,551	11	89	4,551	4,901	40	32	28
NL_1.1.1.0	438,47	0,42 ± 0,74	2,501	10	90	4,451	4,951	40	33	27
NL_1.1.2.0	506,59	2,15 ± 0,74	2,501	10	90	4,461	4,801	42	31	27
NL_1.1.3.0	574,71	3,74 ± 0,74	2,551	11	89	4,501	4,701	43	30	28
NL_1.0.1.0	312,32	-1,04 ± 0,74	5,151	48	52	3,300	3,651	68	18	14
NL_1.0.2.0	380,44	0,61 ± 0,74	5,001	46	54	3,301	3,701	67	19	14
NL_1.0.3.0	448,55	2,00 ± 0,74	4,851	44	56	3,151	3,451	72	16	12
NL_1.cycl7.0.0	450,57	3,70 ± 0,74	2,751	14	86	4,351	4,751	44	30	26
NL_1.3.0.0	508,69	5,12 ± 0,74	2,750	14	86	4,452	4,802	42	31	27
NL_1.4.0.0	340,37	1,10 ± 0,74	2,701	13	87	4,402	4,602	45	29	26
NL_1.4.3.0	544,72	4,72 ± 0,74	2,551	11	89	4,452	4,506	45	28	27
NL_1.5.0.0	396,48	2,27 ± 0,74	2,701	13	87	4,701	4,852	39	32	30
NL_1.5.3.0	600,83	5,64 ± 0,74	2,651	12	88	4,651	4,802	40	31	29
NL_1.6.0.0	446,45	1,50 ± 0,74	2,351	8	92	4,451	4,801	42	31	27
NL_1.6.3.0	650,80	4,18 ± 0,74	2,151	5	95	4,501	4,801	41	31	28

Tabelle 10.3: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des 5-MeU und der 5-MeU-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_2.0.0.0	258,23	-1,19 ± 0,38	5,602	54	46	3,251	3,451	71	16	14
NL_2.1.0.0	384,38	0,19 ± 0,42	2,850	15	85	4,402	4,901	41	32	26
NL_2.1.1.0	452,50	0,68 ± 0,74	2,900	16	84	4,451	4,852	41	32	27
NL_2.1.2.0	520,62	2,75 ± 0,74	2,751	14	86	5,101	4,902	34	32	34
NL_2.1.3.0	588,73	4,18 ± 0,74	2,751	14	86	4,401	4,801	43	31	26
NL_2.0.1.0	326,34	-0,75 ± 0,74	5,252	49	51	3,301	3,551	69	17	14
NL_2.0.2.0	394,46	0,96 ± 0,74	5,151	48	52	3,251	3,501	70	16	14
NL_2.0.3.0	462,58	2,37 ± 0,74	5,151	48	52	3,251	3,451	71	16	14
NL_2.cycl7.0.0	464,59	3,99 ± 0,74	2,900	16	84	4,435	4,701	43	30	27
NL_2.3.0.0	522,72	5,33 ± 0,74	2,801	14	86	4,452	4,801	42	31	27
NL_2.3.3.0	727,07	8,60 ± 0,74	2,751	14	86	4,552	4,752	41	30	28
NL_2.4.0.0	354,40	0,97 ± 0,74	2,899	16	84	4,577	4,883	40	32	28
NL_2.4.3.0	558,75	4,91 ± 0,74	2,823	15	85	4,425	4,806	42	31	27
NL_2.5.0.0	410,50	2,57 ± 0,74	2,976	17	83	4,578	4,806	41	31	28
NL_2.5.3.0	614,86	6,65 ± 0,74	2,823	15	85	4,425	4,806	42	31	27
NL_2.6.0.0	460,48	1,39 ± 0,38	2,351	8	92	4,452	4,801	42	31	27
NL_2.6.3.0	664,83	4,83 ± 0,74	2,136	5	95	4,196	4,425	49	27	24

Tabelle 10.4: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2''}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des z^{6}U und der z^{6}U-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_3.0.0.0	245,19	-2,14 ± 0,38	4,001	31	69	4,352	5,701	33	41	26
NL_3.1.0.0	371,34	0,03 ± 0,74	0,450	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.1.1.0	439,46	0,34 ± 0,74	0,900	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.1.2.0	507,58	1,69 ± 0,74	0,850	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.1.3.0	575,69	3,72 ± 0,74	0,750	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.0.1.0	313,31	-0,74 ± 0,74	4,098	33	67	4,501	5,803	30	42	28
NL_3.0.2.0	381,42	0,48 ± 0,74	3,783	28	72	4,414	5,674	33	41	27
NL_3.0.3.0	449,54	1,90 ± 0,74	3,401	23	77	4,251	5,652	35	41	25
NL_3.6.0.0	447,44	1,25 ± 0,74	7,882	87	13	0	0	-	-	-
NL_3.6.3.0	651,79	4,64 ± 0,74	6,621	69	31	0	0	-	-	-
NL_3.cycl1.0.0	311,29	0,12 ± 0,74	0,851	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.cycl7.0.0	451,56	3,86 ± 0,74	0	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.3.0.0	509,68	5,43 ± 0,74	0	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.4.0.0	341,36	1,16 ± 0,74	0,500	0	100	0	0	-	-	-
NL_3.1.0.3	497,54	2,51 ± 0,74	0	0	100	0	0	-	-	-

Tabelle 10.5: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des 5-FUrd und der 5-FUrd-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_4.0.0.0	262,19	-1,30 ± 0,38	1,650	0	100	2,850	2,801	83	8	9
NL_4.1.0.0	388,13	0,31 ± 0,74	0,550	0	100	4,001	4,501	50	28	22
NL_4.1.1.0	456,46	1,02 ± 0,74	1,201	0	100	3,901	4,551	51	28	21
NL_4.1.2.0	524,58	2,37 ± 0,74	0,950	0	100	3,901	4,452	52	27	21
NL_4.1.3.0	592,32	4,20 ± 0,74	0,500	0	100	3,851	4,301	54	25	20
NL_4.0.1.0	330,31	-0,88 ± 0,74	1,201	0	100	2,751	2,700	85	7	8
NL_4.0.2.0	398,43	0,91 ± 0,74	1,301	0	100	2,751	2,701	85	7	8
NL_4.0.3.0	466,54	2,16 ± 0,74	1,500	0	100	2,700	2,651	86	7	7
NL_4.3.0.0	526,68	5,34 ± 0,74	0,550	0	100	4,101	4,501	49	28	23
NL_4.4.0.0	358,63	1,50 ± 0,74	0,751	0	100	4,120	4,501	50	28	22
NL_4.4.3.0	562,71	4,95 ± 0,74	0,550	0	100	4,502	4,401	46	26	28
NL_4.5.0.0	414,47	3,34 ± 0,74	0,800	0	100	4,051	4,502	50	28	23
NL_4.5.3.0	618,82	6,17 ± 0,74	0,550	0	100	3,951	4,401	52	26	21
NL_4.6.0.0	462,47	1,89 ± 0,74	0	0	100	3,951	4,452	52	27	21
NL_4.6.3.0	668,79	4,77 ± 0,74	0	0	100	3,951	4,251	54	25	21
NL_4.cycl1.0.0	328,29	0,26 ± 0,74	0	0	100	3,751	4,151	57	24	19
NL_4.cycl2.0.0	342,32	0,67 ± 0,74	0	0	100	3,815	4,301	55	25	20
NL_4.cycl3.0.0	356,35	1,06 ± 0,74	0	0	100	3,851	4,301	54	25	20
NL_4.cycl4.0.0	370,37	1,60 ± 0,74	0,600	0	100	3,851	4,301	54	25	20
NL_4.cycl5.0.0	389,43	2,63 ± 0,74	0,700	0	100	3,851	4,301	54	25	20
NL_4.cycl7.0.0	468,56	3,99 ± 0,74	0,950	0	100	3,851	4,301	54	25	20
NL_4.cycl8.0.0	394,39	1,77 ± 0,74	0,800	0	100	3,851	4,252	55	25	20

Tabelle 10.6: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2''}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des Cyt und des Cyt-Nucleolipids.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_11.0.0.0	243,22	-2,32 ± 0,74	3,510	24	76	3,000	3,585	72	17	11
NL_11.1.0.0	369,37	-0,65 ± 0,74	4,916	45	55	4,425	4,900	41	32	27

Tabelle 10.7: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2''}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des Ado und der Ado-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_5.0.0.0	267,24	-1,05 ± 0,38	6,051	61	39	3,501	3,701	65	19	16
NL_5.1.0.0	393,39	0,87 ± 0,74	2,212	6	94	0	0	-	-	-
NL_5.1.^{1}1.0	462,52	-2,25 ± 0,74	2,101	4	96	0	0	-	-	-
NL_5.1.^{1}2.0	530,64	-1,76 ± 0,74	2,251	6	94	0	0	-	-	-
NL_5.1.^{1}3.0	598,75	-0,79 ± 0,74	1,750	0	100	0	0	-	-	-
NL_5.1.^{6}1.0	461,51	2,78 ± 0,74	2,251	6	94	5,251	5,001	31	33	36
NL_5.1.^{6}2.0	529,63	3,62 ± 0,74	2,951	16	84	5,252	5,101	30	34	36
NL_5.1.^{6}3.0	597,75	4,13 ± 0,74	2,401	9	91	5,201	5,152	30	35	35
NL_5.4.0.0	363,41	2,32 ± 0,74	1,950	2	98	5,151	4,952	32	33	35
NL_5.5.0.0	419,52	3,60 ± 0,74	2,551	11	89	5,202	5,002	31	33	35
NL_5.3.0.0	531,73	5,13 ± 0,74	2,751	14	86	5,052	5,002	33	33	34
NL_5.3.0.0*E*	555,75	5,17 ± 0,74	2,351	8	92	5,152	5,151	30	35	35
NL_5.cycl7.0.0	473,61	3,90 ± 0,74	2,750	14	86	4,852	4,821	37	31	32

Tabelle 10.8: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des Ino und der Ino-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_6.0.0.0	268,23	-1,73 ± 0,38	5,652	55	45	3,651	3,901	61	21	18
NL_6.1.0.0	394,38	-0,08 ± 0,74	2,501	10	90	2,251	2,500	93	5	2
NL_6.1.^{1}1.0	462,50	0,72 ± 0,74	2,451	9	91	1,701	1,850	106	-2	-4
NL_6.1.^{1}2.0	530,61	2,35 ± 0,74	2,400	9	91	1,000	0,500	129	-17	-12
NL_6.1.^{1}3.0	598,73	3,50 ± 0,74	2,501	10	90	1,145	1,374	118	-8	-10
NL_6.0.^{1}1.0	336,34	-0,9 ± 0,74	5,701	56	44	3,851	4,001	58	22	20
NL_6.0.^{1}2.0	404,46	1,13 ± 0,74	5,601	54	46	3,701	3,901	61	21	19
NL_6.0.^{1}3.0	472,58	2,29 ± 0,74	5,651	55	45	3,601	3,901	62	21	17
NL_6.4.0.0	364,40	1,45 ± 0,74	2,601	11	89	2,151	2,150	98	1	1
NL_6.4.3.0	568,75	4,55 ± 0,74	2,551	11	89	1,600	1,500	111	-6	-5
NL_6.5.0.0	420,50	2,95 ± 0,74	2,451	9	91	1,050	1,200	121	-10	-11
NL_6.5.3.0	624,85	5,58 ± 0,74	2,452	9	91	0	0	146	-23	-23
NL_6.3.0.0	532,72	5,30 ± 0,74	2,651	12	88	2,201	2,300	95	3	2
NL_6.6.0.0	470,48	0,97 ± 0,74	2,751	14	86	1,450	1,250	116	-9	-7
NL_6.6.^{1}3.0	674,83	4,48 ± 0,74	2,601	11	89	0	0	146	-23	-23

Tabelle 10.9: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des 2-CdA und der 2-CdA-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
*d*NS_7.0.0.0.0	268,69	-0,23 ± 0,38	6,552	68	32	4,351	4,051	52	23	26
*d*NL_7.1.0.0.0	411,88	3,63 ± 0,38	6,201	63	37	4,201	4,452	49	27	24
*d*NL_7.0.0.3.0	411,88	3,61 ± 0,38	6,552	68	32	4,151	6,152	30	46	24
*d*NL_7.1.0.3.0	538,08	4,59 ± 0,74	6,901	73	27	-	-	-	-	-

Tabelle 10.10: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des FA und der FA-Nucleolipide.

Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_8.0.0.0	267,24	-1,25 ± 0,38	7,102	76	24	3,201	3,500	71	16	13
NL_8.1.0.0	393,39	0,18 ± 0,74	4,452	38	62	4,951	4,652	38	29	33
NL_8.1.^{1}3.0	597,75	3,61 ± 0,74	3,951	31	69	5,651	4,951	27	33	40
NL_8.1.^{1}3.0*P*	649,82	3,05 ± 0,74	4,501	39	61	5,452	4,951	29	33	38
NL_8.1.^{1}1.0	461,51	1,02 ± 0,74	4,551	39	61	5,151	4,801	34	31	35
NL_8.1.^{1}1.0*P*	513,59	1,24 ± 0,74	4,501	39	61	5,451	4,952	29	33	38

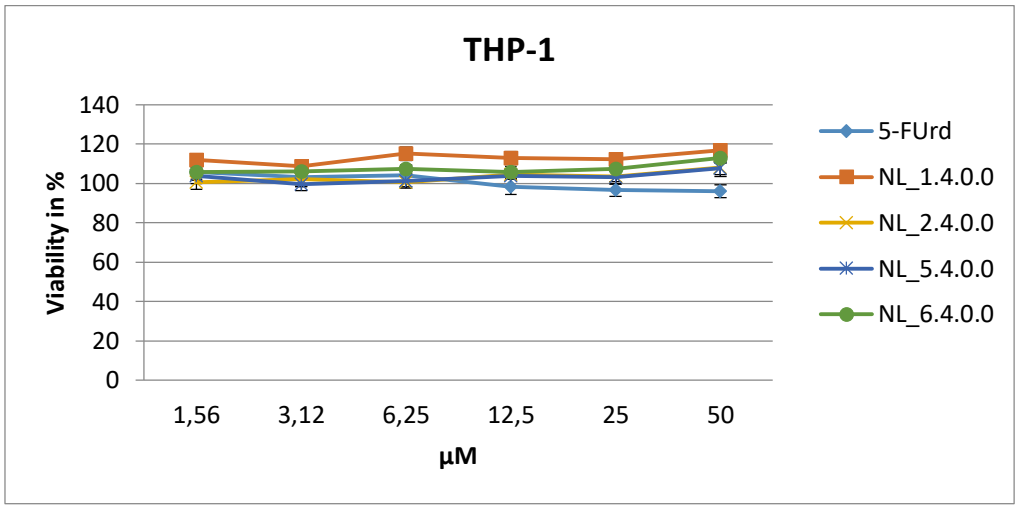
Tabelle 10.11: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des FB und der FB-Nucleolipide.

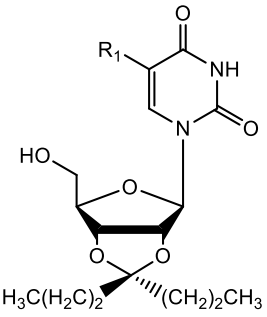
Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_9.0.0.0	268,23	-1,40 ± 0,38	6,601	69	31	3,751	4,301	56	25	19
NL_9.1.0.0	394,38	0,05 ± 0,74	4,351	36	64	5,552	5,251	25	36	39

Tabelle 10.12: Übersicht über die gemessenen $^3J_{1'2'}$-, $^3J_{4'5'}$- und $^3J_{4'5''}$-Kopplungskonstanten sowie die errechneten strukturellen Parameter des Gua und der Gua-Nucleolipide.

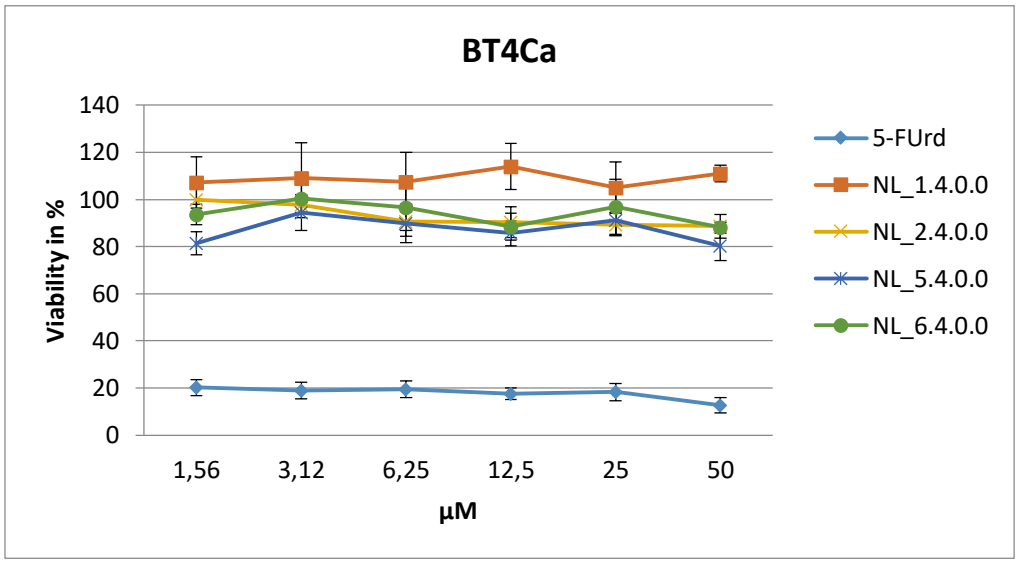
Code	M_w [g/mol]	log P_{ow}	$^3J_{1'2'}$ / Hz	South [%]	North [%]	$^3J_{4'5'}$ / Hz	$^3J_{4'5''}$ / Hz	+g [%]	t [%]	-g [%]
NS_12.0.0.0	283,24	-1,85 ± 0,38	5,901	59	41	3,901	4,052	57	23	21
NL_12.1.0.0	409,39	0,08 ± 0,74	2,351	8	92	5,551	5,452	22	38	39
NL_12.5.0.0	435,52	3,26 ± 0,74	2,451	9	91	5,201	5,502	26	39	35

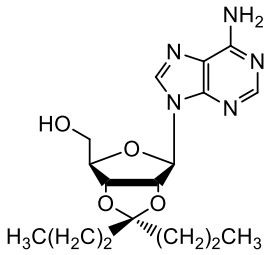
Dosis-Wirkungs-Kurven



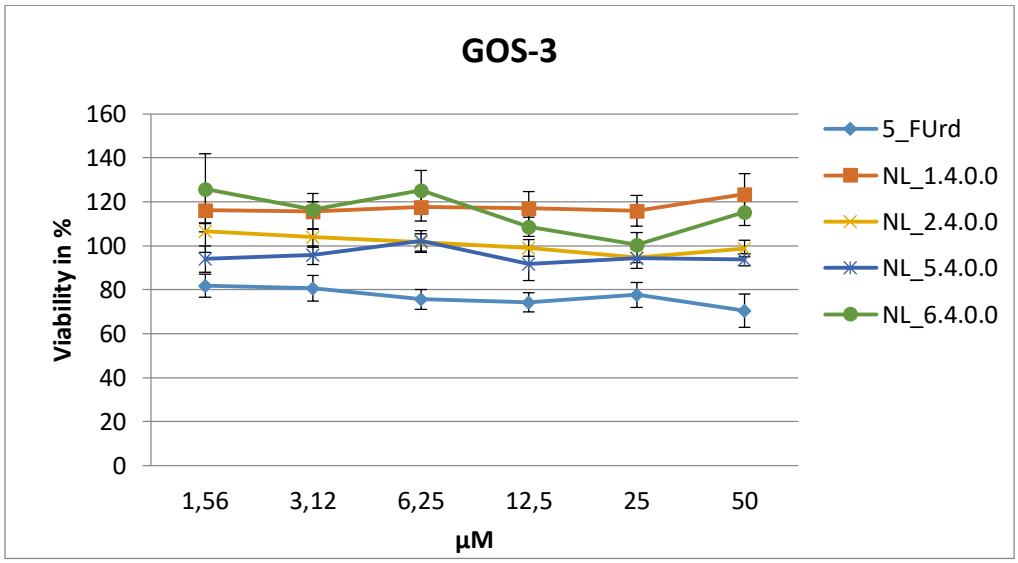


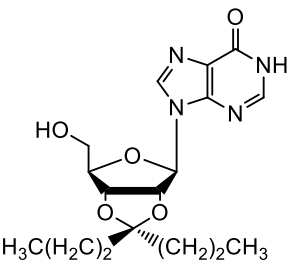
NL_X.4.0.0





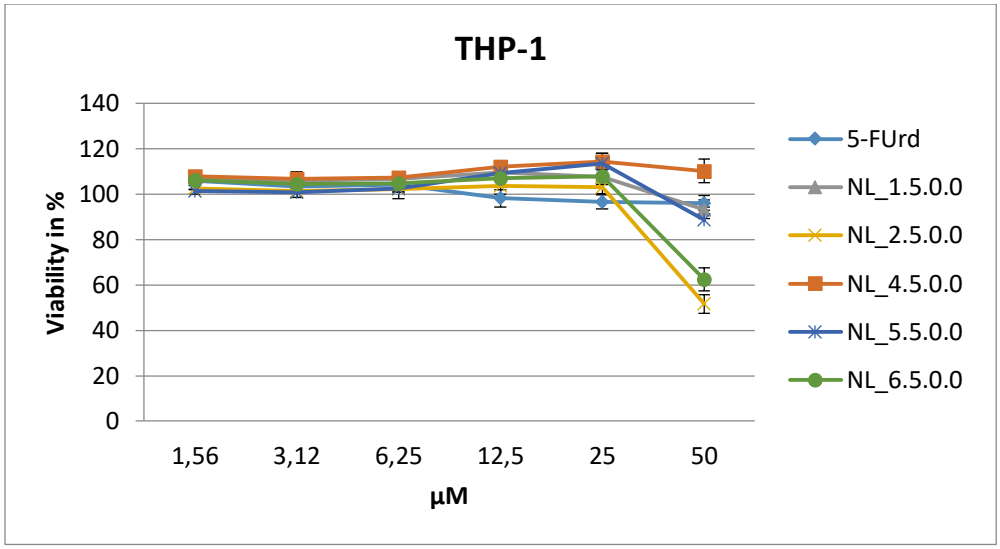
NL_5.4.0.0

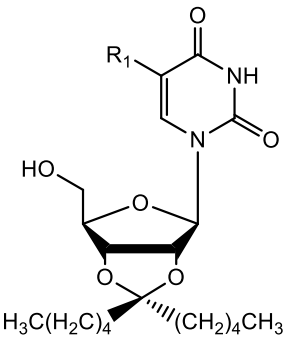




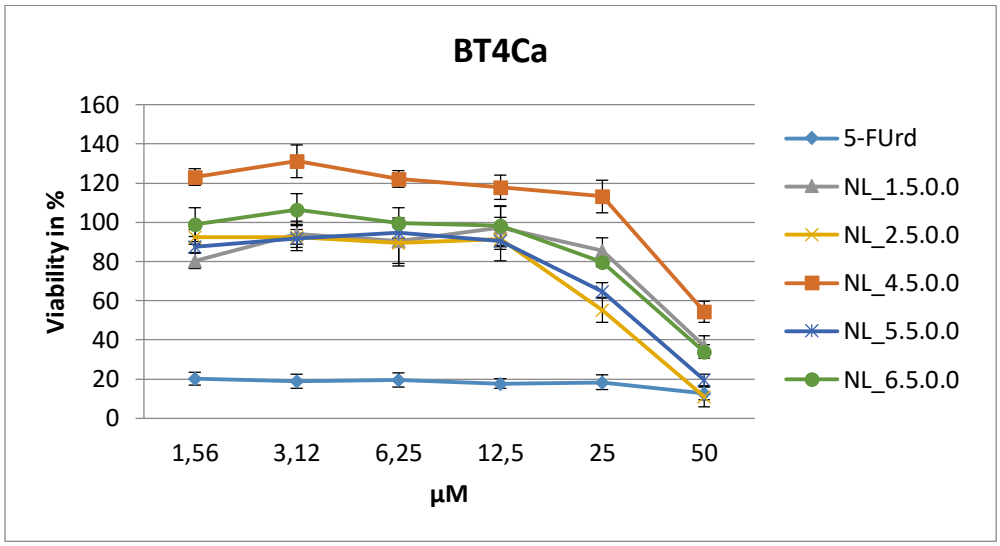
NL_6.4.0.0

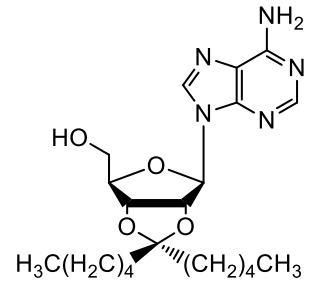
Abb. 9.12: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den Heptanyliden-Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. Urd-Nucleolipid (NL_1.4.0.0), R_1 = H; 5-MeU-Nucleolipid (NL_2.4.0.0), R_1 = Me; Ado-Nucleolipid (NL_5.4.0.0); Ino-Nucleolipid (NL_6.4.0.0). 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.



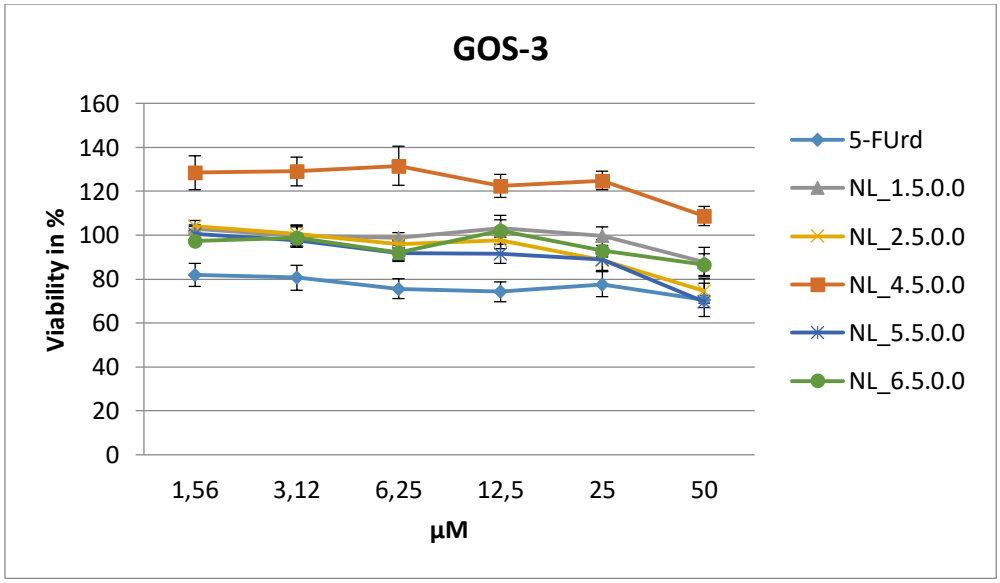


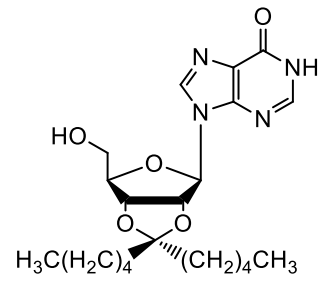
NL_X.5.0.0





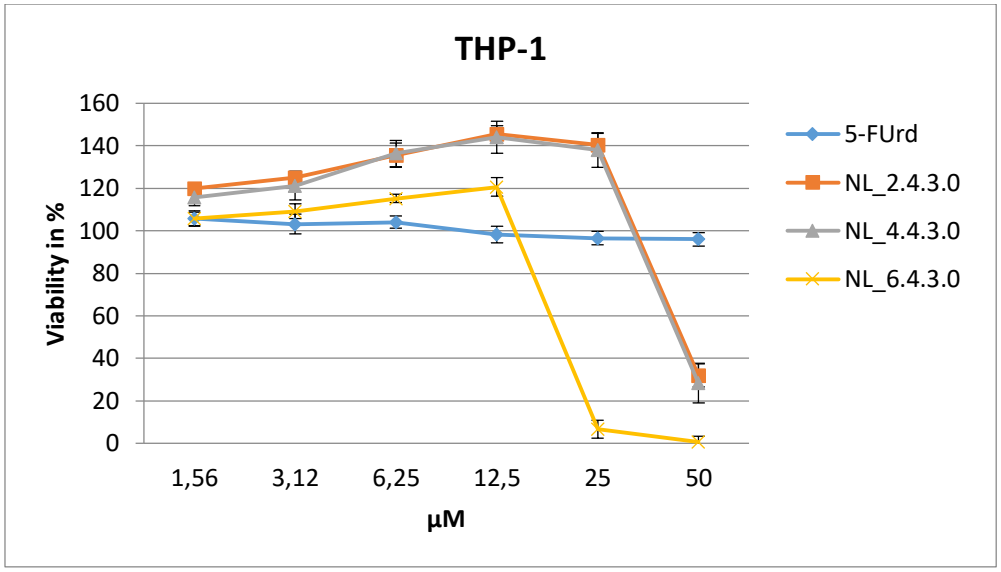
NL_5.5.0.0

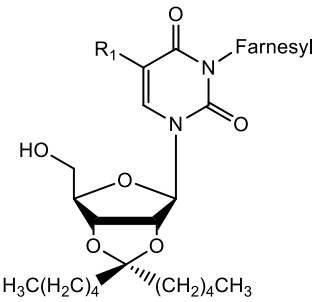




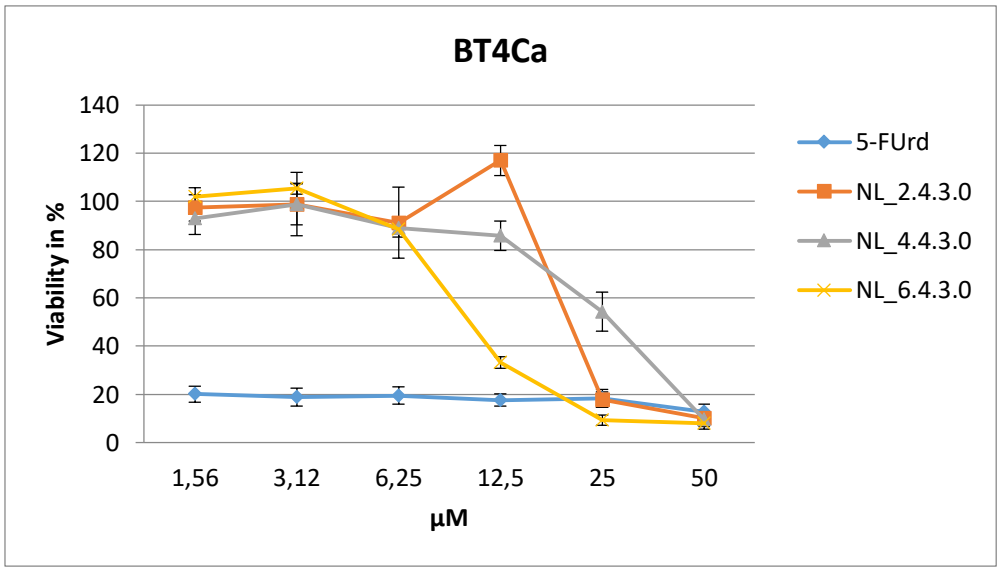
NL_6.5.0.0

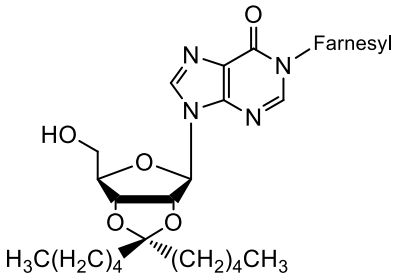
Abb. 9.13: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den Undecanyliden-Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. Urd-Nucleolipid (NL_1.5.0.0), R_1 = H; 5-MeU-Nucleolipid (NL_2.5.0.0), R_1 = Me; 5-FUrd-Nucleolipid (NL_4.5.0.0), R_1 = F; Ado-Nucleolipid (NL_5.5.0.0); Ino-Nucleolipid (NL_6.5.0.0). 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.





NL_X.4.3.0





NL_6.4.3.0

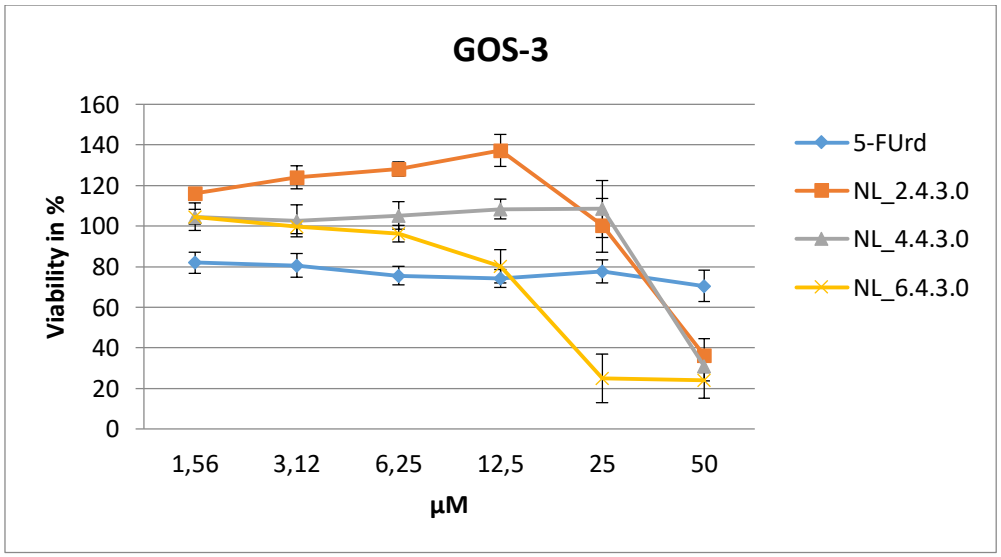
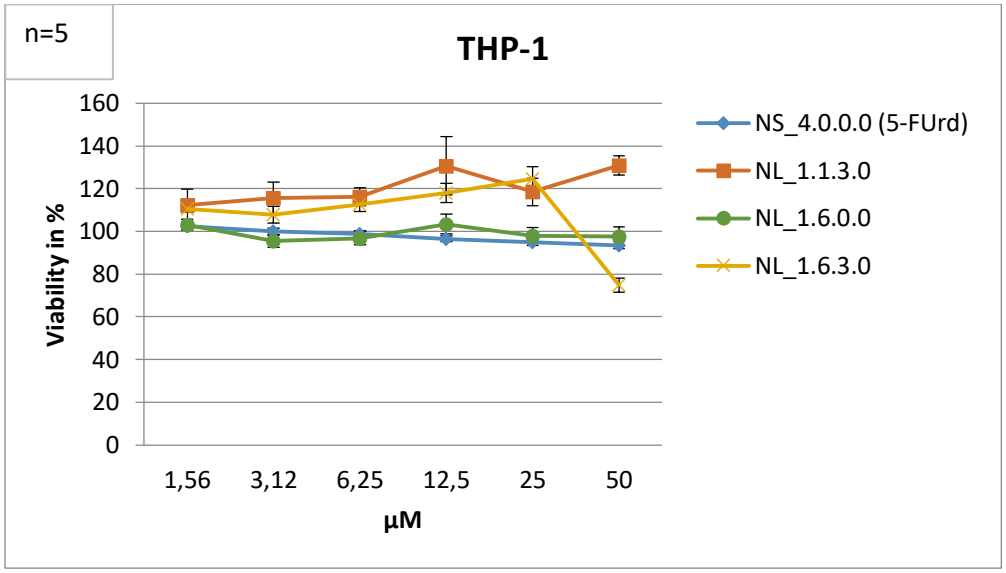
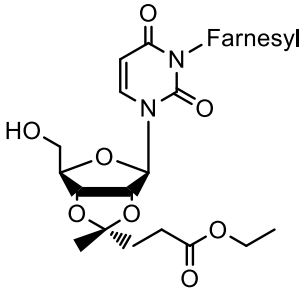
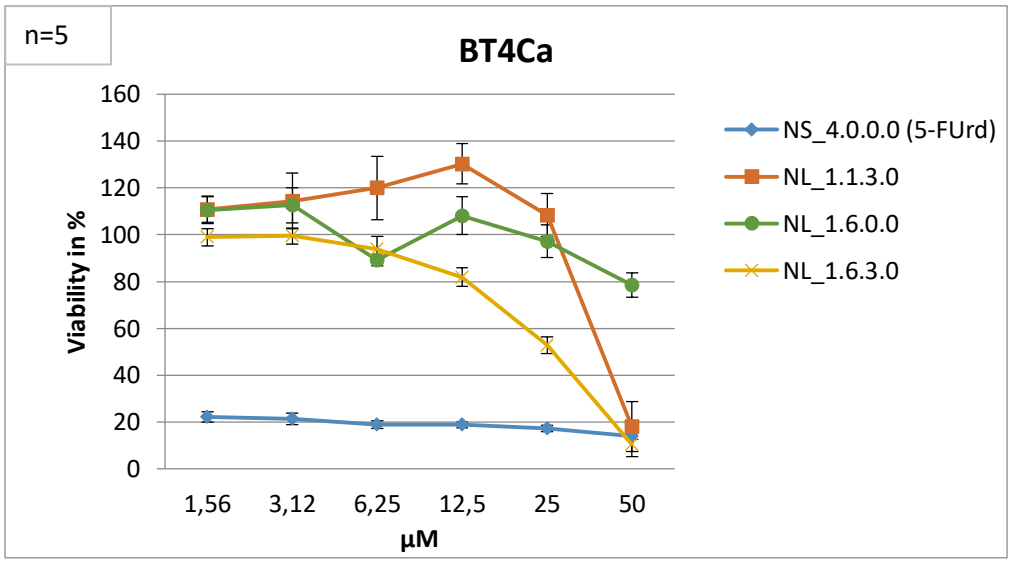


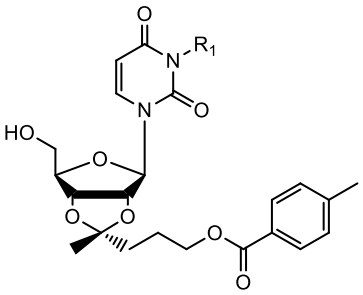
Abb. 9.14: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den N(3)-farnesylierten Heptanyliden-Testsubstanzen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-MeU-Nucleolipid (NL_2.4.3.0), R_1 = Me; 5-FUrd-Nucleolipid (NL_4.4.3.0), R_1 = F; Ino-Nucleolipid (NL_6.4.3.0). 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.





NL_1.1.3.0





NL_1.6.X.0

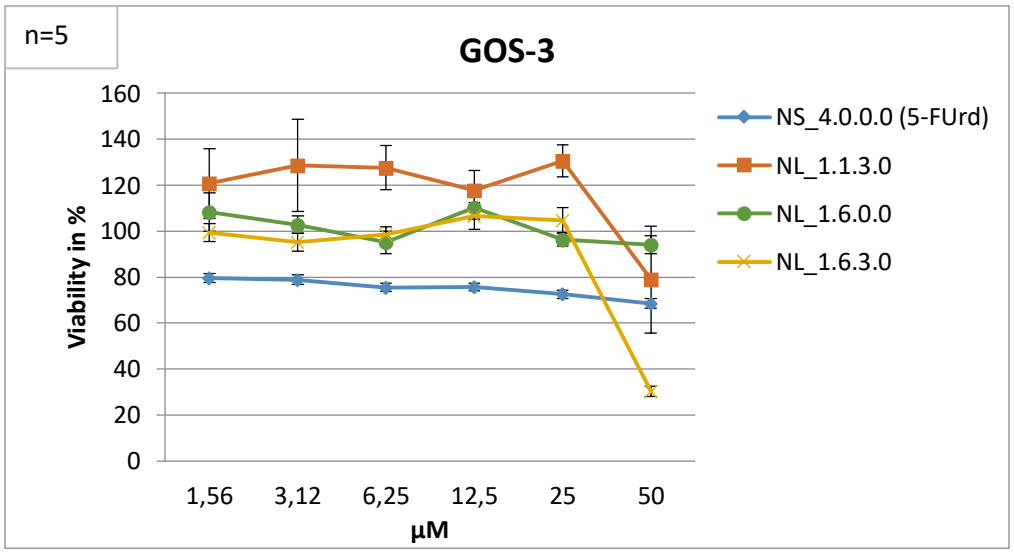
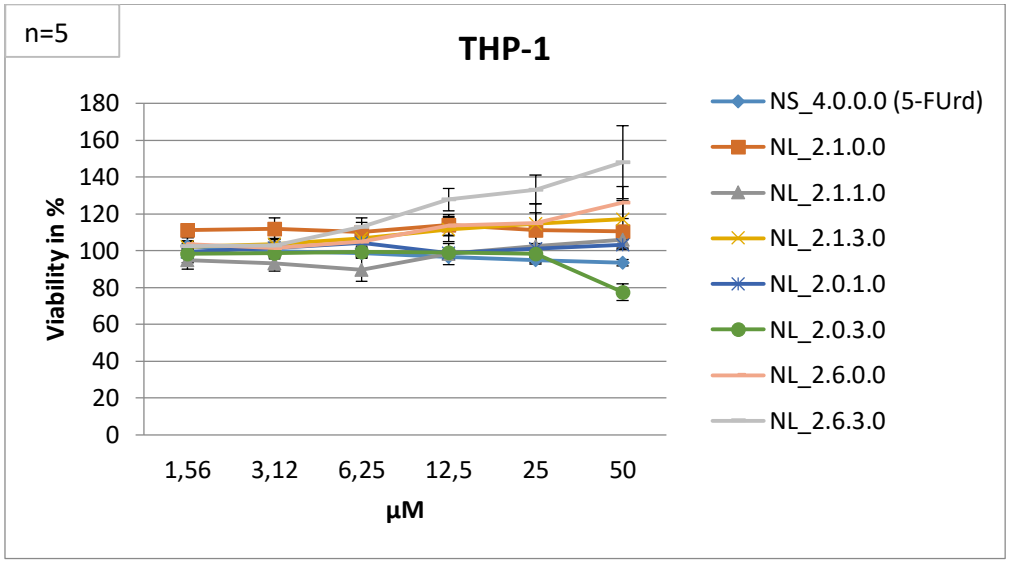
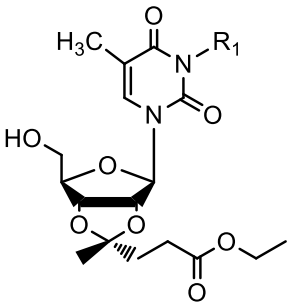
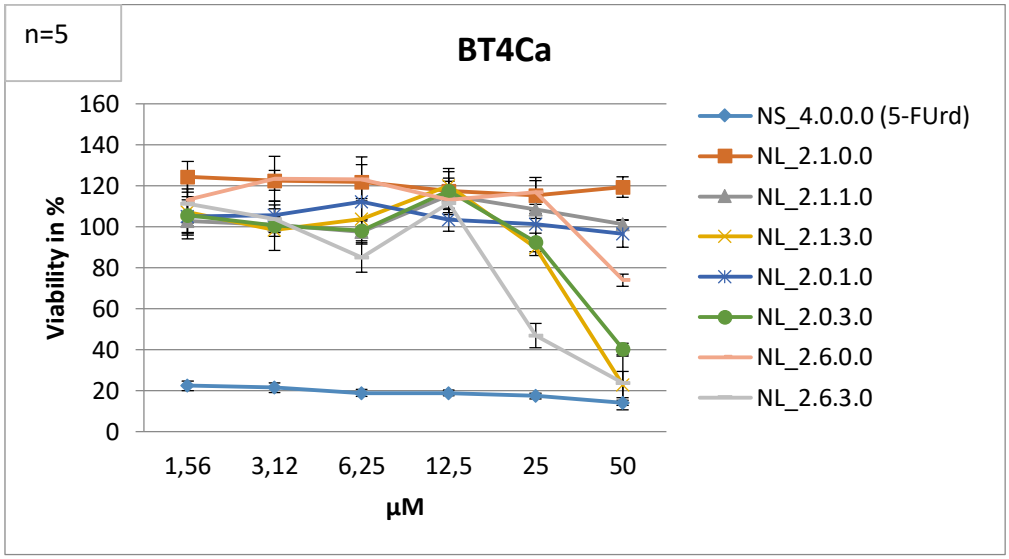


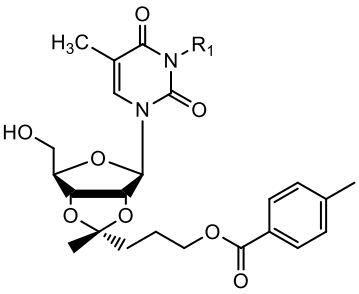
Abb. 9.15: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den δ-Ketoester sowie dem N(3)-farnesylierten δ-Ketoester des Urds. Zusätzlich ist das O-2',3'-Nucleolipid mit einem Ethyllävulinylrest und N(3)-Farnesylierung aufgetragen. R_1 = H = NL_1.6.0.0; R_1 = Farnesyl = NL_1.6.3.0. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.



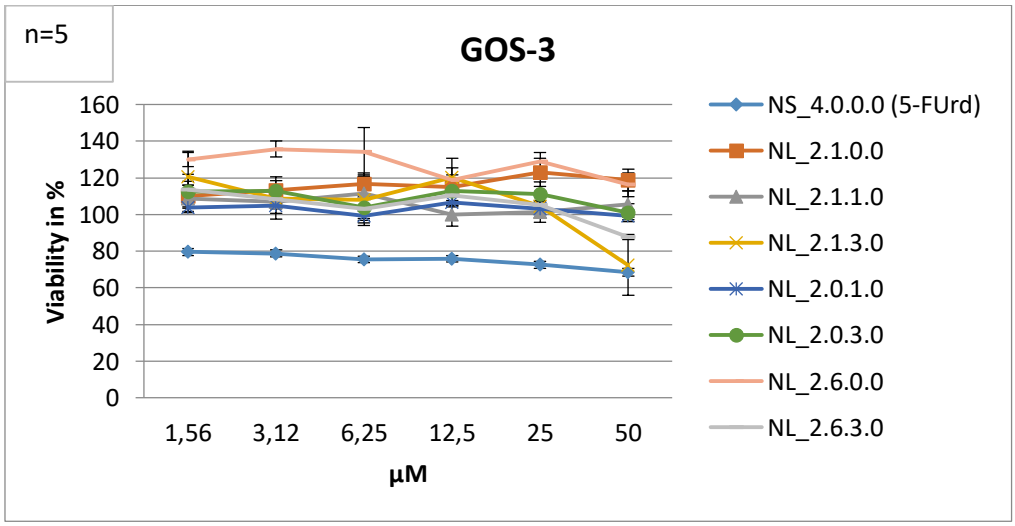


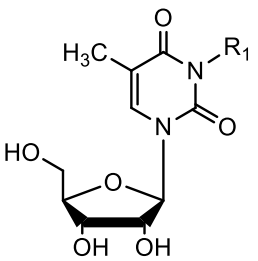
NL_2.1.X.0





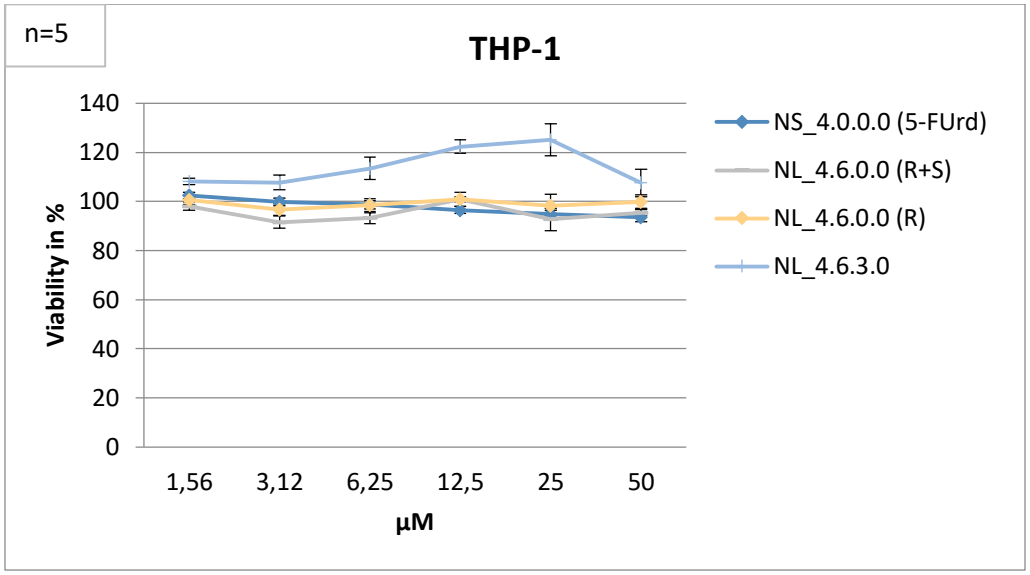
NL_2.6.X.0

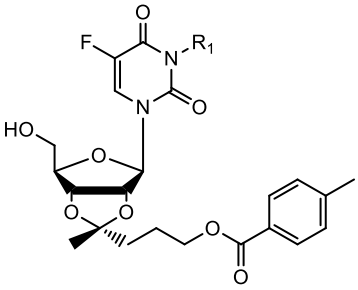




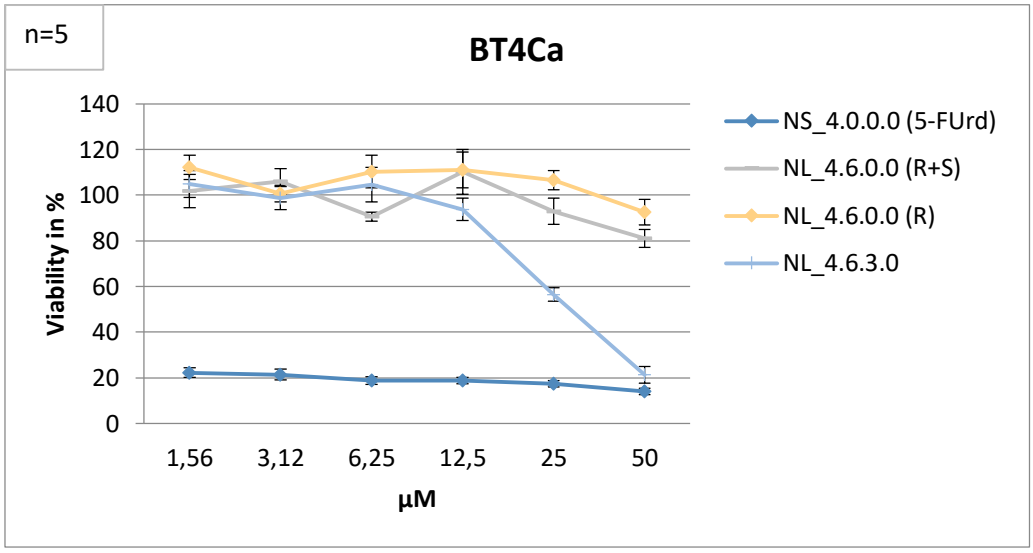
NL_2.0.X.0

Abb. 9.16: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den δ-Ketoester sowie dem N(3)-farnesylierten δ-Ketoester des 5-MeUs. Zusätzlich sind die O-2‘,3‘-Nucleolipide mit einem Ethyllävulinylrest und N(3)-Terpenyl und die allein N(3)-prenylierten Nucleolipiden aufgetragen. NL_2.1.X.0: R_1 = Isopentenyl, X = 1; R_1 = Geranyl, X = 2, R_1 = Farnesyl, X = 3; NL_2.0.X.0: R_1 = Isopentenyl, X = 1; R_1 = Geranyl, X = 2, R_1 = Farnesyl, X = 3; NL_2.6.X.0: R_1 = H, X = 0; R_1 = Farnesyl, X = 3. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.





NL_4.6.X.0



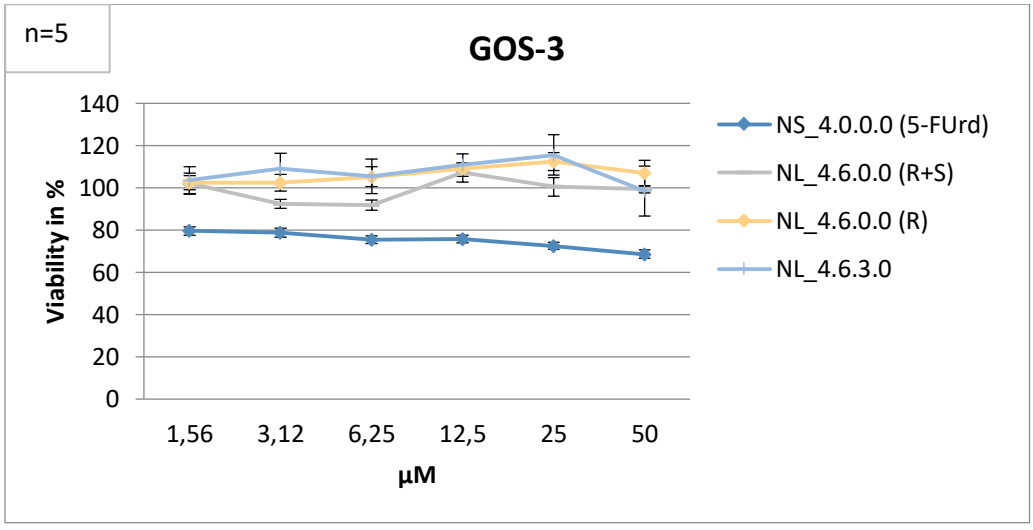
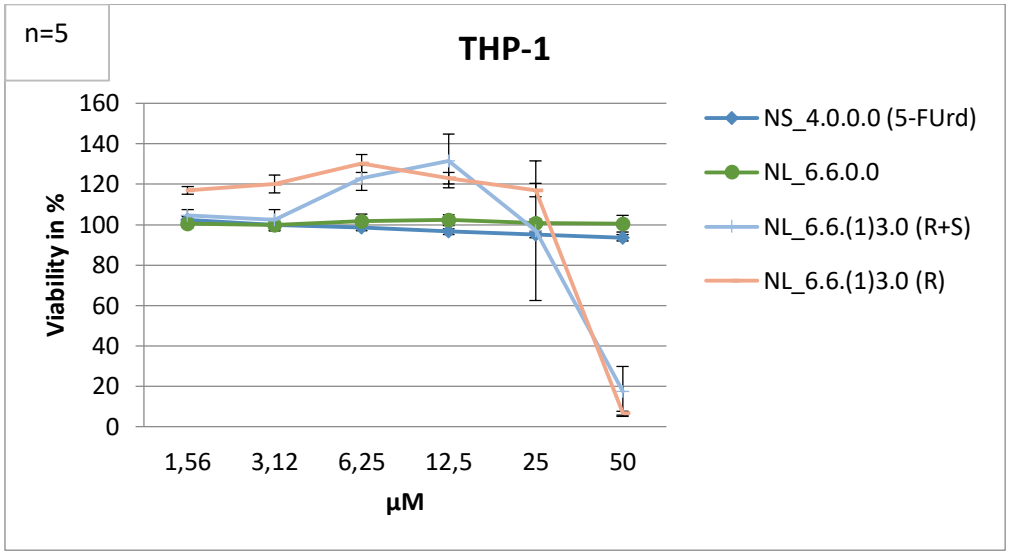
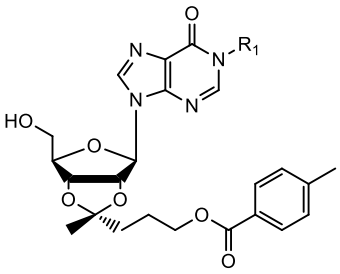
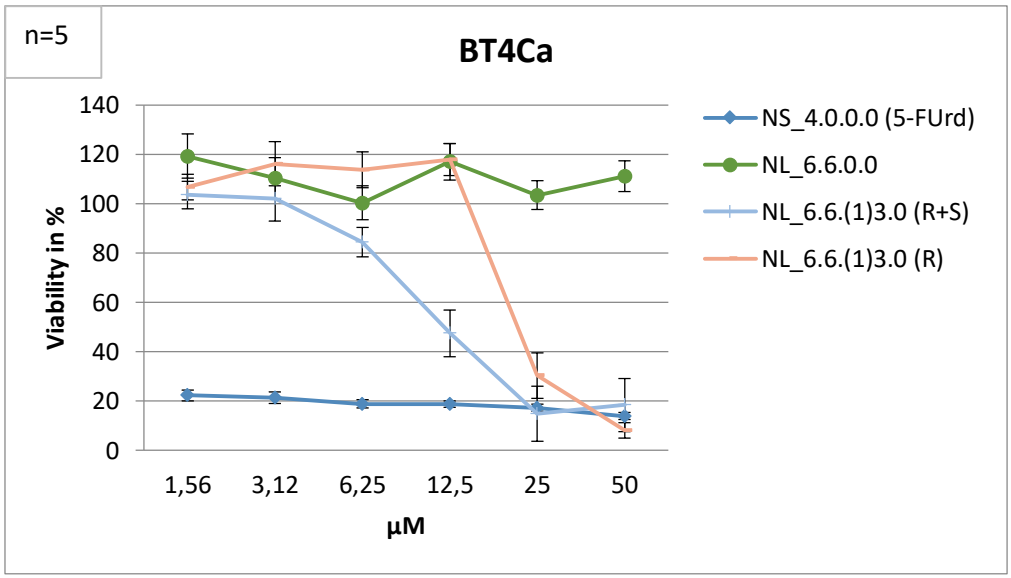


Abb. 9.17: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den δ-Ketoester sowie dem N(3)-farnesylierten δ-Ketoester des 5-FUrds. NL_4.6.X.0: R_1 = H, X = 0; R_1 = Farnesyl, X = 3. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.





NL_6.6.[1]X.0



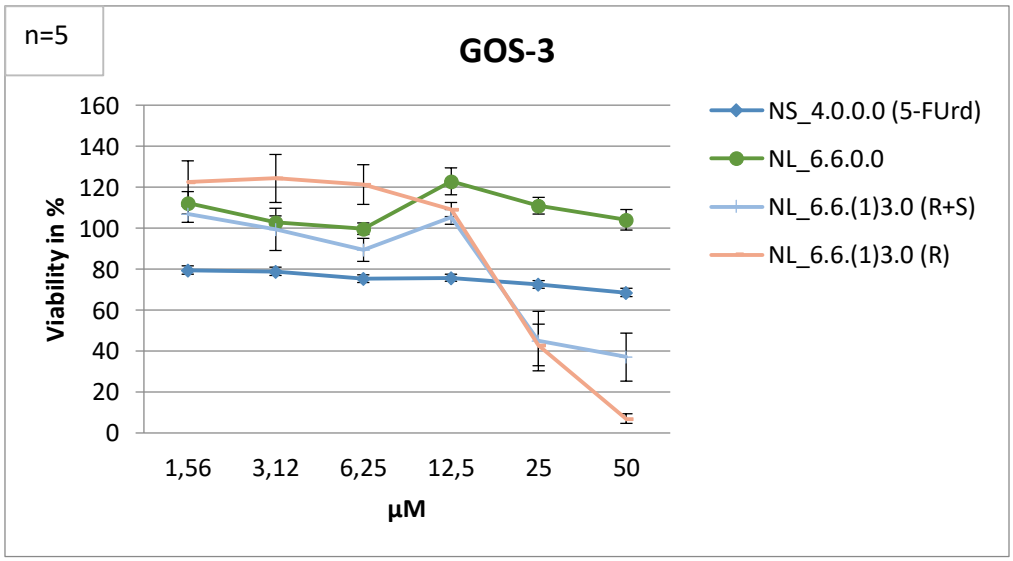
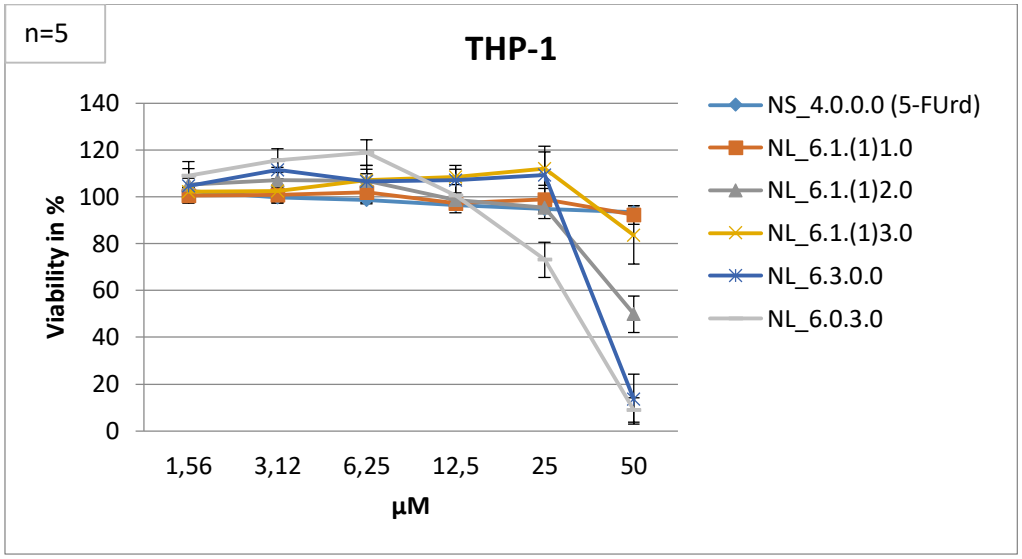
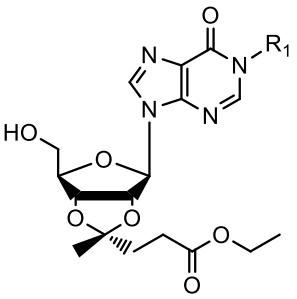
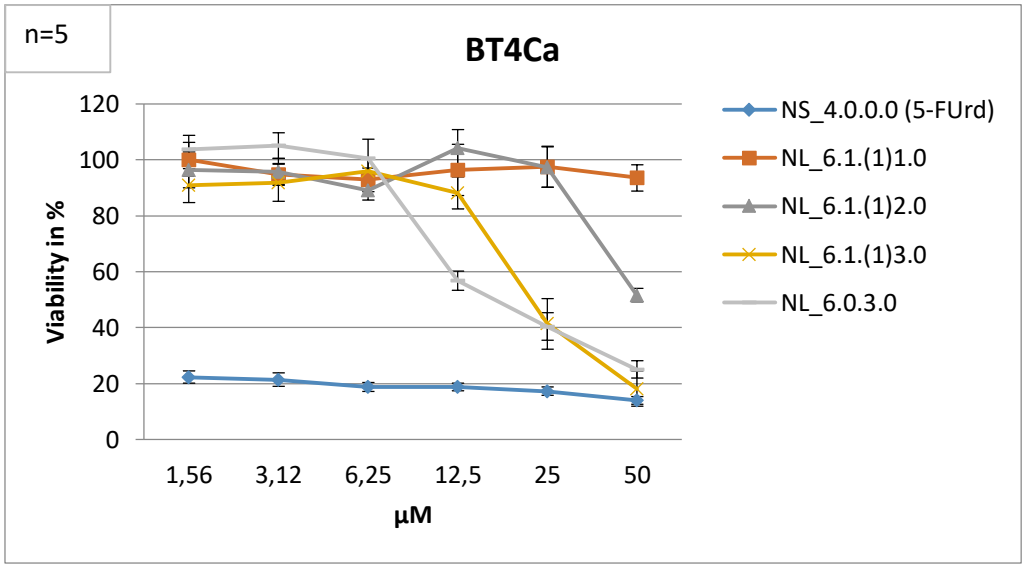


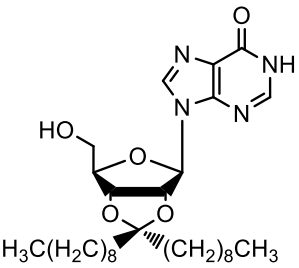
Abb. 9.18: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den δ-Ketoester sowie dem N(3)-farnesylierten δ-Ketoester des Inosins. NL_6.6.X.0: R_1 = H, X = 0; R_1 = Farnesyl, X = 3. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.



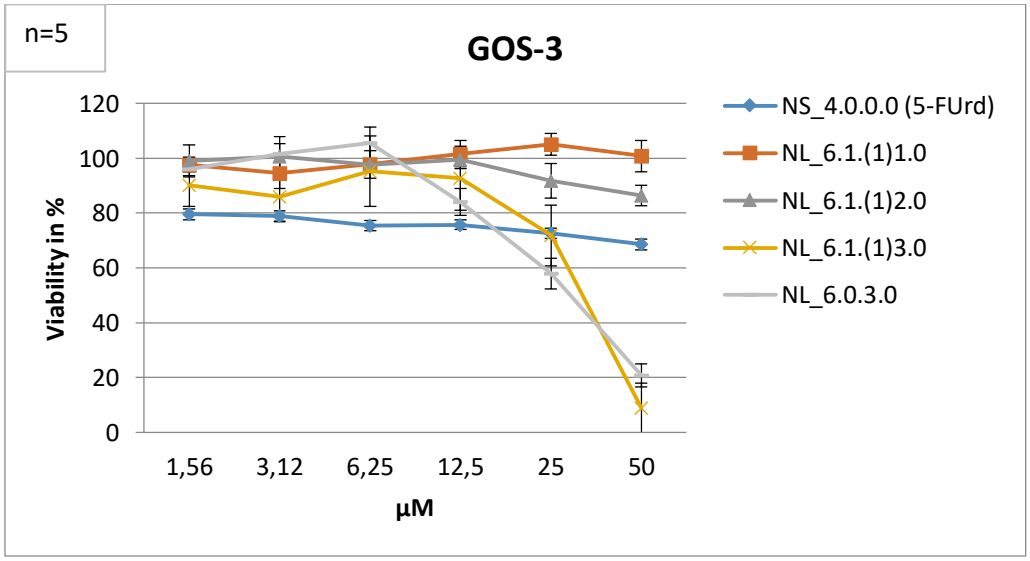


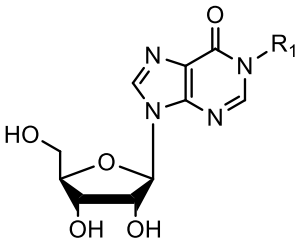
NL_6.1.X.0





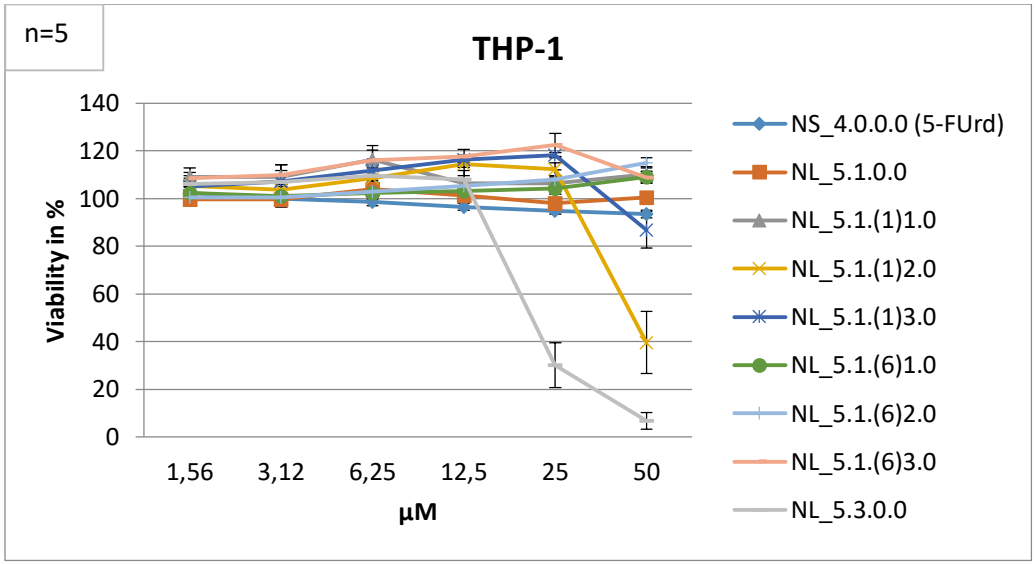
NL_6.3.0.0

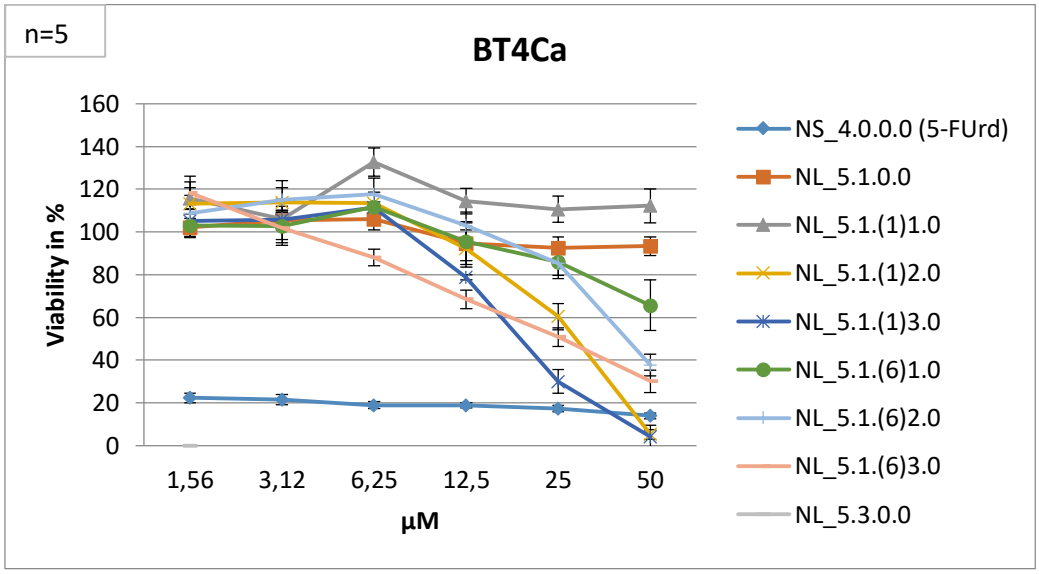


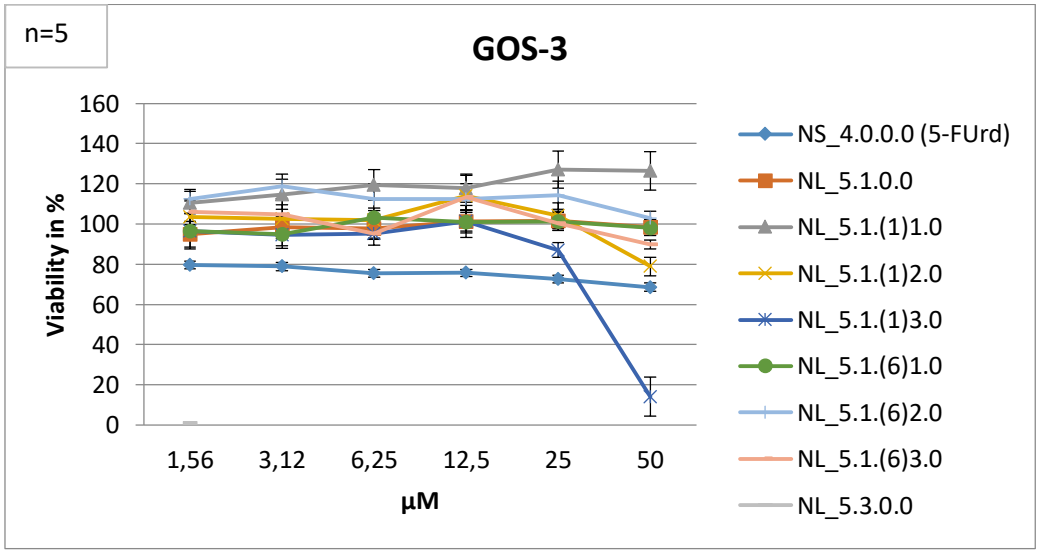


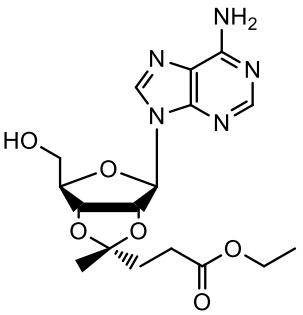
NL_6.0.3.0

Abb. 9.19: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit Inosin-Nucleolipiden. NL_6.1.X.0: R_1 = Isopentenyl, X = 1; R_1 = Geranyl, X = 2, R_1 = Farnesyl, X = 3; NL_6.0.X.0: R_1 = Farnesyl, X = 3. Zusätzlich ist das O-2‘,3‘-Nucleolipid mit einem Nonadecylidenrest (NL_6.3.0.0) aufgetragen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.

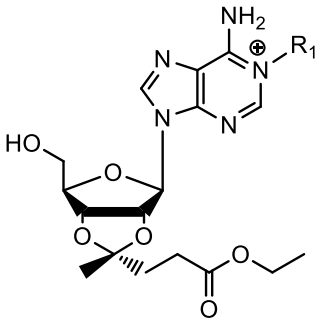




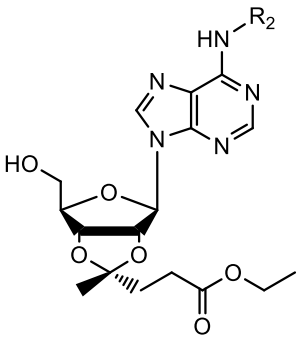




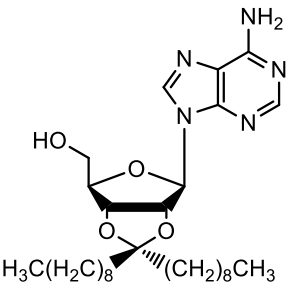
NL_5.1.0.0



NL_5.1.^{1}X.0

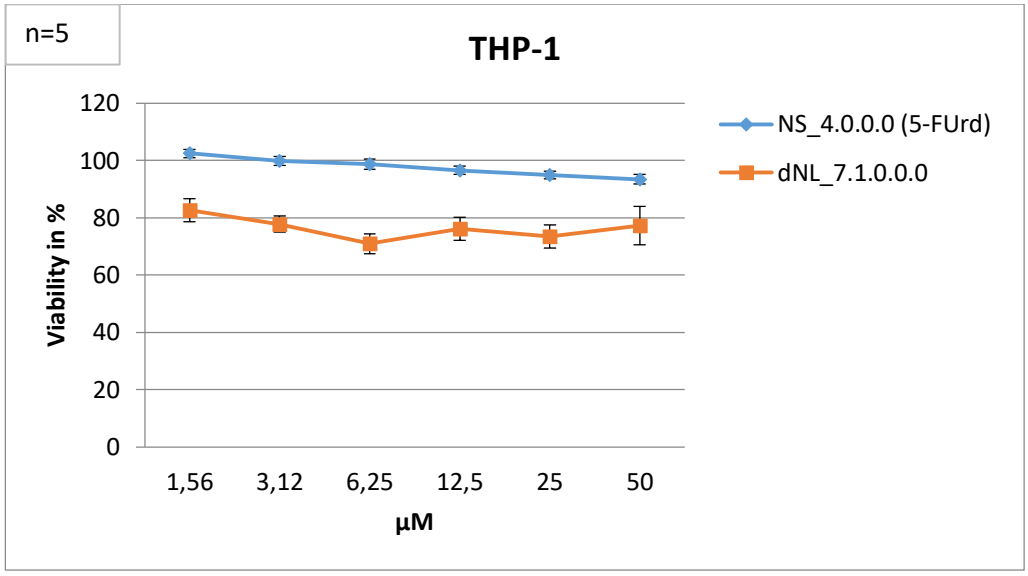


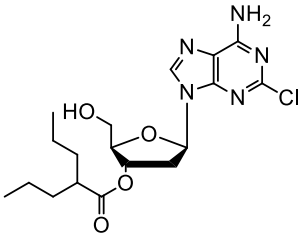
NL_5.1.^{6}X.0



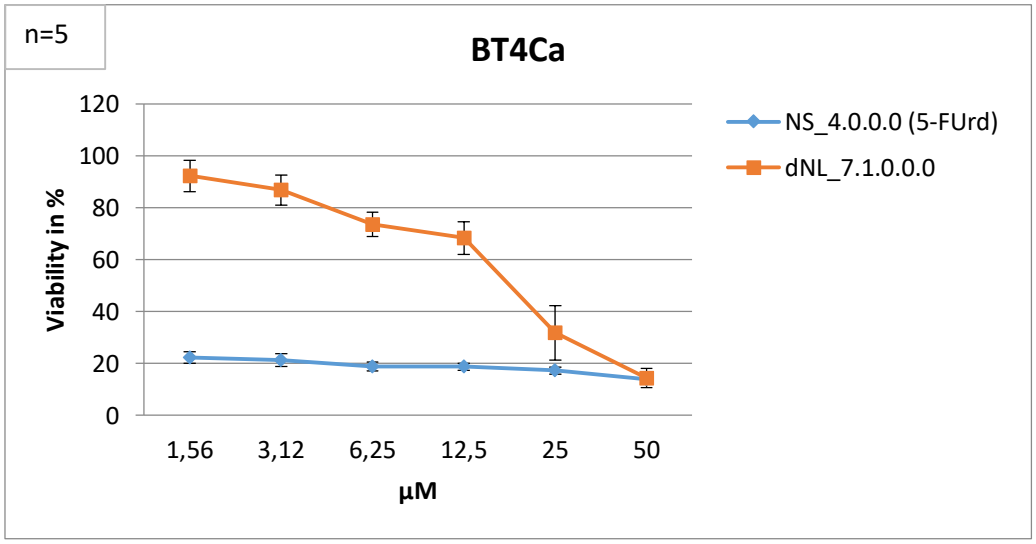
NL_5.3.0.0

Abb. 9.20: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit den Adenosin-Nucleolipiden. NL_5.1.^{1}X.0 / NL_5.1.^{6}X.0: $R_1 = R_2$ = Isopentenyl, X = 1; $R_1 = R_2$ = Geranyl, X = 2, $R_1 = R_2$ = Farnesyl, X = 3. Zusätzlich ist das O-2',3'-Nucleolipid mit einem Nonadecylidenrest (NL_5.3.0.0) aufgetragen. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen.





*d*NL_7.1.0.0.0



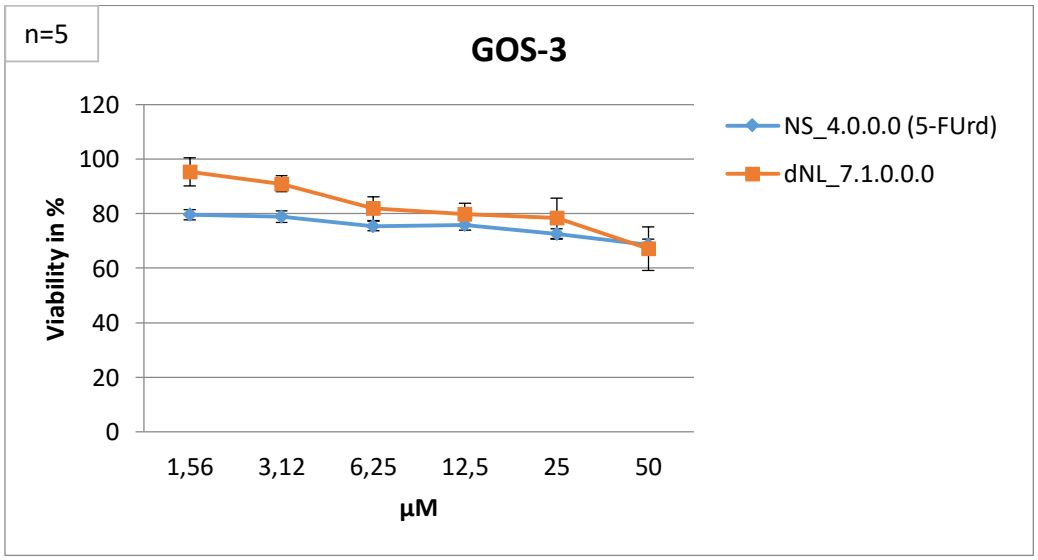
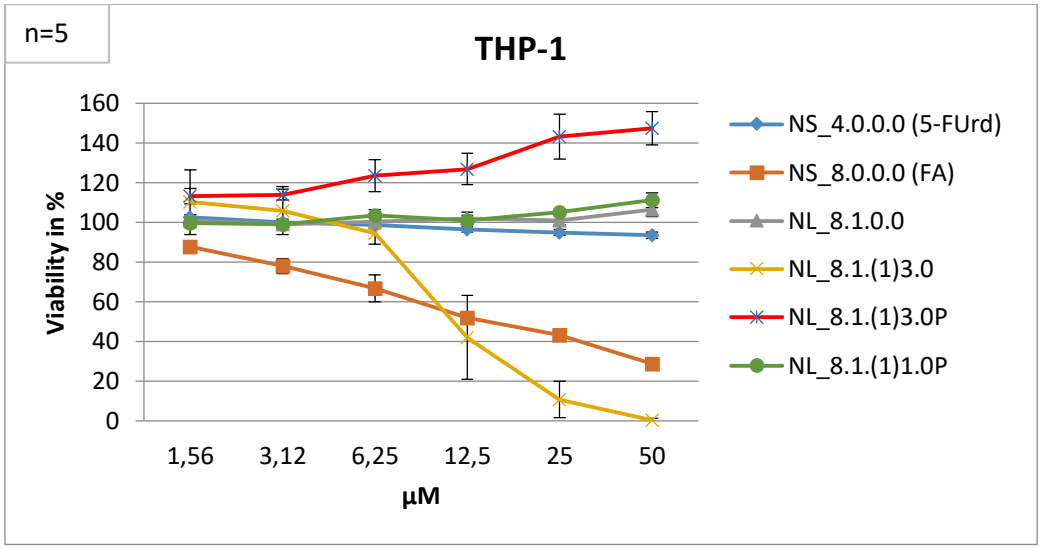
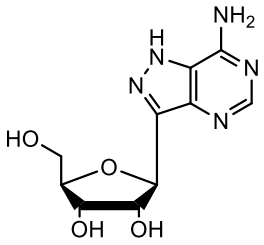
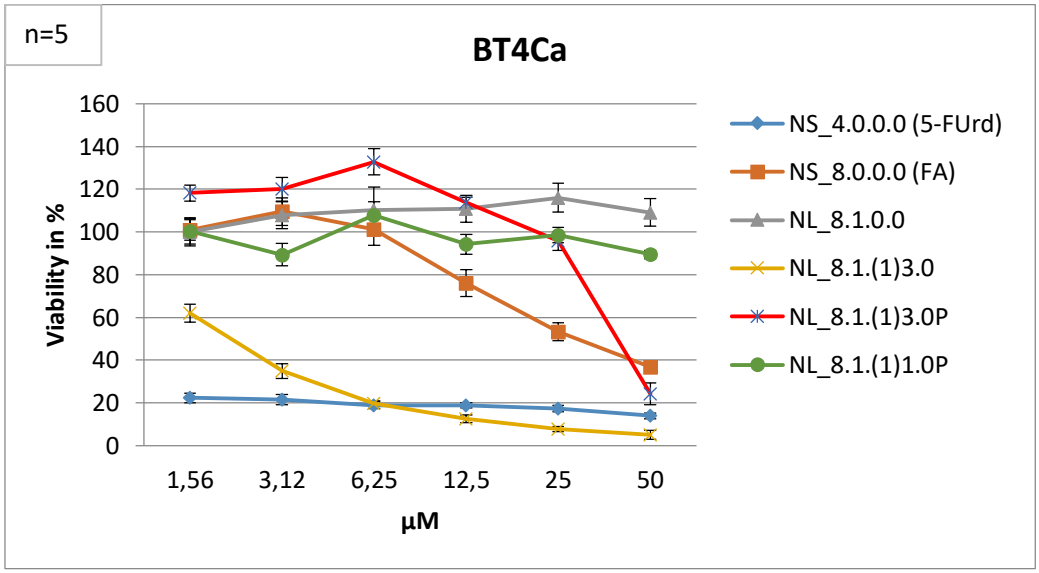


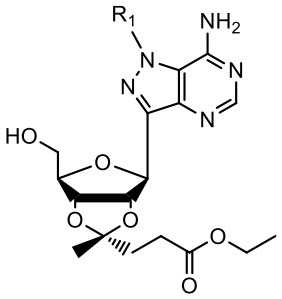
Abb. 9.21: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit dem O-3'-valproylieren Nucleolipid des Cladribins als Testsubstanz. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd ist als Referenz mit aufgetragen. Die Testung des Nucleosids (*d*NS_7.0.0.0.0) sowie der Nucleolipide *d*NL_7.0.0.3.0 und *d*NL_7.1.0.3.0 ist bisher noch nicht erfolgt.



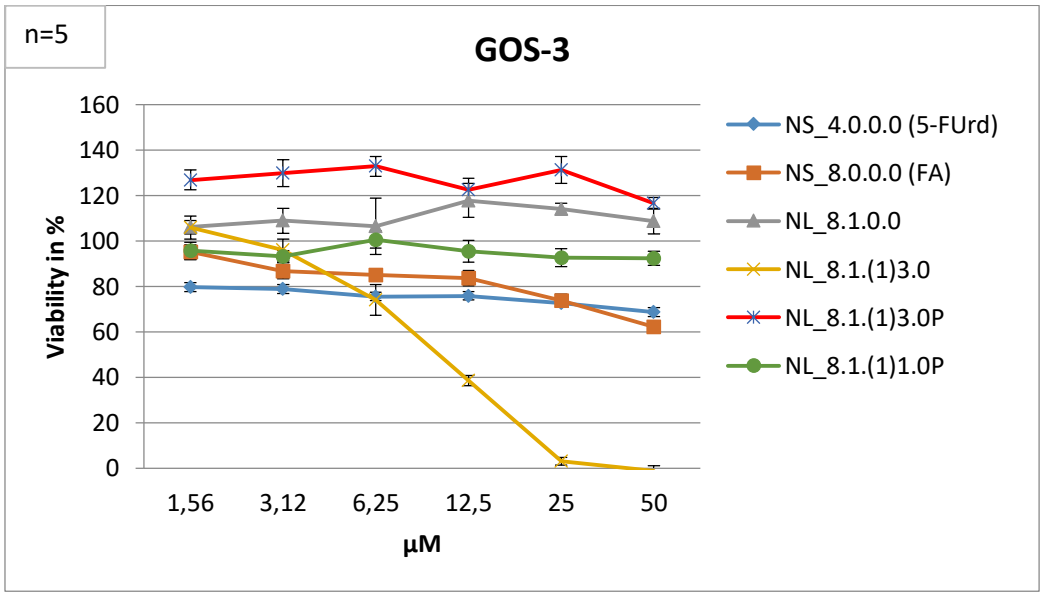


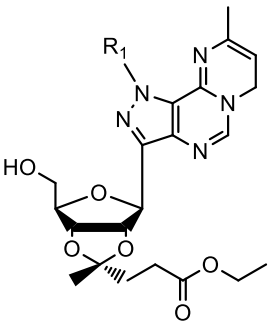
NS_8.0.0.0





NL_8.1.^{1}X.0





NL_8.1.^{1}X.0*P*

Abb. 9.22: Viabilität/Überlebensrate der Zelllinien THP-1, BT4Ca und GOS-3 nach 48 h Inkubation mit dem FA-Nucleolipiden. NL_8.1.^{1}X.0: R_1 = H = 0; R_1 = Isopentenyl, X = 1; R_1 = Farnesyl, X = 3. NL_8.1.^{1}1.0 wurde bisher noch nicht getestet. Angegeben ist die Überlebensrate in % sowie der SEM. 5-FUrd und FA sind als Referenzen mit aufgetragen.

Literaturverzeichnis

[1] http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=6225&type=0 (Stand 10.08.2016)

[2] R. F. Schmidt, F. Lang, M. Heckmann, 'Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie', Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2010, 31. Aufl., 33.

[3] http://www.wissenschaft.de/home/-/journal_content/56/12054/62851/

[4] http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/536.php (Stand 10.08.2016)

[5] http://www.meine-molekuele.de/der-programmierte-zelltod-apoptose/ (Stand 10.08.2016)

[6] R. Bäumer, A. Maiwald, 'Onkologische Pflege', Thieme-Verlag, 2008, 91.

[7] https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/ Todesursachen.html (Stand 10.08.2016)

[8] B. W. Stewart, C.P. Wild, 'World Cancer Report 2014', ISBN 978-92-832-0442-5

[9] http://www.who.int/cancer/en/ (Stand: 10.08.2016)

[10] H. Greten, T. Greten, F. Rinninger, 'Innere Medizin', Thieme-Verlag, 2010, 13. Aufl., 957ff.

[11] T. Hergeden, 'Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie', Thieme-Verlag, 2008, 1. Aufl., 332.

[12] L. L. Brunton, B. Chabner, B. C. Knollmann, 'Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics', McGraw-Hill New York, 2011, 12. Aufl., 1667-1675.

[13] http://www.onmeda.de/krankheiten/krebs-definition-gutartige-tumoren-1416-5.html (Stand 23.08.16)

[14] J. Koolman, K.-H. Röhm, 'Taschenatlas der Biochemie', Thieme-Verlag, 2003, 3. vollst. überarb. Aufl., 394.

[15] R. Lüllmann-Rauch, 'Histologie', Thieme-Verlag, 2009, 3. Aufl., 75-81.

[16] H. D. Bruhn et al., 'Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämie, Lymphomen und soliden Tumoren', Schattauer Stuttgart, 2004, 91.

[17] G. Habermehl, P. Hammann, 'Naturstoffchemie: Eine Einführung', Springer-Lehrbuch, 1992, 467f.

[18] R. Pirker, M. Fiegl, H. Huber, 'Klinische Onkologie', Facultas Universitätsverlag, 1996, 87-92.

[19] T. Dingermann, R. Hänsel, I. Zündorf, 'Pharmazeutische Biologie: Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung', Springer-Verlag, 2002, 441.

[20] M. A Huffmann, 'Current evidence for self-medication in Primates: A multidisciplinary perspective', 1997, Yearbook of Physical Anthropology, 40, 171-200.

[21] H. Müller, O. Brackhagen, R. Brunne, T. Henkel, F. Reichel, 'Natural Products in Drug Discovery', Ernst Shering Res. Found Workshop, 2000, 32, 205-216.

[22] T. Efferth, 'Molekulare Pharmakologie und Toxikologie: Biologische Grundlagen von Arzneimitteln und Giften', Springer-Verlag, 2006, 88-89.

[23] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043.

[24] U. Kück, M. Nowrousian, B. Hoff, I. Engh, 'Schimmelpilze: Lebensweise, Nutzen, Schaden, Bekämpfung', Springer-Verlag, 2009, 3. Aufl., 100.

[25] L. Heinzerling, A. Hartmann, M. Hund, G. Schuler, 'Medikamentöse Tumortherapie in der Dermato-Onkologie', Springer-Verlag, 2014, 55.

[26] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.

[27] http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/technologies/small-and-lange-molecules/ index.php.

[28] C. R. Canelli, R. Jefferis, S. Roberts, 'Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and Case Studies', Elsevier, 2013, 131-133.

[29] M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1186-1201.

[30] http://www.chromacademy.com/images/aspirin-vs-monoclonal-antibody.jpg

[31] R. Breinbauer, M. Manger, M. Scheck, H. Waldmann, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2129.

[32] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2879.

[33] M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613.

[34] T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48.

[35] V. P. Torchilin, *Eur J Pharm Sci* **2000**, *11* Suppl 2, 81-91.

[36] P. Kocieński, C. Yeates, S. D. A. Street, S. F. Campbell, *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2183.

[37] F. Seela, F. Kramer, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1329-1338.

[38] F. Seela, S. Waldek, *Nucl. Acids Res.* **1975**, *2*, 2343-2349.

[39] E. Malecki, H. Rosemeyer, *Helv. Chim. Act.* **2010**, *93*, 1500-1512.

[40] C. Knies, G. A. Bonaterra, K. Hammerbacher, A. Cordes, R. Kinscherf, H. Rosemeyer, *Chem. & Biodiv.* **2015**, *12*, 1902-1944.

[41] K. Raasch, E. Malecki, M. Siemann, M. M. Martinez, J. J. Heinisch, J. Müller, L. Bakota, C. Kaltschmidt, B. Kaltschmidt, H. Rosemeyer, R. Brandt, *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 129-143.

[42] A. Farhat, E. Malecki, G. A. Bonaterra, D. Röthlein, M. Wolf, J. Schmitt, H. Rosemeyer, R. Kinscherf, *Chem. & Biodiv.* **2014**, *11*, 469-482.

[43] F. Seela, J. Ott, H. Rosemeyer, *Z. Naturforsch* **1979**, *34 c*, 350-358.

[44] J. C. Kennedy, R. H. Pottier, D. C. Pross, *Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, *6*, 143-148.

[45] H. Rosemeyer, F. Seela, *Angew. Chem.* **1984**, *5*, 365-367.

[46] K. Köstler, E. Werz, E. Malecki, M. Montilla-Martinez, H. Rosemeyer, *Chem. & Biodiv.* **2013**, *10*, 39-61.

[47] D. Ganten, K. Ruckpaul, 'Grundlagen der molekularen Medizin', Springer-Verlag, 2003, 2. Überarb. Aufl., 631-679.

[48] W. N. Hunter, *Mol Med Today* **1995**, *1*, 31-34.

[49] C. L. Verlinde, W. G. Hol, *Structure* **1994**, *7*, 577-587.

[50] D. Sampath, V. A. Rao, W. Plunkett, *Oncogene* **2003**, *22*, 9063-9074.

[51] G. Löffler, P. E. Petrides, L. Weiss, H. A. Harper, 'Physiologische Chemie', Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1988, 4. Aufl., 70-85.

[52] G. Löffler, P. E. Petrides, P. C. Heinrich (Hrsg.), M. Müller (Hrsg.), L. Graeve (Hrsg.), 'Biochemie und Pathobiochemie', Springer, 2007, 8. Aufl., 142-172 sowie 597-598.

[53] A. Gossauer, 'Struktur und Reaktivität der Biomoleküle – Eine Einführung in die Organische Chemie', WILEY-VCH, 2006, 514ff.

[54] G. Löffler, 'Basiswissen Biochemie', Springer, 1998, 6. Aufl., 307-336.

[55] P. Nuhn, 'Naturstoffchemie – Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe', S. Hirzel Verlag Stuttgart, 2006, 4. neu bearb. Aufl., 465-472.

[56] L. Stryer, 'Biochemie', Springer Spektrum, 2012, 7. Aufl., 744-749.

[57] G. Löffler, P. E. Petrides, 'Biochemie und Pathobiochemie', Springer, 2003, 5. Aufl., 586-601.

[58] A. Gossauer, 'Struktur und Reaktivität der Biomoleküle – Eine Einführung in die Organische Chemie' WILEY-VCH, 2006, 455.

[59] W. B. Parker, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2880-2893.

[60] https://www.drugs.com/drug-class/antimetabolites.html (Stand: 29.08.2016)

[61] B. Ernst, A. Vögtli, 'Moderne Pharmakokinetik – Transport durch Membranen', WILEY-VCH, 2010, 1, 1-8.

[62] H. van de Waterbeemd, D. A. Smith, K. Beaumont, D. K. Walker, *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*(*9*), 1313-1333.

[63] B. Ernst, A. Vögtli, 'Moderne Pharmakokinetik – Transport durch Membranen', WILEY-VCH 2010, 1, 57ff.

[64] C. A: Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, *23*, 3-25.

[65] T. Hergeden, 'Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie', Thieme-Verlag, 2008, 1, 10.

[66] I. V. Tetko, P. Bruneau, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*(*12*), 3103-3110.

[67] G. Camenisch, G. Folkers, H. van de Waterbeemd, *Pharmaceutica Acta Helvetiae* **1996**, *71*, 309-327.

[68] http://www.eadmet.com/de/physprop.php

[69] R. Mannhold, G. I. Poda, I. V. Tetko, *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*(*3*), 861-893.

[70] P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3714-3717.

[71] http://www.daylight.com/meetings/emug00/Ertl/tpsa.html

[72] M. A. Hediger, M. F. Romero, J. B. Rolfs, H. Takanaga, E. A. Bruford, 'The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins', *Pflugers Arch.*, **2004**, *31*, 236-255.

[73] W. Kong, K. Engel, J. Wang, *Current drug metabolism* **2004**, *5*(*1*), 416-425.

[74] J. R. Makey, R. S. Mani, M. Mowles, J. D. Young, J. A. Belt, C. R. Crawford, C. E. Cass, *Canc. Res*. **1998**, *58*(*19*), 4349-4357.

[75] V. L. Damaraju, D. Mowles, S. Yao, A. Ng, J. D. Young, C. E. Cass, Z. Tong, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2012**, *31*, 236 – 255.

[76] J. D. Young, S. Y. Yao, C. E. Dass, S. A. Baldwin, *Xenobiotica* **2008**, *38*(*7-8*), 995-1021.

[77] K. Munk (Hrsg.), 'Taschenlehrbuch Biochemie – Zellbiologie', Thieme Verlag, 2008, 205-252.

[78] R. Knippers, 'Molekulare Genetik', Thieme-Verlag, 2006, 9. kompl. Aufl., 58-60.

[79] E. R. Handschumacher, *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 2917.

[80] J. Škoda, F. V. Hess, F. Šorm, *Experientia* **1957**, *13*, 150.

[81] J. Škoda, *Handb. Exp. Pharmacol.* **1975**, *38(2)*, 348.

[82] W. Saenger, 'Struktur und Funktion von Nucleosiden und Nucleotiden', Angewandte Chemie, 1973, 85/16, 687f.

[83] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5901&loc=ec_rcs

[84] T. R. Walters, R. J. A. Aur, K. Hernandez, T. Vietti, D. Pinkel, *Cancer* **1972**, *29(4)*, 1057-1060.

[85] R. E. Handschumacher, P. Calabresi, S. S. Cardoso, *Cancer Res.* **1961**, *21*, 1551-1556.

[86] O. Smahel, A. Cernoch, J. Grafnetteroà, V. Jedlicka, J. König, O. Schück, E. Smahelovà, *Neoplasma* **1971**, *18(5)*, 435-446.

[87] I. Janků, M. Kršiak, L. Volicer, R. Čapek, R. Smetana, J. Novotný, *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 1525-1536.

[88] C. M. Galmarini, J. R. Mackey, C. Dumontet, *Lancet Oncol.* **2002**, *3*, 415-424.

[89] M. P. Hoff, J. Cassidy, H.-J. Schmoll, *The Oncologist* **2001**, *6*(*4*), 3-11.

[90] C. H. Köhne, G. J. Peters, *Oncology* **2000**, *14*(*9*), 13-18.

[91] T. T. Lang, M. Selner, J. D. Young, C. E. Cass, *Mol Pharmacol.* **2001**, *60*(*5*), 1143-1152.

[92] T. T. Lang, J. D. Young, C. E. Cass, *Mol Pharmacol.* **2004**, *65*(*4*), 925-933.

[93] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth, 'Medizinische Chemie – Targets und Arzneistoffe', Deutscher Apotheker Verlag, 2005, 1, 479ff.

[94] D. Kufe, P. Major, *The Journal of Biological Chemistry* **1981**, *265*(*19*), 9802-9805.

[95] E. Werz, R. Viere, G. Gassmann, E. Malecki, S. Korneev, H. Rosemeyer, *Helv. Chim. Act.* **2013**, *96*, 872-888.

[96] H. Rosemeyer, F. Seela, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1545.

[97] C. Knies, G. Bonaterra, K. Hammerbacher, A. Cordes, R. Kinscherf, H. Rosemeyer, *Chemistry Biodiv.* **2015**, *12*, 1902-1944.

[98] E. Malecki, V. Ottenhaus, E. Werz, C. Knies, M. Montilla-Martinez, *Chemistry Biodiv.* **2014**, *11*, 217-232.

[99] D. Adamiak, M. Noltemeyer, W. Saenger und F. Seela, *Z. Naturforsch. c33* **1978**, 169.

[100] N. Röwekamp-Krugley, Master-Thesis 2016, Universität Osnabrück.

[101] H. Rosemeyer, Dissertation 1980, Universität-GH Paderborn.

[102] W. Saenger, 'Principles of Nucleic Acid Structure', Springer-Verlag, 1984, 190-191.

[103] H. Schröder, E. Haslinger, *Magn. Res. Chem.* **1994**, *32*, 12.

[104] A. Farhat, E. Malecki, G. A. Bonaterra, D. Röthlein, M. Wolf, J. Schmitt, H. Rosmemeyer, R. Kinscherf, *Chemistry Biodiv.* **2014**, *11(3)*, 569.

[105] C. Knies, Masterthesis 2013, University of Osnabrück.

[106] G. Ohloff, J. Becker, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 705-708.

[107] G. Ohloff, 'Düfte – Signale der Gefühlswelt', Verlag Helvetica Chimica Acta Zürich, 2004.

[108] K. Köstler, E. Werz, E. Malecki, M. Montilla-Martinez, H. Rosemeyer, *Chem. Biodiv.* **2013**, *10(1)*, 39-61.

[109] E. Werz, S.Korneev, M. Montilla-Martinez, R. Wagner, R. Hemmler, C. Walter, J. Eisfeld, K. Gall, H. Rosmemeyer, *Chem. Biodiv.* **2012**, *9(2)*, 272-281.

[110] Dissertation E. Werz, 2015: https://repositorium.uni-osnabrueck.de/bitstream/urn:nbn:de:gbv:700-2016021714241/1/thesis_werz.pdf.

[111] E. Werz, Dissertation 2016, Universität Osnabrück.

[112] J. Graw (Hrsg.), B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, 'Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie', WILEY-VCH, 2012, 4. Aufl., 62ff.

[113] J. Graw (Hrsg.), B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, 'Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie', WILEY-VCH, 2012, 4. Aufl., 191 und 458.

[114] J. R. Faust, J. F. Dice, *Biol. Chem.* **1991**, *266*, 9961.

[115] P. M. Gresshoff, 'Plant Biotechnology and Development', CRC Press, 1992, 55.

[116] P. Langen, 'Antimetabolites of Nucleic Acid Metabolism', Gordon & Breach, New York 1975.

[117] G. B. Cheda, A. Mittelman, *Biochem. Pharmacol.* **1972**, *21*, 27.

[118] D. J. Paterson, W. A. Jefferies, J. R. Green, M. R. Brandon, P. Corthesy, M. Puklavec, A. F. Williams, *Mol. Immunol.* **1987**, *24*(*12*), 1281-1290.

[119] R. Ottria, S. Casati, E. Baldoli, J. A. Maier, P. Ciuffreda, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18(23)*, 8396-8402.

[120] A. McLennan, A. Bates, P. Turner, M. White, 'Molekularbiologie: für Biologen, Biochemiker, Pharmazeuten und Mediziner', WILEY-VCH, 2013, 161ff.

[121] A. Albert, E. P. Serjeant, *Biochem. J.* **1960**, *76*, 621.

[122] J. D. Engels, *Biochem. Biophys. Res.* **1975**, *64*(*2*), 581-586.

[123] H. G. Windmueller, N.-O. Kaplan, *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 2716.

[124] J. D. Engal, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, *64*, 581.

[125] G. Grenner, H.-L. Schmidt, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 373-375.

[126] A. Diestel, Masterthesis 2015, Universität Osnabrück.

[127] N. K. Kochetkov, V. N. Shibaev, A. A: Kost, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *22*, 1993.

[128] J. A. Secrist, J. R. Barrio, N. J. Leonard, G. Weber, *Biochemistry* **1972**, *11(19)*, 3499-3506.

[129] E. Sharon, S. A. Lévesue, M. N. Munkonda, J. Sévigny, D. Ecke, G. Reiser, B. Fischer, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1361-1374.

[130] F. Seela, E. Schweinberger, K. Xu, V. R. Sirivolu, H. Rosemeyer, E.-M. Becker, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3471-3482.

[131] W. Zhang, F. Johnson, A. P. Grollman, S. Shibutani, *Chem. Res. Toxicol.* **1995**, *8*, 148.

[132] O. D. Schräer, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10781.

[133] F. Seela, H. Rosemeyer, E. Schweinberger, 'Fluoreszierende Ethenonucleoside und Oligonucleotide mit hoher Stabilität', Bundesrepublik Deutschland – Deutsches Patent- und Markenamt, DE 10 2004 009 977 A1 2005.09.22, 2005.

[134] http://images.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwikipedia%2Fcommons%2Fthumb%2Fc%2Fc6%2FAdenosine_deaminase_1VFL.png%2F250px-Adenosine_deaminase_1VFL.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fde.wikipedia.org%2Fwiki%2FAdenosin-Desaminase&h=253&w=250&tbnid=LPS8l5C420LamM%3A&vet=1&docid=6Xr1zVYz5eeuYM&ei=L8BoWKLFCMr0wQLXhJCAAg&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=1081&page=0&start=0&ndsp=14&ved=0ahUKEwjimP3zxaDRAhVKelAKHVcCBCAQMwgcKAAwAA&bih=721&biw=879

[135] F. Seela, J. Ott, H. Rosemeyer, *Z. Naturforsch.* **1979**, *34c*, 350-358.

[136] M. Luo, V. Singh, E. A. Taylor, V. L. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(*25*), 8008-8017.

[137] B. Evans, R. Wolfenden, *J. Amer. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4751.

[138] D. K. Wilson, F. B. Rudolph, F. A. Quiocho, *Science* **1991**, *252*, 1278.

[139] J. Ott, '7-Desazapurin-di- und Polynucleotide sowie Dimere mit asymmetrischer Alkylidenbrücke oder chiralem isotopenmarkiertem Internucleotidphosphat', Dissertation 1983, Universität Paderborn, Seite 23 ff.

[140] P. Karlson, D. Doenecke, 'Karlsons Biochemie und Pathobiochemie', Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2005, 15. kompl. überarb. Aufl., 317.

[141] R. Hänsel, O. Sticher, 'Pharmakognosie – Phytopharmazie', Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 2010, 738-743.

[142] J. Hübner, 'Komplementäre Onkologie: supportive Maßnahmen und evidenzbasierte Empfehlungen, Schattauer Stuttgart-New York, 2008, 272.

[143] K. Lang, 'Biochemie und Ernährung', Darmstadt : Steinkopff, 1979, 4. neu unbearb. Auflage, 128.

[144] M. Andrzejewska, A. Dierzgowska-Szmidt, Z. Kazimierczuk, *Pharmazie* **2003**, *58*, 122-124.

[145] E. Sabini, S. Hazra, M. Konrad, A. Lavie, *J. Med. Chem.* **2009**, *51*(*14*), 4219-4225.

[146] A. Cohen, R. Hirschhorn, S. D. Horowitz, A. Rubinstein, S. H, Polmar, R. Hong, D. W. Martin Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **1978**, *75*(*1*), 472-476.

[147] E. R. Giblett, J. E. Anderson, F. Cohen, B. pollara, H. J. Meuwissen, *Lancet.* **1972**, *18*(*2*), 1067-1069.

[148] D. A: Carson, J. Kaye, J. E. Seegmiller, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **1977**, *74*(*12*), 5677-5681.

[149] L. F. Christensen, A. D. Broom, M. J. Robins, A. Bloch, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*(*7*), 735-739.

[150] D. A: Carson, D. B. Wasson, R. Taetle, A. Yu, *Blood.* **1983**, *62*(*4*), 737-743.

[151] http://www.amsel.de/multiple-sklerose-news/medizin/Nun-doch-Cladribin-gegen-Multiple-Sklerose_6524
(Stand 15.11.16)

[152] https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-therapien/multiple-sklerose-therapie-cladribin-tabletten-erneut-zur-zulassung-eingereicht/ (Stand: 15.11.16)

[153] K. M. King, C. E. Cass, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1994**, *35*, A3436.

[154] M. W. Ritzel, A. M. Ng, S. Y. Yao, K. Graham, S. K. Loewen, K. M. Smith, R. G. Ritzel, D. A. Mowles, P. Carpenter, X. Z. Chen, E. Karpinski, R. J. Hyde, S. A. Baldwin, C. E. Cass, J. D: Young, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 2914-2927.

[155] W. Plunkett, P. P. Sunders, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *49*, 239-268.

[156] L. Wang, A. Karlsson, E. S. Arner, S. Eriksson, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*(*30*), 22847-22852.

[157] D. S. Sigal, H. J. Miller, E. D. Schram, A. Saven, *Blood* **2010**, *116*, 2884-2896.

[158] http://res.cloudinary.com/dk-find-out/image/upload/q_80,h_800/A-SPL-C0226483-Dividing_lymphocytes_SEM_qrindb.jpg

[159] E. Beutler, *Lancet.* **1992**, *340*, 952-956.

[160] P. Hentosh, P. Grippo, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*(*5*), 955-961.

[161] P. Grieb, T. Kryczka, R. Wójtowicz, J. J. Kawiak, Z. Z. Kazimierczuk, *Acta Biochimica Polonica* **2002**, *49*(*1*), 129-137.

[162] S. G. Levy, D. B. Wasson, D. A. Carson, H. B. Cottam, *Synthesis* **1996**, *16*, 843-846.

[163] F. Seela, R. Mertens, Z. Kazimierczuk, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2298-2306.

[164] S. Satishkumar, P. K. Vuram, S. S. Relangi, V. Gurram, H. Zhou, R. J. Kreitman, M. M. Martínez Montemayor, L. Yang, M. Kaliyaperumal, S. Sharma, N. Pottabathini, M. K. Lakshman, *Molecules* **2015**, *20(10)*, 18437-18463.

[165] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/valproinsaeure_328

[166] G. Krämer, J. Walden, 'Valproinsäure – Pharmakologie, klinischer Einsatz, Nebenwirkungen und Therapierichtlinien', Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992, 2. Aufl., 194-195.

[167] J. Žemlička, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*(*20*), 5896-5903.

[168] R. J. Suhadolnik, 'Nucleoside Antibiotics', Wiley New York, 1970, 360.

[169] G. Koyama, H. Umezawa, *J. Antibiot., Ser. A* **1965**, *18*, 175.

[170] R. K. Robins, L. B. Townsend, F. Cassady, J. F. Gerster, A. F. Lewis, R. L. Miller, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 110.

[171] A. Matkowski, P. Kús, E. Góralska, D. Woźniak, *Mini. Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*(*3*), 439-455.

[172] I. Stoilova, S. Gargova, A. Stoyanova, *Herba Polonica* **2005**, *51*(*1/2*), 37-44.

[173] T. Miura, H. Ichiki, I. Hashimoto, N. Iwamoto, M. Kato, M. Kubo, E. Ishihara, Y. Komatsu, M. Okada, T. Ishida, K. Tanigawa, *Phytomedicine* **2001**, *8*(*2*), 85-87.

[174] L. M. Botana, 'Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection', CRC Press, 2008, 2. Auflage, 695f.

[175] H. Umezawa, T. Sawa, Y. Fukagawa, G. Koyama, M. Murase, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot., Ser. A* **1965**, *18*, 178-181.

[176] M. Hori, E. Ito, T. Takita, G. Koyma, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot., Ser. A* **1964**, *17*, 96-99.

[177] T. Takeuchi, J. Iwanaga, T. Aoyagi, M. Murase, T. Sawa, H. Umezawa, *J. Antibiot., Ser. A* **1967**, *20*, 297-298.

[178] J. F. Henderson, A. R. P. Paterson, I. C. Caldwell, M. Hori, *Cancer Res.* **1967**, *27*, 715-719.

[179] T. Sawa, Y. Fukagawa, I. Homma, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Journal of Antibiotics* **1967**, *20-A*, 227-231.

[180] I. C. Caldwell, J. F. Henderson, A. R. P. Paterson, *Canad. J. Biochem.* **1969**, *47*, 901-908.

[181] http://nocardia.nih.go.jp/F-3B_copyright_2.jpg

[182] D. C. Ward, E. Reich, *Biochemistry* **1968**, *61*, 1494-1501.

[183] M.-T. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 427.

[184] D. C. Ward, E. Reich, L. Stryer, *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 1228.

[185] A. F. Lewis, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1073.

[186] J. Giziewicz, E. de Clercq, M. Luczak, D. Shugar, *Biochem. Pharmacol.* **1975**, *24*, 1813-1817.

[187] M. J. Robins, S. R. Naik, A. S. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1891.

[188] G. W. Crabtree, R. P. Agarwal, R. E. Parks JR., *Biochem. Pharmacol.* **1978**, *28*, 1491-1500.

[189] R. A: Vere Hodge, H. J. Field, *Adv. Pharmacol.* **2013**, *67*, 1.

[190] C. N. Kotton, *Am. J. Transplant.* **2013**, *13*, 24.

[191] R. Sacco, *Hepat. Med.* **2012**, *4*, 39.

[192] P. A: Limbach, P. F. Crain, J. A. McCloskey, *Nucl. Acids Res.* **1994**, *22*(*12*), 2183-2196.

[193] T. Itaya, T. Kanai, T. Lida, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2002**, *50*(*4*), 530-533.

[194] S. Nakatsuka, T. Ohgi, T. Goto, *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*(*29*), 2579-2582.

[195] T. Itaya, M. Shimomichi, M. Ozasa, *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*(*33*), 4129-4132.

[196] O. Doluca, J. M. Withers, V. V. Filichev, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3044.

[197] D. Musumeci, C. Irace, R. Santamaria, D. Milano, P. Tecilla, D. Montesarchio, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1149-1156.

[198] J. T. Davis, G. P. Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 296.

[199] T. M. Bryan, P. Baumann, *Mol. Biotechnol.* **2011**, *49*, 198.

[200] M. Gellert, M. N. Lipsett, D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **1962**, *48*, 2013-2018.

[201] J. T. Davis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 684-716.

[202] T. J. Pinnavaia, C. L. Marshall, C. M. Mettler, C. L. Fisk, H. T. Miles, E. D. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100(11)*, 3625-3627.

[203] E. Henderson, C. C. Hardin, S. K. Walk, I. Tinoco Jr., E. H. Blackburn, *Cell.* **1987**, *51(6)*, 899-908.

[204] W. I. Sundquist, A. Klug, *Nature* **1989**, *342*, 825-829.

[205] A. I. Murchie, D. M. Lilley, *Nucleic Acids Res.* **1992**, *20*, 49-53.

[206] T. Simonsson, P. Pecinka, M. Kubista, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 49-53.

[207] C. M. Incles, C. M. Schultes, H. Kempski, H. Koehler, L. R. Kelland, S. Neidle, *Molecular Cancer Therapeutics* **2004**, *3*, 1201-1206.

[208] G. Gottarelli, S. Masiero, G. P. Spada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2555-2557.

[209] A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, F. Ugozzoli, F. Arnaud, S. Fanni, M.-J. Schwing, R. J. M. Egberink, F. de Jong, D. N. Reinhoundt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117(10)*, 2767-2777.

[210] A. Arnaud-Neu, Z. Asfari, B. Souley, J. Vicesns, *New J. Chem.* **1996**, *20*, 453-463.

[211] R. F. Foelix, 'Biologie der Spinne', Georg Thieme Verlag, 1992, 2. überarb, Aufl., 44.

[212] A. Paululat, G. Purschke, 'Wörterbuch der Zoologie', Spektrum akademischer Verlag, 8. Aufl., 2011, 209.

[213] G. S. Oxford, *Proc. 17th Europ. Colloq. Arachnology* (Hrsg.: P. A. Seldon) **1998**, 121-131.

[214] G. Gottarelli, S. Masiero, E. Mezzina, S. Pieraccini, J. P. Rabe, P. Samorí, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(*17*), 3242-3248.

[215] J. T. Davis, G. P. Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *36*, 296-313.

[216] J. L. Sessler, M. Sathiosatham, K. Doerr, V. Lynch, K. A. Abboud, *Angew. Chem.* **2000**, *112(7)*, 1356-1359.

[217] E. Malecki, A. Farhat, G. A. Bonaterra, D. Röthlein, M. Wolf, J. Schmitt, R. Kinscherf, H. Rosemeyer, *Chem. Biodiv.* **2013**, *10*, 2235-2246.

[218] E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 155-169.

[219] R. H. Shoemaker, *Nature Reviews Cancer* **2006**, *6*, 818-823.

[220] http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html

[221] G. E. Moore, R. E. Gerner, H. A. Franklin, *J.A.M.A.* **1967**, *199*, 519-524.

[222] Promega, CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay. 08/2011; pp 1-15.

[223] O. Shimomura, T. Goto, F. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74(7)*, 2799-2802.

[224] J. Weber: Identification of novel marine fungi-derived anti-cancer agents in selected NCI cancer cell lines. University of Applied Science, Bremen, 2012.

[225] http://clsgmbh.de/artikeldet.php?proid=768&sid=2551bf63mbvqi82dru267h03k4

[226] K. Görtemaker, Bachelorthesis 2016, Universität Osnabrück.

[227] http://www.leibniz-gemeinschaft.de/institute-museen/einrichtungen/dsmz/

[228] M. R. van der Harst, S. Bull, C. M. Laffont, W. R. Klein, *Vet. Res. Commun.* **2005**, *29(3)*, 247.

[229] S. Al-Nasiry, N. Geusens, M. Hanssens, C. Luyten, R. Pijnenborg, *Hum. Reprod.* **2007**, *22(5)*, 1304-1309.

[230] T. Abakumov, Masterthesis 2016, Universität Osnabrück.

[231] W. Saenger, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 680-690.

[232] J. Graw (Hrsg.), B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, 'Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie', WILEY-VCH, 2012, 4. Aufl., 81.

[233] R. J. Suhadolnik, 'Nucleoside Antibiotics', WILEY-VCH, 1970, v.

[234] H. Rosemeyer, F. Seela, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1997**, 2341-2345.

[235] E. L. Eliel: Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, Seiten: 177-182, 289-290.

[236] C. Mathé, C. Périgaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1489-1505.

[237] H. Kaufmann, 'Grundlagen der organischen Chemie', Springer Basel AG, 1988, 8. Aufl., 72-75.

[238] C. Simons, 'Nucleosides Mimetics – Their Chemistry and Biological Properties', Advanced Chemistry Texts, 2000, 7.

[239] http://nar.oxfordjournals.org/content/31/12/2975/F5.expansion

[240] G. A. Jeffrey, W. Saenger, 'Hydrogen Bonding in Biological Structures', Springer-Verlag, 1994, 2. Aufl., 400.

[241] W. Saenger, 'Principles of Nucleic Acid Structure', Springer-Verlag, 1984, 55-79.

[242] C. Altona, M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212.

[243] J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer und R. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2483.

[244] J. Šponer, F. Lankaš, 'Computational studies of RNA and DNA', Springer, 2006, 4.

[245] G. M. Blackburn, M. J. Gait, 'Nucleic Acids in Chemistry and Biology', RSC Publishing, 2007, 19-23.

[246] L. H. Koole, H. M. Buck, H. Bazin, J. Chattopadhyaya, *Acta. Chem. Scand.* **1989**, *43*, 665-669.

[247] A. E. V. Haschemeyer, A. Rich, *J. Mol. Biol.* **1967**, *27*, 369.

[248] A. M. Kapuler, C. Monny, A. M. Michelson, *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *217*, 18.

[249] A. M. Kapuler, S. Spiegelman, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1970**, *66*, 539.

[250] W. Saenger, 'Principles of Nucleic Acid Structure', Springer-Verlag, 1984, 14-24.

[251] E. Westhof, O. Röder, I. Croneiss, H.-D. Lüdemann, *Z. Naturforsch., Teil C* **1975**, *30*, 131.

[252] C. Thibaudeau, P. Acharya, J. Chattopadhyaya, 'Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Nucleotides and their Structural Implication', Uppsala University Press, 2005, 2. Edition, 1-167.

[253] F. E. Hruske, A. A. Smith, J. G. Dalton, *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4334.

[254] C.H. Schwalbe, W. Saenger, *J. Mol. Biol.* **1973**, *75*, 129.

[255] P. Prusiner, T. Brennan, M. Sundaralingam, *Biochemistry* **1973**, *12*(*6*), 1196-1201.

[256] S. Neidle, 'Principles of Nucleic Acid Structure', Elsevir-Academic Press, Amsterdam, New York, 2008, 33.

[257] F. Seela, H. Rosemeyer, *Z. Naturforsch.* **1978**, *33c*, 56-60.

[258] H. Rosemeyer, F. Seela, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*(*12*), 1545-1547.

[259] E. Malecki, R. Viere, H. Rosemeyer, *Chem. Biodiv.* **2013**, *10*(*10*), 1828-1841.

[260] H. Rosemeyer, F. Seela, *Carbohydr. Res.* **1978**, *62*(*1*), 155-163.

[261] K. Köstler, H. Rosemeyer, *Molecules* **2009**, *14*, 4326-4336.