

**ZESZYTY
NAUKOWE
POLITECHNIKI
ŚLĄSKIEJ**

P. 3345/98

Krzysztof WALCZAK

**NUKLEOZYDY I ICH REGIOIZOMERY
MODYFIKACJE MONOSACHARYDÓW I HETEROZASAD**

CHEMIA

z. 138

**GLIWICE
1998**

POLITECHNIKA ŚLĄSKA
ZESZYTY NAUKOWE
Nr 1403



P.3345/98

Krzysztof WALCZAK

**NUKLEOZYDY I ICH REGIOIZOMERY
MODYFIKACJE MONOSACHARYDÓW
I HETEROZASAD**

OPINIODAWCY

Prof. dr hab. inż. Andrzej Maślankiewicz

Prof. dr hab. inż. Wiesław Szeja

KOLEGIUM REDAKCYJNE

| | | |
|--------------------|---|------------------------------------|
| REDAKTOR NACZELNY | – | Prof. dr hab. Zygmunt Kleszczewski |
| REDAKTOR DZIAŁU | – | Dr hab. Jerzy Ciba |
| | | Profesor Politechniki Śląskiej |
| SEKRETARZ REDAKCJI | – | Mgr Elżbieta Leško |

REDAKCJA

Mgr Roma Łoś

REDAKCJA TECHNICZNA

Alicja Nowacka

Wydano za zgodą
Rektora Politechniki Śląskiej

PL ISSN 0372-9494

Wydawnictwo Politechniki Śląskiej
ul. Akademicka 5, 44-100 Gliwice

Nakł. 110 + 83 Ark. wyd. 10 Ark. druk. 9 Papier offset. kl. III 70 x 100, 80 g
Oddano do druku 08.12.1998 r. Podpis. do druku 08.12.1998 r. Druk ukończ. w grudniu 1998 r.

Fotokopie, druk i oprawę wykonał „ROLEK”, Gliwice, ul. Kazimierza Wielkiego 4

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń..... | 7 |
| 1. WPROWADZENIE | 9 |
| 2. CHEMICZNE METODY SYNTEZY NUKLEOZYDÓW | 15 |
| 2.1 Metody <i>N</i> -glikozylacji azotowych związków heterocyklicznych | 15 |
| 2.1.1. <i>N</i> -Glikozylacja z zastosowaniem soli metali | 17 |
| 2.1.2. <i>N</i> -Glikozylacja metodą stapiania | 21 |
| 2.1.3. <i>N</i> -Glikozylacja z zastosowaniem sililowanych pochodnych azotowych związków heterocyklicznych | 22 |
| 2.1.4. <i>N</i> -Glikozylacja z zastosowaniem nienasyconych monosacharydów | 26 |
| 2.1.5. <i>N</i> -Glikozylacja poprzez 1,2-anhydromonosacharydy | 28 |
| 2.2. Synteza nukleozydów z glikozyloamin | 28 |
| 2.2.1. Synteza nukleozydów 4-nitroimidazolowych z glikozyloamin i 1,4-dinitroimidazoli [VI, XIII, XIV] | 31 |
| 3. MODYFIKACJE SKŁADNIKÓW DO SYNTEZY NUKLEOZYDÓW | 38 |
| 3.1. Wybrane modyfikacje składnika sacharydowego | 39 |
| 3.1.1. Modyfikacje z wykorzystaniem grupy 3-hydroksylowej [II, III] | 40 |
| 3.1.2. Modyfikacje z wykorzystaniem enali, pochodnych monosacharydów | 43 |
| 3.1.2.1. Addycja związków Grignarda do (4 <i>S</i>) (<i>E</i>)-4,5-di- <i>O</i> -acetylo-2-pentenu. Synteza 3-modyfikowanych metylo 2,3-didezoksy- <i>O</i> -glikozydów [I] | 44 |
| 3.1.2.2. Addycja azoli do enali, synteza izonukleozydów azolowych [IV, V, X] | 46 |
| 3.1.2.3. Addycja do α , β -nienasyconych laktonów | 50 |
| 3.1.3. Modyfikacje z wykorzystaniem 2-amino-2-dezoksysacharydów [VII, XIV] | 51 |
| 3.1.4. Modyfikacje składnika sacharydowego w pozycji terminalnej. Synteza nukleozydów odwróconych | 52 |
| 3.1.4.1. Synteza odwróconych nukleozydów azolowych poprzez podstawienie terminalnej grupy tosylanowej [VIII, XII] | 52 |
| 3.1.4.2. Synteza odwróconych nukleozydów azolowych w warunkach reakcji Mitsunobu [IX, XII] | 55 |
| 3.1.4.3. Synteza odwróconych nukleozydów nitroimidazolowych w reakcji <i>ANRORC</i> [XII] | 58 |

P.48/99

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.2. | Modyfikacje składnika heterocyklicznego [XI]..... | 59 |
| 4. | SYNTEZA MODYFIKOWANYCH NUKLEOZYDÓW PIRYMIDYNOWYCH METODĄ SILILOWĄ..... | 61 |
| 4.1. | Synteza modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych [I-V, X, XI]..... | 61 |
| 4.2. | Badania strukturalne 3'-modyfikowanych nukleozydów 2',3'-didezoksypirymidynowych [V]..... | 65 |
| 5. | WYBRANE MODYFIKACJE NUKLEOZYDÓW..... | 73 |
| 5.1. | Modyfikacje we fragmencie sacharydowym..... | 73 |
| 5.1.1. | Przemiany grupy 3'-hydroksylowej nukleozydów 2'-dezoksypirymidynowych..... | 73 |
| 5.1.2. | Przemiany grupy 3'-azydowej i 3'-aminowej nukleozydów 2',3'-didezoksypirymidynowych..... | 75 |
| 5.2. | Modyfikacje we fragmencie heterocyklicznym..... | 77 |
| 5.2.1. | Modyfikacje pierścienia heterocyklicznego w nukleozydch imidazolowych..... | 78 |
| 5.2.1.1. | Synteza nukleozydów purynowych z nukleozydów 5-amino-4-karbamoiloimidazolowych..... | 78 |
| 5.2.1.2. | Synteza nukleozydów purynowych z nukleozydów 5-amino-4-cyanoimidazolowych..... | 81 |
| 5.2.1.3. | Synteza pochodnych 3-deazaguanozyny z nukleozydów 5-cyjanometylo-4-karbamoiloimidazolowych..... | 81 |
| 5.2.1.4. | Synteza nukleozydów innych skondensowanych układów heterocyklicznych z nukleozydów imidazolowych..... | 82 |
| 5.2.2. | Modyfikacje nukleozydów 2'-dezoksypirymidynowych..... | 82 |
| 5.2.2.1. | Synteza 5-halogenowych pochodnych 2'-dezoksyurydyny..... | 82 |
| 5.2.2.2. | Synteza 5-heteroarolo-2'-dezoksyurydyn..... | 83 |
| 6. | METODY SYNTEZY NUKLEOZYDÓW ACYKLICZNYCH..... | 85 |
| 6.1. | Alkilowanie nukleozasad..... | 86 |
| 6.2. | Addycja nukleozasad do wiązań wielokrotnych pochodnych alkenów i alkinów..... | 87 |
| 6.3. | Acykliczne nukleozydy azolowe [XIV]..... | 88 |
| 6.4. | Sekonukleozydy [IX, XIV]..... | 90 |
| 6.5. | N-Alkoksylowe nukleozydy acykliczne..... | 93 |
| 7. | PODSUMOWANIE..... | 96 |
| 8. | CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA..... | 104 |
| | LITERATURA..... | 121 |
| | STRESZCZENIA..... | 132 |

CONTENTS

| | |
|--|----|
| <i>List of Abbreviations</i> | 7 |
| 1. INTRODUCTION..... | 9 |
| 2. CHEMICAL METHODS OF NUCLEOSIDES SYNTHESIS..... | 15 |
| 2.1. Methods of <i>N</i> -glycosylation of heterocyclic nitrogen compounds..... | 15 |
| 2.1.1. <i>N</i> -Glycosylation using metal salts..... | 17 |
| 2.1.2. <i>N</i> -Glycosylation by fusion method..... | 21 |
| 2.1.3. <i>N</i> -Glycosylation using silyl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds..... | 22 |
| 2.1.4. <i>N</i> -Glycosylation using unsaturated monosaccharides..... | 26 |
| 2.1.5. <i>N</i> -Glycosylation <i>via</i> 1,2-anhydromonosaccharides..... | 28 |
| 2.2. Synthesis of nucleosides from glycosylamines..... | 28 |
| 2.2.1. Synthesis of 4-nitroimidazole nucleosides from glycosylamines and 1,4-dinitroimidazoles [VI, XIII, XIV]..... | 31 |
| 3. MODIFICATIONS OF COMPONENTS FOR NUCLEOSIDES SYNTHESIS..... | 38 |
| 3.1. Selected modifications of saccharic component..... | 39 |
| 3.1.1. Modifications using 3-hydroxy group [II, III]..... | 40 |
| 3.1.2. Modifications using enals, derivatives of monosaccharides..... | 43 |
| 3.1.2.1. Addition of Grignard reagents to (4 <i>S</i>) (<i>E</i>)-4,5-di- <i>O</i> -acetyl-2-pentalal. Synthesis of 3-modified methyl 2,3-dideoxy- <i>O</i> -glycosides [I]..... | 44 |
| 3.1.2.2. Addition of azoles to enals, synthesis of azole isonucleosides [IV, V, X]..... | 46 |
| 3.1.2.3. Addition to α,β -unsaturated lactons..... | 50 |
| 3.1.3. Modifications using 2-amino-2-deoxysaccharides [VII, XIV]..... | 51 |
| 3.1.4. Modifications of saccharic component in terminal position. Synthesis of reversed nucleosides..... | 52 |
| 3.1.4.1. Synthesis of reversed azole nucleosides by substitution of terminal tosylate group [VIII, XII]..... | 52 |
| 3.1.4.2. Synthesis of reversed azole nucleosides under the Mitsunobu reaction conditions [IX, XII]..... | 55 |
| 3.1.4.3. Synthesis of reversed nitroimidazole nucleosides in <i>ANRORC</i> reaction [XII]..... | 58 |
| 3.2. Modifications of heterocyclic component [XI]..... | 59 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 4. | SYNTHESIS OF MODIFIED PYRIMIDINE NUCLEOSIDES BY THE SILYL METHOD | 61 |
| 4.1. | Synthesis of modified pyrimidine nucleosides [I-V, X, XI] | 61 |
| 4.2. | Structural investigations of 3'-modified 2',3'-dideoxypyrimidine nucleosides [V] | 65 |
| 5. | SELECTED MODIFICATIONS OF NUCLEOSIDES | 73 |
| 5.1. | Modifications in saccharic fragment | 73 |
| 5.1.1. | Conversion of 3'-hydroxy group in 2'-deoxypyrimidine nucleosides | 73 |
| 5.1.2. | Conversion of 3'-azido and 3'-amino group in 2',3'-dideoxypyrimidine nucleosides | 75 |
| 5.2. | Modifications in heterocyclic fragment | 77 |
| 5.2.1. | Modifications of heterocyclic ring in imidazole nucleosides | 78 |
| 5.2.1.1. | Synthesis of purine nucleosides from 5-amino-4-carbamylimidazole nucleosides | 78 |
| 5.2.1.2. | Synthesis of purine nucleosides from 5-amino-4-cyanoimidazole nucleosides | 81 |
| 5.2.1.3. | Synthesis of 3-deazaguanosine derivatives from 5-cyanomethyl-4-carbamylimidazole nucleosides | 81 |
| 5.2.1.4. | Synthesis of nucleosides of other condensed heterocyclic systems from imidazole nucleosides | 82 |
| 5.2.2. | Modifications of 2'-deoxypyrimidine nucleosides | 82 |
| 5.2.2.1. | Synthesis of 5-halo-2'-deoxyuridine derivatives | 82 |
| 5.2.2.2. | Synthesis of 5-heteroaroyl-2'-deoxyuridines | 83 |
| 6. | METHODS OF ACYCLIC NUCLEOSIDES SYNTHESIS | 85 |
| 6.1. | Alkylation of nucleobases | 86 |
| 6.2. | Addition of nucleobases to multiple bonds of alkene and alkyne derivatives | 87 |
| 6.3. | Acyclic azole nucleosides [XIV] | 88 |
| 6.4. | Azole seconucleosides [IX, XIV] | 90 |
| 6.5. | <i>N</i> -Alkoxy acyclic nucleosides | 93 |
| 7. | CONCLUSIONS | 96 |
| 8. | EXPERIMENTAL PART | 104 |
| | REFERENCES | 121 |
| | SUMMARY | 132 |

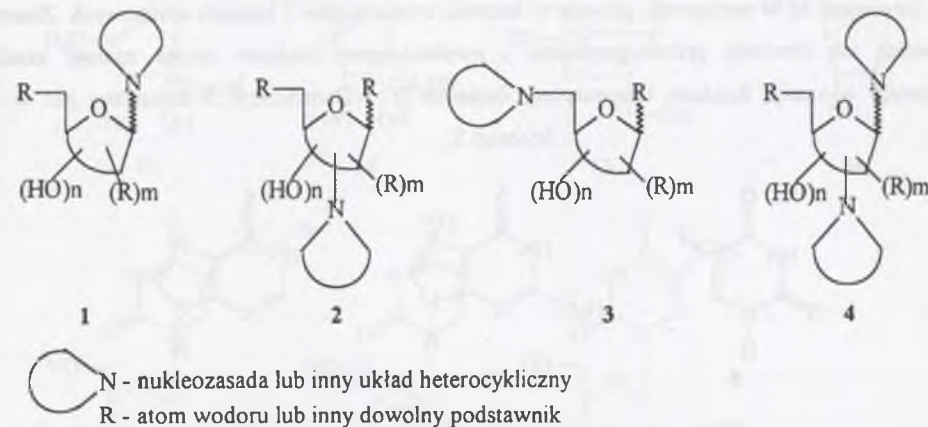
Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

| | |
|---------|--|
| AI | - 5-aminoimidazol |
| AICA | - 5-amino-4-karbamoiloimidazol |
| Ac | - acetyl |
| Ar | - aryl |
| AIBN | - azabis-izobutyronitryl |
| BSA | - bistrimetylosiloacetamid |
| Bn | - benzyl |
| Bz | - benzoil |
| DAST | - dietyloaminotrifuorek siarki |
| DBU | - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen |
| DCC | - dicykloheksylokarbodiimid |
| DEAD | - azadikarboksylan dietylowy |
| HMPA | - heksametylofosforotriamid |
| NBS | - <i>N</i> -bromoimid kwasu bursztynowego |
| NCS | - <i>N</i> -chloroimid kwasu bursztynowego |
| Ph | - fenyl |
| Th | - 1- tyminyl |
| TBTH | - wodorek tri- <i>n</i> -butylocyny |
| TBDMS | - <i>tert</i> -butylodimetylosilil |
| TBDPS | - <i>tert</i> -butylodifenylosilil |
| THF | - tetrahydrofuran |
| TMS | - tetrametylosilan |
| TMSCl | - chlorek trimetylosililu |
| TMSOTf | - trifluorometanosulfonian trimetylosililu |
| I - XIV | - numery odnoszące się do prac własnych autora |

1. WPROWADZENIE

Połączenia azotowych związków heterocyklicznych z sacharydami stanowią bardzo liczną i zróżnicowaną pod względem budowy grupę związków (schemat 1). Przyjmując jako kryterium klasyfikacji pozycję atomu węgla w pierścieniu sacharydowym, poprzez który połączony jest on z układem heterocyklicznym, związki te można podzielić na kilka' podgrup. Najbardziej rozpowszechnione w przyrodzie są nukleozydy **1** [1,2]. W nukleozydach układ heterocykliczny połączony jest z pierścieniem sacharydowym wiązaniem pomiędzy węglem anomerycznym i atomem azotu pierścienia heterocyklicznego. Izonukleozydy **2** stanowią słabo dotychczas zbadaną grupę związków, w których pierścień heteroaromatyczny połączony jest z resztą cukrową wiązaniem C - N w pozycji innej niż anomeryczna [3]. Izonukleozydy, w których układ heteroaromatyczny połączony jest z pierwszorzędowym (terminalnym) atomem węgla aldozy, stanowiącej fragment cukrowy, wyodrębniono jako tzw. nukleozydy odwrócone **3** [4]. Znane są również pochodne nukleozydów naturalnych zawierające dodatkowy układ heteroaromatyczny w pierścieniu sacharydowym **4** [5].

Schemat 1.



Osobną grupę stanowią tzw. C-nukleozydy, często nazywane pseudonukleozydami, związki, w których zasada heterocykliczna połączona jest z węglem anomerycznym poprzez atom węgla. Te pochodne nie będą rozpatrywane w prezentowanym opracowaniu.

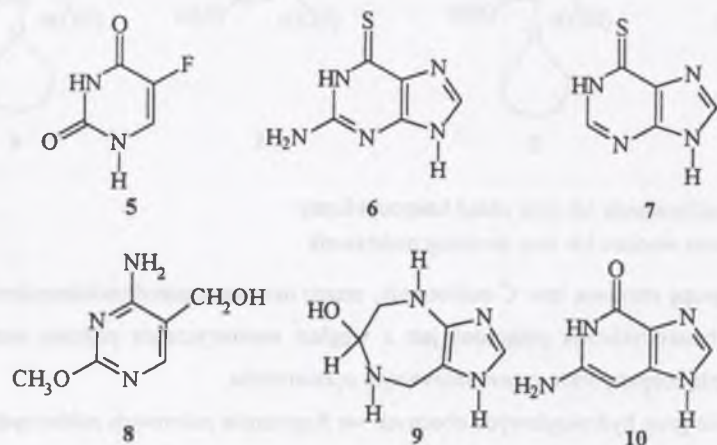
Zastąpienie grup hydroksylowych obecnych we fragmencie cukrowym nukleozydu np. atomem halogenu lub wodoru prowadzi do rodziny dezoksynukleozydów. W zależności od typu związku

heteroaromatycznego można z kolei wyróżnić sacharydowe pochodne puryn, pirymidyn, imidazoli, pirazoli i innych układów heteroaromatycznych.

Najintensywniej badaną grupę stanowią nukleozydy 1 i ich analogi ze względu na ich znaczenie biologiczne [1, 2]. Wielu przedstawicieli tej grupy to związki o dobrze rozpoznanym i udokumentowanym działaniu antywirusowym i antynowotworowym.

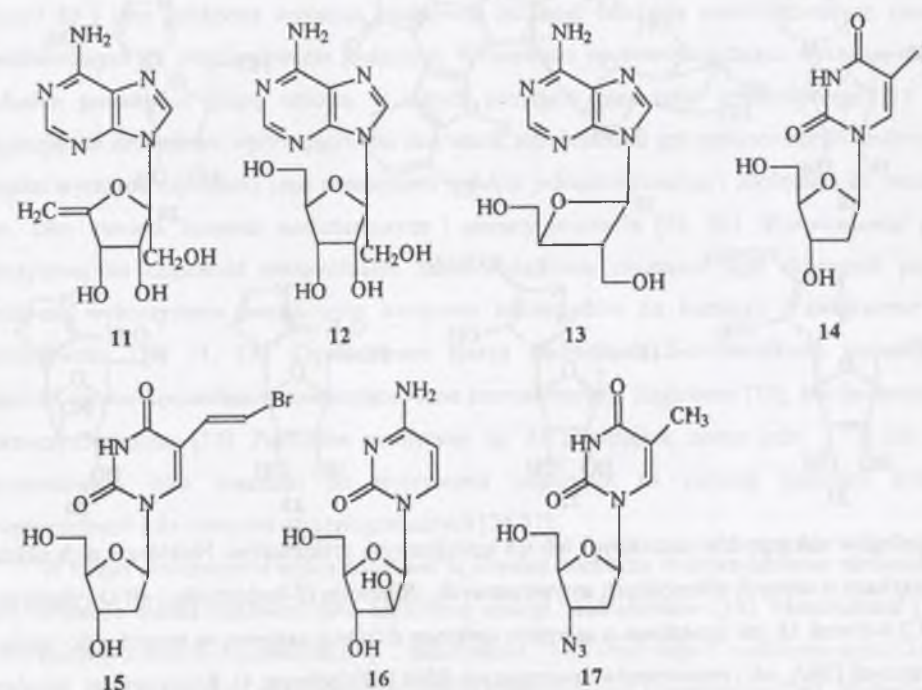
Systematyczne badania nad chemiczną syntezą nukleozydów zostały zapoczątkowane przez Michelsona i Todda. W swoich podstawowych pracach określili oni miejsce przyłączenia zasady heterocyklicznej do pierścienia sacharydowego oraz konfigurację wiązania glikozydowego [6-9]. Oprócz funkcji strukturalnej w kwasach nukleinowych nukleozydy spełniają w organizmach liczne funkcje. Adenozyna w postaci trifosforanu (ATP) jest głównym wewnątrzkomórkowym przenośnikiem energii. S-Adenozylometionina służy jako donator grup metylowych w reakcjach metylacji [2]. Wiele koenzymów i związków pokrewnych jest pochodnymi 5'-monofosforanu adenozyny (AMP) [2]. Trifosforan cytydyny (CTP) jest inhibitorem, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, karbamoiltransferazy asparaginianowej, katalizującej drugi etap w biosyntezie pirymidyn [2]. Fundamentalna rola nukleozydów w życiu komórki spowodowała powstanie koncepcji wykorzystania ich analogów, zdolnych wbudować się w swoiste składniki komórek i wirusów chorobotwórczych, a przez to zaburzyć ich prawidłowy rozwój i wywołać działanie terapeutyczne. Zsyntezowano szereg związków, pochodnych zasad nukleinowych, nukleozydów i nukleotydów naturalnych oraz ich metabolitów, które obecnie stosowane są w medycynie, głównie w leczeniu nowotworów i zakażeń wirusowych. Znane jest również ich działanie przeciwwgrzybiczne i antibakteryjne. Niektóre proste analogi zasad nukleinowych wykazują działanie terapeutyczne (schemat 2). 5-Fluorouracyl 5 stosowany jest w

Schemat 2.



chemioterapii nowotworów piersi, przewodu pokarmowego i innych guzów twardych [10]. 6-Tioguanina 6 i 6-merkaptopuryna 7 są pomocne w leczeniu niektórych typów białaczek [10]. Bacimetrin 8 inhibituje fosforylację 4-amino-5-hydroksymetylo-2-metylopirymidyny podczas syntezy tiaminy [11]. Azepinomycyna 9 hamuje deaminazę guaniny [11]. 3-Deazaguanina 10 wykazuje aktywność antywirusową w odniesieniu do wirusów grypy szczepów A, B i C [12]. Analogi adenozyny, ze zmodyfikowanym pierścieniem cukrowym, angustmycyna A 11 i psikofuranina (angustmycyna C) 12 są inhibitorami aminazy monofosforanu ksantozyny [11] (schemat 3). Oksytanocyna 13 wykazuje silne właściwości inhibitoryczne w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i aktywność antywirusową przeciwko wirusowi opryszczki (HSV) oraz HIV [11]. 5-Fluoro-2'-dezoksyurydyna 14 jest pierwszym klinicznie efektywnym analogiem nukleozydów stosowanym przy zakażeniach wirusem opryszczki (HSV) i wirusowym zapaleniu rogówki. (E)-5-(2-Bromo i 2-jodowinylo)-2'-dezoksyurydyna 15 są, wyróżniającymi się dużą selektywnością, inhibitorami wirusa opryszczki (HSV-1), ospy wietrznej i półpaśca (VZV) [10]. 1-(β-D-Arabinofuranozyl)cytozyna 16 stosowana jest w leczeniu niektórych

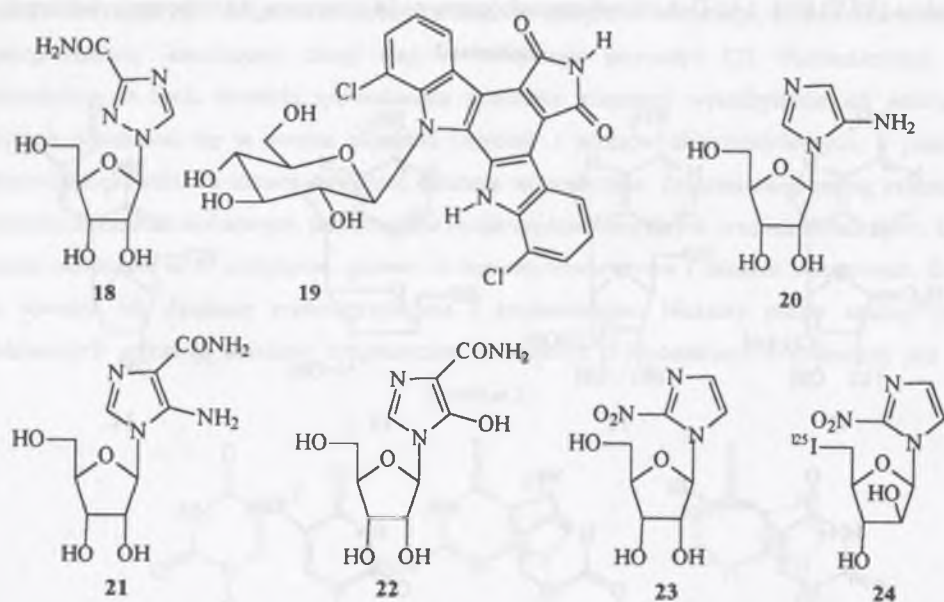
Schemat 3.



typów białaczki [10]. 3'-Azydo-2',3'-didezoksy-β-tymidyna (AZT) 17, zsyntezowana po raz pierwszy przez Horwitza [13], opóźnia rozwój wirusa HIV [14]. AZT jest obecnie szeroko stosowanym środkiem w walce z infekcją HIV, wykazuje jednak szereg skutków ubocznych, a zwłaszcza znaczne uszkodzenie komórek szpiku kostnego [12]. Terapeutyczne zastosowanie AZT spowodowało

gwałtowny wzrost liczby syntezowanych jego analogów wykazujących podobny efekt lub nawet znacznie go przewyższających pod względem własności inhibicyjnych. Do grupy wyróżniających się aktywnością preparatów należą 2',3'-didezoksy- i 2',3'-didehydro-2',3'-didezoksynukleozydy [15, 16]. Opisano również własności inhibujące rozwój wirusa HIV *in vitro* dimerów nukleotydów [17]. Acykliczne pochodne zasad nukleinowych wykazują również własności antywirusowe. 9-(2-Hydroksy-etoksymetylo)guanina (acyklowir), 9-(1,3-dihydroksy-2-propoksymetylo)guanina (gancyklowir), 1-[(2-hydroksy-etoksy)metylo]-6-(fenyltio)tymina (HEPT) i wiele innych acyklicznych pochodnych nukleotydów stanowi dzisiaj alternatywne preparaty antywirusowe [18]. Zainteresowanie poszukiwaniami aktywnych biologicznie związków stopniowo uległo rozszerzeniu na inne analogi nukleotydów, w których zamiast nukleozasad znajdują się inne układy heteroaromatyczne. Zsyntezowano szereg nukleotydów i nukleotydów pirolu, pirazolu, triazolu i ich benzopochodnych

Schemat 4.



jako analogów nukleotydów naturalnych lub ich biologicznych prekursorów. Niektóre z nich okazały się związkami o cennych własnościach antywirusowych. Ribawirin (3-karbamoilo-1-(β-D-rybofuranozyl)-1,2,4-triazol 18 jest związkiem o szerokim spektrum działania zarówno w stosunku do wirusów zawierających DNA, jak i retrovirusów zawierających RNA [19] (schemat 4). Ribawirin jest przydatny w leczeniu wirusów grypy A i B, i innych wirusów wywołujących gorączkę [12]. Pierścień indolowy występuje w bardzo aktywnym antybiotyku rebeccamycynie 19 [19].

Wśród analogów nukleotydów naturalnych szczególne zainteresowanie wzbudzają nukleozydy imidazolowe. Są one bardzo blisko spokrewnione z nukleozydami naturalnymi, zwłaszcza purynowymi,

w których występuje pierścień imidazolowy. Nukleozydy imidazolowe w postaci 5'-fosforanów 5-amino-1-(β-D-rybofuranozyl)imidazolu (AI rybozydu) 20 i 5-amino-4-karbamoilo-1-(β-D-rybofuranozyl)imidazolu (AICA rybozydu) 21 są ważnymi produktami pośrednimi w syntezie *de novo* nukleotydów purynowych [20]. Powstają także w czasie biosyntezy histydyny i są związane z metabolizmem histaminy [20]. 5-Amino-1-(β-D-rybofuranozyl)imidazol wyizolowano z mutanta *E.coli* i szczepów drożdży. AICA rybozyd 21 produkuje się na skalę przemysłową w procesie fermentacji glukozy w obecności mutantów *B. megaterium* [20]. AICA rybozyd i jego pochodne wykazuje znaczną aktywność antywirusową (wirus opryszczki i para grypy) i opóźniająca wzrost komórek białaczki [21-23]. Bredinina 22 pierwotnie wyizolowana z hodowli pleśni *Eupenicillium brefeldianum* oraz jej pochodne posiadają własności antybiotyczne i immunosupresyjne [24, 25]. Zainteresowanie pochodnymi imidazolu jako związkami o potencjalnej aktywności biologicznej nie jest ograniczone jedynie do pochodnych nukleotydów imidazolowych. Wydzielenie z ekstraktu *Streptomyces* 6670 2-nitroimidazolu (azomycyny) i stwierdzenie jego własności antybiotycznych zapoczątkowało intensywne badania nad nitropochodnymi imidazolu [26-27]. 2-Nitroimidazol, jego rybozyd 23 i inne pochodne wykazują selektywną zdolność uczulania niedotlenowanych komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące. Właściwości promieniouczulające wykazują również pochodne posiadające grupę nitrową w innych pozycjach pierścienia imidazolowego [28, 29]. Dominującym czynnikiem wpływającym na aktywność nitroimidazoli jest powinowactwo elektronowe związku wyrażane najczęściej jego potencjałem redukcji jednoelektronowej i zdolnością do penetracji guza, który zawiera komórki niedotlenowane i obszary obumarłe [29, 30]. Wprowadzenie grupy glikozylowej do cząsteczki nitroimidazolu może dodatkowo zwiększać jego aktywność poprzez możliwość wykorzystania mechanizmu transportu nukleotydów do komórek i zwiększenie jego hydrofilowości [29, 31, 32]. Zsyntezowano szereg pochodnych 2-nitroimidazolu posiadających własności promieniouczulające, zawierające różne monosacharydy: tioglukozę [33], arabinofuranozę i 2-dezoksy-D-glukozę [32]. Pochodne azomycyny np. 24 zawierające izotop jodu [¹²⁵I] lub [¹³¹I] zaproponowano jako znaczniki do wykrywania odpornych na radiację populacji komórek nowotworowych i do oznaczeń scyntylograficznych [34-37].

W terapii nowotworów wykorzystywane są również pochodne hydroksyalkilowe nitroimidazoli, które formalnie można traktować jako acykliczne analogi nukleotydów [38]. Metronidazol [1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazol] i misonidazol [1-(2'-hydroksy-3'-metoksypropylo)-2-nitroimidazol] były pierwszymi preparatami stosowanymi w radioterapii nowotworów [26]. Wykazują one również znaczną aktywność antyżręskawką, antibakteryjną i antypasożytniczą [39, 40]. Pochodne imidazolu mogą być również stosowane jako inhibitory enzymów: transglutaminaz i karboksylaz [41-44].

Oprócz omówionej powyżej aktywności biologicznej nukleozydy imidazolowe stanowią atrakcyjny przedmiot badań ze względu na możliwość ich wykorzystania w syntezie puryn, ich analogów i innych pokrewnych układów heterocyklicznych, których często nie można otrzymać przy użyciu standardowych metod syntezy organicznej. Z nukleozydów i ich regioizomerów można w prosty sposób otrzymać układy acykliczne zawierające chiralne atomy węgla o ściśle określonej konfiguracji.

Wielorakie zastosowanie nukleozydów naturalnych i imidazolowych oraz ich pochodnych zarówno w praktyce klinicznej, jak i w syntezie organicznej stało się inspiracją opracowania niniejszej monografii. Ze względu na bardzo obfity materiał źródłowy, w pracy wykorzystano jedynie dane literaturowe dotyczące wybranych metod syntezy oraz sposobów modyfikacji nukleozydów, głównie pirymidynowych. Dane te uzupełniono o wyniki oryginalnych prac autora.

Badania własne koncentrowały się na poszukiwaniu nowych syntez modyfikowanych monosacharydów, wykorzystujących ich łatwo dostępne pochodne: glikozydy, glikale i aminocukry. Uzyskane modyfikowane pochodne zastosowano następnie w syntezie nukleozydów lub ich regioizomerów. Szczególnie dużo uwagi poświęcono metodom syntezy nukleozydów azolowych i ich regioizomerów. Jako reagenty azolowe stosowano głównie 4-nitroimidazole i inne podstawione w pierścieniu pochodne imidazolu. Wybór ten podyktowany był kilkoma względami:

- chemia 4-nitroimidazolu od lat stanowi przedmiot naszych badań, prowadzonych w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej. Współpracując z Instytutem Onkologii w Gliwicach opracowano szereg promieniuczulaczy na bazie 4-nitroimidazoli;

- wykazaliśmy niedawno, że 1-podstawione 4-nitroimidazole stanowią dogodny substrat w syntezie pochodnych 6-oksopuryny [45];

- zainteresowanie sacharydowymi pochodnymi imidazoli i innych azoli dotychczas ograniczało się głównie do nukleozydów. Brak było natomiast doniesień o możliwościach syntezy ich regioizomerów, które mogą wykazywać podobne własności biologiczne.

Wykorzystując uprzednio zdobyte doświadczenie w badaniach nad syntezą i reaktywnością pochodnych imidazolu i innych azoli opracowano nowe metody syntezy nukleozydów 4-nitroimidazolowych oraz izo- i odwróconych nukleozydów azolowych. Na podstawie analizy uzyskanego materiału doświadczalnego wskazano zalety i ograniczenia opracowanych metod syntezy. Eksperymenty wykonano w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Śląskiej i w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Odense (Dania).

Aby uniknąć nieporozumień, prace własne numerowano cyframi rzymskimi, w odróżnieniu od numerów pozycji literaturowych, podawanych cyframi arabskimi. Wykaz prac własnych autora zamieszczono w podsumowaniu.

2. CHEMICZNE METODY SYNTEZY NUKLEOZYDÓW

2.1. Metody *N*-glikozylacji azotowych związków heterocyklicznych

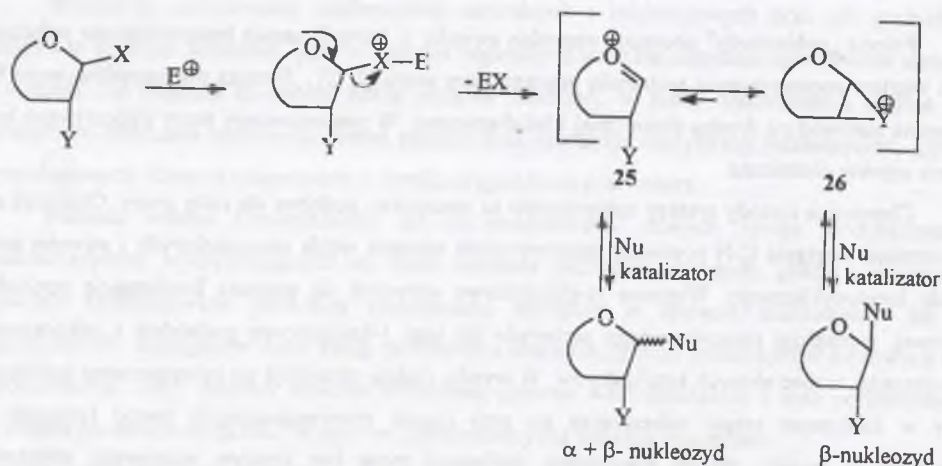
Pojęcie „nukleozydy” obejmuje wszystkie związki, w których zasada heterocykliczna połączona jest z węglem anomerycznym sacharydu poprzez atom azotu [1, 2]. Synteza nukleozydów może być dokonana zarówno na drodze chemicznej i biochemicznej. W prezentowanej pracy dyskutowane będą jedynie aspekty chemiczne.

Chemiczne metody syntezy nukleozydów są zasadniczo podobne dla całej grupy. Obejmują one wytworzenie wiązania C-N pomiędzy anomerycznym atomem węgla monosacharydu i atomem azotu układu heterocyklicznego. Wiązanie *N*-glikozydowe wytwarza się poprzez kondensację pochodnej cukrowej, najczęściej peracylowanego sacharydu lub jego 1-halogenowej pochodnej z zaktywowaną heterozasadą, wobec różnych katalizatorów. W wyniku reakcji otrzymuje się zabezpieczony nukleozyd, który w następnym etapie odbezpiecza się przy użyciu konwencjonalnych metod (schemat 5). Otrzymany w wyniku reakcji glikozydacji nukleozyd może być czystym anomerem, mieszaniną anomerów, a w przypadku związków heterocyklicznych z nierównocennymi atomami azotu mogą również powstawać izomery pozycyjne (np. w purynach izomery N-7, N-9, w niesymetrycznie podstawionych imidazolach N-1, N-3). Osobną grupę metod syntezy nukleozydów stanowią reakcje addycji zasad heteroaromatycznych do peracylowanych glikali i utworzenia pierścienia heterocyklicznego z udziałem grupy aminowej aminosacharydu.

Podstawowym problemem w syntezie nukleozydów jest zapewnienie wysokiej stereoselektywności reakcji glikozylacji. Osiąga się ją, poprzez odpowiednie dobranie reagentów i warunków reakcji (rozpuszczalnika, temperatury i ewentualnie katalizatora). W reakcjach *N*-glikozylacji azotowych związków heterocyklicznych istnieją różne drogi aktywowania centrum anomerycznego cukru, ułatwiające wprowadzenie zasady azotowej. Najczęściej stosowane metody polegają na użyciu kwasów Lewisa (np. sole srebra i cyny(IV), trifluorometanosulfonian trimetylosililu, (TMS-triflan, TMSOTf)), które powodują przemianę 1-*O*-acylo-, 1-*O*-alkilo-D-furanozydów lub D-piranozydów (OAc lub OMe) w jon oksoniowy. W obecności grupy estrowej w pozycji 2 pierścienia cukrowego jon oksoniowy 25 jest stabilizowany przez utworzenie jonu acylooksoniowego 26 (schemat 5). Utworzony jon acylooksoniowy determinuje kierunek ataku czynnika nukleofilowego, który może zachodzić tylko od strony przeciwnej w odniesieniu do grupy partycypującej. Gdy grupa ta znajduje się po „stronie α ”, powstaje izomer β . Jeśli w stanie równowagi obecna jest znaczna ilość

jonu oksoniowego **25**, w wyniku ataku zasady azotowej może powstać również izomer α [46]. Funkcję stabilizującą kation oksoniowy mogą spełniać również inne grupy obecne w pozycji 2-pierścienia cukrowego, np. tiofenylova czy selenofenylova [47-49]. Obecność tych grup wywiera podobny efekt jak grupa acylova (schemat 5). Jeżeli substrat sacharydowy nie zawiera w pozycji 2-grupy partycypującej lub jest 2-dezoksysacharydem stereoselektywność reakcji *N*-glikozylacji praktycznie

Schemat 5.

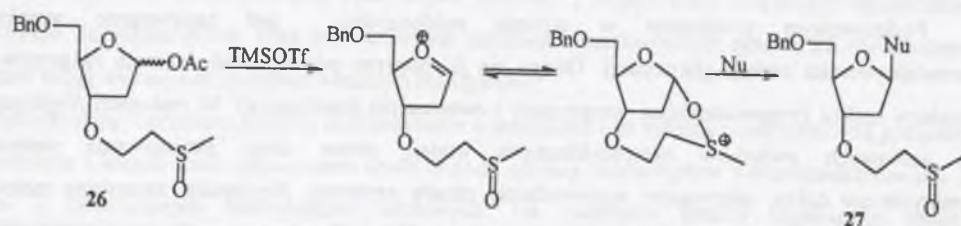


Y = grupa partycypująca: OCOR, SAr, SeAr

X = OAc, SPh, S(O)Ph, OR; E = TMSOTf, AgOTf, SnCl₄; Nu = nukleozasada

zanika. W specyficznych przypadkach grupy obecne w pozycji 3 lub przy terminalnym atomie węgla pierścienia cukrowego mogą wpływać na kierunek ataku nukleozasady (schemat 6).

Schemat 6.



Dla pochodnej **26** otrzymano w reakcji *N*-glikozylacji mieszaninę anomerów **27** w proporcji 8 : 1 (β : α) [50]. Podobny efekt kierujący mogą wywierać cykliczne C₁ - C₃ fosforany lub estry, spełniające rolę grupy β -odchodzącej i ułatwiające atak heterozasady od „strony α ” pierścienia D-sacharydu [51,52]. W innym wariantcie syntezy wykorzystuje się grupy przy węglu anomerycznym, które mogą być aktywowane przez elektrofile inne niż kwasy Lewisa (X/E = SOPh/Tf₂O, SPh/NBS) [46]. W tym

przypadku produkt powstaje bądź na drodze podstawienia nukleofilowego grupy odchodzącej, lub poprzez powstający jon oksoniowy.

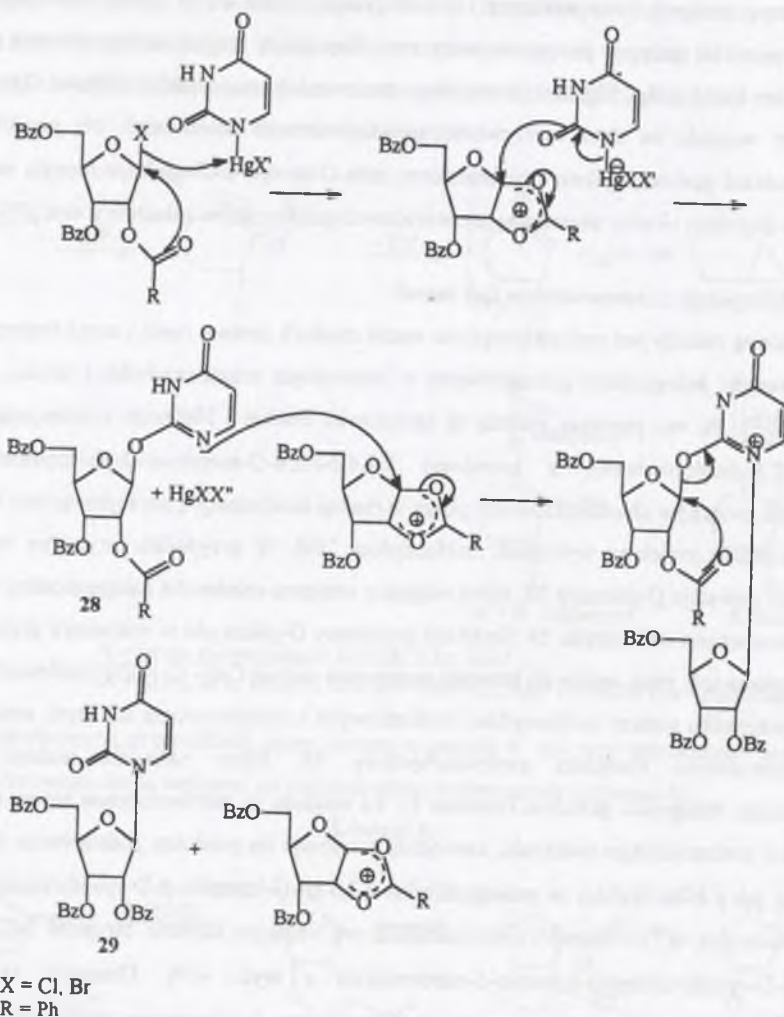
Azotowy związek heterocykliczny również przeprowadza się w postaci ułatwiającej podstawienie zaktywowanej grupy w pozycji anomerycznej. Najczęściej reagent heterocykliczny przeprowadza się w sole metali (Ag, Hg, Na), kompleksy rtęciowe lub w pochodne silylowe. Zabieg ten jest konieczny ze względu na słabą reaktywność nieaktywnionych heterozasad. Na przykład niepodstawiony imidazol poddany glikozylacji bromkiem tetra-*O*-acylo- α -D-glukopiranozyłu we wrzącym bezwodnym dioksanie tworzy mieszaninę anomerycznych nukleozydów zaledwie z wyd. 7% [53].

2.1.1. *N*-Glikozylacja z zastosowaniem soli metali

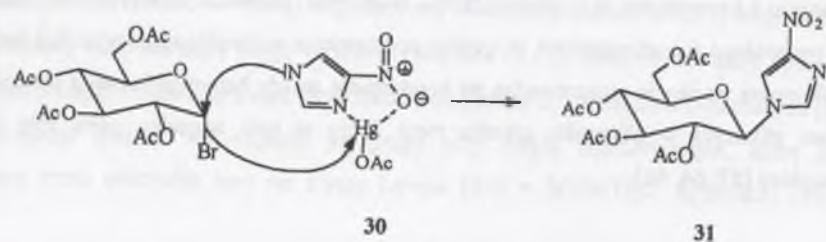
Podstawą metody jest reakcja związków metali ciężkich (srebra, rtęci) i zasad heterocyklicznych z peracylowanymi halogenkami glikozyłowymi w bezwodnym rozpuszczalniku (toluen, nitrometan, ksylen) [54-66]. Po raz pierwszy metodę tę zastosowali Fischer i Helferich kondensując pochodną srebrną 2,8-dichloroadeniny z bromkiem 2,3,4,6-tetra-*O*-acylo- α -D-glukopiranozyłu [54]. Zastosowanie związków chlorortęciowych puryn w reakcji kondensacji z peracylowanymi halogenkami glikozyłu znacznie zwiększa wydajność nukleozydów [56]. W przypadku pirymidyn w pierwszym etapie reakcji powstaje *O*-glikozyd **28**, który reaguje z następną cząsteczką halogenocukru w obecności HgCl₂ z utworzeniem nukleozydu **29**. Szybkość przemiany *O*-glikozydu w nukleozyd prawdopodobnie jest katalizowana solą rtęci, zależy od łatwości rozerwania wiązań C-2 - C-1' [59] (schemat 7).

W przypadku syntezy nukleozydów imidazolowych z zastosowaniem soli rtęci, wstępnie tworzy się prawdopodobnie kompleks azolowo-rtęciowy **30**, który następnie atakuje cząsteczkę peracylowanego halogenku glikozyłu (schemat 8). Ze względu na nierównocenne atomy azotu obecne w cząsteczce podstawionego imidazolu, zazwyczaj otrzymuje się produkty podstawienia zarówno przy azocie N-1, jak i N-3. Ikehara w reakcji chlorku 2,3,5-tri-*O*-benzoilo- β -D-rybofuranosyłu z chlorortęciową pochodną 4(5)-metylo-5(4)-nitroimidazolu we wrzącym ksylenie otrzymał 1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoilo- β -D-rybofuranosylo)-4-metylo-5-nitroimidazol z wyd. 41%. Obecność izomerycznego nukleozydu 5-metylo-4-nitroimidazolowego zaobserwowano w mieszaninie reakcyjnej, nie udało się go jednak wydzielić [60]. Zastosowanie w reakcji glikozylacji bromku 2,3,4,6-tetra-*O*-acylo- α -D-glukopiranozyłu z kompleksem 4(5)-nitroimidazol - octan rtęci prowadzi do otrzymania jedynie β -nukleozydu, powstałego prawdopodobnie w wyniku podstawienia nukleofilowego typu S_N2 (schemat 8) [62, 63]. W innym wariantcie przeprowadza się kondensację zasady heterocyklicznej z peracylowanym halogenkiem glikozyłu w obecności cyjanku rtęci, który w tym wypadku pełni rolę akceptora halogenowodoru [57, 64, 66].

Schemat 7.



Schemat 8.



Reakcja glikozylacji 4(5)-metyloimidazoilo-5(4)-karboksylanu etylu chlorkiem 2,3,4,6-tetra-O-acetylo- α -D-glukopiranozylu w obecności cyjanku rtęci we wrzącym ksylenie prowadzi do mieszaniny obu izomerów pozycyjnych z wyd. 89%, N-1:N-3 ok. 1:1 [64]. We wszystkich tych przypadkach preferowanym produktem glikozylacji jest β -nukleozyd, powstający w reakcji typu S_N1 przebiegającej z udziałem grupy sąsiadującej w pozycji 2. Przewagę anomeru β w powstałym nukleozydzie można również uzyskać przez zastosowanie jako substratu halogenku glikozylu o konfiguracji α , wtedy istnieje możliwość przebiegu reakcji według mechanizmu typu S_N2 [67].

W nukleozydach zsyntezowanych z zastosowaniem soli rtęciowych pozostaje znikoma ilość soli tego metalu ($<10^{-8}$ mola) [68, 69]. Aktywację azotowych związków heterocyklicznych uzyskano również stosując jako czynniki deprotonujące woderek sodu i trzeciorzędowe aminy alifatyczne [6, 7, 70-73]. Różne warianty N-glikozylacji z zastosowaniem soli metali przedstawiono w tablicy 1.

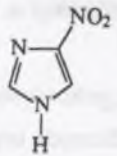
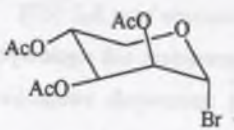
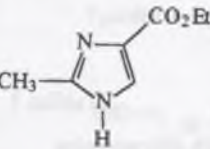
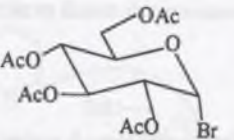
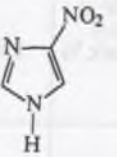
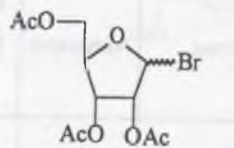
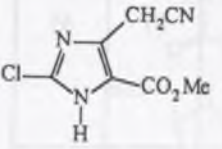
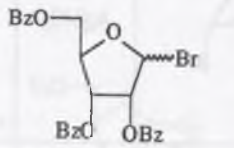
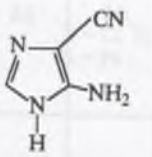
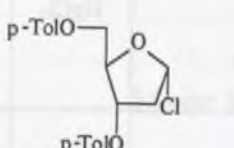
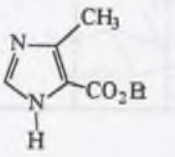
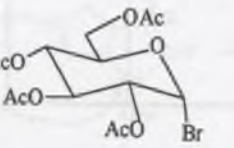
Tablica 1

N-glikozylacja azotowych związków heterocyklicznych wobec różnych aktywatorów

| Heterozasada | Pochodna glikozylowa | Aktywator | Produkt N-1/N-3 (α : β) | Wyd. Całk. % | Lit. |
|--------------|----------------------|---------------------------|--|-----------------|------|
| | | AgNO_3 | 1 : 0 (0 : 1) | 51 | 61 |
| | | HgCl_2 | 1 : 0 (0 : 1) | 69 | 65 |
| | | $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ | 1 : 0 (0 : 1) | 47 | 63 |

Tablica 1 c.d.

N-glikozylacja azotowych związków heterocyklicznych wobec różnych aktywatorów

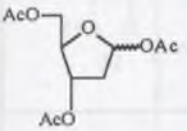
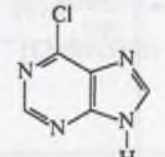
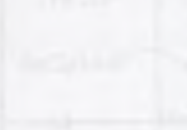
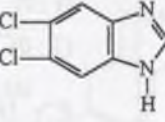
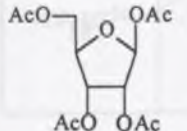
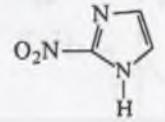
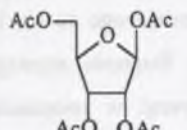
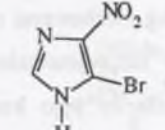
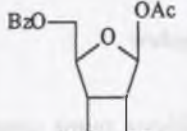
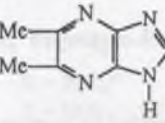
| Heterozasada | Pochodna glikozylowa | Aktywator | Produkt N-1/N-3 (α : β) | Wyd. Całk. % | Lit. |
|---|---|----------------------|--|-----------------|------|
|  |  | Hg(OAc) ₂ | 1 : 0 (1 : 0) | 19 | 62 |
|  |  | Hg(CN) ₂ | 3 : 1 (0 : 1) | 48 | 66 |
|  |  | AgNO ₃ | 1 : 1,7 (0 : 1) | 77 | 74 |
|  |  | NaH | 1 : 0 (0 : 1) | 69 | 71 |
|  |  | NaH | 2 : 1 (0 : 1) | 66 | 72 |
|  |  | Hg(CN) ₂ | 1 : 1 (0 : 1) | 89 | 64 |

2.1.2. N-Glikozylacja metodą stapania

Innym sposobem syntezy nuklezydów jest metoda stapania. W wyniku stapania peracylowanego monosacharydu z heterozasadą w obecności katalizatora kwasowego pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się mieszaninę anomerów z bardzo różnymi wydajnościami (tablica 2).

Tablica 2

Synteza nuklezydów metodą stapania

| Peracylowany monosacharyd | Azotowa zasada heterocykliczna | Katalizator | Wyd. % (α : β) | Lit. |
|---|---|--|----------------------------------|------|
|  |  | CH ₂ ClCOOH | 38 (3 : 1) | 75 |
|  |  | CH ₂ ClCOOH | 76 (1,5 : 1) | 76 |
|  |  | CH ₂ ClCOOH | 34 (0 : 1) | 77 |
|  |  | CH ₂ ClCOOH | 72 (0 : 1) | 78 |
|  |  | (p-NO ₂ C ₆ H ₄) ₂ HPO ₄ | 85 (0 : 1) | 80 |

Synteza nukleozydów metodą stapiania

| Peracylowany monosacharyd | Azotowa zasada heterocykliczna | Katalizator | Wyd. % (α : β) | Lit. |
|---------------------------|--------------------------------|---|----------------------------------|--------|
| | | $(p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{HPO}_4$ | 90 (0 : 1) (7 : 2)* | 79 |
| | | $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ | 40 (0 : 1) (0 : 1)** | 81 |
| | | Jod, TsOH | 100 (1 : 9) (1 : 0)** | 82, 84 |
| | | $(p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{HPO}_4$ | 48 (1 : 7) | 83 |

* N-9 : N-7; **N-1 : N-3

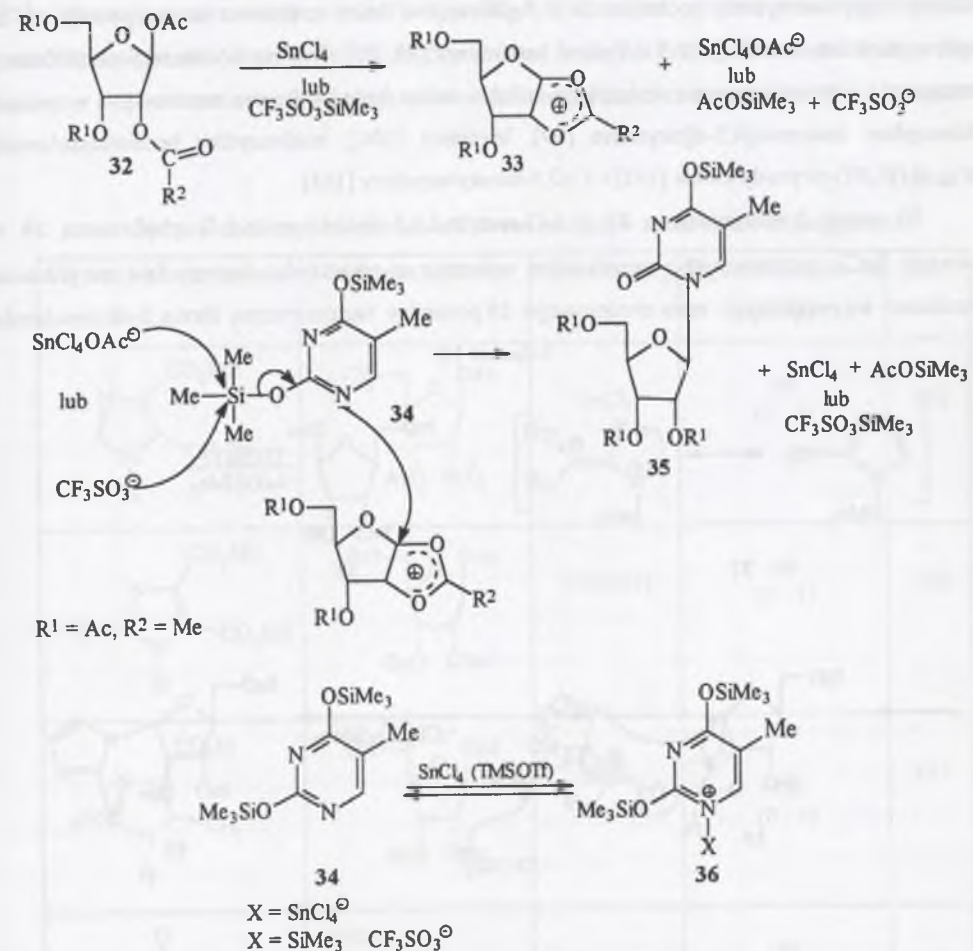
Reakcja jest homogeniczna i przebiega prawdopodobnie według mechanizmu omawianego na str. 16 (schemat 5). Mechanizm ten potwierdzają uzyskane dane eksperymentalne. Stapianie czystego β -nukleozydu w obecności katalizatora kwasowego prowadzi do jego konwersji w mieszaninę anomeryczną [59].

2.1.3. N-Glikozylacja z zastosowaniem silylowanych pochodnych azotowych związków heterocyklicznych

Obecnie najczęściej stosowany sposób syntezy nukleozydów to metoda silylowa zwana często modyfikacją Vorbrüggena reakcji Hilberta-Johnsona [85-97]. Heterozasadę przeprowadza się w pochodną pertrimetylosililową w reakcji z chlorkiem trimetylosililu, *N,O*-bis-trimetylosililoacetamidem (BSA) lub bardziej popularnym 1,1,1,3,3,3-heksametylodisilazanem (HMDS), a następnie poddaje kondensacji wobec katalizatorów typu kwasu Lewisa z peracylowanym sacharydem lub *O*-glikozydem

(tablica 3). Procedurę tę można uprościć, prowadząc reakcję w jednym naczyniu jako tzw. „one pot reaction”. Jako katalizatory najczęściej stosuje się chlorek cyny(IV) lub trifluorometanosulfonian trimetylosililu (TMSOTf) [88-97]. Reakcja ma złożony przebieg. W pierwszym etapie następuje utworzenie, pod wpływem katalizatora, stabilizowanego rezonansem kationu 1,2-acyloksoniowego **33** przy współdziałaniu grupy partycypującej w pozycji 2 pierścienia cukrowego. Równoległe w konkurencyjnej reakcji tworzy się kompleks typu donor-akceptor **36** pomiędzy zsilowaną zasadą heteroaromatyczną i katalizatorem (SnCl_4), w proporcji 1:1 (schemat 9).

Schemat 9.

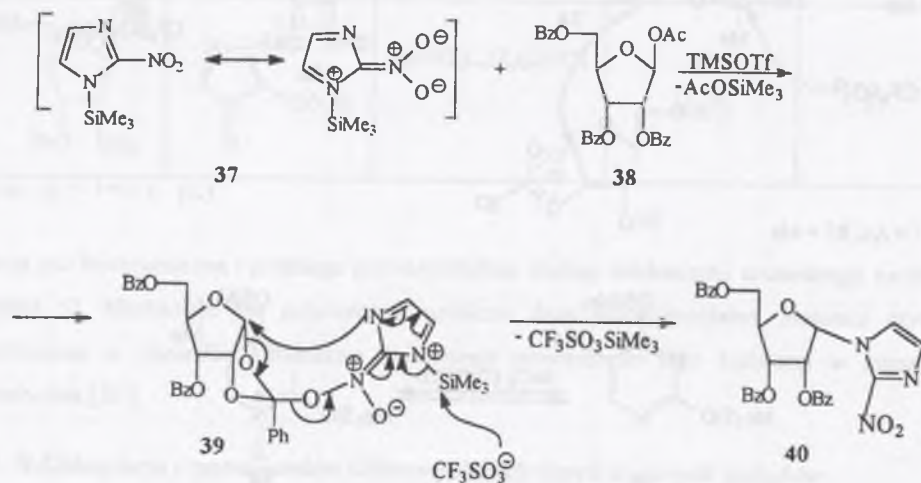


Tworzeniu się tego typu kompleksów sprzyja słabo polarny rozpuszczalnik (1,2-dichloroetan) oraz obecność podstawników elektronodonorowych zwiększających zasadowość heterozasady. W przypadku *s*-triazyn postulowany jest kompleks SnCl_4 : persilylowana *s*-triazyna w proporcji 1:2 [94].

Utworzony kompleks **36** pozostaje w równowadze z wolną zsililowaną zasadą np. pirymidynową **34**. Reakcja podstawienia nukleofilowego kationu acylooksoniowego **33** zsililowaną zasadą pirymidynową prowadzi do β -nukleozydu 4-*O*-trimetylosililoksy *N*-1 lub *N*-3 pirymidynowego **35** [97]. Powstały 4-*O*-trimetylosililoksy β -nukleozyd **35** może atakować następną cząsteczkę kationu cukrowego, co w konsekwencji prowadzi do powstania *N*-1, *N*-3 i bis-nukleozydów. Zastosowanie słabszego kwasu Lewisa, TMS-triflanu i bardziej polarnego rozpuszczalnika, jakim jest acetonitryl, znacznie przesuwają równowagę **34** \rightleftharpoons **36** na lewo. Powoduje przyspieszenie reakcji i prowadzi do *N*-1 β -nukleozydu. W reakcji katalizowanej chlorkiem cyny(IV), z persililowanych pirymidyn i 2-tiopirymidyn, jako produkty uboczne mogą tworzyć się pochodne *O*- i *S*-glikozydów, które częściowo przegrupowują się do *N*-glikozydów lub rozkładają pod wpływem katalizatora [89, 92]. Reakcję kondensacji persililowanej heterozasady z peracylowanymi pochodnymi cukrów wobec kwasów Lewisa zastosowano w syntezie nukleozydów imidazolo[4,5-*d*]pirydazyn [99], bredininy [100], nukleozydów benzimidazolowych [101], 4(*1H,3H*)-pirymidynonów [102] i 2'-*O*,5-dimetylourydyny [103].

W reakcji 2-nitroimidazolu **37** z 1-*O*-acetylo-2,3,5-tri-*O*-benzoilo- β -D-rybofuranozą **38** w obecności SnCl₄ zaobserwowano powstawanie wyłącznie α -nukleozydu. Autorzy fakt ten tłumaczą tworzeniem się pośredniego estru nitroniowego **39** pomiędzy tautomeryczną formą 2-nitroimidazolu

Schemat 10.



i jonem 1,2-benzooksoniowym powstałym z pochodnej 2-*O*-benzoilowej sacharydu (schemat 10) [104]. Ze względu na wymuszoną konfigurację α w **39** atak atomu azotu *N*-3 pierścienia imidazolowego na węgiel anomeryczny możliwy jest jedynie od „strony α ”.

N-Glikozylacja siliilowanych zasad heteroaromatycznych wobec kwasów Lewisa jest szeroko stosowana także w syntezie nukleozydów z 2-dezoksycukrów (tablica 3). W tym jednak przypadku brak grupy partycypującej w pozycji 2 pierścienia cukrowego obniża stereoselektywność reakcji kondensacji i w rezultacie otrzymuje się zazwyczaj mieszaninę anomerów α : β w proporcji ok. 1:1. 2-Dezoksynukleozydy mogą dodatkowo ulegać równowagowaniu w warunkach reakcji kondensacji [95]. Stereochemicznie czysta α -4-*O*-trimetylosililo-5-etylourydyna poddana działaniu TMSOTf w acetonitrylu ulega częściowej konwersji do β -pochodnej (α : β , 2,5:1) [95]. Prawdopodobnie w reakcji tej tworzy się jon oksoniowy, który ulega atakowi zsililowanej zasady z utworzeniem β -nukleozydu.

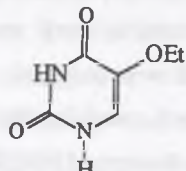
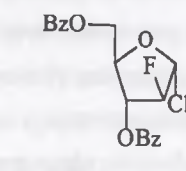
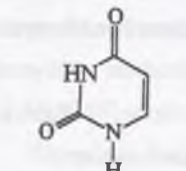
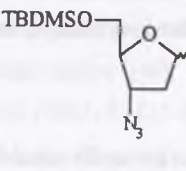
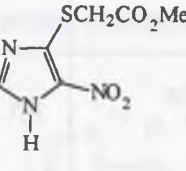
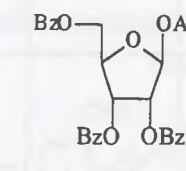
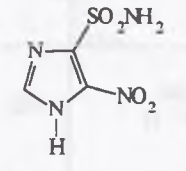
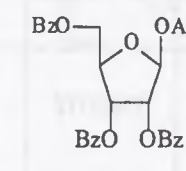
Tablica 3

Synteza nukleozydów poprzez siliilowane pochodne zasad heteroaromatycznych

| Wyjściowa heterozasada | Pochodna cukrowa | Katalizator | Wyd.nukleozydu % (α : β) | Lit. |
|------------------------|------------------|-------------------|--|------|
| | | SnCl ₄ | 68 (0 : 1) | 105 |
| | | TMSOTf | 60 (0 : 1) | 106 |
| | | SnCl ₄ | 100 (0 : 1) | 107 |
| | | TMSOTf | 76 (0 : 1) | 108 |

Tablica 3 c.d.

Synteza nukleozydów poprzez silylowane pochodne zasad heteroaromatycznych

| Wjściowa heterozasada | Pochodna cukrowa | Katalizator | Wyd. nukleozydu %, (α : β) | Lit. |
|--|--|-----------------------------|--------------------------------|------|
|  |  | TMSOTf | 76 (16 : 1) | 109 |
|  |  | SnCl ₄ TMSOTf | 82 (2 : 1) 76 (1 : 1) | 110 |
|  |  | TMSOTf | 73 (0 : 1) (90 : 1)* | 111 |
|  |  | TMSOTf | 87 (0 : 1) (1 : 1)* | 112 |

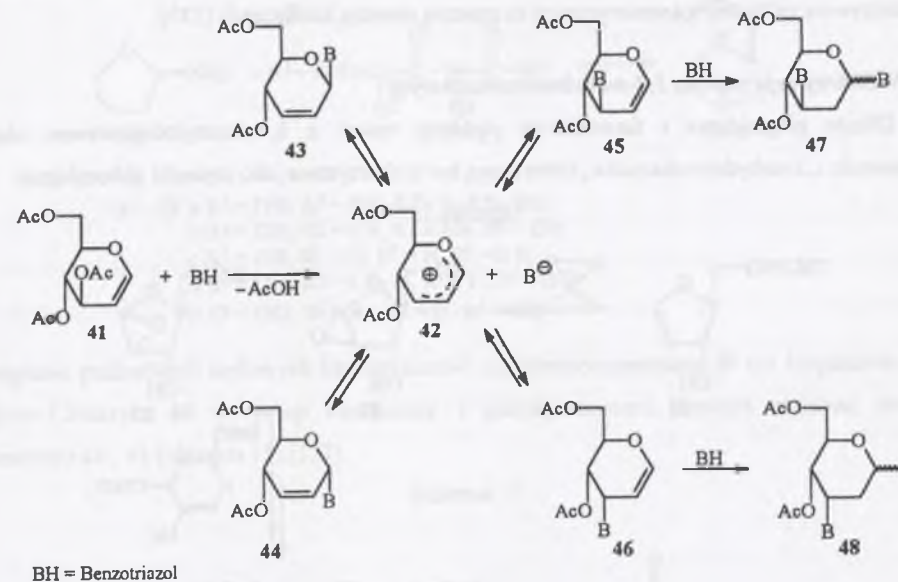
*N-1 : N-3

2.1.4. N-Glikozylacja z zastosowaniem nienasyconych monosacharydów

Możliwość zastosowania pochodnych glikali w syntezie nukleozydów została zasugerowana przez Robinsa już w 1961 roku w badaniach nad reakcjami pochodnych puryn z 2,6-dihydropirany i 2,3-dihydrofuranami [113, 114]. W późniejszym okresie reakcję tę zastosowano w syntezie nukleozydów. Peracylowane glikale w reakcji z pochodnymi puryn lub z benzotriazolem (BH) w obecności katalitycznych ilości kwasów tworzą 2',3'-nienasycone nukleozydy, które izomeryzują do 1',2'-nienasyconych nukleozydów zawierających zasadę w pozycji 3 pierścienia cukrowego, reakcje te zachodzą na ogół z niewielkimi wydajnościami [115-122]. 2,4,6-Tri-O-acetylo-D-glukal 41 ogrzewany z benzotriazolem w obecności kwasu trifluorooctowego w czasie 24 godzin tworzy mieszaninę

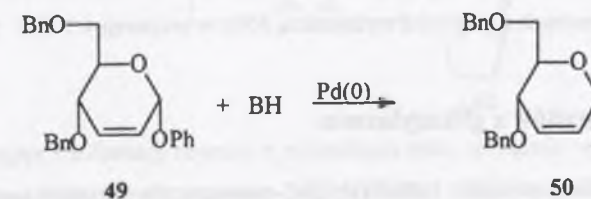
anomeryczną 2',3'-nienasyconych nukleozydów 43, 44. Związki te w czasie dalszego ogrzewania ulegają konwersji do epimerycznej mieszaniny 1',2'-nienasyconych nukleozydów 45 i 46, powstają przy tym niewielkie ilości nukleozydów 47 i 48 zawierających dwie cząsteczki heterozasady (schemat 11).

Schemat 11.



Nukleozydy 43, 44 powstają poprzez addycję zasady do wiązania podwójnego glikalu z eliminacją grupy octanowej przy węglu C-3'. Etap ten wymaga obecności katalizatora kwaśnego i zachodzi w polarnych rozpuszczalnikach aprotycznych (acetonitryl, nitrobenzen, nitrometan) lub o niskiej polarności (octan etylu). W podobnych warunkach zachodzi izomeryzacja. Wykazano, że zarówno addycja, jak i izomeryzacja przebiegają poprzez kation allilowy 42 [122].

Schemat 12.



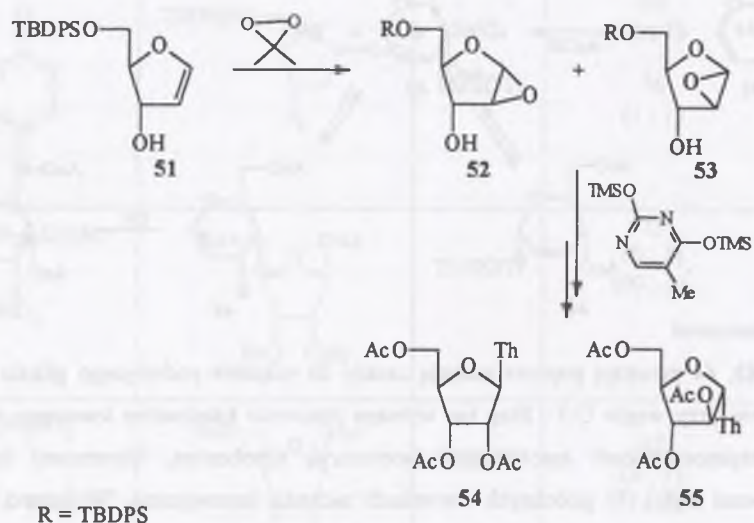
BH = adenina, 6-chloropuryna, uracyl, imidazol

W podobnej reakcji 3,4,6-tri-*O*-acetylo-D-glukalu z 2-nitroimidazolem wobec $ZnCl_2$ otrzymano mieszaninę 2,3- i 1,2-nienasyconych nukleozydów 2-nitroimidazolowych z całkowitą wydajnością 27% [32]. Znacznie lepsze rezultaty otrzymano w katalizowanej Pd(0) reakcji fenylo 2,3-didezoksy- α -D-erythro-2-heksenopiranozydu z nukleozasadami i imidazolem (schemat 12). Reakcja ta zachodzi regioselektywnie na centrum anomerycznym ze znaczną retencją konfiguracji [123].

2.1.5. N-Glikozylacja poprzez 1,2-anhydromonosacharydy

Glikale piranoidowe i furanoidowe poddane reakcji z 3,3-dimetyldioksyranem ulegają przemianie do 1,2-anhydrosacharydów, które mogą być wykorzystane jako czynniki glikozylujące.

Schemat 13.

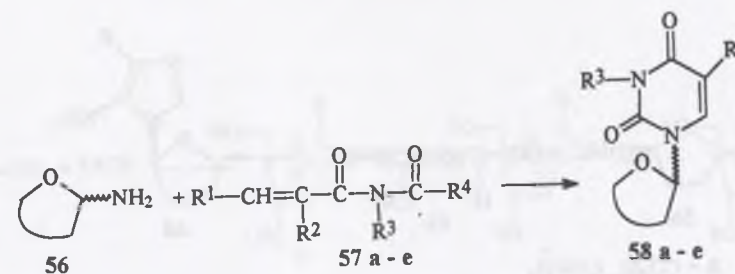


Danishefsky i Chow [124] w reakcji glikalu **51** z 3,3-dimetyldioksyranem otrzymali mieszaninę izomerycznych 1,2-anhydrofuranoz **52** i **53** w proporcji 9:1 (**52**:**53**) (schemat 13). Uzyskaną mieszaninę, po zacylowaniu, poddano reakcji z persilowaną tyminą. Nukleozydy wydzielono w formie acylowych pochodnych z całkowitą wydajnością 36%, w proporcji 4:1 (**54** : **55**).

2.2. Synteza nukleozydów z glikozyloamin

W roku 1955 Shaw otrzymał 1-alkilo(arylo)-5-cyjanouracyle w reakcji kondensacji pierwszorzędowej aminy alifatycznej lub aromatycznej z α -cyjano- β -etoksy-N- ϵ -etoksykarbonyloakryloamidem **57a** [125]. Zastosowanie w tej reakcji jako donora grupy aminowej glikozyloamin i N-acylokarbaminianów **57** jako czynników kondensujących prowadzi do N-glikozylowych pochodnych 5-podstawionych uracyli **58** (schemat 14) [126-128].

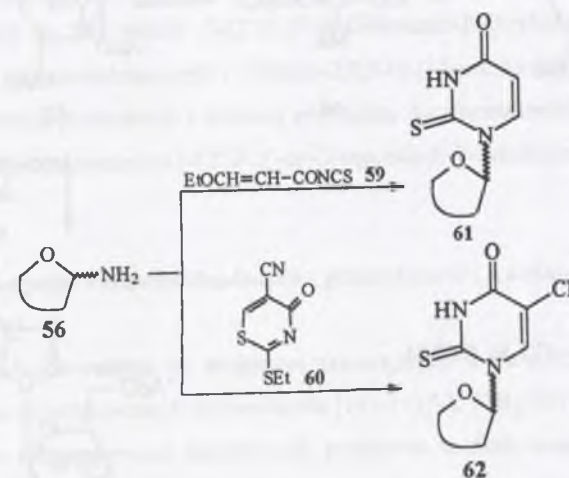
Schemat 14.



- 57 - 58 a** R¹ = OEt, R² = CN, R³ = H, R⁴ = OEt
b R¹ = OEt, R² = CN, R³ = Me, R⁴ = OEt
c R¹ = OEt, R² = H, R³ = H, R⁴ = OEt
d R¹ = OEt, R² = CO₂Et, R³ = H, R⁴ = OEt
e R¹ = OEt, R² = Ac, R³ = H, R⁴ = OEt

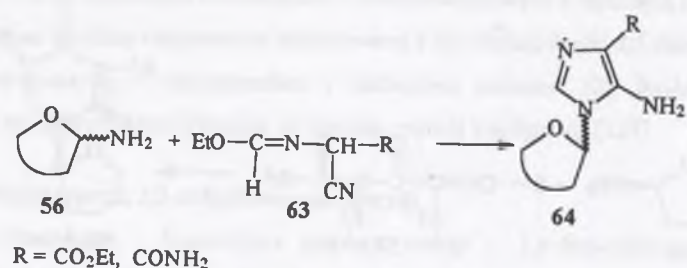
Zastąpienie pochodnych acylowych karbaminianów acyloziotiocyanianami **59** lub 5-cyjano-4-okso-2-etylotio-1,3-tiazyną **60** w reakcji kondensacji z glikozyloaminami pozwala otrzymać pochodne 2-tiouracyli **61**, **62** (schemat 15) [127].

Schemat 15.



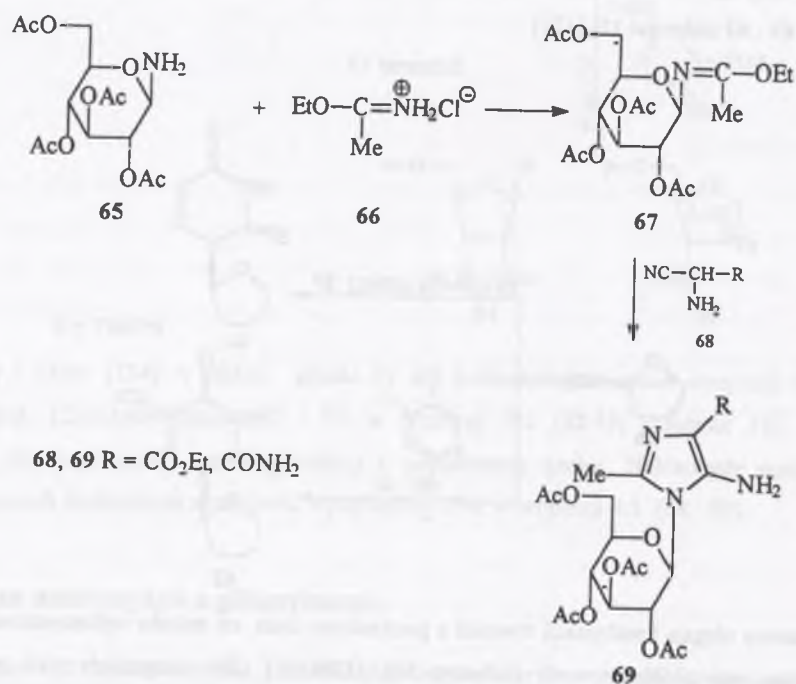
Glikozyloaminy ulegają kondensacji również z pochodnymi imin, co zostało wykorzystane w syntezie nukleozydów aminoimidazolowych (schemat 16) [128-136]. We wszystkich tych przypadkach otrzymuje się mieszaninę anomerycznych nukleozydów w proporcji uzależnionej od populacji poszczególnych anomerów w wyjściowej glikozyloaminie. Znane są przykłady zastosowania odwrotnego wariantu tej syntezy.

Schemat 16.



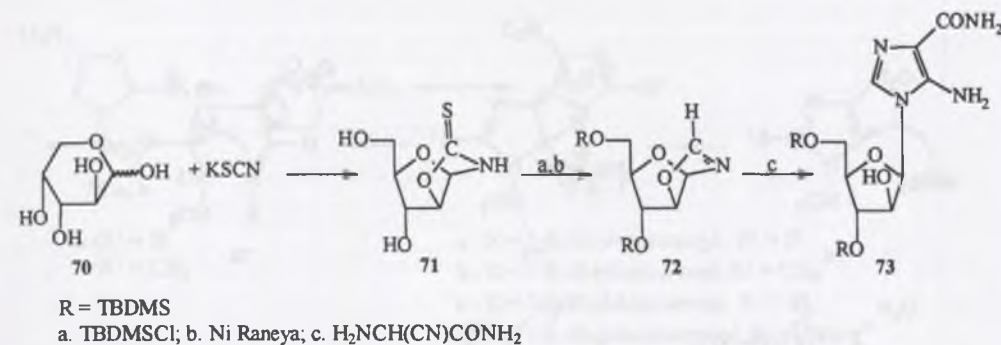
W pierwszym etapie 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo- β -D-glukopiranozyloaminę **65** poddano reakcji z chlorowodorkiem acetimidolilanu etylu. Otrzymaną pochodną iminową **67** kondensowano z α -amino- α -cyjanooctanem etylu lub α -amino- α -cyjanoacetamidem uzyskując odpowiednie nukleozydy aminoimidazolowe **69** o konfiguracji β przy węglu anomerycznym (schemat 17) [128, 137].

Schemat 17.



Interesujący przykład stereoselektywnej syntezy nukleozydów aminoimidazolowych opisał Imbach [138, 139]. Wyjściowy półprodukt β -D-arabinozofurano[1',2':4,5]oksazolidyno-2-tion **71** został otrzymany w reakcji *D*-arabinozy z tiocyjanianem potasu. Po zabezpieczeniu wolnych grup hydroksylowych związek **71** poddano działaniu niklu Raneya w bezwodnym dioksanie. W następnym

Schemat 18.



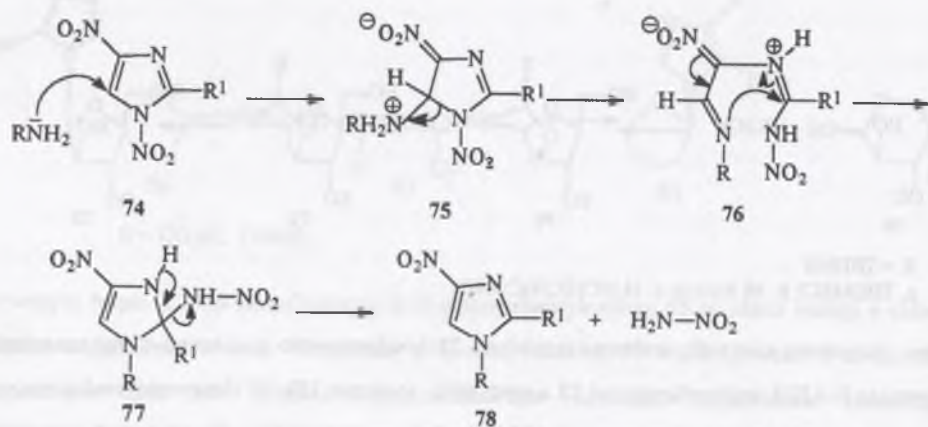
etapie otrzymaną nietrwałą arabinooksazolidynę **72** kondensowano z α -amino- α -cyjanoacetamidem otrzymując β -AICA arabinofuranozyd **73** z wyd. 40% (schemat 18). W identycznej reakcji tiocyjanianu potasu z *D*-ksylozą otrzymano α -AICA ksylofuranosyd [139]. W obu tych przypadkach stereochemia reakcji wymuszona jest położeniem grup hydroksylowych w wyjściowym sacharydzie. Reakcja z jonem tiocyjanianowym możliwa jest jedynie, gdy wycynalne grupy hydroksylowe znajdują się w położeniu *cis* względem pierścienia cukrowego.

Opisano stereospecyficzną i regioselektywną syntezę AICA rybozydu zrealizowaną w 6 etapach. Kluczowy półprodukt w tej reakcji *N*-(2',3',5'-tri-*O*-benzoilo- β -D-rybofuranosylo)diaminomalononitryl otrzymano z diaminomalononitrylu i 1-bromo-2,3,5-tri-*O*-benzoilo- β -D-rybofuranosy lub 1-*O*-acylo-2,3,5-tri-*O*-benzoilorybofuranosy i siliolowej pochodnej diaminomalonodinitrylu. Kondensacja z ortomórczanem trietylu prowadzi do 1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoilo- β -D-rybofuranosylo)-4,5-dicyjanoimidazolu [140].

2.2.1. Synteza nukleozydów 4-nitroimidazolowych z glikozyloamin i 1,4-dinitroimidazoli [VI, XIII, XIV]

1,4-Dinitroimidazole reagują ze związkami zawierającymi pierwszorzędową grupę aminową tworząc odpowiednie 1-podstawione 4-nitroimidazole [141-143, VI, XIII, XIV]. Reakcja ta przebiega według mechanizmu zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego (*ANRORC*) (schemat 19). Rozpoczyna się ona atakiem nukleofilowym atomu azotu grupy aminowej na najbardziej elektrofilowy atom węgla C-5 pierścienia imidazolowego. Utworzony pierwotnie addukt w proporcji 1:1 można wydzielić w przypadku amin aromatycznych. Produkt ten przekształca się następnie w kompleks σ **75**, a dalej w formę acykliczną **76**. Podlega ona dalszym przemianom. Wewnętrzząsteczkowy atak atomu azotu grupy iminowej na atom węgla C-2 prowadzi do odtworzenia pierścienia imidazolowego w postaci struktury **77**. Aromatyzacja **77** zachodzi poprzez

Schemat 19.

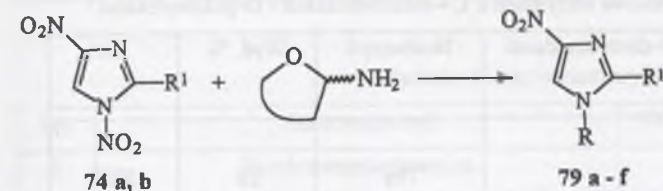


71 - 74 $R^1 = H, Me$
 $R = \text{arył, alkil, glikozyl}$

eliminację cząsteczki nitroamidu [143]. Powstaje pochodna nitroimidazolu **78** zawierająca w pozycji 1 pierścienia atom azotu pochodzący z grupy aminowej. Dane doświadczalne uzyskane w eksperymentach przeprowadzonych ze związkami zawierającymi grupę aminową przy chiralnym atomie węgla lub znaczonego w grupie aminowej atomem azotu [^{15}N] wskazują, że w trakcie reakcji nie następuje zerwanie wiązania C-NH₂. Ponieważ atak czynnika nukleofilowego jest ściśle ukierunkowany na najbardziej elektronodeficytowy atom węgla, zastosowanie jako reagenta nukleofilowego glikozyloamin w reakcji z 1,4-dinitroimidazolami doprowadza do otrzymania tylko jednego regioizomeru, nukleozydu 4-nitroimidazolowego. D-Glukopiranozyloamina i D-rybopiranozyloamina reagują z równomolową ilością 1,4-dinitroimidazolu lub 2-metylo-1,4-dinitroimidazolu w roztworze wodno-metanolowym w temperaturze pokojowej. W wyniku powolnej reakcji, zazwyczaj 48 godzin, otrzymuje się spodziewane nukleozydy 4-nitroimidazolowe z wydajnościami 20% - 40% (schemat 20, tablica 4). Reakcja ma charakter ogólny i może też być wykorzystana w syntezie izo- i odwróconych nukleozydów [VI, VII, XII, XIII].

O powodzeniu reakcji glikozyloamin z 1,4-dinitroimidazolami decyduje wiele czynników. Do najważniejszych należą nukleofilowość glikozyloamin i szybkość ich hydrolizy oraz związane z tym procesy uboczne: tworzenie diglikozyloamin i przegrupowanie Amadoriego. Nie bez znaczenia jest też trwałość 1,4-dinitroimidazoli w środowisku reakcji.

Schemat 20.



74 a, b
 a - $R^1 = H$
 b - $R^1 = CH_3$

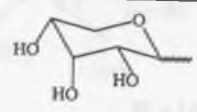
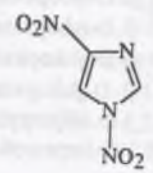
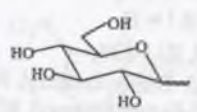
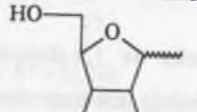
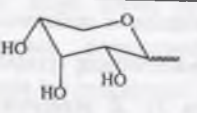
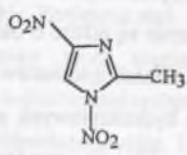
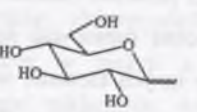
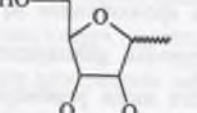
79 a - f
 a - $R = 1-\beta\text{-D-rybopiranozyl}, R^1 = H$
 b - $R = 1-\beta\text{-D-rybopiranozyl}, R^1 = CH_3$
 c - $R = 1-\beta\text{-D-glukopiranozyl}, R^1 = H$
 d - $R = 1-\beta\text{-D-glukopiranozyl}, R^1 = CH_3$
 e - $R = 2,3\text{-O-izopropylideno-}\beta\text{-D-rybofuranozyl}, R^1 = H$
 f - $R = 2,3\text{-O-izopropylideno-}\beta\text{-D-rybofuranozyl}, R^1 = CH_3$

Aminosacharydy wykazują zróżnicowaną reaktywność w stosunku do 1,4-dinitroimidazoli uwarunkowaną położeniem grupy aminowej w wyjściowym cukrze. Reakcja 1,4-dinitroimidazoli z glikozyloaminami przebiega wolno, nawet po upływie 48 godz. w mieszaninie reakcyjnej można jeszcze stwierdzić obecność reagenta imidazolowego. W przypadku 2-amino-2-dezoksycukrydów reakcja jest zakończona po upływie znacznie krótszego czasu (24 godz.). Te różnice w reaktywności, a w konsekwencji i wydajności reakcji można tłumaczyć niższą nukleofilowością (zasadowością) glikozyloamin w porównaniu z 2-amino-2-dezoksycukrydami (tablica 5). Z przeprowadzonych pomiarów pK_a wynika, że wartości pK_a glikozyloamin są niższe o ok. 1,5 jednostki (tablica 5) od pK_a 2-amino-2-dezoksycukrydów. Różnice w zasadowości anomerów można oszacować na ok. 0,5 jednostki pK_a [144, 145]. Wpływ położenia grup hydroksylowych przy innych atomach węgla oraz wielkość pierścienia wydaje się mieć znikomy wpływ na zasadowość aminocukrów. Różnice w zasadowości pomiędzy glikozyloaminami i 2-aminodezoksycukrydami spowodowane są efektem indukcyjnym atomu tlenu pierścienia cukrowego, który jest większy w przypadku glikozyloamin.

Glikozyloaminy w roztworach wodnych ulegają hydrolizie, która może przebiegać według dwóch alternatywnych mechanizmów (schemat 21). Mechanizm **a** postulowany jest dla glikozyloamin wykazujących mutarotację i ulegających szybkiej hydrolizie w roztworach kwaśnych, mechanizm **b**, charakteryzujący się tworzeniem karbonyowego jonu glikozyloвого, raczej spodziewany jest w przypadku nukleozydów [146, 147]. Konieczny w etapie inicjującym hydrolizy proton może pochodzić z produktów solwolizy 1,4-dinitroimidazoli w roztworze wodno-metanolowym. Z mieszanin preakcyjnych D-rybopiranozyloaminy i 2,3-O-izopropylideno-D-rybofuranozylaminy z 1,4-dinitroimidazolami rzeczywiście wydzielono D-rybopiranozę i 2,3-O-izopropylideno-D-rybofuranozę, w formie peracylowanych pochodnych, z wydajnością 10-20% [XIII].

Tablica 4

Nukleozydy 4-nitroimidazole otrzymane z 1,4-dinitroimidazoli i D-glikozyloamin

| Glikozyloamina RNH ₂ | 1,4-dinitroimidazol | Nukleozyd | Wyd. % | Lit |
|---|--|-----------|--------|------|
|  |  | 79a | 26 | XIII |
|  | | 79c | 40 | VI |
|  | | 79e | 29 | XIII |
|  |  | 79b | 30 | XIII |
|  | | 79d | 42 | VI |
|  | | 79f | 21 | XIII |

Powstający w reakcji hydrolizy glikozyloamin jon iminiowy **80** (schemat 21 ścieżka a) może uzupełnić niedobór elektronów poprzez reakcję z następną cząsteczką glikozyloaminy, co w konsekwencji prowadzi do uwolnienia cząsteczki amoniaku i utworzenia diglikozyloamin **81**, niereaktywnych w reakcji z 1,4-dinitroimidazolami. Możliwe jest również uzupełnienie niedoboru elektronów w kationie

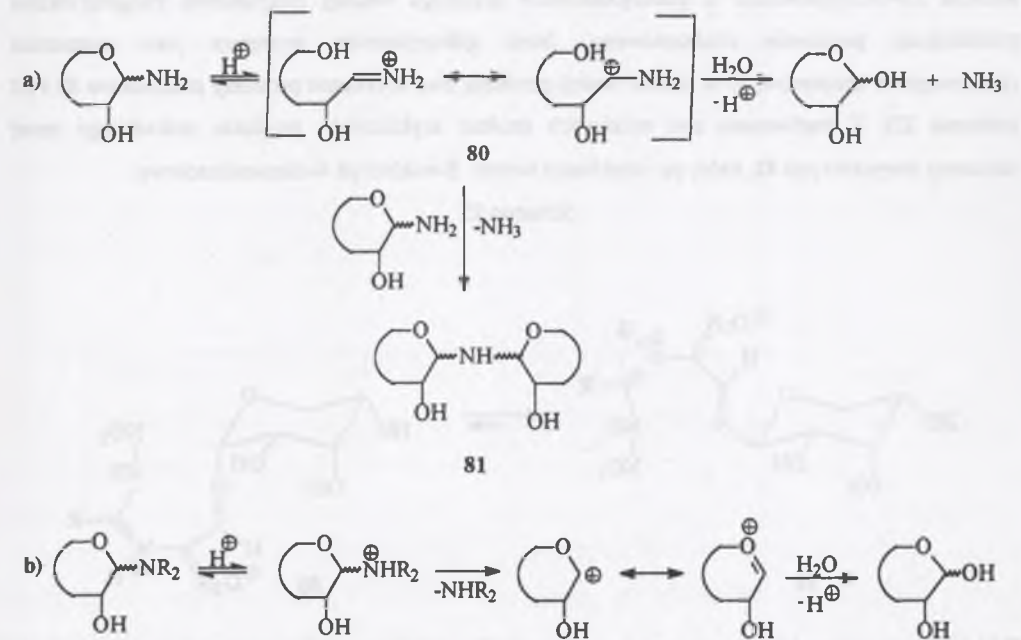
iminiowym poprzez enolizację i przegrupowanie do 1-amino-1-dezoksyketozy, która dalej może kondensować z glikozyloaminą lub tworzyć formy cykliczne [148].

Tablica 5

Wartości pK_a aminosacharydów.

| Lp. | Aminosacharyd | Wartość pK _a , wyznaczona | Lit. |
|-----|---|--------------------------------------|------|
| 1 | D-rybopiranozyloamina | 5,77 ± 0,09 | XIII |
| 2 | D-glukopiranozyloamina | 5,57 ± 0,02 | XIII |
| 3 | 2,3-O-izopropylideno-D-rybofuranosylamina | 5,79 ± 0,02 | XIII |
| 4 | 2-amino-2-dezoksy-D-glukopiranoza | 7,47 ± 0,09 | XIII |
| | | 7,67 | 144 |
| 5 | 2-amino-2-dezoksy-D-galaktopiranoza | 7,31 ± 0,05 | XIII |
| | | 7,68 | 144 |

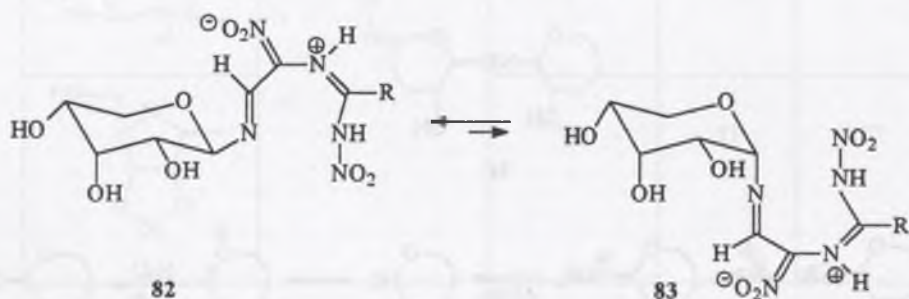
Schemat 21.



Powodzenie reakcji glikozyloamin z 1,4-dinitroimidazolami uwarunkowane jest również stabilnością tych ostatnich. W roztworach wodnych 1,4-dinitroimidazole ulegają głównie *N*-denitracji. W roztworach wodno-alkoholowych w obecności zasad możliwe jest podstawienie *cine*, w wyniku którego powstają trwałe 4(5)-alkoksy-5(4)-nitroimidazole [149].

Odrębnym zagadnieniem jest wytłumaczenie faktu, dlaczego w reakcji D-rybozyloaminy i D-glukopiranozyloaminy z 1,4-dinitroimidazolami odpowiednie nukleozydy 4-nitroimidazolowe mają konfigurację β . Z danych ^1H NMR peracylowanego 1-(β -D-rybopiranozylo)-4-nitroimidazolu i jego pochodnej 2-metylo wynika, że w roztworze chloroformowym występują one w konformacji ${}^4\text{C}_1$ ($J_{1,2} = 8.7 - 9.3$ Hz, $J_{4,5} = 10.5 - 11.2$ Hz) z pierścieniem imidazolowym w pozycji ekwatorialnej. Ponieważ glikozyloimidazole są konfiguracyjnie stabilne i nie ulegają równowagowaniu w roztworze, można wnioskować, że podobne preferencje konformacyjne zostaną zachowane również w odbezpieczonych nukleozydach [146]. Jak udowodnił Paulsen, grupa aminowa w glikozyloaminach nie wykazuje zarówno efektu anomerycznego, jak i odwrotnego efektu anomerycznego [150]. Z analizy konformacyjnej glukopiranozyloaminy przeprowadzonej przez Perrina i Armstrong wynika, że w mieszaninie anomerów przeważa izomer β . Preferencyjne położenie grupy aminowej w pozycji ekwatorialnej przypisano zawadzie sterycznej [151]. Prawdopodobnie takie same wymagania steryczne występują i w D-rybopiranozyloaminie. Najbardziej prawdopodobną przyczyną preferencyjnego zajmowania przez grupę 4-nitroimidazolową pozycji ekwatorialnej są uwarunkowania steryczne. Reakcja 1,4-dinitroimidazoli z glikozyloaminami przebiega według mechanizmu zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego. Jeżeli glikozyloamina występuje jako mieszanina równowagowa anomerów, to w trakcie reakcji powstają dwa acykliczne produkty przejściowe **82** i **83** (schemat 22). Z porównania obu możliwych struktur acyklicznego produktu pośredniego mniej słuźcony sterycznie jest **82**, który po recyklizacji tworzy β -nukleozyd 4-nitroimidazolowy.

Schemat 22.



Oddziaływania stereoelektronowe mają w tym wypadku prawdopodobnie znaczenie drugorzędne. W nukleozydach 4-nitroimidazolowych atom azotu związany z węglem anomerycznym jest spolaryzowany dodatnio, ze względu na obecność silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej i w

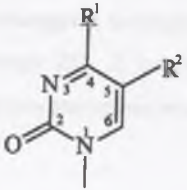

takich przypadkach należałoby rozpatrzyć ewentualność wystąpienie odwrotnego efektu anomerycznego [152, 153]. Jednak, jak wykazano, nawet protonowanie azotu iminowego grupy imidazolilowej w *N*-glikozyloimidazolach lub aminowego w glikozyloaminach powoduje tylko mało znaczący wpływ preferujący pozycję aksjalną [151, 154].

3. MODYFIKACJE SKŁADNIKÓW DO SYNTEZY NUKLEOZYDÓW

Szereg nukleozydów wykazuje aktywność w stosunku do wirusa HIV-1. Do najlepiej poznanych należą 3'-azydotymidyna (AZT), 2',3'-didezoksytydyna (ddCyd), 2',3'-didezoksyadenozyna (ddAdo) i wiele innych [11, 14, 16]. Powszechnie stosowanym środkiem w praktyce klinicznej leczenia AIDS i pochodnego AIDS kompleksu (ARC) jest AZT. Duża toksyczność 3'-azydotymidyny zwłaszcza do komórek szpiku kostnego i inne efekty uboczne limitują jego przydatność.

Tablica 6

Zależność struktura-reaktywność analogów nukleozydów pirymidynowych [155, 158]

| Pierścień pirymidynowy | Pozycja w pierścieniu pirymidynowym | Modyfikacja | Aktywność antywirusowa |
|---|-------------------------------------|---|------------------------|
|  | N-1 | C-1(C-nukleozydy) | - |
| | C=O | C=S | - |
| | N-3 | 3-deaza, S lub O | - |
| | R ¹ | H, OH, NH ₂ , NHMe | + |
| | R ² | H, Me, halogen, OH, OMe, OEt | + |
| | C-5 | 5-aza | - |
| Pierścień rybofuranozowy | Pozycja w pierścieniu furanozowym | Modyfikacja | Aktywność antywirusowa |
|  | O | C, S | - |
| | R ³ | H | + |
| | R ⁴ | H, N ₃ , F, CH ₂ OH, OH, OMe, CN, SCN | + |
| | C-4 | S, O | - |
| | | N | + |
| | R ⁵ | CH ₂ OH | + |
| | | CH(Me)OH, CHN ₃ | - |

+ - wykazuje aktywność antywirusową, - nieaktywny

Dodatkowo AZT wykazuje krótki czas życia (ok. 1,1 godz.) w organizmie i jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów. Wszystkie te kliniczne wady preparatu stały się przesłanką poszukiwania nowych pochodnych nukleozydów o niskiej toksyczności i większej stabilności. Z opisanych studiów zależności struktura-aktywność antywirusowa [155-158] analogów nukleozydów pirymidynowych wynikają ogólne wnioski pozwalające przewidzieć kierunek modyfikacji, prowadzących do ewentualnie aktywnych pochodnych (tablica 6). Generalnie można stwierdzić, że modyfikacje rokujące największe powodzenie dotyczą pozycji 3'-pierścienia sacharydowego i pozycji 5 pierścienia pirymidynowego.

Każda cząsteczka nukleozydu składa się z dwóch fragmentów, pierścienia sacharydowego i nukleozasady. Synteza modyfikowanych nukleozydów obejmuje dwie ogólne strategie:

- modyfikację przeprowadza się w cząsteczce sacharydu lub nukleozasady, a następnie łączy się oba fragmenty nukleozydu na drodze kondensacji według jednej z metod opisanych w rozdziale 2, jest to tzw. metoda liniowa syntezy nukleozydów.

- modyfikację przeprowadza się w składowej cukrowej lub heterocyklicznej cząsteczki nukleozydu.

Z porównania obu możliwych dróg syntezy modyfikowanych nukleozydów pierwsza metoda daje znacznie większe możliwości ze względu na praktycznie nieograniczoną możliwość kombinacji. Wadą tej metody w przypadku syntezy 2'-dezoksynukleozydów lub zastosowania sacharydu bez grupy partycypującej w pozycji 2 jest możliwość powstawania mieszaniny anomerów oraz ewentualnych regioizomerów, dotyczy to zwłaszcza otrzymywania nukleozydów purynowych i imidazolowych. Zaletą drugiej metody jest zachowanie wyjściowej konfiguracji przy węglu anomerycznym nukleozydu. Natomiast poważnym ograniczeniem jest dostępność wyjściowego nukleozydu.

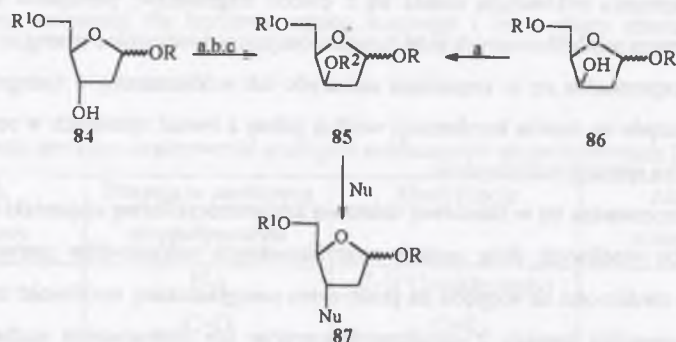
3.1. Wybrane modyfikacje składnika sacharydowego

W rozdziale tym zostały omówione najbardziej typowe przemiany, jakim poddawana jest cząsteczka sacharydu, najczęściej pentoza lub heksoza przed połączeniem z zasadą heterocykliczną. Stosowane reakcje mają charakter ogólny i mogą być zasadniczo użyte dla dowolnej cząsteczki sacharydu. Grupę hydroksylową, w zależności od jej położenia, można utlenić do grupy ketonowej lub aldehydowej, przeprowadzić w łatwo rozszczepialne pochodne lub wyeliminować. Nowo wprowadzane grupy można dalej funkcjonalizować. Cechą charakterystyczną wszystkich modyfikacji sacharydów jest ich wieloetapowość. Zazwyczaj wymagane jest odpowiednie zabezpieczenie grup hydroksylowych nie biorących udziału w trakcie przeprowadzanej przemiany.

3.1.1. Modyfikacje z wykorzystaniem grupy 3-hydroksylowej [II, III]

Grupę 3-hydroksylową w 2-dezoksy-D-pentofuranozach można transformować wykorzystując konwencjonalne reakcje syntezy organicznej. Dobór metody uzależniony jest od typu grupy, która ma być wprowadzona, konfiguracji wokół węgla C-3 wyjściowego substratu cukrowego i typu stosowanej reakcji. 5-Zabezpieczoną 2-dezoksy-D-erytro-pentafuranozę **84** wstępnie konwertuje się w pochodną **85** o konfiguracji 3-*treo* z łatwo odchodzącą grupą w pozycji 3 (tosylanową, mesylovą, itp.). W wyniku podstawienia nukleofilowego anionem azydowym lub halogenowym, zachodzącego

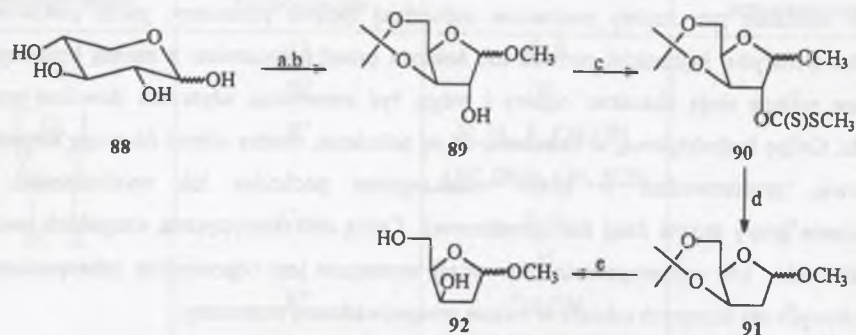
Schemat 23.



R, R¹ = grupy zabezpieczające, R² = Ts, Ms, CF₃CO, Nu = N₃[⊖], F[⊖], Cl[⊖]
 a. MsCl, pirydyna; b. NaOH, H₂O, EtOH; c. MsCl(TsCl, (CF₃CO)₂O), pirydyna

z inwersją konfiguracji, otrzymuje się 2,3-didezoksy-D-erytro-3-modyfikowany monosacharyd **87** (schemat 23) [159-160]. Podobnej sekwencji reakcji można poddać 2-dezoksy-D-*treo*-pentafuranozę **86**. Substratem do syntezy 2-dezoksy-D-pentafuranoz modyfikowanych w pozycji 3 może być także D-pentapiranoza (schemat 24) [159].

Schemat 24.

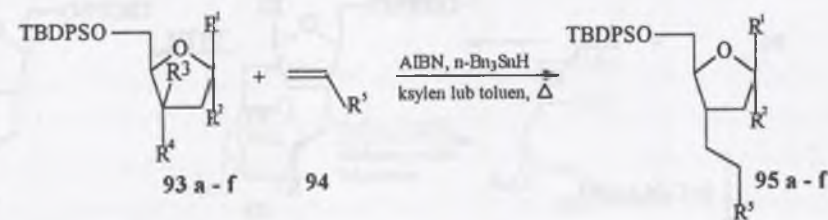


a. HCl(g), MeOH; b. (CH₃)₂CO, CuSO₄ (bezw.); c. NaH, CS₂, MeI, THF;
 d. TBTH, ksylene; e. TsOH, MeOH

Metylo 3,5-*O*-izopropylideno-D-ksylofuranozyd **89**, przeprowadzono w pochodną ksantogeaninową **90**, którą poddano deoksygenacji wodorkiem tri-*n*-butylcyny. Powstały metylo 2-dezoksy-3,5-*O*-izopropylideno-D-*treo*-pentafuranozyd **91**, po hydrolizie ugrupowania zabezpieczającego poddaje się sekwencji reakcji opisanych powyżej.

Wiadomo, że β-podstawione rodniki cyklopentylowe reagują z wysoką stereoselektywnością z akceptorami alkenowymi, tworząc w przewodzie produkt *anti* [161, 162]. Stosując podobną metodę, grupę 3-hydroksylową sacharydu można wymienić w reakcji wolnorodnikowej na grupę alkilową lub jej pochodną zawierającą grupy funkcyjne [II, III]. Grupę 3-hydroksylową przeprowadzono w pochodne ksantogeaninowe, fenoksytiokarbonylowe lub jodki, które łatwo ulegają homolitycznemu rozszczepieniu. Rodniki 3-rybozylowe generowano termicznie w obecności AIBN, donora wodoru, wodorku tri-*n*-butylcyny (TBTH) i pochodnej alkenowej (akrylan metylu, akrylonitryl, akroleina) pełniącej rolę akceptora wolnych rodników (schemat 25, tablica 7). Wydajności produktów reakcji wydzielonych na kolumnie chromatograficznej są stosunkowo niskie 19 - 41%. Spowodowane jest to

Schemat 25.



TBDPS = *tert*-butyldifenylosilil

Tablica 7

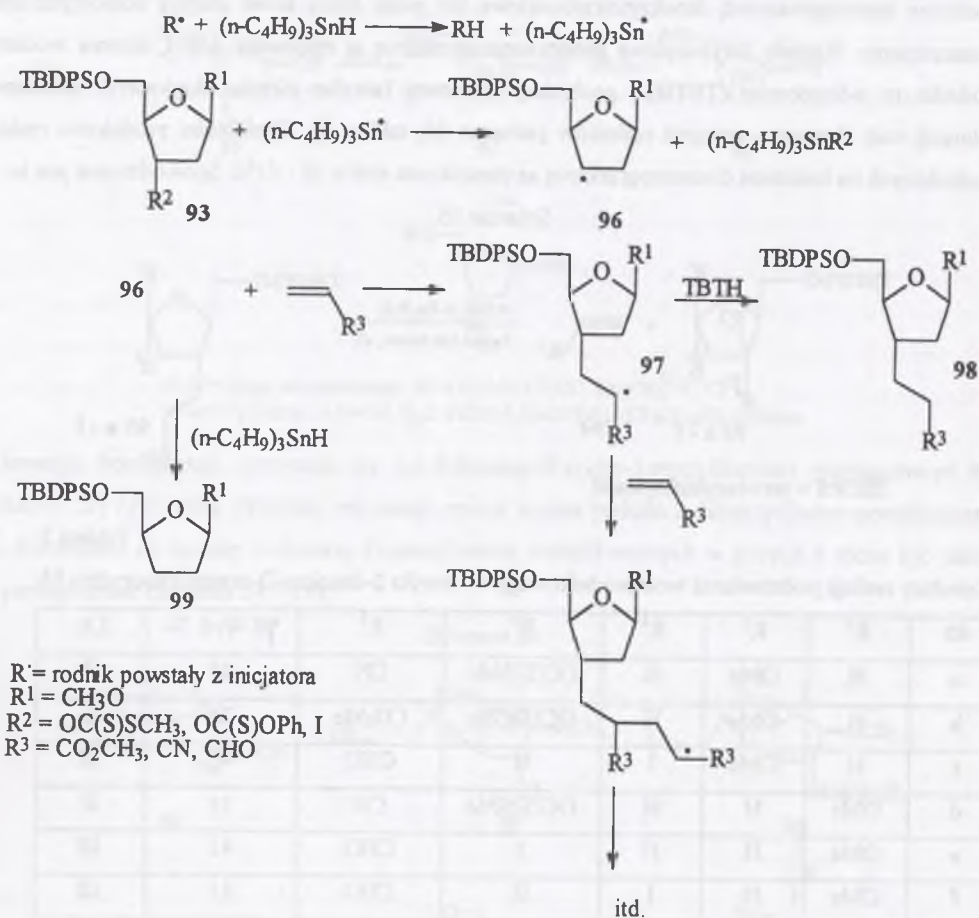
Rezultaty reakcji podstawienia wolnorodnikowego w metylo 2-dezoksy-D-pentafuranozydzie **93**

| 93 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 95 Wyd. % | Lit. |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|------|
| a | H | OMe | H | OC(S)SMe | CN | 26 | II |
| b | H | OMe | H | OC(S)OPh | CO ₂ Me | 23 | II |
| c | H | OMe | I | H | CHO | 40 | III |
| d | OMe | H | H | OC(S)SMe | CN | 19 | II |
| e | OMe | H | H | I | CHO | 41 | III |
| f | OMe | H | I | H | CHO | 31 | III |

przebiegiem reakcji ubocznych (schemat 26). Utworzony rodnik **96** reaguje z alkenem w kierunku pożądanego produktu **98**, może on jednak w konkurencyjnej reakcji oderwać wodór od TBTH tworząc 2,3-didezoksyrybofuranozyd **99**. Zarówno rodnik powstały z inicjatora, jak i pentafuranozylowy mogą

inicjować polimeryzację alkenu. Możliwa jest również dalsza reakcja z alkenem rodnika 97. Zaletą reakcji wolnorodnikowego alkilowania rybofuranozydów pomimo niskiej wydajności jest wysoka stereoselektywność. Wszystkie otrzymane produkty posiadały konfigurację 3-erytro. Jest to prawdopodobnie spowodowane zastosowaniem dużej objętościowo grupy 5-*tert*-butyldifenylsilylowej do zabezpieczenia grupy 5-hydroksylowej w wyjściowym metylo 2-dezoksy-D-pentafuranozydzie, co powoduje skuteczne blokowanie „strony β” pierścienia furanozowego. Akceptor wolnych rodników

Schemat 26.



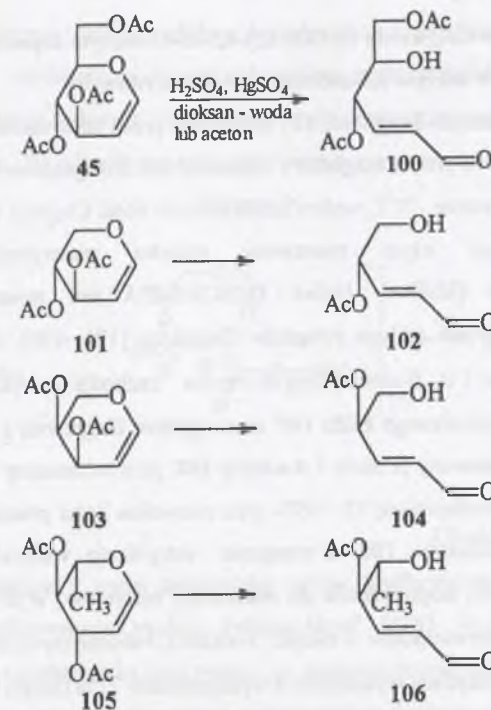
atakuje rodnik pentafuranozydowy 96 preferencyjnie *anti*- w odniesieniu do podstawnika w pozycji 4 pierścienia cukrowego. Obserwacja ta jest zgodna ze spostrzeżeniem Gisego, że β-podstawnik w rodniku cyklopentylowym powoduje preferencyjny *anti*-atak akceptora rodników [161]. Konfiguracja grup metoksylowych przy węglu anomerycznym wydaje się mieć znaczenie drugorzędne. Z uzyskanych

wyników można wnioskować, że decydujący wpływ na wydajność wywiera łatwość rozerwania wiązania pomiędzy grupą R i atomem węgla C-3 w wyjściowej pochodnej 2-dezoksy-D-pentafuranozydu. Reaktywność akceptora wolnych rodników, w tym wypadku, też wydaje się nie mieć większego wpływu na przebieg omawianej reakcji. Akrylonitryl, który jest ok. czterokrotnie bardziej reaktywny w reakcjach wolnorodnikowych niż akrylan metylu, tworzy produkty alkilowania 98 ze zbliżoną wydajnością. Otrzymane 3-modyfikowane 2,3-didezoksy-D-erytro-pentafuranozydy zastosowano w syntezie modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych (rozdz 4.1.) [II, III].

3.1.2. Modyfikacje z wykorzystaniem enali, pochodnych monosacharydów

Peracylowane glikale ulegają otwarciu pierścienia w obecności kwasów i katalitycznych ilości siarczanu rtęci (II) do odpowiednich α, β-nienasyconych aldehydów pochodnych cukrów [163]. W tych warunkach 3,4,6-tri-*O*-acetylo-D-glukal 45 tworzy (4*S*, 5*R*) (*E*)-4,6-di-*O*-acetylo-5-hydroksy-2-heksenal 100 z wydajnością 96%, a 3,4-di-*O*-acetylo-D-ksylal 101 (4*S*) (*E*)-4-*O*-acetylo-5-hydroksy-2-pentalal 102 z wydajnością 95%.

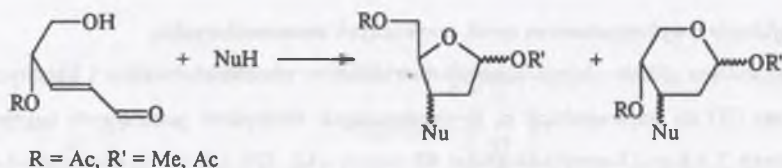
Schemat 27.



Odpowiednie α, β-nienasycone aldehydy otrzymano również z L-arabinalu 103 [164] i L-ramnalu 105 [165] (schemat 27). Alternatywną syntezę α, β-nienasyconych aldehydów z glikali zaproponował

Lichtenthaler [166]. 3,4,6-Tri-*O*-acetylo-*D*-glukal poddany działaniu kwasu *m*-chloroperoksybenzoowego w obecności eteratu trifluorku boru tworzy (4*S*) (*E*) 5-*O*-acetylo-4-*O*-formylo-2-pental. Aldehydy te zastosowano jako substraty w syntezie 2,3-didezoksy-3-modyfikowanych monosacharydów [164, 165]. W wyniku addycji nukleofilowej do zaktywowanego wiązania nienasyconego (addycja typu Michaela), a następnie acylowania lub glikozydacji otrzymuje się 2,3-didezoksy pochodne monosacharydów. W zależności od użytego aldehydu jako produkty otrzymuje się

Schemat 28.

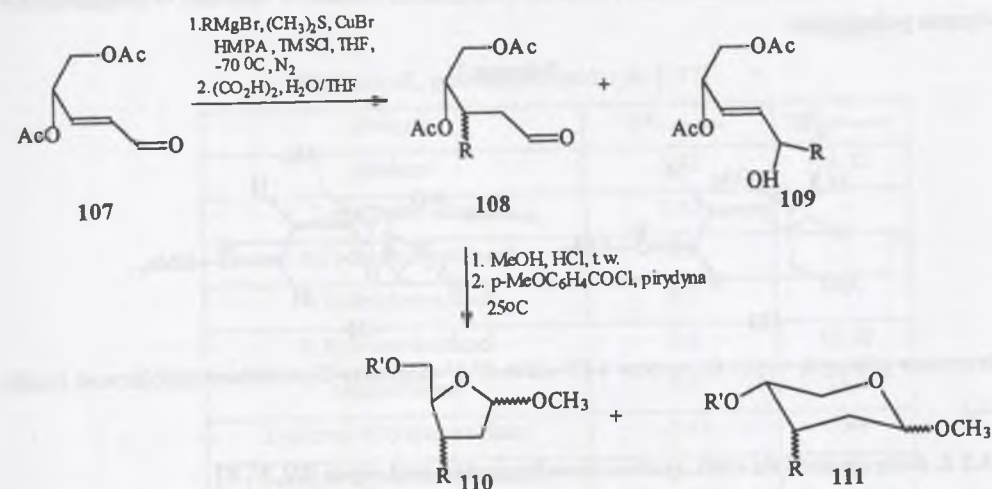


pochodne furanoz lub piranoz, a bardzo często obie formy powstają jednocześnie (schemat 28). Jako czynniki nukleofilowe stosowano związki Grignarda [I], azole [IV, V, X], aminy drugorzędowe [167, 168], jon azydkowy [169, 170].

3.1.2.1. Addycja związków Grignarda do (4*S*) (*E*)-4,5-di-*O*-acetylo-2-pentalu. Synteza 3-modyfikowanych metylo 2,3-didezoksy-*O*-glikozydów [I]

(4*S*) (*E*)-4,5-Di-*O*-acetylo-2-pental 107 otrzymano przez acylowanie 102. Addycję związków Grignarda, otrzymywanych *in situ*, z magnezu i odpowiednich halogenków alkilowych do pochodnej 107 prowadzono w temperaturze -70°C wobec katalitycznych ilości Cu_2Br_2 i $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (schemat 29). W roli akceleratora addycji użyto mieszaniny chlorku trimetylosililowego (TMSCl) i heksametylofosfortriamid (HMPA). Układ TMSCl/HMPA jest stosowany w katalizowanej związkami miedziorganicznymi addycji związków Grignarda [171, 173]. Addycja ta w przypadku modelowych enali, enonów i α , β -nienasyconych estrów zachodzi z wysoką stereoselektywnością [171-173]. W reakcji peracylowanego enalu 107 ze związkami Grignarda z mieszaniny poreakcyjnej wydzielono zarówno spodziewany produkt 1,4-addycji 108, jako mieszaninę diastereoizomerów 3*S*/4*S* i 3*R*/4*S* w proporcji 1:1 z wydajnością 52 - 65% oraz niewielkie ilości produktu 1,2-addycji 109 (9 - 11%). Glikozydacja 1,4-adduktów 108, a następnie estryfikacja wolnych grup hydroksylowych chlorkiem *p*-metoksybenzoilu, doprowadziła do mieszaniny izomerów *erythro* i *treo* metylo 3-alkilo-2,3-didezoksy- α , β -*D*-pentafulanozydów i metylo 3-alkilo-2,3-didezoksy- α , β -*D*-pentapiranozydów w proporcji 3:1. Produkty glikozydacji wydzielono z wydajnościami 71% (butyl) i 63% (heksyl). W opisywanych warunkach addycja związków Grignarda do 107 zachodzi z dobrą regioselektywnością, proporcja produktów addycji 1,4 i addycji 1,2 wyniosła 85:15, natomiast stereoselektywność jest niska. Stereochemiczny przebieg addycji jest procesem wieloetapowym.

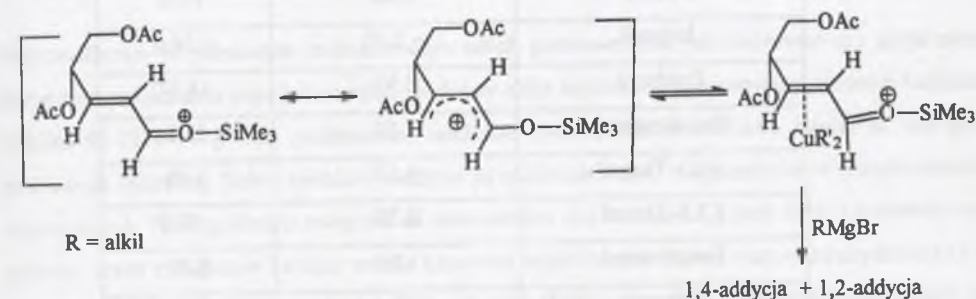
Schemat 29.



R = propyl, izopropyl, n-butyl, n-heksyl, R' = *p*-CH₃OC₆H₄CO

We wstępnym etapie następuje prawdopodobnie koordynacja chlorosilanu na grupie karbonylowej substratu, nie jest jednak wykluczone, że rola chlorosilanu może polegać na prostym wyłapywaniu utworzonego produktu addycji (schemat 30). Związek miedziorganiczny wytwarza kompleks typu π z wiązaniem nienasyconym. Na tak zaktywowany enal następuje atak związku magnezoorganicznego.

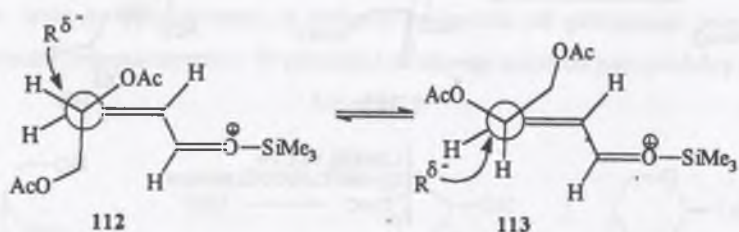
Schemat 30.



Reagent nukleofilowy atakuje z mniej zatłoczonej strony konformerów 112 lub 113, będących odpowiednikami „zmodyfikowanego modelu Felkina-Ahna” [175]. W modelu tym zakłada się antyperiplanarne położenie podstawnika przy węglu γ w stosunku do tworzonego wiązania C_β -nukleofil (schemat 31). Jak można wnioskować z proporcji otrzymanych stereoisomerycznych adduktów, 3*S*/4*S* i 3*R*/4*S* (1:1), zawada przestrzenna grup przy węglu C-4 i C-5 jest podobna, co tłumaczy brak preferencji

dla jednego z konformerów 112 lub 113. Konformację wymuszoną kompleksowaniem metalu do jednej z dwóch grup acetylowych i grupy karbonylowej można wykluczyć ze względu na konfigurację *E* wiązania podwójnego.

Schemat 31.



Otrzymane glikozydy użyto do syntezy 1-(3'-alkilo-2',3'-didezoksy-D-pentafuranozylo)uracyli (rozdz. 4.1.)

3.1.2.2. Addycja azoli do enali, synteza izonukleozydów azolowych [IV, V, X]

α,β -Nienasycone aldehydy otrzymane z peracylowanych glikali stanowią dogodny substrat w syntezie izonukleozydów azolowych, zawierających przy atomie azotu grupę 3-dezoksysacharydową. Pochodne te można otrzymać przez addycję azolu do enalu, wymaga to jednak wstępnego utworzenia anionu azolowego. Azole niepodstawione przy azocie pirolowym przejawiają właściwości

Tablica 8

Wartości pK_a niektórych azoli [176]

| Azol | pK_a zasadowe | pK_a kwasowe |
|---------------|-----------------|----------------|
| Pirazol | 2.50 | 14.0 |
| Indazol | ~ 1.30 | ~ 14.0 |
| Imidazol | 6.95 | 14.52 |
| Benzimidazol | 5.50 | 13.2 |
| 1,2,3-Triazol | 1.17 | 9.40 |
| 1,2,4-Triazol | 2.20 | ~10.0 |
| Benzotriazol | 1.60 | 8.20 |
| Tetrazol | - | 4.80 |

amfoteryczne (tablica 8). Zasadowość pirazolu jest znacznie niższa niż imidazolu i jest to ogólna właściwość wszystkich zasad z dwoma sąsiadującymi ze sobą w pierścieniu atomami azotu w porównaniu z układami 1,3 i 1,4. Wprowadzenie dalszych atomów azotu do pierścienia obniża zasadowość jeszcze bardziej, natomiast silniej wyrażone są właściwości kwasowe. Oba triazole dorównują kwasowością fenolowi, a tetrazol kwasowi octowemu. Sole sodowe i wapniowe tetrazolu

można otrzymać nawet w wodzie. Właściwości kwasowe imidazolu wyrażone są słabiej niż zasadowe i przejawiają się w reakcjach z metalami alkalicznymi, alkaliami i innymi silnymi zasadami.

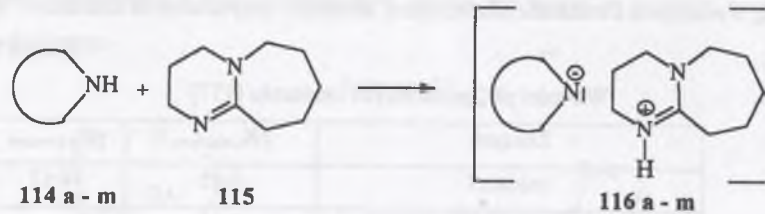
Tablica 9

Wartości pK_a pochodnych imidazolu [177]

| Związek | pK_a zasadowe | pK_a kwasowe |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| imidazol | 6.95 | 14.52 |
| 2-metyloimidazol | 7.61 | - |
| 2,4(5)-dimetyloimidazol | 8.5 | - |
| 4(5)-fenyloimidazol | 6.1 | - |
| 4(5)-bromoimidazol | 3.6 | 12.32 |
| benzimidazol | 5.5 | 13.2 |
| 2-chloro-4(5)-nitroimidazol | -3.43 | 5.84 |
| 2-metylo-4,5-dinitroimidazol | - | 4.14 |
| 4(5)-nitroimidazol | -0.3 | 9.20 |
| 2-nitroimidazol | -0.81 | 7.15 |
| 2,4(5)-dinitroimidazol | -7.33 | 2.85 |
| 4,5-dinitroimidazol | -7.3 | 3.32 |
| 5(4)-chloro-4(5)-nitroimidazol | -1.12 | 5.9 |
| 2-metylo-4(5)-nitroimidazol | 0.2 | 9.75 |
| 4,5-dicyanoimidazol | - | 5.2 |

Wprowadzenie do pierścienia imidazolowego takich podstawników, jak fluorowce czy grupa nitrowa powoduje zwiększenie jego kwasowości, podobny efekt wywiera skondensowany pierścień benzenowy (tablica 9) [176-177]. Tak podstawione imidazole tworzą sole stosunkowo łatwo, są one jednak podatne na hydrolizę. Sole z metalami ciężkimi są natomiast trudno rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Niedogodności związane ze stosowaniem soli imidazoli i innych azoli z metalami można uniknąć przez zastąpienie kationu metalu kationem organicznym. Zastosowanie tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika i 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenu (DBU) jako silnej, nienukleofilowej zasady ($pK_a = 12.0$ w wodzie, $pK_a = 24.0$ w acetonitrylu) [178-179], pozwoliło otrzymać sole niektórych azoli w stanie krystalicznym (schemat 32, tablica 10) [VIII, XII]. W tych warunkach imidazol i 1,2,4-triazol nie tworzą krystalicznych soli, spowodowane jest to ich dobrą rozpuszczalnością w stosowanym rozpuszczalniku. Zastąpienie tetrahydrofuranu innym rozpuszczalnikiem np. benzenem czy acetonitrylem nie dało rezultatów. Sole azoli z DBU są trwałe i dobrze rozpuszczalne w konwencjonalnych

Schemat 32.



Tablica 10

Sole azoli z DBU [VIII, XII]

| 114 | Azol | Wyd. soli % | Temp. top. °C |
|-----|------------------------------|-------------|------------------|
| a | 2-metylo-4(5)-nitroimidazol | 85 | 103-104 |
| b | 2-chloro-4(5)-nitroimidazol | 96 | 125-126 |
| c | 2-nitroimidazol | 78 | 98-100 |
| d | 4,5-dicyanoimidazol | 87 | 87-88 |
| e | 2-bromo-4,5-difenyloimidazol | 89 | 175-177 |
| f | 2-metylo-4,5-dinitroimidazol | 98 | 175-176 |
| g | 4,5-dibromo-2-metyloimidazol | 82 | 174-175 |
| h | 2,4,5-tribromoimidazol | 88 | 109-111 (rozkł.) |
| i | 2,4-dinitroimidazol | 96 | 98-99 |
| j | 4(5)-nitroimidazol | 80 | 74-75 |
| k | 5(6)-nitrobenzimidazol | 67 | 95-96 |
| l | 3,5-dibromo-1,2,4-triazol | 15 | 73-75 |
| m | benzotriazol | 95 | 126-127 |

rozpuszczalnikach organicznych (chlorek metylenu, chloroform, dimetyloformamid). Niektóre nukleozasady, zwłaszcza ujemnie podstawione pirymidyny również tworzą z DBU krystaliczne sole [XIV]. Ze względu na słabą rozpuszczalność nukleozasad w tetrahydrofuranie jako rozpuszczalnik zastosowano acetonitryl (tablica 11). W przypadku 6-chloropuryny, tyminy i innych nukleozasad otrzymano sole w postaci amorficznej.

Analizując wartości pK_a azoli i azyn, które tworzą krystaliczne sole z DBU, można wysnuć wniosek, że krystaliczne sole DBU można otrzymać dla pochodnych o relatywnie dużej kwasowości, charakteryzowanej przez wartości $4.0 < pK_a < 10$. Krystaliczne sole otrzymano między innymi dla 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu ($pK_a = 4,14$ [177]) i adeniny ($pK_a = 9,83$ [176]).

Tablica 11

Sole nukleozasad i 5-podstawionych uracyli z DBU [XIV]

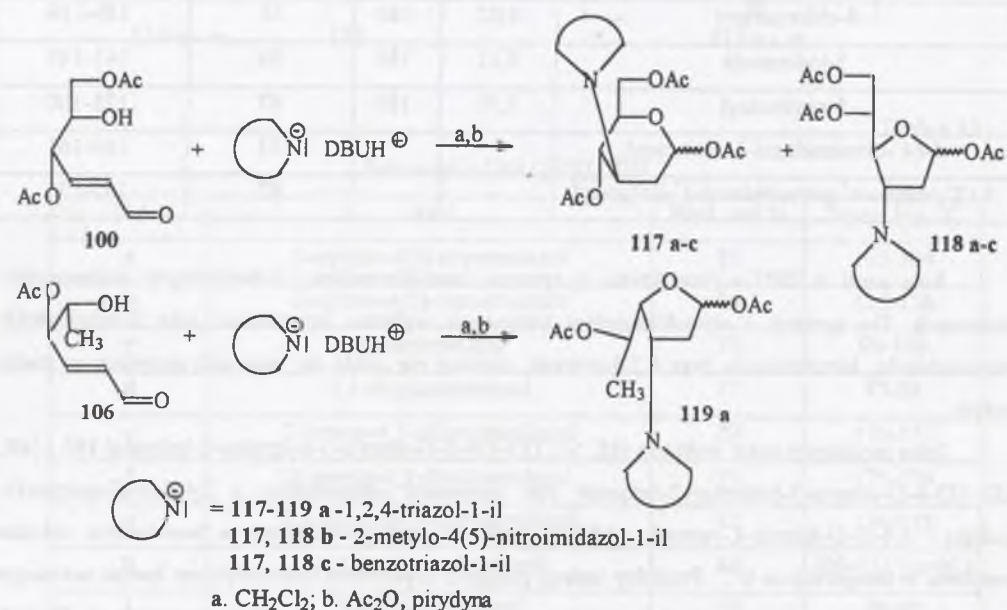
| Zasada | pK_a | Lit. | Wyd. soli % | Temp. top. °C |
|---|--------|------|-------------|---------------|
| adenina | 9,83 | 176 | 93 | 185-186 |
| 5-bromouracyl | 8,06 | 180 | 40 | 142-144 |
| 5-chlorouracyl | 8,02 | 180 | 53 | 138-139 |
| 5-jodouracyl | 8,13 | 180 | 90 | 141-142 |
| 5-nitouracyl | 5,50 | 180 | 97 | 128-130 |
| 5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyl | - | | 53 | 160-161 |
| 5-(2'-metylo-4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyl | - | | 82 | 135-136 |

Sole azoli z DBU wykorzystano w syntezie izonukleozydów i odwróconych nukleozydów azolowych. Do syntezy 3'-izonukleozydów azolowych wybrano krystaliczne sole 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu, benzotriazolu oraz 1,2,4-triazolu, chociaż nie udało się jego soli otrzymać w stanie stałym.

Jako modelowe enale wybrano (4*S*, 5*R*) (*E*)-4,6-di-*O*-acetylo-5-hydrokso-2-heksenal **100** i (4*R*, 5*S*) (*E*)-4-*O*-acetylo-5-hydrokso-2-heksenal **106** otrzymane odpowiednio z 3,4,6-tri-*O*-acetylo-D-glukalu i 3,4-di-*O*-acetylo-L-ramnalu. Addycję azoli do enali prowadzono w bezwodnym chlorku metylenu w temperaturze 0°C. Produkty reakcji poddano acylowaniu bezwodnikiem kwasu octowego w pirydynie. Tak powstałe pochodne acetylowe wydzielano na kolumnie chromatograficznej. W tych warunkach ze związku **100** w reakcji z 1,2,4-triazolem w obecności DBU powstaje mieszanina 1-(1',4',6'-tri-*O*-acetylo-2',3'-didezoksy- α -D-*arabino*-heksapiranoz-3'-ylo)-1,2,4-triazolu **117a** i 1-(1',5',6'-tri-*O*-acetylo-2',3'-didezoksy- α,β -D-*rybo*-heksafuranoz-3'-ylo)-1,2,4-triazolu **118a** z całkowitą wydajnością 44% (schemat 33) [IV]. Ten sam enal w reakcji z solami 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu lub benzotriazolu z DBU (**116a**, **116m**) tworzy analogiczne produkty z wydajnościami odpowiednio 65% i 89% [XI]. Z mieszaniny poreakcyjnej otrzymanej w reakcji enalu **100** z solą **116a** wydzielono poszczególne izomery przy użyciu preparatywnej wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej. 1-(1',4',6'-tri-*O*-Acetylo-2',3'-didezoksy- α -D-*arabino*-heksapiranoz-3'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazol **117b** i 1-(1',5',6'-tri-*O*-acetylo-2',3'-didezoksy- α,β -D-*rybo*-heksafuranoz-3'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazole **118b** otrzymano w proporcji 6 : 7 : 8. W reakcji addycji 1,2,4-triazolu do enalu **106** prowadzonej wobec DBU otrzymano, po zacylowaniu, z wydajnością 50% mieszaninę anomeryczną 1-(1',5'-di-*O*-acetylo-2',3',6'-tridezoksy- α,β -L-*arabino*-heksafuranoz-3'-ylo)-1,2,4-triazoli **119a** [X]. Powstawanie izomerycznych heksafuranoz jako produktów addycji azoli do enali jest następstwem dwóch reakcji: migracji grupy acetylowej z pozycji 4 do grupy 5-hydroksylowej

wyjściowego enalu, a następnie cyklizacji. Migracja ta prawdopodobnie wywołana jest obecnością w mieszaninie reakcyjnej DBU. Wymagania stereochemiczne addycji azoli do enali, zważywszy na podobieństwo z omawianą wcześniej reakcją addycji związków Grignarda, są prawdopodobnie takie same.

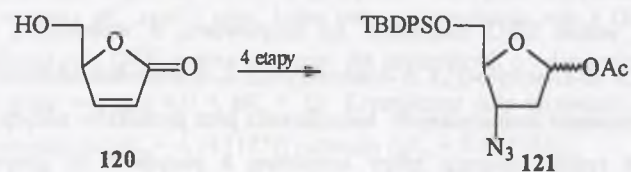
Schemat 33.



3.1.2.3. Addycja do α,β -nienasyconych laktonów

Nieco odmienną strategię od omówionej powyżej (str.49) zastosował Chu w syntezie AZT (schemat 34) [110]. W charakterze α,β -nienasyconego związku karbonylowego zastosował on 5(*S*)-hydroksymetylo-5*H*-2-furanon **120**, otrzymany z *D*-mannitolu w pięcioetapowej syntezie. Addycję jonu azydkowego przeprowadzono, po uprzednim zabezpieczeniu grupy 5-hydroksylowej w postaci eteru *tert*-butylodifenylsilylowego, ogrzewając pochodną silylową z azydkiem sodu w roztworze dimetyloformamidu. Finalną 1-*O*-acetylo-3-azydo-2,3-didezoksy-5-*O*-(*tert*-butylodifenylsilylo)- α,β -*D*-erythro-pentafuranozę **121** otrzymano z całkowitą wydajnością 40% (licząc na wyjściowy lakton), w wyniku kolejnych etapów redukcji i acetylowania.

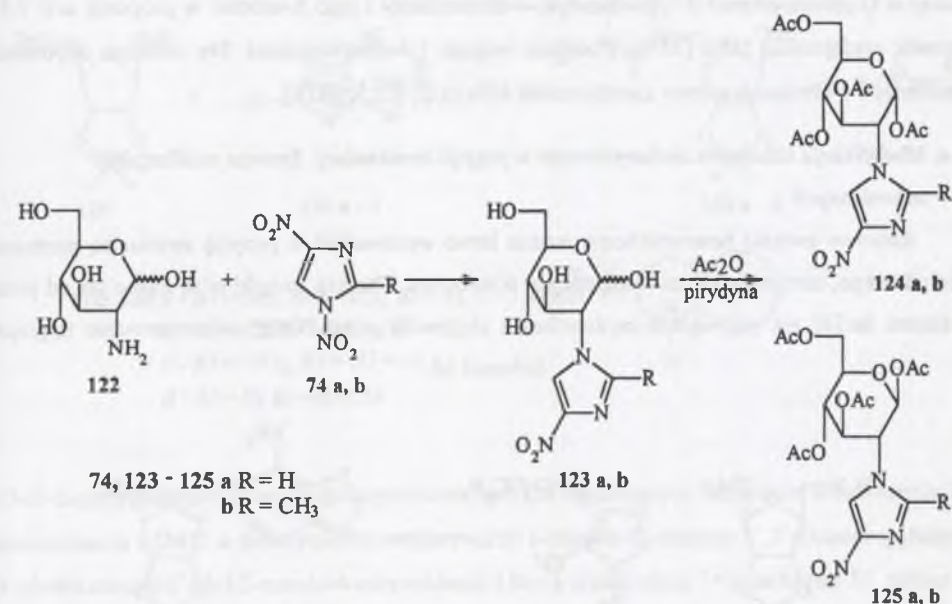
Schemat 34.



3.1.3. Modyfikacje z wykorzystaniem 2-amino-2-dezoksysacharydów [VII, XIV]

2-Amino-2-dezoksysacharydy reagują z 1,4-dinitroimidazolami analogicznie do glikozyloamin (rozdz. 2.2.1.). 2-Amino-2-dezoksy-*D*-glukoza **122** w reakcji z dinitroimidazolami **74 a, b** w roztworze

Schemat 35.



wodno-metanolowym tworzy mieszaninę odpowiednich izonukleozydów 4-nitroimidazolowych **123a, b** (schemat 35) [VII]. Po zakończeniu reakcji (ok. 24 godzin) otrzymane mieszaniny anomeryczne **123a** i **123b** poddano acyloowaniu bezwodnikiem kwasu octowego w bezwodnej pirydynie. Rozdzieleniu mieszanin poreakcyjnych dokonano na kolumnie chromatograficznej. Pozwoliło to wyizolować poszczególne anomery **124a** i **125a** z wydajnością 52%, a anomery **124b** i **125b** z wydajnością 67%. Proporcje poszczególnych anomerów wyniosły **124a:125a** 1:1 a **124b:125b** 1:1,5. Anomery **124a** i **125a** zidentyfikowano na podstawie ich widm ^1H NMR. W widmie związku **124a** proton H-1' pojawia się przy $\delta = 6,31$ ppm jako dublet o stałej sprzężenia $^3J_{1,2'} = 3,7$ Hz, odpowiadającej układowi *cis* H-1'-H-2', występującemu w α -anomerze. W widmie **125a** proton H-1' występuje przy $\delta = 5,97$ ppm jako dublet o stałej sprzężenia $^3J_{1,2'} = 8,7$ Hz, odpowiadającej układowi *trans* H-1'-H-2', w β -anomerze. Podobne stałe sprzężenia zaobserwowano w widmach pochodnych 2-metylo-4-nitroimidazolu **124b** i **125b**. Na podstawie analizy widm ^1H NMR można było również określić konformację peracylowanych izonukleozydów 4-nitroimidazolowych. W widmach **124a, b** proton H-3' występuje w formie dubletu dubletów o stałych sprzężenia $^3J = 9,1-9,2$ Hz i $11,3-11,6$ Hz, natomiast proton H-4' jako tryplet o $^3J = 9,1-9,2$ Hz. Wartości te odpowiadają stałym sprzężenia *trans*

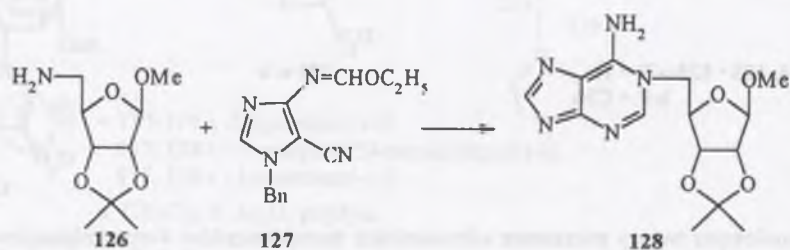
wicynalnych protonów H-2',-H-3', H-3',-H-4', oraz H-4',-H-5'. Taki układ aksjalnych atomów wodoru występuje w konformacji krzesłowej 4C_1 D- glukopiranozy [181].

W analogicznej reakcji 2-amino-2-dezoksy-D-galaktopiranozy z 2-metylo-1,4-dinitroimidazolem 74b, po zacylowaniu powstałej mieszaniny anomerów wyizolowano 1-(1',3',4',6'-tetra-O-acetylo-2-dezoksy- α -D-galaktopiranoz-2'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazol i jego β -anomer w proporcji $\alpha:\beta$ 7:2 z całkowitą wydajnością 50% [XIV]. Podobnie reaguje 1,4-dinitroimidazol 74a tworząc odpowiedni izonukleozyd 4-nitroimidazolowy z wydajnością 45% ($\alpha:\beta$, 1:1,5) [XIV].

3.1.4. Modyfikacje składnika sacharydowego w pozycji terminalnej. Synteza nukleozydów odwróconych

Azotowe związki heterocykliczne można łatwo wprowadzić w pozycję terminalną pierścienia sacharydowego, otrzymuje się tzw. nukleozydy odwrócone. Chociaż związki te są znane już od ponad trzydziestu lat [4], nie poświęcano im dotychczas zbyt wiele uwagi. Nasze zainteresowanie tą grupą

Schemat 36.



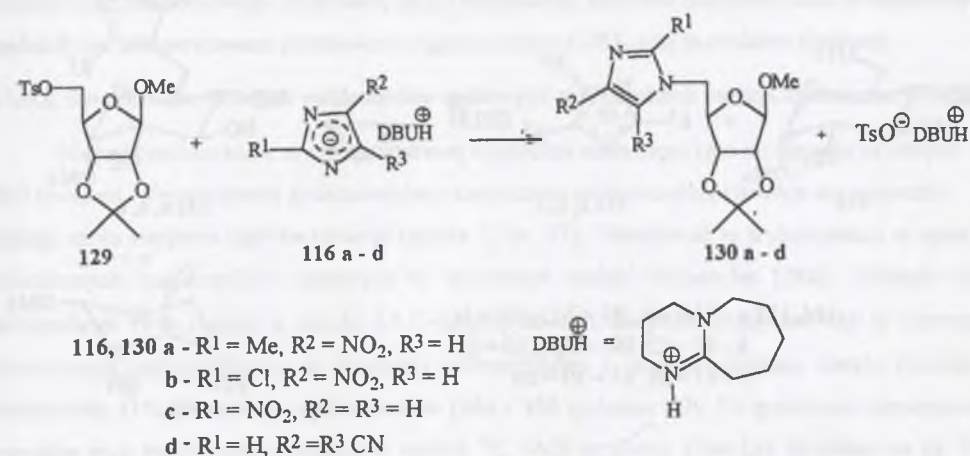
związków wynikało z dwóch powodów: odwrócone nukleozydy mogą, w niektórych przypadkach, wykazywać właściwości zbliżone do nukleozydów naturalnych. Pierścień cukrowy w odwróconych nukleozydach można poddawać dalszym przemianom prowadzącym do acyklicznych analogów zawierających centra chiralne o ściśle określonej konfiguracji. Leonard i Carraway opisali syntezę 6-amino-1-(metylo 5'-dezoksy-2',3'-O-izopropylideno- β -D-rybo-furanozyd-5'-ylo)puryny 128 (schemat 36) [4]. Odwrócone nukleozydy otrzymano także przez podstawienie grupy tosyłanowej, znajdującej przy terminalnym atomie węgla pierścienia cukrowego solą sodową puryny [182-183]. Opisano także syntezę odwróconych nukleozydów 1,2,3-triazolowych w reakcji wewnątrzcząsteczkowej addycji 1,3-dipolarnej do 5'-azydo-5'-dezoksyurydyn [184].

3.1.4.1. Synteza odwróconych nukleozydów azolowych poprzez podstawienie terminalnej grupy tosyłanowej [VIII, XII]

Syntezę odwróconych nukleozydów azolowych można również zrealizować wykorzystując sole

azolizacji z DBU opisane w rozdziale 3.1.2.2.. W wyniku podstawienia nukleofilowej terminalnej grupy tosyłanowej anionami azoli otrzymano szereg odwróconych nukleozydów 130 [VIII, XII]. Metylo

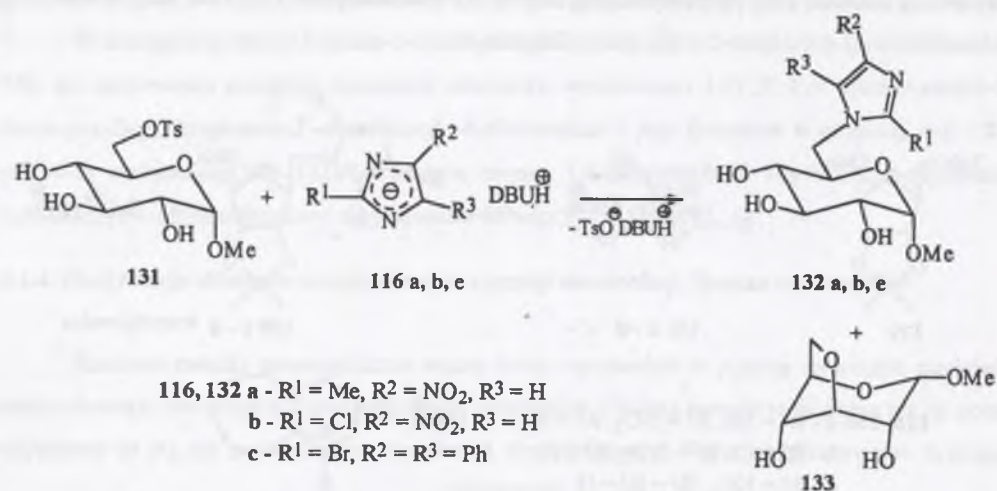
Schemat 37.



2,3-O-izopropylideno-5-O-tosylo- β -D-rybofuranosyd 129 ogrzewany z nadmiarem soli 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu z DBU w dimetyloformamidzie tworzy 1-(metylo 5'-dezoksy-2',3'-O-izopropylideno- β -D-rybofuranosyd-5'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazol 130a z wydajnością 74% (schemat 37, tablica 12). W analogicznej reakcji z metylo 6-O-tosylo- α -D-glukopiranozydem 131 otrzymano odpowiednie odwrócone nukleozydy imidazolowe z wydajnościami 25-76% (schemat 38). W przeciwieństwie do opisanych wcześniej metod syntezy odwróconych nukleozydów powyższa reakcja nie wymaga zabezpieczenia grup hydroksylowych obecnych w cząsteczce pochodnej sacharydowej.

W reakcji 131 z solą DBU 2-bromo-4,5-difenyloimidazolu 116e spodziewany odwrócony nukleozyd 132e wydzielono jedynie z wydajnością 25%. Z mieszaniny poreakcyjnej wydzielono z wydajnością 73%, jeszcze jedną substancję. Związek ten nie wykazywał absorpcji w świetle UV, a zatem nie zawierał grupy tosyłanowej lub fragmentu imidazolowego. W widmie ${}^{13}\text{C}$ NMR i DEPT ${}^{13}\text{C}$ NMR [XII] tego związku pojawia się sygnał przy $\delta = 68,05$ ppm, którego przesunięcie jest bardzo zbliżone do położenia sygnału atomu węgla C-6 w metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozydzie ($\delta = 68,5$ ppm) [185]. Bazując na otrzymanych danych spektralnych oraz wyniku analizy elementarnej otrzymanemu związkowi przypisano strukturę metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozydu 133. Powstawanie w trakcie dyskutowanej reakcji metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozydu 133 można wytłumaczyć reakcją podstawienia nukleofilowego, w której grupa 3-hydroksylowa glukopiranozydu 131 działa jako wewnątrzcząsteczkowy czynnik nukleofilowy. Dominująca rola tej reakcji jest

Schemat 38.



Tablica 12

Odwrócone nukleozydy azolowe, otrzymane w wyniku podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej

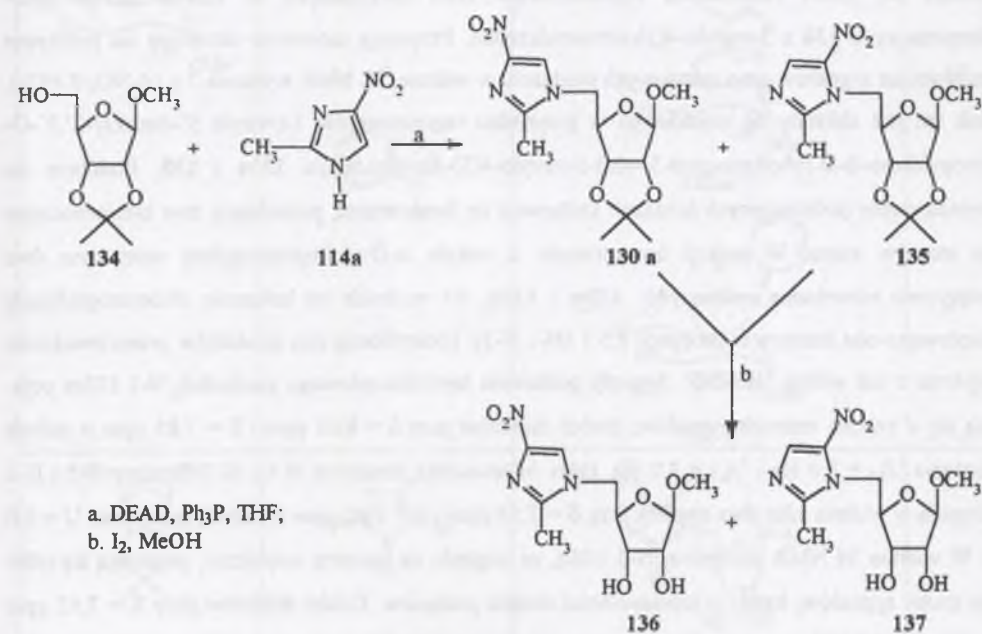
| Pochodna tosyłanowa TsOR | Sól azolu z DBU | | | Wyd. % | |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|--------|----|
| | R ¹ | R ² | R ³ | 130 | |
| | Me | NO ₂ | H | a | 74 |
| | Cl | NO ₂ | H | b | 63 |
| | NO ₂ | H | H | c | 60 |
| | H | CN | CN | d | 43 |
| | | | | 132 | |
| | Me | NO ₂ | H | a | 76 |
| | Cl | NO ₂ | H | b | 63 |
| | Br | Ph | Ph | e | 25 |

prawdopodobnie spowodowana obecnością objętościowo dużych podstawników fenyłowych osłaniających atomy azotu w anionie imidazolowym. W reakcji metylo 6-O-tosylo- α -D-glukopiranozydu z solami 116a i b zaobserwowano jedynie ślady anhydroglikozydu 133. W przeprowadzonych reakcjach podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej anionami niesymetrycznie podstawionych imidazoli nie zaobserwowano powstawania regioizomerów 5-NO₂ oraz produktów eliminacji.

3.1.4.2. Synteza odwróconych nukleozydów azolowych w warunkach reakcji Mitsunobu [IX, XII]

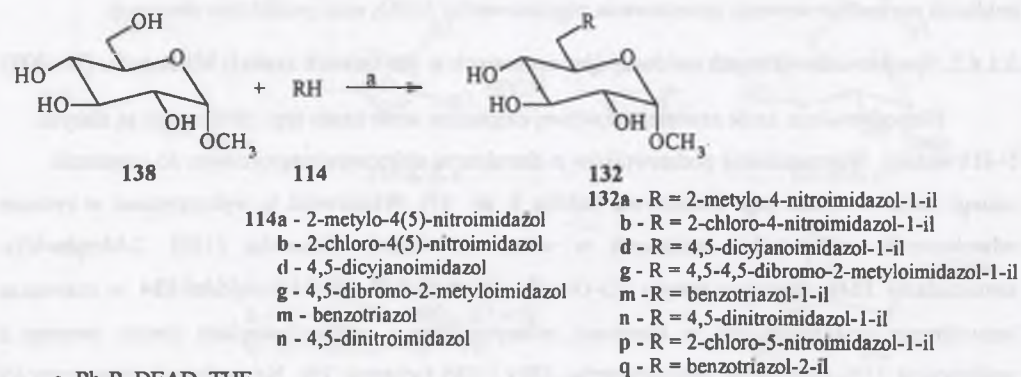
Niepodstawione azole zawierające w swej cząsteczce atom azotu typu pirolowego są słabymi N-H kwasami. Wprowadzenie podstawników o charakterze elektronoakceptorowym do cząsteczki takiego azolu zwiększa jego kwasowość (tablica 9, str. 47). Właściwość tę wykorzystano w syntezie odwróconych nukleozydów azolowych w warunkach reakcji Mitsunobu [186]. 2-Metylo-4(5)-nitroimidazol 114a reaguje z metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozydem 134 w roztworze bezwodnego tetrahydrofuranu w obecności trifenylfosfiny i azadikarboksyłanu dietylu tworząc z wydajnością 51% mieszaninę regioizomerów 130a i 135 (schemat 39). Na podstawie intensywności sygnałów grup metylowych imidazolu w widmie ¹³C NMR proporcję 130a:135 określono na ok. 6:1. Oba regioizomery 136 i 137 wydzielono w czystej postaci, w tej samej proporcji, po rozdziale chromatograficznym przeprowadzonym po odbezpieczeniu grup hydroksylowych.

Schemat 39.



W identycznych warunkach poddano reakcji z pochodnymi imidazolu metylo α -D-glukopiranozyd 138. Otrzymano odpowiednie odwrócone nukleozydy imidazolowe z wydajnościami 30-70% (schemat 40, tablica 13) [IX, XII]. Podobnie jak w reakcji 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu z

Schemat 40.

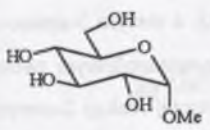
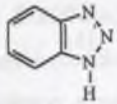
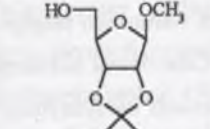
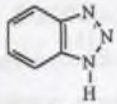
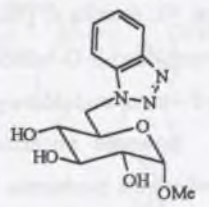
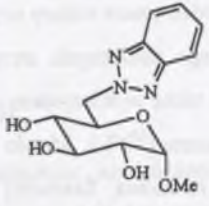
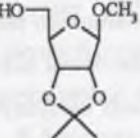


metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozidem i w tym przypadku niesymetrycznie podstawione imidazole tworzą mieszaninę regioizomerów. 2-Chloro-4(5)-nitroimidazol daje mieszaninę izomerów 132b i 132p, którą rozdzielono chromatograficznie, z całkowitą wydajnością 62%. Natomiast nie powiodła się próba rozdzielania regioizomerów 132a otrzymanych w reakcji metylo α -D-glukopiranozydu 138 z 2-metylo-4(5)-nitroimidazolem. Proporcja izomerów określona na podstawie intensywności sygnałów grup metylowych imidazolu w widmie ^{13}C NMR wyniosła 7:1 (4- NO_2 :5- NO_2), wynik ten jest zbliżony do uzyskanego w przypadku regioizomerów 1-(metylo 5'-dezoksy-2',3'-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozyd-5'-ylo)-2-metylo-4(5)-nitroimidazolu 130a i 135. Podobnie do niesymetrycznie podstawionych imidazoli zachowuje się benzotriazol, posiadający dwa nierównocenne typy atomów azotu. W reakcji benzotriazolu z metylo α -D-glukopiranozydem otrzymano dwa izomeryczne odwrócone nukleozydy 132m i 132q. Po rozdziale na kolumnie chromatograficznej wyizolowano oba izomery w proporcji 1,5:1 (N-1:N-2). Identyfikację obu produktów przeprowadzono w oparciu o ich widma ^1H NMR. Sygnały pierścienia benzotriazolowego pochodnej N-1 123m pojawiają się w postaci czterech sygnałów, dwóch dubletów przy $\delta = 8,05$ ppm i $\delta = 7,85$ ppm o stałych sprzężenia $^3J_{4,5} = 8,0$ Hz i $^3J_{6,7} = 8,0$ Hz, które odpowiadają protonom H-4 i H-7. Protony H-5 i H-6 występują w widmie jako dwa tryplety przy $\delta = 7,55$ ppm i $\delta = 7,40$ ppm o stałych sprzężenia $^3J = 8,0$ Hz. W widmie ^1H NMR pochodnej N-2 132q, ze względu na symetrię cząsteczki, pojawiają się tylko dwie grupy sygnałów, każdy o intensywności dwóch protonów. Dublet dubletów przy $\delta = 7,95$ ppm ($J = 3,2$ Hz, 4,8 Hz) przypisano protonom H-4 i H-7. Dublet dubletów przy wyższym polu

($\delta = 7,40$ ppm), o tych samych stałych sprzężenia, przypisano protonom H-5 i H-6. Podobny układ multipletów obserwowano w produktach N-1 i N-2 metylowania benzotriazolu [187].

Tablica 13

Odwrócone nukleozydy azolowe otrzymane w warunkach reakcji Mitsunobu [IX, XII]

| Reagent cukrowy | Azol | | | Odwrócony nukleozyd | | | Wyd. % | | |
|---|---|-----------------|-----------------|---------------------|----------------|---|-----------------|----------------|----|
| | R ¹ | R ² | R ³ | 132 | R ¹ | R ² | | R ³ | |
|   | Me | NO ₂ | H | a | Me | NO ₂ | H | 58 | |
| | Cl | NO ₂ | H | b | Cl | NO ₂ | H | 53 | |
| | H | CN | CN | p | H | H | NO ₂ | 9 | |
| | Me | Br | Br | d | H | CN | CN | 48 | |
| | H | NO ₂ | NO ₂ | g | Me | Br | Br | 33 | |
| | H | NO ₂ | NO ₂ | n | H | NO ₂ | NO ₂ | 30 | |
| |   | | | | |  132m | | | 43 |
| | | | | | |  132q | | | 27 |
| |  | R ¹ | R ² | R ³ | | R ¹ | R ² | R ³ | |
| | | Me | NO ₂ | H | 136 | Me | NO ₂ | H | 29 |
| | | | | 137 | Me | H | NO ₂ | 5 | |

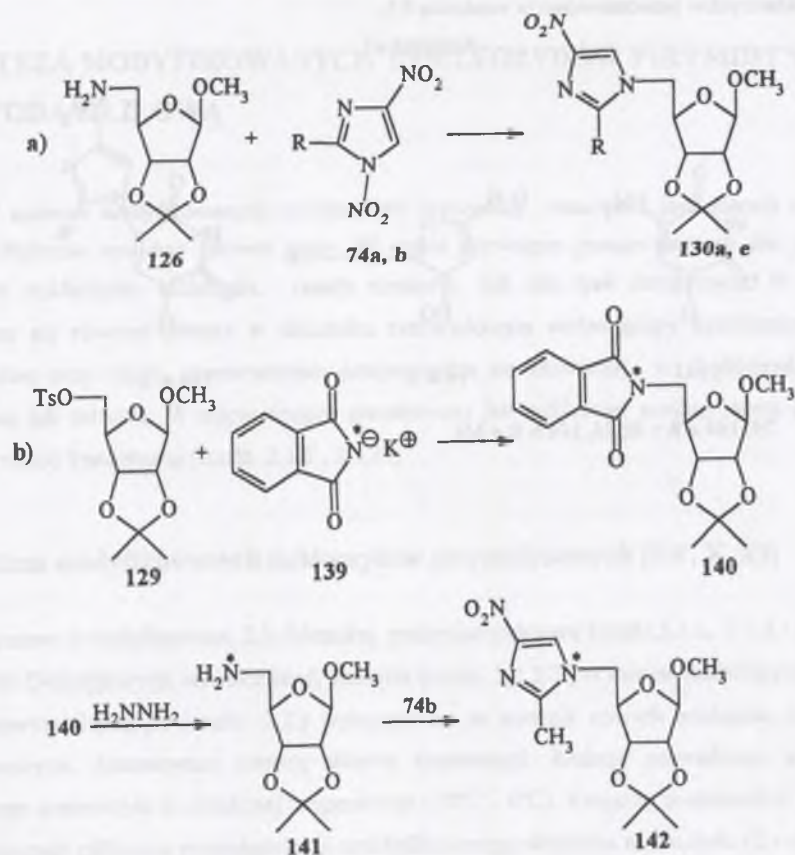
Powodzenie reakcji azoli z badanymi pochodnymi cukrowymi uzależnione jest od czynników elektronowych i sterycznych, które determinują wydajność reakcji i proporcje regioizomerów. W reakcji niesymetrycznie podstawionych imidazoli **114a, b** z metylo 2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozidem i metylo α-D-glukopiranozydem otrzymano mieszaniny regioizomerów z przewagą izomeru N-1, co jest zgodne z obserwowaną większą gęstością elektronową na atomie azotu N-1 w porównaniu z N-3 w 4(5)-nitroimidazolach [27, 176]. Podobne rezultaty otrzymano w reakcji alkilowania 4(5)-nitroimidazolu siarczanem dimetylu [27].

Obecność w pierścieniu imidazolowym dwóch grup elektroakceptorowych, jak np. w 4,5-dicyanoimidazolu **114d** i 4,5-dinitroimidazolu **114n**, powoduje wzrost kwasowości azolu i znaczne obniżenie gęstości elektronowej w pierścieniu, co uwidacznia się niską wydajnością odwróconych nukleozydów (odpowiednio 48% i 30%). Pewien wpływ na proporcje regioizomerów może wywierać otoczenie przestrzenne obu atomów azotu. Atom azotu N-1 jest mniej osłonięty w porównaniu z atomem N-3 przez podstawnik halogenowy (lub metylowy) i grupę nitrową.

3.1.4.3. Synteza odwróconych nukleozydów nitroimidazolowych w reakcji ANRORC [XII]

Alternatywną metodą syntezy odwróconych nukleozydów nitroimidazolowych jest reakcja pochodnych cukrowych posiadających terminalną pierwszorzędową grupę aminową z 1,4-dinitroimidazolami (schemat 41, ścieżka a) [XII]. 1,4-Dinitroimidazol poddany reakcji z metylo 5-amino-5-dezoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozidem **126** w roztworze wodno-metanolowym tworzy odwrócony nukleozyd 4-nitroimidazolowy **130e** z wydajnością 57%. W analogicznej reakcji 2-metylo-1,4-dinitroimidazolu powstaje pochodna **130a** z wydajnością 53%. Zgodnie z mechanizmem zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego (ANRORC) omawianym w rozdziale 2.2. w wyniku tej reakcji otrzymuje się wyłącznie odwrócony nukleozyd będący regioizomerem 4-nitro. Ta prosta reakcja ma bardzo cenne walory użyteczne. Po pierwsze, pozwoliła w prosty sposób potwierdzić strukturę analogicznego nukleozydu otrzymanego w warunkach reakcji Mitsunobu (rozd.3.1.4.2.). Reakcja ta może być także wykorzystana w syntezie odwróconych nukleozydów 4-nitroimidazolowych zawierających atom azotu [¹⁵N]-1. Metylo 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-β-D-rybofuranozyd **129** ogrzewany z solą potasową ftalimidu [¹⁵N] w roztworze dimetyloformamidu tworzy pochodną ftalimidową **140** z wydajnością 64% (schemat 41, ścieżka b) [XII]. **140** pod działaniem wodzianu hydrazyny ulega konwersji do pochodnej aminowej **141**, która w standardowych warunkach reaguje z 2-metylo-1,4-dinitroimidazolem tworząc znaczony odwrócony nukleozyd **142**. Odwrócony nukleozyd **142** po odblokowaniu grup hydroksylowych może być zastosowany w badaniach biodystrybucji i metabolizmu odwróconych nukleozydów. Zaletą metody syntezy odwróconych nukleozydów w reakcji ANRORC jest jej regioselektywność, powstaje wyłącznie izomer 4-nitro. Metoda ta może być obecnie stosowana jedynie dla 1,4-dinitroimidazolu i jego 2-alkilowych pochodnych.

Schemat 41.



74a, 130e R = H
74b, 130a R = Me

3.2. Modyfikacje składnika heterocyklicznego [XI]

Szereg podstawników można wprowadzić do pierścienia nukleozasad i innych układów heterocyklicznych już na etapie ich syntezy, przykłady takich syntez przedstawiono w rozdz. 2.2. i 5.2. Opisy syntez podstawionych w pierścieniu układów heterocyklicznych są prezentowane w opracowaniach monograficznych [188]. W tym miejscu wspomniany zostanie jeszcze jeden aspekt aplikacyjny reakcji ANRORC 1,4-dinitroimidazoli.

5-Aminouracyl w reakcji z 1,4-dinitroimidazolem lub jego pochodną 2-metylową w roztworze DMSO-woda tworzy z wysokimi wydajnościami 5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyle (**144a** 89%, **144b** 74%) (schemat 42) [XI]. Metoda ta jest bardzo prosta i uniwersalna, otrzymane pochodne mogą być

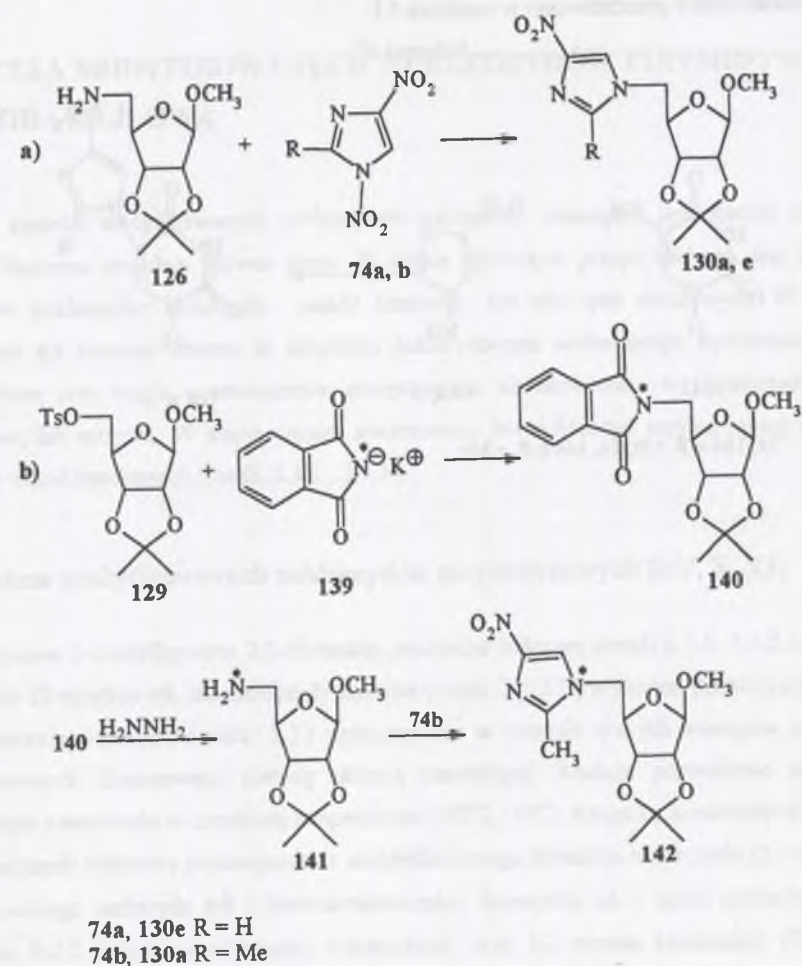
Powodzenie reakcji azoli z badanymi pochodnymi cukrowymi uzależnione jest od czynników elektronowych i sterycznych, które determinują wydajność reakcji i proporcje regioizomerów. W reakcji niesymetrycznie podstawionych imidazoli **114a, b** z metylo 2,3-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozidem i metylo α -D-glukopiranozydem otrzymano mieszaniny regioizomerów z przewagą izomeru N-1, co jest zgodne z obserwowaną większą gęstością elektronową na atomie azotu N-1 w porównaniu z N-3 w 4(5)-nitroimidazolach [27, 176]. Podobne rezultaty otrzymano w reakcji alkilowania 4(5)-nitroimidazolu siarczanem dimetylu [27].

Obecność w pierścieniu imidazolowym dwóch grup elektroakceptorowych, jak np. w 4,5-dicyanoimidazolu **114d** i 4,5-dinitroimidazolu **114n**, powoduje wzrost kwasowości azolu i znaczne obniżenie gęstości elektronowej w pierścieniu, co uwidacznia się niską wydajnością odwróconych nukleozydów (odpowiednio 48% i 30%). Pewien wpływ na proporcje regioizomerów może wywierać otoczenie przestrzenne obu atomów azotu. Atom azotu N-1 jest mniej osłonięty w porównaniu z atomem N-3 przez podstawnik halogenowy (lub metylowy) i grupę nitrową.

3.1.4.3. Synteza odwróconych nukleozydów nitroimidazolowych w reakcji ANRORC [XII]

Alternatywną metodą syntezy odwróconych nukleozydów nitroimidazolowych jest reakcja pochodnych cukrowych posiadających terminalną pierwszorzędową grupę aminową z 1,4-dinitroimidazolami (schemat 41, ścieżka a) [XII]. 1,4-Dinitroimidazol poddany reakcji z metylo 5-amino-5-dezoksy-2,3-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozidem **126** w roztworze wodno-metanolowym tworzy odwrócony nukleozyd 4-nitroimidazolowy **130e** z wydajnością 57%. W analogicznej reakcji 2-metylo-1,4-dinitroimidazolu powstaje pochodna **130a** z wydajnością 53%. Zgodnie z mechanizmem zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego (ANRORC) omawianym w rozdziale 2.2. w wyniku tej reakcji otrzymuje się wyłącznie odwrócony nukleozyd będący regioizomerem 4-nitro. Ta prosta reakcja ma bardzo cenne walory użyteczne. Po pierwsze, pozwoliła w prosty sposób potwierdzić strukturę analogicznego nukleozydu otrzymanego w warunkach reakcji Mitsunobu (rozd.3.1.4.2.). Reakcja ta może być także wykorzystana w syntezie odwróconych nukleozydów 4-nitroimidazolowych zawierających atom azotu [^{15}N]-1. Metylo 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo- β -D-rybofuranozyd **129** ogrzewany z solą potasową ftalimidu [^{15}N] w roztworze dimetyloformamidu tworzy pochodną ftalimidową **140** z wydajnością 64% (schemat 41, ścieżka b) [XII]. **140** pod działaniem wodzianu hydrazyny ulega konwersji do pochodnej aminowej **141**, która w standardowych warunkach reaguje z 2-metylo-1,4-dinitroimidazolem tworząc znaczony odwrócony nukleozyd **142**. Odwrócony nukleozyd **142** po odblokowaniu grup hydroksylowych może być zastosowany w badaniach biodystrybucji i metabolizmu odwróconych nukleozydów. Zaletą metody syntezy odwróconych nukleozydów w reakcji ANRORC jest jej regioselektywność, powstaje wyłącznie izomer 4-nitro. Metoda ta może być obecnie stosowana jedynie dla 1,4-dinitroimidazolu i jego 2-alkilowych pochodnych.

Schemat 41.



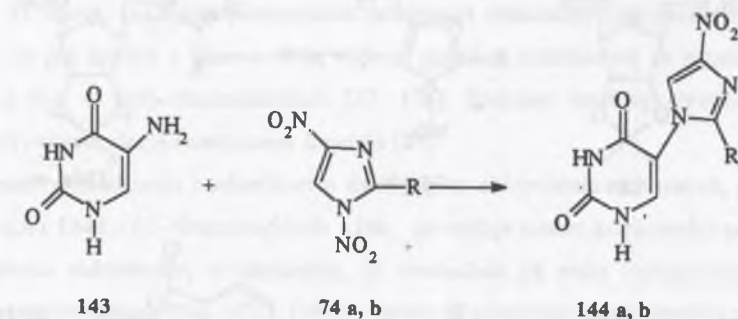
3.2. Modyfikacje składnika heterocyklicznego [XI]

Szereg podstawników można wprowadzić do pierścienia nukleozasad i innych układów heterocyklicznych już na etapie ich syntezy, przykłady takich syntez przedstawiono w rozdz. 2.2. i 5.2. Opisy syntez podstawionych w pierścieniu układów heterocyklicznych są prezentowane w opracowaniach monograficznych [188]. W tym miejscu wspomniany zostanie jeszcze jeden aspekt aplikacyjny reakcji ANRORC 1,4-dinitroimidazoli.

5-Aminouracyl w reakcji z 1,4-dinitroimidazolem lub jego pochodną 2-metylową w roztworze DMSO-woda tworzy z wysokimi wydajnościami 5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyle (**144a** 89%, **144b** 74%) (schemat 42) [XI]. Metoda ta jest bardzo prosta i uniwersalna, otrzymane pochodne mogą być

zastosowane w kondensacji z różnymi pochodnymi sacharydów. Przykład zastosowania w syntezie 2'-dezoksynukleozydów przedstawiono w rozdziale 4.1.

Schemat 42.



74, 144 a R = H; 74, 144 b R = Me

4. SYNTEZA MODYFIKOWANYCH NUKLEOZYDÓW PIRYMIDYNOWYCH METODĄ SILILOWĄ

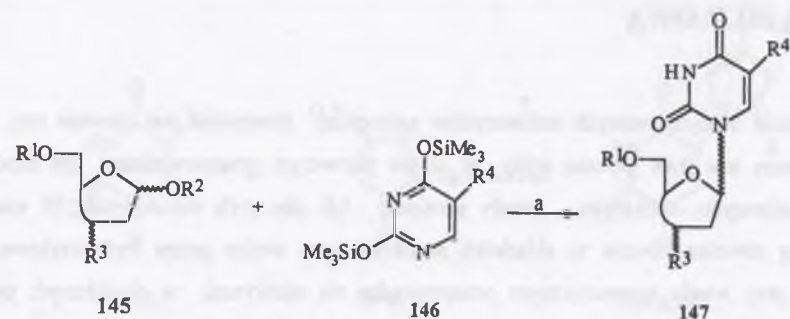
W syntezie modyfikowanych nukleozydów najczęściej stosowana jest obecnie tzw. metoda liniowa. Obejmuje ona dwa główne etapy. W etapie pierwszym przeprowadzana jest modyfikacja składników nukleozydu: sacharydu, zasady azotowej lub obu tych składników. W etapie tym zabezpiecza się również obecne w składniku sacharydowym wolne grupy hydroksylowe. Grupę hydroksylową przy węglu anomerycznym przeprowadza się zazwyczaj w *O*-glikozyd, pochodną halogenową lub estrową. W etapie drugim syntezowany jest nukleozyd według jednej z opisanych wcześniej metod kondensacji (rozd. 2.1.1., 2.1.3.).

4.1. Synteza modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych [I-V, X, XI]

Opisane 3-modyfikowane 2,3-didezoksy pochodne cukrowe (rozd. 3.1.1., 3.1.2.1.) w postaci glikozydów *O*-metylowych, izonukleozydy azolowe (rozd. 3.1.2.2.) w formie pochodnych acylowych oraz 5-heteroaroilouracyle (rozd. 3.2.) wykorzystano w syntezie nowych analogów nukleozydów pirymidynowych. Zastosowano metodę siliłową kondensacji. Reakcje prowadzono w roztworze bezwodnego acetonitrylu w obniżonej temperaturze (-30°C - 0°C). Reagenty stosowano w proporcjach umożliwiających całkowite przereagowanie zmodyfikowanego składnika nukleozydu (2,3-didezoksy-3-modyfikowanego sacharydu lub 5-heteroaroilouracylu). Zazwyczaj na 1 mmol pochodnej cukrowej stosowano 2-2.2 mmola persiliłowanej nukleozasady oraz 1-2 mmole katalizatora (TMS-triflanu) (schemat 43, tablica 14). W warunkach syntezy nukleozydów metodą siliłową z 2-dezoksosacharydów otrzymuje się zazwyczaj, w różnej proporcji, mieszaninę anomerycznych nukleozydów. Z tego względu w reakcji kondensacji otrzymanych 3-modyfikowanych-2,3-didezoksosacharydów z persiliłowanymi zasadami pirymidynowymi stosowano je w postaci mieszanin anomerycznych. Rozdział poszczególnych anomerów nukleozydów prowadzono na kolumnie chromatograficznej na etapie zabezpieczonego nukleozydu, a w niektórych przypadkach dopiero po odblokowaniu grup hydroksylowych. Mieszaniny zawierające więcej niż dwa izomeryczne nukleozydy rozdzielano przy użyciu wysokociśnieniowej preparatywnej chromatografii cieczowej. Grupy zabezpieczające typu estrowego rozszczepiano stosując metanolowy roztwór amoniaku, etyloaminę w bezwodnym etanolu lub metoksylian sodu w metanolu. Grupy *tert*-butylodifenylosililowe usuwano za pomocą fluorku

tetrabutylamoniowego w tetrahydrofuranie. Strukturę otrzymanych nukleozydów określono na podstawie ich własności spektroskopowych i analizy elementarnej.

Schemat 43.



R¹ = R² = grupy zabezpieczające
 R³ = 1-butyl, 1-heksyl, 3-cyanoetyl, 3-hydroksypropyl, 2-karbonamidoetyl, 1,2,4-triazol-1-il, 2-metylo-4-nitroimidazol-1-il, benzotriazol-1-il
 R⁴ = H, Me, 4-nitroimidazol-1-il, 2-metylo-4-nitroimidazol-1-il

a. MeCN (bezw.), TMSOTf;

Tablica 14

2,3-Didezoksy-3'-modyfikowane nukleozydy pirymidynowe

| Reagent sacharydowy | Nukleozasada | Modyfikowane nukleozydy (proporcja anomerów α : β) | Wyd. całkowita* % | Lit. |
|---------------------|--------------|--|-------------------|------|
| | | (1 : 2,7) (2 : 1) | 38 | I |
| | | (1 : 2,3) (2 : 1) | 33 | I |
| | | (1 : 2) | 57 | II |

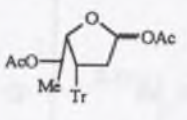
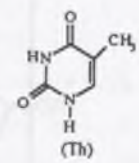
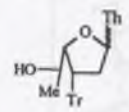
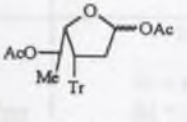
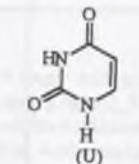
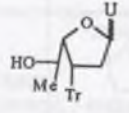
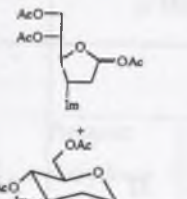
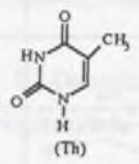
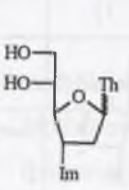
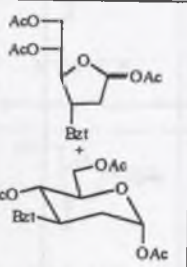
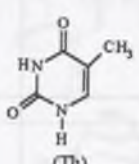
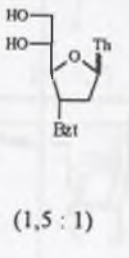
Tablica 14 c.d.

2,3-Didezoksy-3'-modyfikowane nukleozydy pirymidynowe

| Reagent sacharydowy | Nukleozasada | Modyfikowane nukleozydy (proporcja anomerów α : β) | Wyd. całkowita* % | Lit. |
|---------------------|--------------|--|-------------------|------|
| | | (1,8 : 1) | 48 | II |
| | | (1,1 : 1) | 66 | III |
| | | (1,3 : 0) (1,8 : 1) | 32 | IV |
| | | (1 : 0) (2,5 : 1) | 40 | IV |

Tablica 14 c.d.

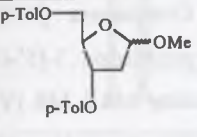
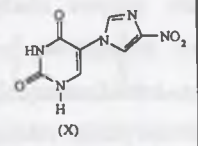
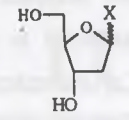
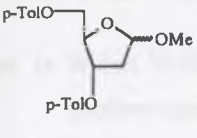
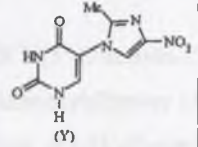
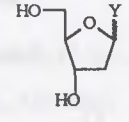
2',3'-Didezoksy-3'-modyfikowane nukleozydy pirymidynowe

| Reagent sacharydowy | Nukleozasada | Modyfikowane nukleozydy (proporcja anomerów $\alpha : \beta$) | Wyd. całkowita* % | Lit. |
|---|---|--|-------------------|------|
|  Tr = 1,2,4-triazol-1- |  |  (1:2,5) | 32 | V |
|  Tr = 1,2,4-triazol-1- |  |  (1:1,8) | 45 | V |
|  Im = 2-metylo-4-nitromidazol-1-il |  |  (1,5:1) (0:1) | 55 | X |
|  Bzt = benzotriazol-1-il |  |  (1,5:1) (0:1) | 50 | X |

* wydajność obliczona na ilość użytego glikozydu

Tablica 15

2'-Dezoksy-5-modyfikowane urydyny

| Reagent sacharydowy | Nukleozasada | Modyfikowany nukleozyd (proporcja anomerów ($\alpha : \beta$)) | Wyd. %* | Lit. |
|---|---|--|---------|------|
|  |  |  (1:1) | 75 | XI |
|  |  |  (1:6) | 58 | XI |

* wydajność obliczona na ilość pochodnej uracylowej

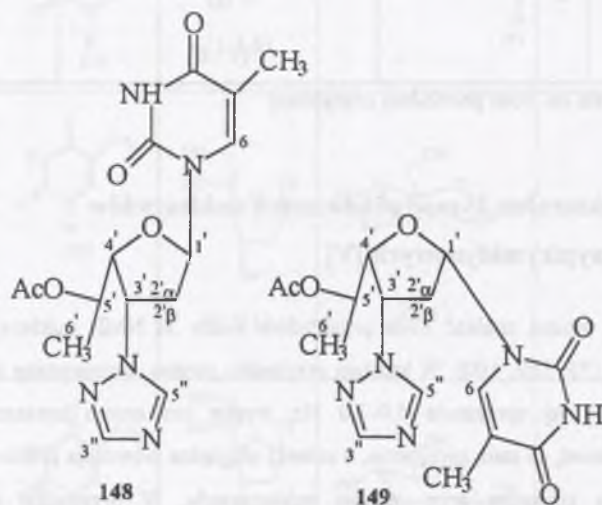
4.2. Badania strukturalne 3'-modyfikowanych nukleozydów 2',3'-didezoksy-2-pirymidynowych [V]

W literaturze można znaleźć wiele przykładów widm ^1H NMR nukleozydów 2'-dezoksy-D-rybofuranozylowych [75, 189, 190]. W każdym przypadku proton anomeryczny daje sygnał w postaci „pseudotrypletu”, o stałej sprzężenia 6,0-7,0 Hz, tryplet ten często upraszcza się do singletu. Zaobserwowano również, że stała sprzężenia, a zatem i względna orientacja protonów przy C-1' i C-2', nie ulega znacznym zmianom przy zmianie nukleozasady. W przypadku α -anomerów proton anomeryczny daje sygnał w postaci dubletu dubletów o stałej sprzężenia ok. 7,0 Hz i 3,0 Hz. Wprowadzenie podstawników do pierścienia furanozowego może doprowadzić do zmiany położenia i stałych sprzężenia protonów w widmach poszczególnych anomerów. Z tego powodu analizę widm i przypisanie struktury dla tych związków należy przeprowadzić bardzo ostrożnie.

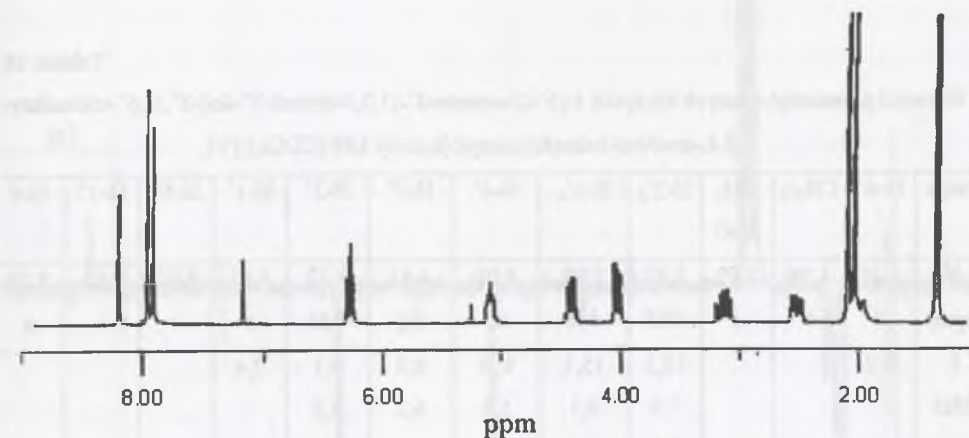
W przypadku nukleozydów podstawowe znaczenie ma określenie konfiguracji przy węglu anomerycznym i węglu związanym z ewentualnym podstawnikiem obecnym w pierścieniu cukrowym. Często konfigurację przy węglu anomerycznym powstałego nukleozydu można wydedukować w oparciu o mechanizm reakcji, w wyniku której został on otrzymany. Konfigurację anomeryczną nukleozydów pentafuranozowych i heksapiranozowych otrzymanych w wyniku podstawienia nukleofilowego, zachodzącego z udziałem grupy sąsiadującej, można przewidzieć na podstawie

stereochemicznego przebiegu tej reakcji. Podobnie reakcje podstawienia nukleofilowego typu S_N2 grupy odchodzącej o znanej konfiguracji umożliwiają określenie konfiguracji otrzymanego nukleozydu. Reguły te mogą być również wykorzystane w niektórych przypadkach syntezy 2',3'-didezoksy nukleozydów i ustalenia konfiguracji przy atomie węgla C-3'. W wielu jednak przypadkach jest to niemożliwe. Strukturę opisanych w tym rozdziale nukleozydów określono bazując na analizie widm 1H NMR i ^{13}C NMR. W wątpliwych przypadkach badano jądrowe efekty Overhausera (NOE) poszczególnych nukleozydów. Zagadnienie to rozpatrzmy szczegółowo na przykładzie 1-[5'-*O*-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1"-ilo)-2',3',6'-tridezoksy-*L*-arabino-heksafuranozylo]tyminy 148 i 149 [V]. W wyniku rozdziału chromatograficznego mieszaniny anomerycznej zabezpieczonego nukleozydu otrzymano związki 148 i 149 w proporcji 1:2,5 (schemat 44). Należy ustalić konfigurację przy atomach węgla C-1' i C-3'.

Schemat 44.

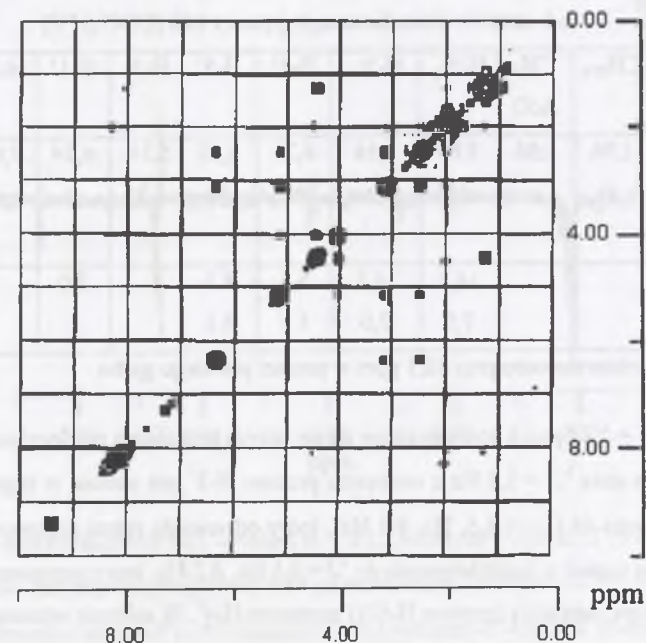


W widmie występującego w przewodzie związku 149 w niskim polu obserwowano trzy sygnały w postaci singletów przy $\delta = 8,28$ ppm, $\delta = 8,05$ ppm i $\delta = 8,01$ ppm, które przypisano odpowiednio protonom: H-6 tyminy, H-3'' i H-5'' 1,2,4-triazolu (tablica 16, rys. 1a). Przy $\delta = 6,33$ ppm na widmie występuje sygnał w postaci trypletu o $^3J = 7,4$ Hz odpowiadający protonowi H-1'. Stała $^3J = 7,4$ Hz występuje w dwóch multipletach przy $\delta = 3,09$ ppm i $\delta = 2,47$ ppm odpowiadającym protonom H-2' (w obu tych multipletach występuje stała sprzężenia geminalnego $^2J = 15,1$ Hz). Przy $\delta = 5,12$ ppm na widmie obserwuje się multiplet (ddd) o stałych sprzężenia $^3J = 9,1$ Hz, $5,5$ Hz i $3,0$ Hz, który przypisano protonowi H-3'. Stała $^3J = 9,1$ Hz występuje w multiplecie przy $\delta = 3,09$ odpowiadającemu jednemu z protonów H-2'. Stała $^3J = 3,0$ Hz występuje natomiast w multiplecie przypisanemu drugiemu



Rys. 1a. Widmo 1H NMR 1-[5'-*O*-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1"-ilo)-2',3',6'-tridezoksy- β -*L*-arabino-heksafuranozylo]tyminy 149 ($CDCl_3$, 250 MHz)

Fig. 1a. 1H NMR spectrum of 1-[5'-*O*-acetyl-3'-(1,2,4-triazol-1"-yl)-2',3',6'-trideoxy- β -*L*-arabino-hexofuranosyl]thymine 149 ($CDCl_3$, 250 MHz)



Rys. 1b. Widmo 2D COSY 1-[5'-*O*-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1"-ilo)-2',3',6'-tridezoksy- β -*L*-arabino-heksafuranozylo]tyminy 149 ($CDCl_3$, 250 MHz)

Fig. 1b. 2D COSY spectrum of 1-[5'-*O*-acetyl-3'-(1,2,4-triazol-1"-yl)-2',3',6'-trideoxy- β -*L*-arabino-hexofuranosyl]thymine 149 ($CDCl_3$, 250 MHz)

Tablica 16

Wartości przesunięć i stałych sprzężeń 1-[5'-*O*-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1''-ilo)-2',3',6'-tridezoksy-β-*L*-arabino-heksafuranozylo]tyminy 149 (CDCl₃) [V]

| Proton | H-6' | CH ₃ ^m | CH ₃ AcO | H-2' _β | H-2' _α | H-4' | H-5' | H-3' | H-1' | H-5'' | H-3'' | H-6 |
|---------------|------|------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|------------|------------|------------|------|-------|-------|------|
| δ (ppm) | 1,25 | 1,96 | 2,02 | 2,47 | 3,09 | 4,02 | 4,44 | 5,12 | 6,33 | 8,01 | 8,05 | 8,28 |
| | d | s | s | ddd | ddd | dd | dq | ddd | t | s | s | s |
| <i>J</i> (Hz) | 6,2 | | | 15,1 7,4 3,0 | 15,1 9,1 7,4 | 8,5 5,5 | 8,5 6,2 | 9,1 5,5 | 7,4 | | | |

W widmie nie zaobserwowano sygnału protonu grupy NH

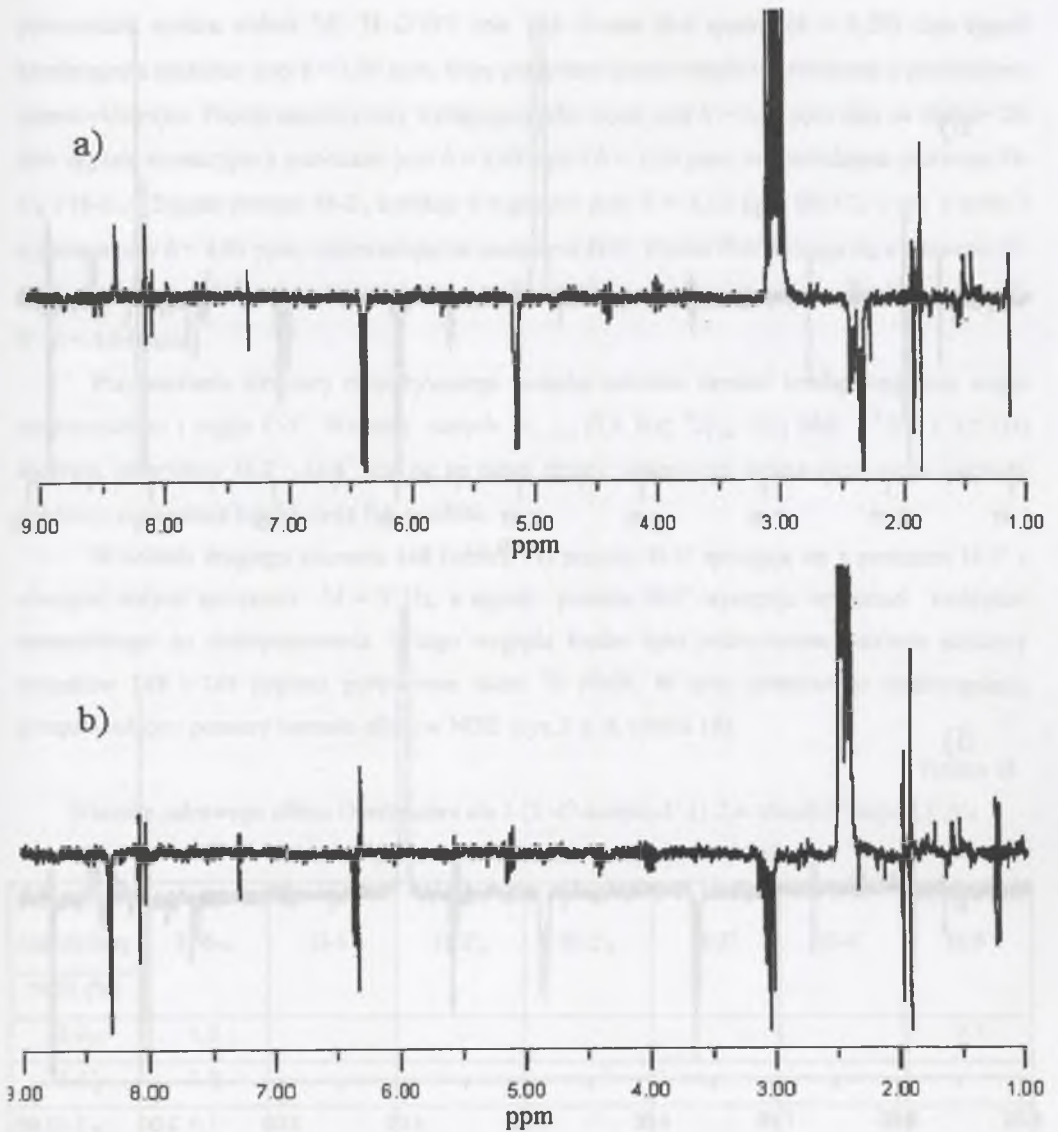
Tablica 17

Wartości przesunięć i stałych sprzężeń 1-[5'-*O*-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1''-ilo)-2',3',6'-tridezoksy-α-*L*-arabino-heksafuranozylo]tyminy 148 (CDCl₃) [V]

| Proton | H-6' | CH ₃ ^m | CH ₃ AcO | H-2' _β | H-2' _α | H-4' | H-5' | H-3' | H-1' | H-5'' | H-3'' | H-6 |
|-------------|------|------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|------------|------------|---------------|------|-------|-------|------|
| δ (ppm) | 1,23 | 1,96 | 1,96 | 2,84 | 3,14 | 4,70 | 4,29 | 5,31- 5,35 | 6,24 | 7,99 | 8,15 | 7,17 |
| | | s | s | dd | dt | dd | dq | m | t | s | s | s |
| <i>J</i> Hz | 6,1 | | | 14,2 7,0 | 14,2 7,0 | 8,3 5,0 | 8,3 6,1 | | 7,0 | | | |

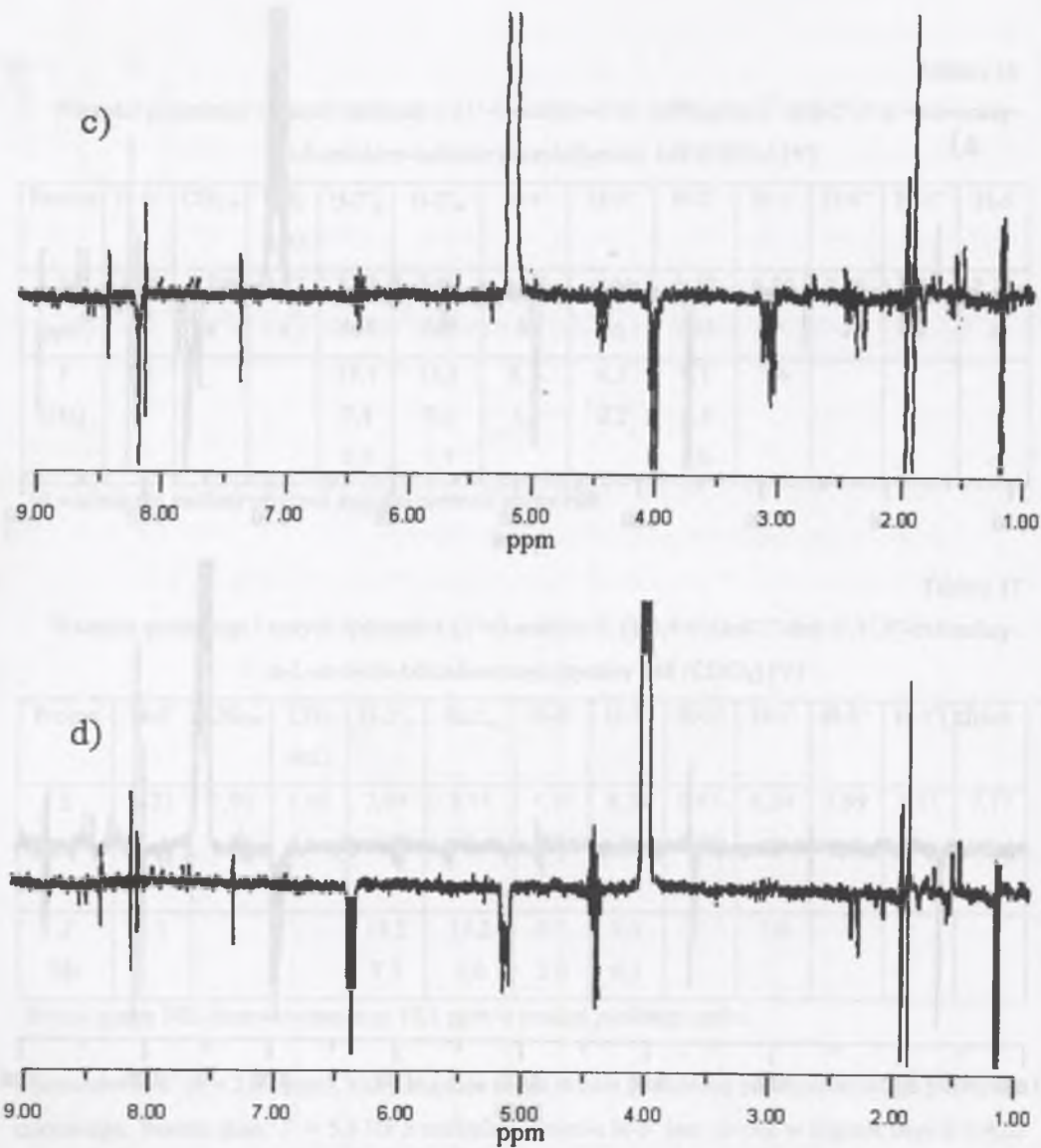
Proton grupy NH obserwowano przy 10,1 ppm w postaci płaskiego garbu

z protonów H-2' (δ = 2,47 ppm), który znajduje się po stronie przeciwnej pięciocłonowego pierścienia cukrowego. Trzecia stała ³*J* = 5,5 Hz z multipletu protonu H-3' jest obecna w sygnale przy δ = 4,02 ppm o multipletowości dd (³*J* = 5,5, Hz, 8,5 Hz), który odpowiada zatem protonowi H-4'. Przy δ = 4,44 ppm występuje sygnał o multipletowości dq ³*J* = 8,5 Hz, 6,2 Hz, który przypisano protonowi H-5' sąsiadującemu z grupą metylową (protony H-6') i protonem H-4'. W zakresie wyższego pola obserwuje się dwa singlety przy δ = 2,02 ppm i δ = 1,96 ppm o intensywności trzech protonów, które przypisano protonom grup metylowych odpowiednio w grupie acetylowej i tyminie. Przy δ = 1,25 ppm obecny jest sygnał w postaci dubletu o stałej ³*J* = 6,2 Hz i intensywności odpowiadającej trzem protonom,



Rys. 2. Obraz spektroskopowy 1-[5'-*O*-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1''-ilo)-2',3',6'-tridezoksy-β-*L*-arabino-heksafuranozylo]tyminy 149 po naświetlaniu protonu: a - 2'_α; b - 2'_β

Fig. 2. Spectroscopic image of 1-[5'-*O*-acetyl-3'-(1,2,4-triazol-1''-yl)-2',3',6'-trideoxy-β-*L*-arabino hexofuranosyl]thymine 149 after irradiation of proton: a - 2'_α; b - 2'_β



Rys. 2. Obraz spektroskopowy 1-[5'-O-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1''-ilo)-2',3',6'-tridezoksy- β -L-arabino-heksafuranosyl]tyminy 149 po naświetlaniu protonu: c - 3'; d - 4'

Fig. 2. Spectroscopic image of 1-[5'-O-acetyl-3'-(1,2,4-triazol-1''-yl)-2',3',6'-trideoxy- β -L-arabino hexofuranosyl]thymine 149 after irradiation of proton: c - 3'; d - 4'

który przypisano atomom wodoru grupy metylowej przy C-6'. Prawidłowość przyporządkowania poszczególnych sygnałów widma ^1H NMR odpowiednim atomom wodoru cząsteczki nukleozydu 149

potwierdziła analiza widma ^1H , ^1H COSY (rys. 1b). Proton H-6 tyminy ($\delta = 8,28$) daje sygnał korelacyjny z sygnałem przy $\delta = 1,96$ ppm, który przypisano grupie metylowej związanej z pierścieniem heterocyklicznym. Proton anomeryczny występujący jako triplet przy $\delta = 6,33$ ppm daje na widmie 2D dwa sygnały korelacyjne z protonami przy $\delta = 2,47$ ppm i $\delta = 3,09$ ppm, odpowiadające protonom H-2' $_{\beta}$ i H-2' $_{\alpha}$. Sygnał protonu H-2' $_{\alpha}$ koreluje z sygnałem przy $\delta = 5,12$ ppm (H-3'), a ten z kolei z sygnałem przy $\delta = 4,02$ ppm, odpowiadającym protonowi H-4'. Proton H-4' sprzęga się z protonem H-5' ($\delta = 4,44$ ppm). Grupa metylowa (H-6') przy $\delta = 1,25$ ppm daje sygnał korelacyjny z protonem H-5' ($\delta = 4,44$ ppm).

Przy ustalaniu struktury rozpatrywanego związku należało określić konfigurację przy węglu anomerycznym i węglu C-3'. Wartości stałych $^3J_{1',2\alpha}$ (7,4 Hz), $^3J_{2\alpha,3'}$ (9,1 Hz) i $^3J_{3',4'}$ (5,5 Hz) sugerują, że protony H-3' i H-4' leżą po tej samej stronie płaszczyzny wyznaczonej przez pierścień cukrowy, co sugeruje konfigurację β -L-arabino.

W widmie drugiego anomeru 148 (tablica 17) protony H-2' sprzęgają się z protonem H-1' z równymi stałymi sprzężenia $^3J = 7$ Hz, a sygnał protonu H-3' występuje w postaci multipletu niemożliwego do zinterpretowania. Z tego względu trudne było jednoznaczne ustalenie struktury związków 148 i 149 poprzez porównanie widm ^1H NMR. W celu ostatecznego rozstrzygnięcia przeprowadzono pomiary wartości efektów NOE (rys. 2 a - d, tablica 18).

Tablica 18

Wartości jądrowego efektu Overhausera dla 1-[5'-O-acetylo-3'-(1,2,4-triazol-1''-ilo)-2',3',6'-tridezoksy- β -L-arabino-heksafuranosyl]tyminy 149

| Proton naświetlany | H-6 _{Th} | H-1' | H-2' $_{\alpha}$ | H-2' $_{\beta}$ | H-3' | H-4' | H-5' |
|-----------------------|-------------------|------|------------------|-----------------|------|------|------|
| NOE (%) | | | | | | | |
| H-3 _{Tr} | 1,8 | | | | | | 2,7 |
| H-5' | 3,8 | | | | | | |
| H-2' $_{\beta}$ | 6,1 | | | | | | |
| H-2' $_{\alpha}$ | | 9,3 | | | 12,5 | | |
| H-6' | | | | | | | |
| H-4' | | 7,8 | | | 18,4 | | |
| H-6 _{Th} | | | | 7,7 | | | 3,4 |
| H-1' | | | 29,5 | | | 8,3 | |
| H-3' | | | 20,1 | | | 10,4 | |

Konfigurację β -L-*arabino*- związku **149** potwierdza obserwowany NOE (8%) dla sygnału protonu H-6, przy naświetlaniu H-2' $_{\beta}$. Naświetlanie protonu H-2' $_{\alpha}$ wywołuje NOE o wartości 30% dla sygnału protonu H-1'. Podobnie naświetlanie protonu H-5' wywołuje NOE (3%) sygnału protonu H-6. Można zatem wnioskować, że protony H-6 i H-2' $_{\beta}$ znajdują się po tej samej stronie pierścienia furanozowego. Podobnie protony H-2' $_{\alpha}$ i H-1' oraz H-6 i H-5'. Konfigurację L-*arabino* potwierdza wartość NOE sygnału H-3' (20%) przy naświetlaniu sygnału H-2' $_{\alpha}$ oraz NOE o wartości 3% dla sygnału protonu H-3'' pierścienia triazolowego przy naświetlaniu H-5'. Drugi anomer **148** posiada zatem konfigurację α -L-*arabino*. Konfigurację α **148** potwierdza NOE (8%) dla sygnału protonu H-2' $_{\beta}$ przy naświetlaniu H-1'. Konfigurację L-*arabino* **148** potwierdzają NOE dla sygnałów protonów H-4' (11%) i H-2' $_{\alpha}$ (7%) podczas naświetlania H-3'.

W badaniach strukturalnych wykorzystano również możliwość określenia struktury poprzez porównanie danych spektroskopowych produktów otrzymanych na różnych drogach syntezy. W reakcji 1-[3'-amino-2',3'-didezoksy- β -D-*rybo*-heksafuranozylo]tyminy z 2-metylo-1,4-dinitroimidazolem otrzymano z wydajnością 83% produkt o identycznych własnościach spektroskopowych z 1-[2',3'-didezoksy-3'-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)- β -D-*rybo*-heksafuranozylo]tyminą, otrzymaną w reakcji addycji 2-metylo-4-nitroimidazolu do (4*S*, 5*R*) (*E*)-4,6-di-*O*-acetylo-5-hydroksy-2-heksenału [X].

5. WYBRANE MODYFIKACJE NUKLEOZYDÓW

Nukleozydy naturalne można poddać modyfikacjom strukturalnym. Mogą one dotyczyć zarówno fragmentu sacharydowego, jak i heterocyklicznego. Modyfikacje we fragmencie sacharydowym 2'-dezoksynukleozydów dotyczą głównie grupy 3'-OH, rzadziej 5'-OH, a zatem zachowana zostaje konfiguracja przy węglu anomerycznym. Pewnym ograniczeniem tej metody przeprowadzania modyfikacji jest obserwowana często labilność wiązania glikozydowego w środowisku kwaśnym. W rozdziale tym zostaną omówione najczęściej spotykane przykłady transformacji zarówno składowej sacharydowej, jak i heterocyklicznej 2'-dezoksynukleozydów pirymidynowych.

5.1. Modyfikacje we fragmencie sacharydowym

Grupę 3'-OH w 2'-dezoksynukleozydach po uprzednim zabezpieczeniu terminalnej grupy hydroksylowej można poddać licznym przemianom. Najczęściej stosowane metody konwersji to utlenienie jej do grupy karbonylowej, przeprowadzenie w pochodne stanowiące grupy łatwo odchodzące i ich dalsza przemiana. Wprowadzone w wyniku modyfikacji grupy funkcyjne można poddawać dalszym przemianom. Poniżej przedstawiono najbardziej typowe modyfikacje grupy 3'-hydroksylowej w 2'-dezoksynukleozydach pirymidynowych.

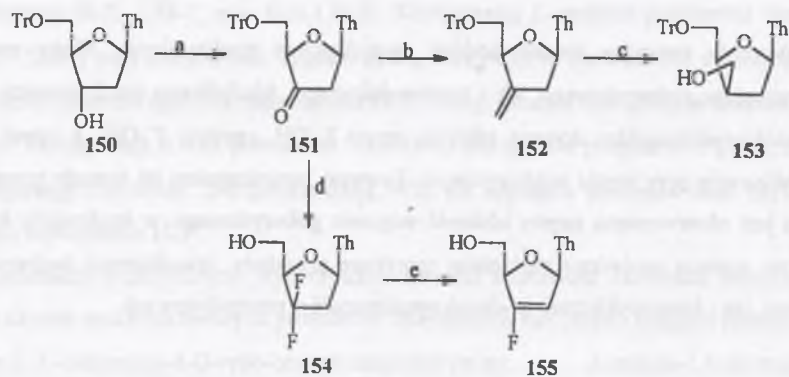
5.1.1. Przemiany grupy 3'-hydroksylowej nukleozydów 2'-dezoksyprymidynowych

3'-Keto-5'-*O*-tritylotymidynę **151** otrzymano przez utlenienie pochodnej **150** kompleksem pirydyny z CrO₃ (schemat 45) [191]. Metylenowanie związku **151** prowadzi do pochodnej **152**. Poprzez hydroborowanie, a następnie utlenienie związek **152** zostaje przekształcony w 1-(2',3'-didezoksy-3'-hydroksymetylo-5'-*O*-tritylo- β -D-*treo*-pentafulanozylo)tyminę **153** z wydajnością 59% (w odniesieniu do **151**) [192]. 3'-Keto-5'-*O*-tritylotymidyna **151** poddana działaniu dietyloamino-trifluorku siarki (DAST) zostaje przekształcona w pochodną difluorową **154**, która po hydrolizie grupy tritylowej poddana działaniu metoksyłanu sodu w dimetyloformamidzie ulega przemianie w 2',3'-didehydro-2',3'-didezoksy-3'-fluorotymidynę **155** z wydajnością 62% [193, 194]. Grupę 3'-okso wykorzystano także w syntezie 3'-cyano-2',3'-didezoksytymidyny [195].

W wyniku podstawienia nukleofilowego grup estrowych w pozycji 3'-pierścienia cukrowego nukleozydu, zachodzącego z inwersją konfiguracji, otrzymano szereg 3'-modyfikowanych-2',3'-

didezoksynukleozydów [196]. Izomeryczne pentafulanozylotyminy 156 i 160 można przekształcić w AZT. W tym celu przekształca się związki 156 i 160 w odpowiednie estry. Pochodną 157 poddano

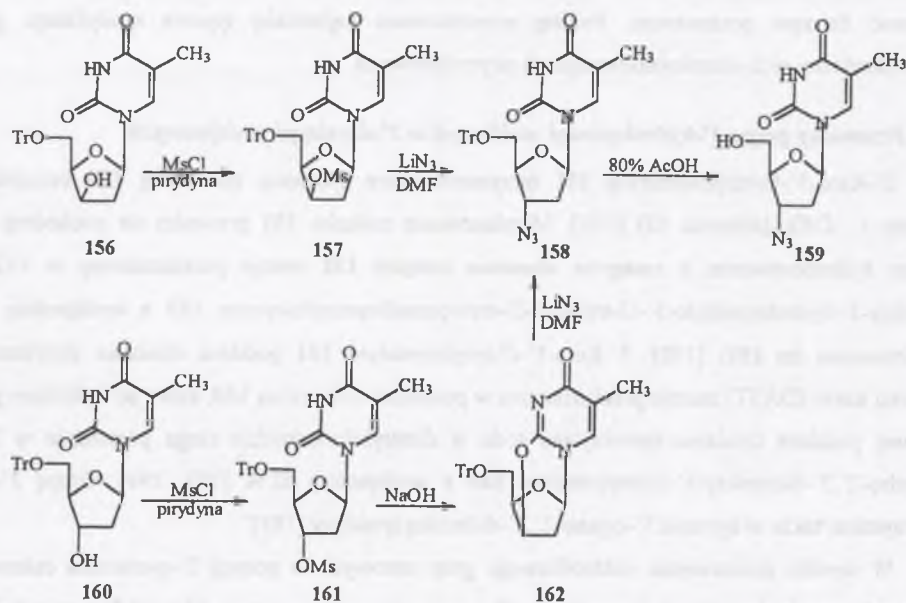
Schemat 45.



a. PDC; b. Zn, CH₂Br₂, TiCl₄; c. 1) BF₃, 2) H₂O₂, NaOH;
d. 1) DAST, CH₂Cl₂, 2) AcOH; e. MeONa, DMF

reakcji z azydkiem litu, a następnie w wyniku usunięcia grupy zabezpieczającej otrzymano AZT 159 z wydajnością 36% (schemat 46) [13]. Z kolei metanosulfonian 161 traktowany zasadami ulega

Schemat 46.

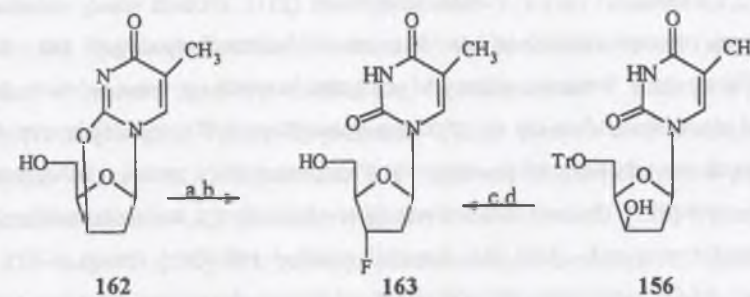


Tr = trifenylometyl

przemianie w 2,3'-anhydrotymidynę 162. Ogrzewanie związku 162 z azydkiem litu i usunięcie grupy zabezpieczającej prowadzi do AZT [197, 200].

2,3'-Anhydrotymidynę 162 wykorzystano również w syntezie pochodnych fluorowych [201, 202] (schemat 47). 162 traktowana fluorowodorem wobec trifluorku glinu w dioksanie tworzy

Schemat 47.



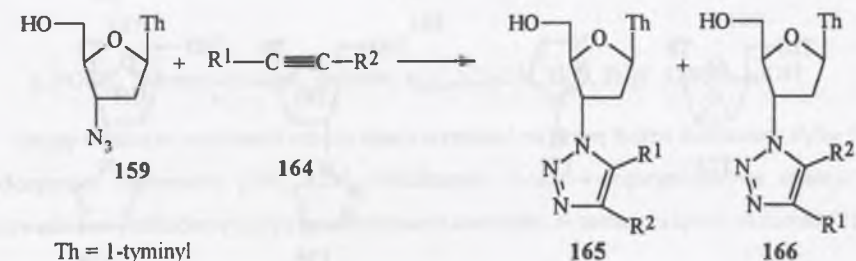
a. HF, AlF₃, dioksan; b. NaOH, H₂O, MeOH; c. DAST, CH₂Cl₂; d. AcOH

2',3'-dezoksy-3'-fluoro-β-tymidynę 163 z wydajnością 21% [201]. Związek ten otrzymano w alternatywnej syntezie z 1-(2'-dezoksy-5'-O-tritylo-β-D-treo-pentafulanozyl)otyminy 156. Fluorowanie przy użyciu DAST w tetrahydrofuranie, a następnie hydroliza grupy tritylowej prowadzi do produktu 163 z wydajnością 63% [202]. Przemianę grupy 3'-hydroksylowej w 2'-dezoksynukleozydach w grupy łatwo odchodzące wykorzystano w syntezie 2',3'-didezoksynukleozydów [203-205]. Grupę 3'-hydroksylową poddano bezpośredniej konwersji, zachodzącej z inwersją konfiguracji w pochodne 3'-jodo [206]. Pochodne 3'-jodo i 3'-tiokarbonylowe wykorzystano w reakcjach wolnorodnikowych, w syntezie 3'-cyjano i 3'-allilo-2',3'-didezoksynukleozydów [207-209].

5.1.2. Przemiany grupy 3'-azydowej i 3'-aminowej nukleozydów 2',3'-didezoksy-pyrimidynowych

Grupa azydowa w AZT ulega typowym reakcjom 1,3-cykloaddycji dipolarnej. Między innymi w

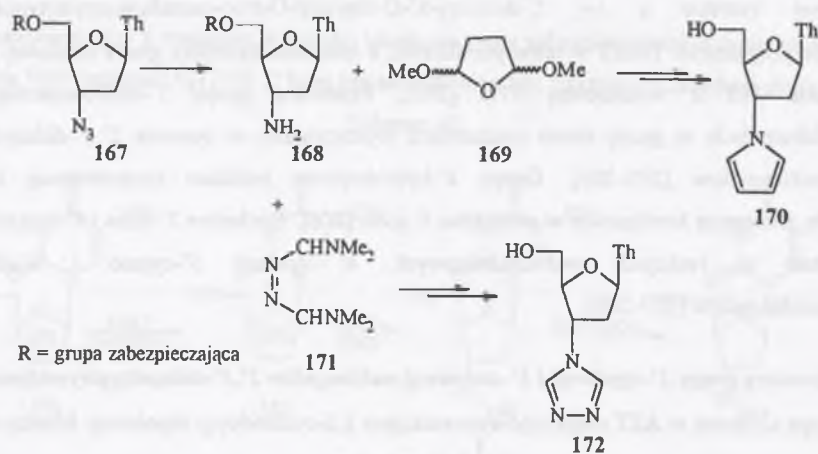
Schemat 48.



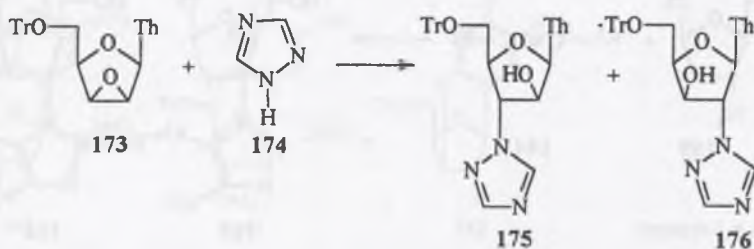
Th = 1-tyminył

reakcji z pochodnymi acetylenu otrzymano regioizomeryczne 3'-(1,2,3-triazol-1'-ilo)podstawione tymidyny **165** i **166** (schemat 48) [210]. Z monopodstawionych alkinów powstają oba regioizomery, z przewagą mniej sterycznie zatłoczonego izomeru **166** ($R^2 = H$). Z niesymetrycznie podstawionych alkinów z podstawnikami R^1 i R^2 o podobnej objętości sterycznej powstaje równomolowa mieszanina **165** i **166** (np. $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = CO_2CH_3$) [210]. Grupę 3'-azydową w AZT wykorzystano w syntezie 3'-(5-amino-1,2,3,4-tetrazol-1'-ilo)-2',3'-didezoksytymidyn [211]. Produkt reakcji chlorku benzoilu z AZT **167** można łatwo zredukować do 3'-amino-2',3'-didezoksytymidyny **168**. Związek ten wykorzystano w syntezie 3'-heteroaroiolowych pochodnych tymidyny, bowiem w reakcji z 2,5-dimetoksytetrahydrofuranem tworzy się 2',3'-didezoksy-(3'-pirol-1'-ilo)tymidyna **170** (40%), a w reakcji z azyną dimetyloformamidu powstaje 2',3'-didezoksy-3'-(1,2,4-triazol-4'-ilo)tymidyna **172** (48%) (schemat 49) [212]. Opisano również reakcję przyłączenia 1,2,4-triazolu, imidazolu i pirazolu do 1-(5'-*O*-tritylo-2',3'-anhydro- β -D-*lykso*-furanozylu)tyminy **173** [212]. Związek **173** traktowany 1,2,4-triazolem w obecności wodoru sodu w dimetyloformamidzie tworzy z wydajnością 70% mieszaninę pochodnych **175** i **176** w proporcji 2:1 (schemat 50). Wolną grupę hydroksylową w

Schemat 49.



Schemat 50.

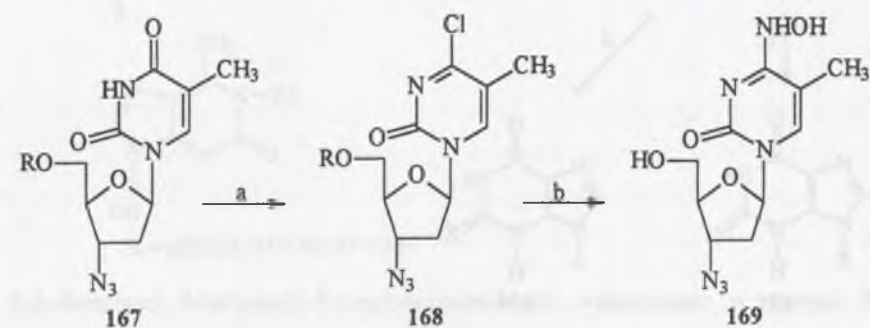


adduktach **175** i **176** usunięto przez deoksygenację, otrzymując pochodne 3'-(azol-1''-ilo)-2',3'-didezoksytymidyny. 1-(3'-amino-2',3'-didezoksy- β -D-*erythro*-pentafuranozylu)tyminę **168** wykorzystano także w syntezie 3'-dezoksy-3'-N-funkcjonalizowanych analogów tymidyny [213, 214].

5.2. Modyfikacje we fragmencie heterocyklicznym

Zmiany we fragmencie heterocyklicznym nukleozydów dotyczą wymiany grup funkcyjnych, podstawienia atomów wodoru atomem halogenu lub grupą aminową oraz transformacji całego fragmentu heterocyklicznego. Wprowadzone grupy funkcyjne lub podstawniki mogą być poddawane dalszym przemianom. Jedną z najważniejszych przemian dokonywanych we fragmencie heterocyklicznym nukleozydów jest transformacja nukleozydów uracylowych w cytydyny. Urydyny pod działaniem $POCl_3$ tworzą pochodne 4-chloro (schemat 51) [203]. Ten atom chloru łatwo ulega wymianie pod wpływem azotowych czynników nukleofilowych: amoniaku [59] lub hydroksyloaminy [203] i otrzymuje się odpowiednio cytydynę lub 4-N-hydroksycytydynę. W innym wariantie pochodne urydyny przeprowadzono w 4-(1'',2'',4''-triazol-1''-ilo)pochodne, a następnie grupę triazoiolową podstawiono przy użyciu amoniaku [215-216]. Vorbrüggen opisał alternatywną wysoko wydajną metodę syntezy pochodnych cytydyny poprzez persililowanie wolnych lub acylowanych urydyn, a następnie traktowanie ich amoniakiem [217].

Schemat 51.



a. $POCl_3$, N-metyloimidazol, pirydyna; b. 1) NH_2OH , H_2O , Et_3N ; 2) 80% $AcOH$

Grupę 4-okso w urydynach można łatwo wymienić na grupę tiokso działaniem P_4S_{10} [218, 219] lub odczynnika Lawessonona [220, 221]. Nukleozydy 2-okso-4-tiopirymidynowe można następnie przeprowadzić w pochodne cytydynowe działaniem amoniaku w metanolu lub *S*-alkilować [219, 221].

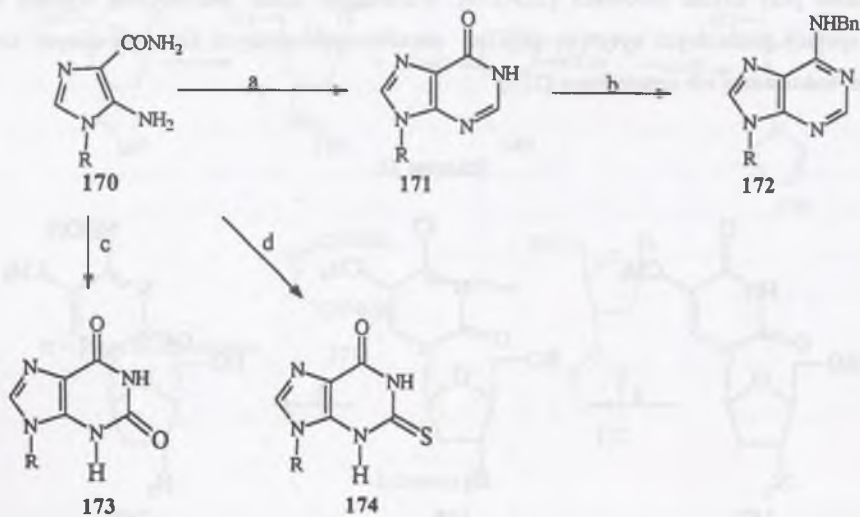
5.2.1. Modyfikacje pierścienia heterocyklicznego w nukleozydach imidazolowych

Modyfikacje fragmentu heterocyklicznego w nukleozydach imidazolowych obejmują przemiany wcześniej wprowadzonych grup funkcyjnych oraz dużą grupę reakcji kondensacji wykorzystywanych w syntezie nukleozydów purynowych z prekursorów imidazolowych. Ponieważ reakcje te stanowią często kolejne etapy w syntezie nukleozydów purynowych, zostaną one omówione razem.

5.2.1.1. Synteza nukleozydów purynowych z nukleozydów 5-amino-4-karbamoiloimidazolowych

N-Glikozydy 5-amino-4-karbamoiloimidazolu 170 stanowią dogodny substrat w syntezie nukleozydów purynowych. Poddane działaniu estrów lub ortoestrów w obecności etanolanu sodu związki te kondensują z wysokimi wydajnościami do pochodnych inozyny 171 [138, 222]. Tak otrzymaną pochodną można poddać dalszej przemianie do *N*-aminobenzylpuryny, chociaż wydajności tej reakcji są niskie (10%). Jako czynniki kondensujące stosowano również węgiel dietylu i disulfid węgla, w pierwszym przypadku otrzymano pochodną ksantozyny, a w drugim 2-tiokszantozyny odpowiednio z wydajnością 65 i 80% [138] (schemat 52). Jeżeli *N*-glikozyd 5-amino-4-karbamoiloimidazolu 170 poddać działaniu acyloizotiocyanianu, otrzymuje się pochodną tiomocznika 176, która

Schemat 52.

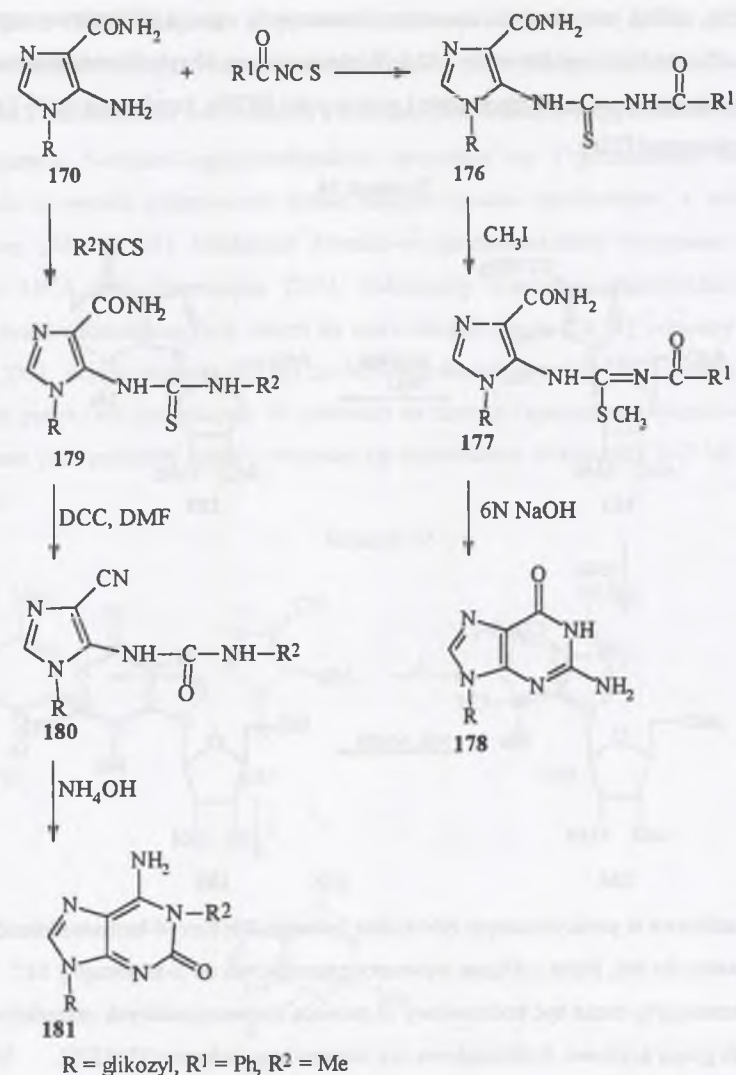


R = glikozyl

a. HCO_2Et , EtONa ; b. 1) BSA ; 2) Ac_2O , NH_2Bn ; c. $(\text{EtO})_2\text{CO}$; d. CS_2

po *S*-metylowaniu ulega kondensacji w obecności zasad do analogu guanozyny 174 (schemat 53) [139,222]. Pochodna tioureidowa 179, którą otrzymano w reakcji związku 170 z izotiocyanianem, ulega cyklodesulfuryzacji nadmiarem DCC do pochodnej 4-cyano 180, która cyklizuje do izoguanozyny 181. Konceptję tę zastosowano w syntezie *N*-1 podstawionych izoguanozyn [223] (schemat 53).

Schemat 53.

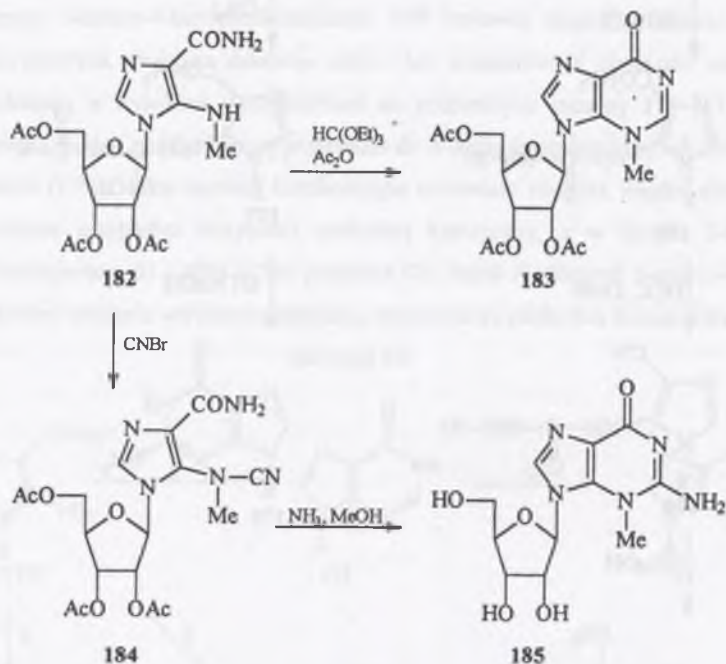


R = glikozyl, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

Rybofuranozyd 4-karbamoilo-5-metyloaminoimidazolu wykorzystano w syntezie 3-metylo podstawionych pochodnych puryn [224-226]. Ogrzewany z ortomrówczanem etylu kondensuje do 3-metyloinozyny. Poddany reakcji z bromocyjanem tworzy α -*N*-metylonitryl, który w obecności zasad cyklizuje do 3-metyloguanozyny (schemat 54) [225]. Zastosowanie w powyższych reakcjach kondensacji regioizomeru 4-amino-5-karbamoiloimidazolu pozwala na otrzymanie odpowiednich *N*-7 glikozydów nukleozasad [227].

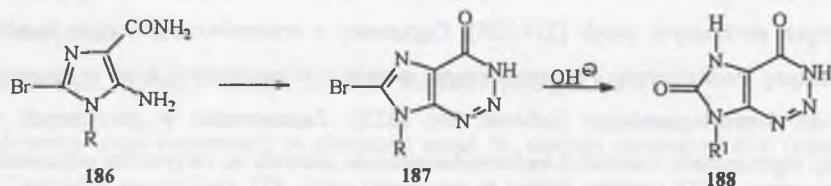
Chociaż grupa aminowa 5-amino-4-karbamoiloimidazolu posiada właściwości słabo zasadowe ($pK_a = 4,0$) [222], zdolna jest jednak do utworzenia hemiaminalu z grupą aldehydową cząsteczki 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybofuranozy. Powstały 5-(2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybofuranosyloamino)-4-karbamoiloimidazol pod wpływem mrówczanu etylu i w obecności EtONa, kondensuje do *N*-3 glikozylowej pochodnej hipoksantyny [228].

Schemat 54.



Grupa aminowa w peracylowanym rybozydzie 5-amino-2-bromo-4-karbamoiloimidazolu **186** ulega dwuazowaniu do soli, która cyklizuje wewnątrzcząsteczkowo do 2-azainozyny **187**. Atom bromu utworzonej 2-azainozyny może być podstawiony za pomocą konwencjonalnych czynników nukleofilowych, takich jak grupa azydowa, hydroksylowa czy alkoksyłowa (schemat 55) [229].

Schemat 55.



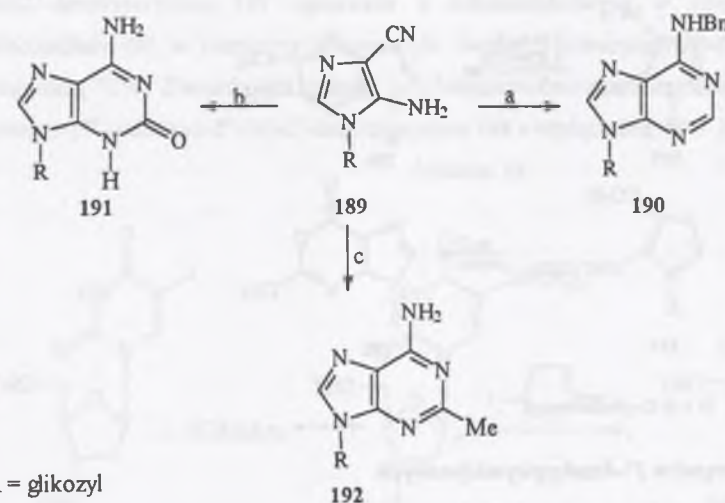
R = 2,3,5-tri-*O*-acetylo- β -*D*-rybofuranosyl
R¹ = β -*D*-rybofuranosyl

Rybozyd AICA **170** zastosowano również w syntezie antybiotyku azepinomycyny i jej pochodnych [230 - 232]. Zastąpienie grupy karbonamidowej w rybozydzie AICA sulfonamidową, a następnie kondensacja z ortomrówczanem trietylu prowadzi do pochodnych 1,2,4-tiadiazyny [112].

5.2.1.2. Synteza nukleozydów purynowych z nukleozydów 5-amino-4-cyanoimidazolowych

Nukleozydy 5-amino-4-cyanoimidazolowe otrzymuje się z pochodnych 4-bromo-5-nitroimidazolowych w wyniku podstawienia atomu halogenu jonami cyjankowymi, a następnie redukcji grupy nitrowej [45, 78, 81]. Nukleozyd 5-amino-4-cyanoimidazolowy otrzymano również przez odwodnienie AICA-arabinofuranosydu [233]. Nukleozydy 5-amino-4-cyanoimidazolowe poddane działaniu czynników kondensujących, takich jak octan dietoksymetylu [58,81], ortoestry [78, 139, 233], nitryle [234, 235], acyloizocyjaniiny [236] czy *N,N*-dipodstawione amidy [237] ulegają kondensacji do odpowiednich puryn i ich pochodnych. W zależności od użytego regioizomeru 4-amino-5-cyano lub 5-amino-4-cyano jako produkty reakcji otrzymuje się odpowiednio nukleozydy *N*-7 lub *N*-9 purynowe (schemat 56).

Schemat 56.



R = glikozyl

a. 1) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$; 2) BnNH_2 ; b. 1) PhCONCO ; 2) NH_4OH ; c. 1) $\text{MeC}(\text{OEt})_3$; 2) NH_3 , EtOH

5.2.1.3. Synteza pochodnych 3-deazaguanozyny z nukleozydów 5-cyjanometylo-4-karbamoiloimidazolowych

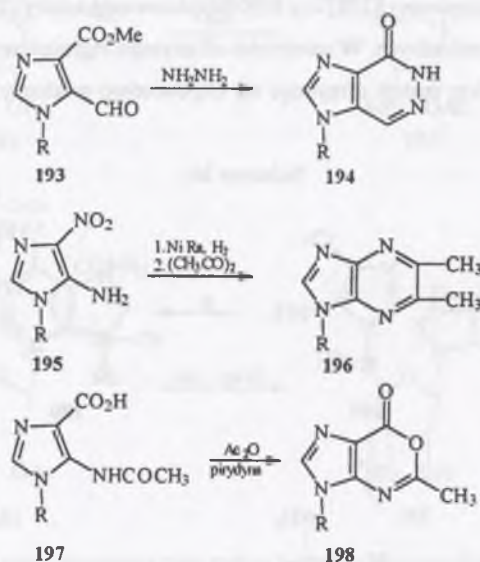
Nukleozydy imidazolowe zawierające grupę 4(5)-cyjanometylową i grupę 5(4)-amidową lub estrową pod wpływem zasad (węgiel sodu, amoniak) w roztworze wodnym lub metanolowym ulegają cyklokondensacji do *N*-glikozydów 3-deazaguaniny. Związek ten jest potencjalnym inhibitorem

biosyntezy nukleotydów purynowych, wykazując również znaczną aktywność antywirusową i antynowotworową [238-242].

5.2.1.4. Synteza nukleozydów innych skondensowanych układów heterocyklicznych z nukleozydów imidazolowych

Nukleozydy imidazolowe wykorzystano w syntezie *N*-glikozydowych pochodnych układów heterocyklicznych, które nie mają odpowiedników wśród nukleozasad. Wykorzystano je w syntezie pochodnych imidazolo[4,5-*d*]pirydazyn-4(5*H*)-onu 194 [243], imidazolo[4,5-*b*]pirazyn 196 [244] i imidazolo[4,5-*d*][1,3]oksazyn-7-onu 198 [133] (schemat 57).

Schemat 57.



R = β -D-rybofuranozyl

5.2.2. Modyfikacje nukleozydów 2'-dezoksyrimidynowych

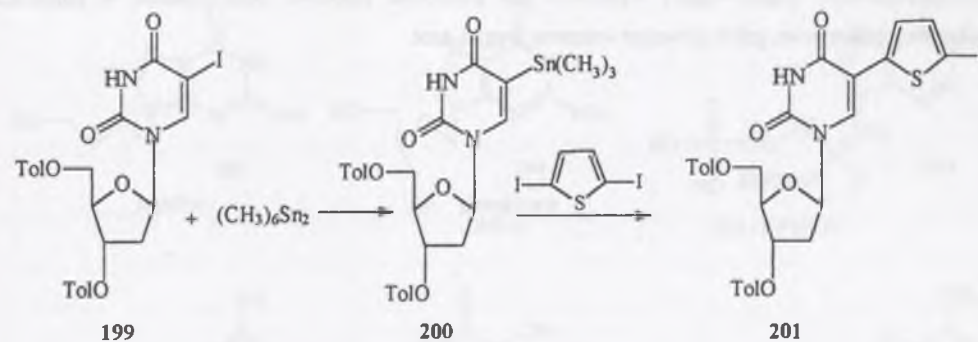
5.2.2.1. Synteza 5-halogenowych pochodnych 2'-dezoksyuracyny

Analogi 5'-halogenowe 2'-dezoksyuracyny stanowią grupę pochodnych o szerokim spektrum działania antynowotworowego i antywirusowego [10, 12, 15, 16]. 5-Halogenowe pochodne 3'-azydo-2',3'-didezoksyuracyny otrzymano poprzez jej bezpośrednie halogenowanie. Jako czynniki halogenujące stosowano fluoran(I) trifluorometylu [215], NCS [245], brom w kwasie octowym [246] lub jod w obecności octanu rtęci(II) [215]. Atom halogenu w pozycji 5 pierścienia uracylowego można stosunkowo łatwo podstawić grupą o charakterze nukleofilowym [244, 247].

5.2.2.2. Synteza 5-heteroaroiło-2'-dezoksyuracyny

Podobnie do 5-halogenowych pochodnych 2'-dezoksyuracyny jej analogi zawierające w pozycji 5 pierścień heterocykliczny wykazują interesujące właściwości biologiczne [248]. Tworzą one trwałe kompleksy z RNA [249] oraz są inhibitorami kinazy tymidynowej wirusa HSV-1 [248, 250]. Grupę heteroaroiłową można wprowadzić do pierścienia pirymidynowego nukleozydu kilkoma metodami. 5-(2''-Tienylo)-2'-dezoksyuracyny otrzymano z wydajnością 32% przez naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym pochodnej pertrimetylosililowej 2'-dezoksy-5-jodocytydyny w obecności tiofenu [251]. Naświetlanie pochodnej pertrimetylosililowej 2'-dezoksyuracyny w obecności 2-jodotiofenu, 2-jodofuranu lub 2-jodo-1-metylopirolu daje podobne rezultaty, chociaż wydajności są na ogół niższe (ok. 20%). Reakcja jest regiospecyficzna, podstawienie zachodzi w pozycji α w odniesieniu do heteroatomu we wprowadzonym pierścieniu heterocyklicznym. Szereg 5-heteroaroiłowych pochodnych 2'-dezoksyuracyny otrzymano z dobrymi wydajnościami w reakcji 5-jodo-2'-dezoksyuracyny ze związkami heteroaroiłotrialkilocyny wobec kompleksów palladowych [252, 253]. 5-Jodo-3',5'-di-*O*-tolilo-2'-dezoksyuracyna 199 ogrzewana z heksametylodicyną w obecności tetrakis(trifenylfosfina)palladu (0) w roztworze octanu etylu tworzy 5-(trimetylocyno)-2'-dezoksyuracynę 200 z wydajnością 72%. Związek 200 reaguje z 2,5-dijodotiofenem wobec tetrakis(trifenylfosfina)Pd(0) tworząc 5-(5''-jodotieno-2''-ilo)-2'-dezoksyuracynę 201 z wydajnością 47% (schemat 58) [252].

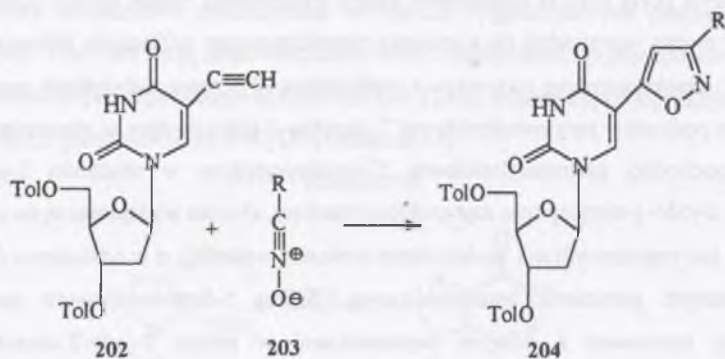
Schemat 58.



W innym wariantcie związek 199 poddano reakcji z 2-(tributylocyno)tiazolem wobec dichlorobis(trifenylfosfina)palladu (II). Po usunięciu grup zabezpieczających otrzymano 5-(tiazol-2''-ilo)-2'-dezoksyuracynę z wydajnością 81% [253]. 5-Heteroaroiło-2'-dezoksyuracyny otrzymano także stosując bardziej konwencjonalne metody syntezy. 5-(3''-Okso-propyn-1''-yl)-2'-dezoksyuracyna w reakcji z kwasem hydroksyloamino-*O*-sulfonowym tworzy 5-(izoksazol-5''-ilo)-2'-dezoksyuracynę z wydajnością 90% [252]. W reakcji cykloadycji dipolarnej tlenków nitryli 203 do 5-etynylo-3',5'-di-*O*-

tolilo-2'-dezoksyurydyny **202** otrzymano pochodne 5-izoksazolowe **204** (schemat 59) [254]. Wydajności produktu wahają się od 59% (R = Ph) do 64% (R = Et). Pochodne 5-tiazolowe 2'-dezoksyurydyny syntezowano z 3',5'-di-*O*-benzoilo-5-cyjano-2'-dezoksyurydyny. Grupę cyjanową

Schemat 59.



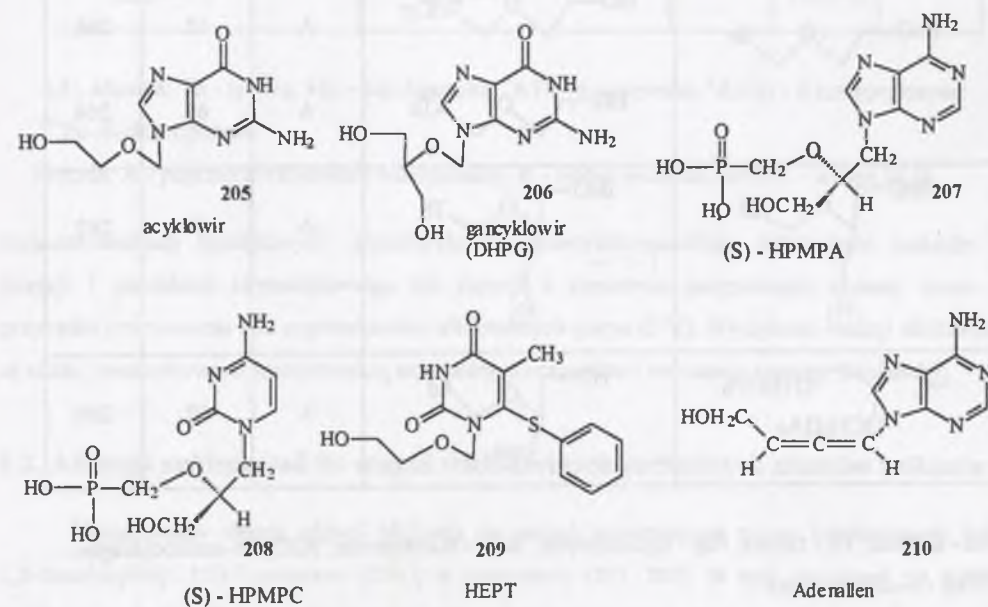
R = alkil lub aryl

przekształcono w tiokarbonamidową, a powstały produkt kondensowano ze związkami α -halogenokarbonyłowymi [254]. Opisano również syntezę 5-(pirol-1''-ilo)-2'-dezoksyurydyny stosując reakcję 5-amino-2'-dezoksyurydyny z 2,5-dimetoksytetrahydrofuranem [254]. We wszystkich opisanych powyżej metodach syntezy nowo syntezowany pierścień heterocykliczny połączony jest z nukleozasadą wiązaniem węgiel-węgiel, wyjątkiem jest pochodna pirolowa oraz opisane w rozdz.3.2 pochodne imidazolowe, gdzie powstaje wiązanie węgiel-azot.

6. METODY SYNTEZY NUKLEOZYDÓW ACYKLICZNYCH

Acykliczne nukleozydy stanowią *N*-alkilowe pochodne nukleozasad, w których pierścień sacharydowy został zastąpiony łańcuchem alkilowym zawierającym pierwszorzędową grupę hydroksylową [255]. Nukleozasada i pierwszorzędowa grupa hydroksylowa stanowią elementy struktury, umożliwiające fosforylację katalizowaną przez kinazy nukleozydowe. Etap fosforylacji uchodzi za podstawowy w mechanizmie działania nukleozydów, w tym i nukleozydów acyklicznych [255]. Obecność tlenu eterowego lub innej grupy zdolnej naśladować otoczenie nukleozasady w nukleozydzie furanozowym, odległość pomiędzy grupą hydroksylową a nukleozasadą, wpływają na efektywność działania nukleozydów acyklicznych [16]. Odkrycie selektywnej aktywności 9-(2'-hydroksyetyloksylometylo)guaniny (acyklowiru) **205** w stosunku do wirusów opryszczki spowodowało wzrost zainteresowania tą grupą pochodnych nukleozydów naturalnych. Opisano wiele analogów acyklowiru wykazujących zarówno aktywność w stosunku do wirusów opryszczki, jak i HIV (schemat 60) [10, 255-257]. Metody syntezy nukleozydów acyklicznych są w zasadzie podobne do uprzednio opisanych dla nukleozydów pirymidynowych (rozdz. 2). Alkilowanie zaktywowanej nukleozasady

Schemat 60.



przeprowadza się zazwyczaj w wyniku podstawienia nukleofilowego grupy łatwo odchodzącej obecnej w łańcuchu alkilowym, najczęściej atomu halogenu lub grupy estrowej. Znane są również przykłady alkirowania przy użyciu oksiranów. Acykliczne nukleozydy otrzymano także poprzez addycję do wiązania wielokrotnego pochodnej alkirowej lub w wyniku utleniającego otwarcia pierścienia furanozowego (piranozowego) nukleozydów. Tak otrzymane pochodne znane są jako sekonukleozydy [258, 259].

Atom węgla bezpośrednio związany z atomem azotu nukleozasady (C-1') najczęściej jest achiralny. Zastosowanie podstawnika z chiralnym atomem węgla C-1' prowadzi w wyniku podstawienia nukleofilowego do utworzenia mieszaniny racemicznej lub diastereoizomerów.

6.1. Alkirowanie nukleozasad

Metoda ta jest najbardziej powszechna ze względu na swój ogólny charakter. Nukleozasadę przeprowadza się w formie aktywnej. Może nią być pochodna pertrimetylosilolowa (metoda A) [260-271] lub odpowiedni anion. Jako czynniki deprotonujące stosowano wodorek sodu (metoda B) [272-278], trietyloaminę (metoda C) [279, 280]. Reakcję alkirowania prowadzi się w polarnych

Tablica 19

Nukleozydy acykliczne

| Czynnik alkirowujący | Produkt | Metoda | Wyd. % | Lit. |
|----------------------|---------|--------|--------|------|
| | | A | 52 | 266 |
| | | A | 62 | 264 |
| | | A | 58 | 262 |
| | | A | 62 | 266 |

Ad - adenina; Th - tymina; Hip - hipoksantyna; ⁶ATH - 6-azatymina; ⁶AICyt - 6-azaizocytosyna, ⁶ClPu - 6-chloropuryna

Metoda: A - poprzez persililowane heterozasady; B - wobec wodorku sodu; C - wobec Et₃N

Tablica 19 c.d.

Nukleozydy acykliczne

| Czynnik alkirowujący | Produkt | Metoda | Wyd. % | Lit. |
|----------------------|---------|--------|----------------------|------|
| | | B | 59 (N-9) 6,3(N-7) | 273 |
| | | B | 47 | 275 |
| | | B | 32 | 276 |
| | | B | 21 | 277 |
| | | B | 48 | 277 |
| | | C | 11(N-9) 19(N-7) | 280 |

Ad - adenina; Th - tymina; Hip - hipoksantyna; ⁶ATH - 6-azatymina; ⁶AICyt - 6-azaizocytosyna; ⁶ClPu - 6-chloropuryna.

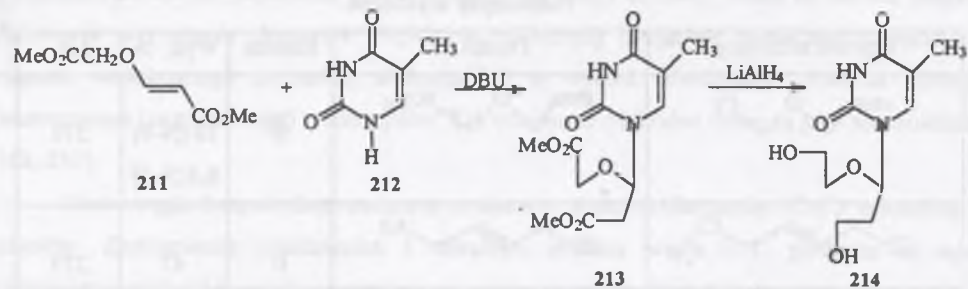
Metoda: A - poprzez persililowane heterozasady; B - wobec wodorku sodu; C - wobec Et₃N

rozpuszczalnikach aprotycznych: acetonitrylu lub dimetyloformamidzie. Alkirowanie zachodzi w pozycji 1 pierścienia pirymidynowego lub pozycji 9 pierścienia purynowego, chociaż znane są przypadki powstawania obu regioizomerów alkirowanych puryn [272]. Wydajności reakcji alkirowania są różne, uwarunkowane reaktywnością stosowanych reagentów i wariantem syntezy (tablica 19).

6.2. Addycja nukleozasad do wiązań wielokrotnych pochodnych alkenów i alkinów

Nukleozasady ulegają addycji Michaela do wiązań wielokrotnych wobec katalitycznych ilości 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenu (DBU) w acetonitrylu [281, 282]. W tych warunkach np. tymina przyłącza się do (*E*)-3[(metoksykarbonylo)metoksy]propenianu metylu 211 tworząc racemiczny

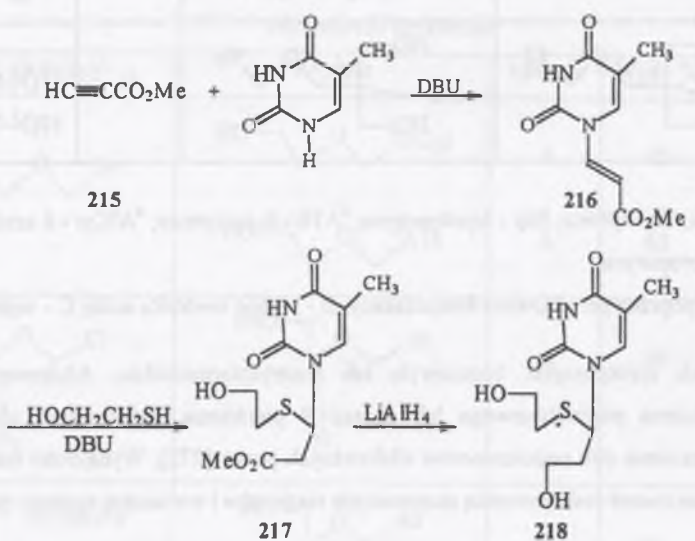
Schemat 61.



addukt **213** (schemat 61). Redukcja diestru **213** glinowodorkiem litu prowadzi do acyklicznego nukleozydu **214** z całkowitą wydajnością 51% [281]. Podobnie otrzymano pochodną adeninową.

Reakcję tę można wykorzystać do syntezy acyklicznych pochodnych zawierających atom siarki zamiast eterowego atomu tlenu. Addycja tyminy do propynianu metylu prowadzi do (*E*)-(3-tymin-1-yl)propenianu metylu **216**. Addycja 2-merkaptoetanolu do związku **216**, a następnie redukcja LiAlH₄ prowadzą do tio-pochodnej **218** (schemat 62) [282].

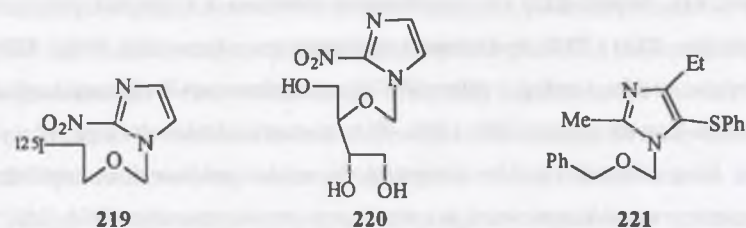
Schemat 62.



6.3. Acykliczne nukleozydy azolowe [XIV]

Jak już wspomniano we wstępie, acykliczne pochodne nitroimidazolu były pierwszymi stosowanymi klinicznie promienioczułaczami komórek nowotworowych. Ich dobre właściwości promienioczułające powodują niesłabnące zainteresowanie tą grupą połączeń. 2-Nitroimidazolowy

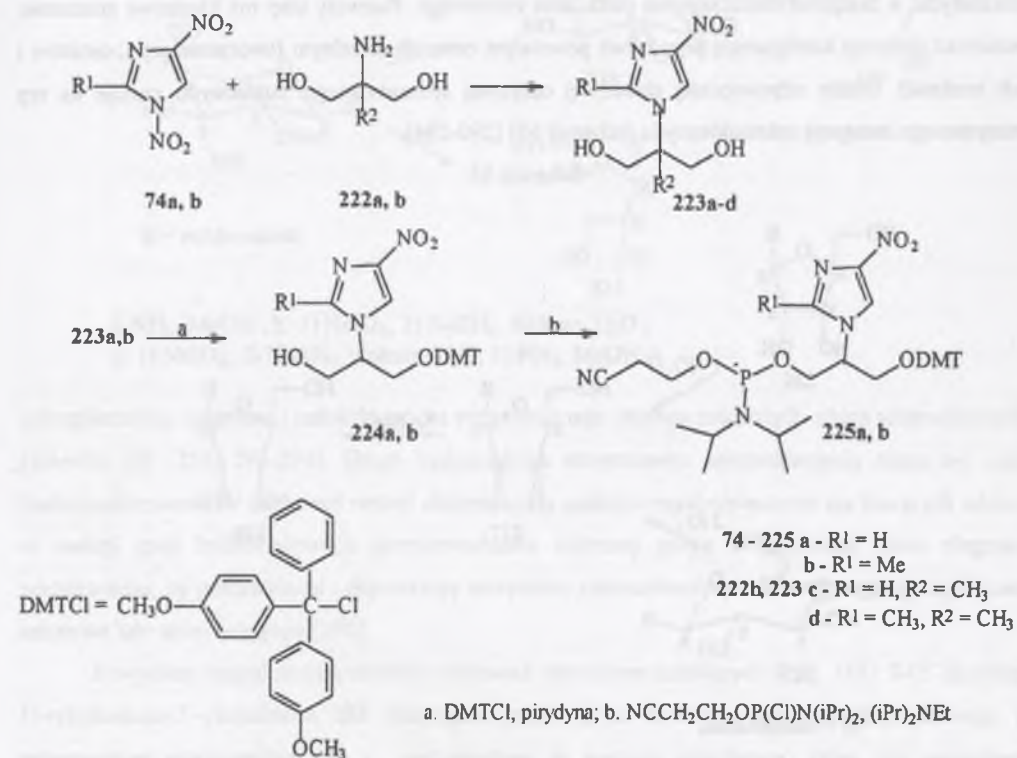
Schemat 63.



analog acyklowiru **219** zachowuje wysokie stężenie w modelowych komórkach nowotworowych nawet po 24 godzinach od podania [283] (schemat 63). Acykliczna pochodna azomycyny **220** posiada również dobre właściwości promienioczułające [284]. Pochodne imidazolu nie zawierające grupy nitrowej np. **221** wykazują znaczną aktywność w stosunku do wirusa HIV [274].

Prezentowaną wcześniej (rozdz. 2.2.1.) reakcję zdegenerowanej transformacji pierścienia

Schemat 64.



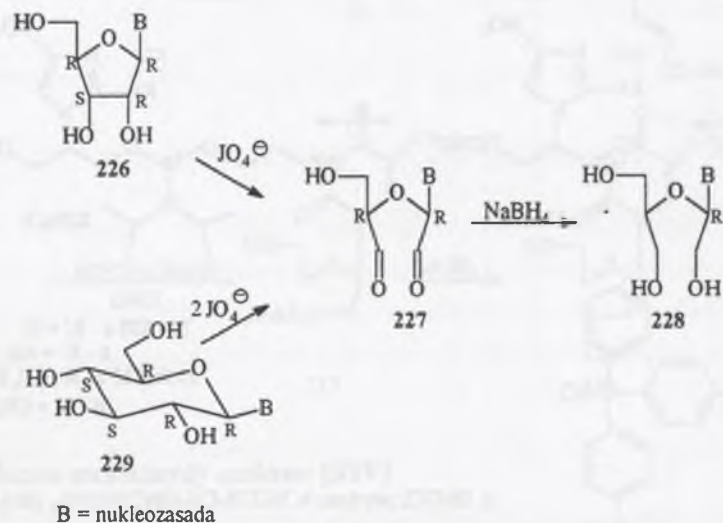
imidazolowego wykorzystano również w syntezie pochodnych acyklicznych. 2-Amino-1,3-propandiol **222a** i 2-amino-2-metylo-1,3-propandiol **222b** reagują z 1,4-dinitroimidazolem lub jego pochodną

2-metylową w wodno-metanolowym roztworze tworząc pochodne **223 a-d** z wydajnościami 56-65% [XIV]. (schemat 64). Związki **223a** i **b** eteryfikowano chlorkiem 4,4'-dimetoksytrytylu w bezwodnej pirydynie. Pochodne **224a** i **224b** wydzielono z wydajnościami odpowiednio 48% i 85%. Otrzymane monoetery trytylowe poddano reakcji z chloro(*N,N*-diizopropylamino)-2-cyanoetoksyfosfiną. Związki **225a** i **b** otrzymano z wydajnościami 76% i 78%. W tej postaci pochodne te mogą być wykorzystane w syntezie nowej klasy oligonukleotydów zawierających, oprócz nukleozydów, acykliczne pochodne nitroimidazolowe wg metodyki stosowanej w syntezie przy użyciu syntezy DNA [285, 286].

6.4. Sekonukleozydy [IX, XIV]

Mianem „sekonukleozydy” nazywa się takie pochodne nukleozydów, w których pierścień sacharydowy został rozszczepiony pod wpływem czynników utleniających. Synteza sekonukleozydów wykorzystuje znaną od lat trzydziestych reakcję utlenienia wicynalnych dioli kwasem nadjodowym lub jego solami [287-289]. Strategia ta ma charakter ogólny i obejmuje dwa główne procesy: syntezę nukleozydu, a następnie rozszczepienie pierścienia cukrowego. Pierwszy etap ma kluczowe znaczenie, ponieważ definiuje konfigurację przy nowo powstałym centrum chiralnym (tworzenie się anomerów i ich rozdział). Dobór odpowiedniej składowej cukrowej syntezowanego nukleozydu rzutuje na typ otrzymanego następnie sekonukleozydu (schemat 65) [290-294].

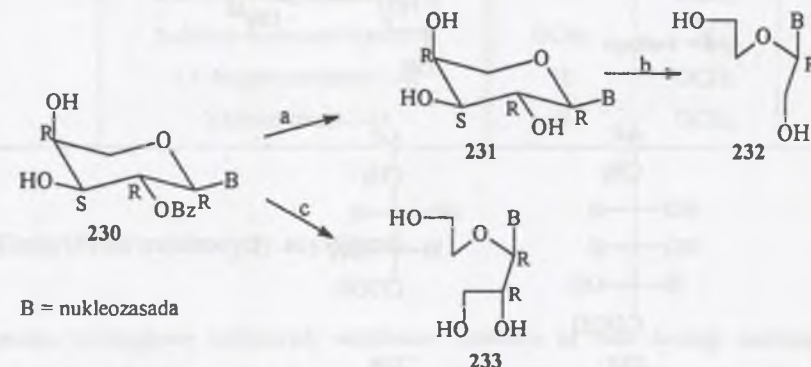
Schemat 65.



W typowej procedurze otrzymywania sekonukleozydu furanozylonukleozyd utlenia się nadjodanem sodu (1,0 - 1,5 mola) w roztworze wodnym, często zawierającym dioksan lub *tert*-butanol

jako współrozpuszczalnik. Utworzony dialdehyd, zazwyczaj bez wydzielania, poddaje się redukcji borowodorkiem sodu. W przypadku nukleozydów zawierających pierścień piranozowy i zastosowania podwójnej ilości stechiometrycznej nadjodanu, rozszczepienie pierścienia sacharydowego połączone jest z eliminacją cząsteczki kwasu mrówkowego. Otrzymany sekonukleozyd zawiera o jeden atom węgla mniej niż substrat. W wyniku utleniania nukleozydu posiadającego dowolny pierścień cukrowy należący do D-aldoheksoz otrzymuje się sekonukleozyd zawierający jedno centrum asymetrii przy węglu C-1', którego konfiguracja zależy jedynie od konfiguracji wyjściowego nukleozydu (α lub β) [288]. W wyniku utlenienia nukleozydu o konfiguracji α -D lub β -L- zawierającego pierścień aldopentozy tworzy się sekonukleozyd o tej samej konfiguracji przy węglu C-1'. Podobną prawidłowość wykazują nukleozydy o konfiguracji β -D i α -L-aldopentoz. Pozwala to przewidzieć konfigurację przy centrum chiralnym w nowo powstałym sekonukleozydzie. Przez odpowiednie

Schemat 66.



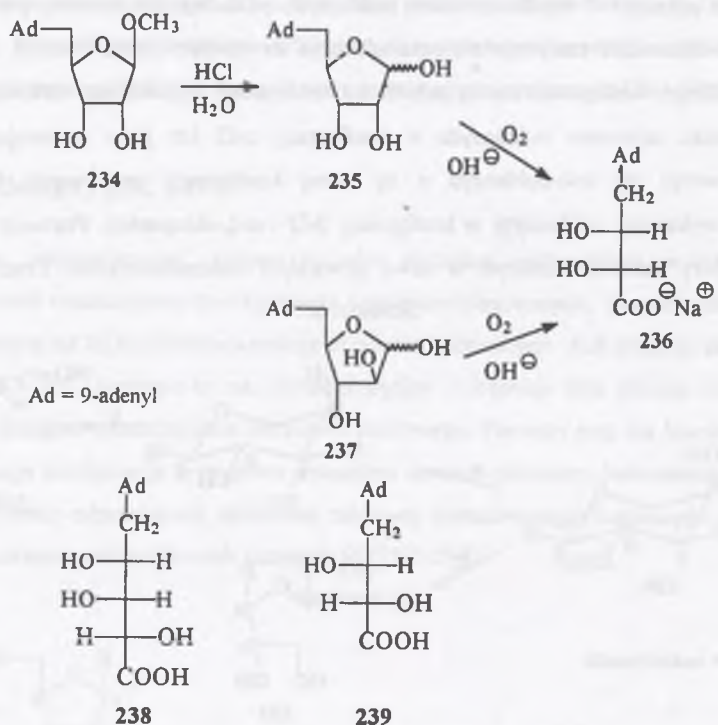
a. NH_3 , MeOH ; b. 1) NaIO_4 , 2) NaBH_4 , dioksan, H_2O ;
c. 1) NaIO_4 , 2) NaBH_4 , dioksan, H_2O , 3) NH_3 , MeOH

zabezpieczanie, utlenianie i redukcję można otrzymać z tego samego nukleozydu różne sekonukleozydy (schemat 66) [259, 291-294]. Grupy hydroksylowe utworzonego sekonukleozydu mogą być dalej funkcjonalizowane. W sekwencji reakcji obejmujących selektywne zabezpieczenie nie biorących udziału w reakcji grup hydroksylowych przeprowadzenie wybranej grupy w pochodną łatwo ulegającą podstawieniu, jej podstawienie i deprotekcję otrzymano sekonukleozydy zawierające grupy azydkowe, aminowe lub atom halogenu [288].

Powyższej reakcji można również poddawać odwrócone nukleozydy [182, 183]. 9-(5'-dezoksy-D-rybofuranoz-5'-yl)adenina **235** otrzymana została przez hydrolizę wiązania glikozydowego w odwróconym nukleozydzie **234** i wykorzystana w syntezie eritadeniny, która jest czynnikiem hipocholesterolemicznym [182]. Związek **235** utleniany tlenem w środowisku zasadowym tworzy eritadeninę, wydzieloną w postaci soli sodowej, z wydajnością 80%. Podobny rezultat uzyskano

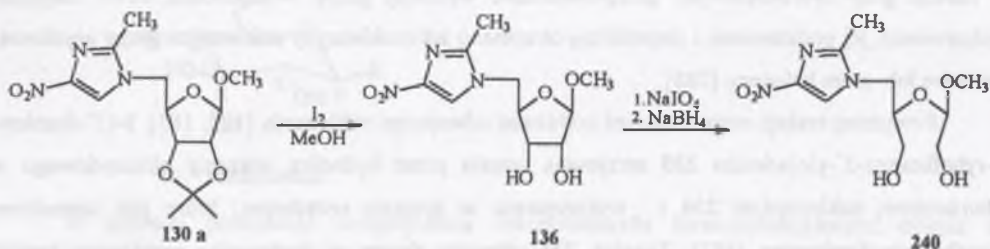
utleniając 9-(5'-deзокsy-D-arabinofuranoz-5'-ylo)adeninę (schemat 67). W analogicznych warunkach otrzymano homoeritadeninę **238** i D-treo-eritadeninę **239**, wykorzystując jako substraty odpowiednio 9-(6'-deзокsy-D-glukofuranoz-6'-ylo)adeninę i 9-(5'-deзокsy-D-ksylofuranoz-5'-ylo)adeninę [183].

Schemat 67.



Odwrócone nukleozydy azolowe opisane w rozdziale 3.1.4.1. i 3.1.4.2. wykorzystano również w syntezie ich acyklicznych analogów, sekonukleozydów [IX, XIV]. Grupy hydroksylowe w pochodnej izopropylidenuj **130a** odbezpieczono stosując metanolowy roztwór jodu [295] (schemat 68).

Schemat 68.



Otrzymano (metylo 5'-deзокsy-β-D-rybofuranoz-5'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazol **136** rozszczepiono następnie stosując metodę Chmielewskiego i Grodniera [296]. Związek **136** utleniono nadjodanem sodu w roztworze siarczanu amonu i *tert*-butanolu, a utworzony dialdehyd, bez wydzielania zredukowano borowodorkiem sodu do diolu **240**, który wydzielono z wydajnością 50% [IX]. W tych samych warunkach otrzymano pochodne zawierające różnie podstawiony pierścień azolowy (tablica 20) [XIV].

Tablica 20

Odwrócone sekonukleozydy azolowe

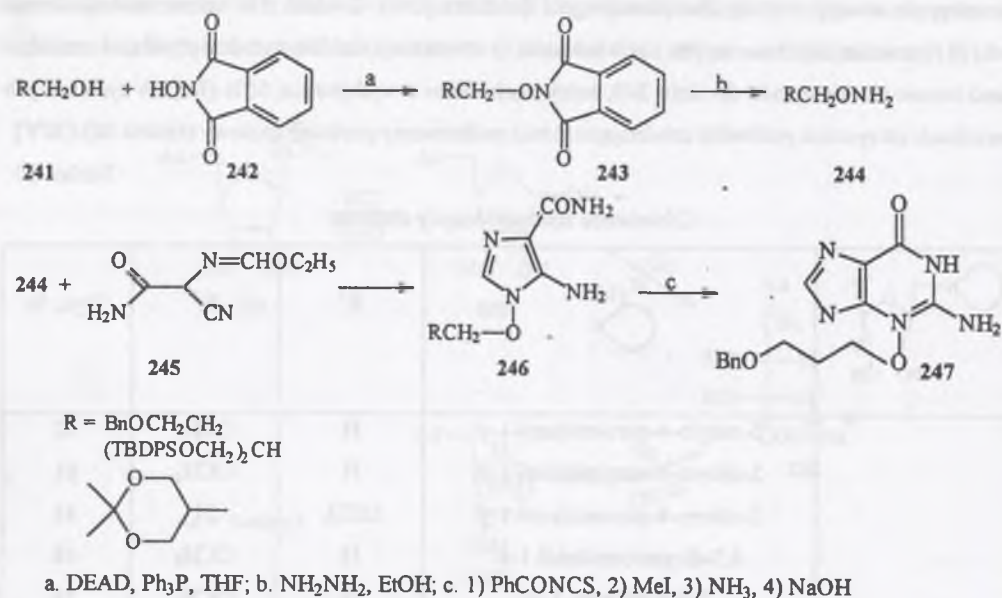
| | | R ¹ | R ² | Wyd. % |
|--|--|------------------|------------------|--------|
| | | H | OCH ₃ | 52 |
| | | H | OCH ₃ | 61 |
| | | OCH ₃ | H | 45 |
| | | H | OCH ₃ | 48 |
| | | H | OCH ₃ | 25 |

6.5. N-Alkoksylowe nukleozydy acykliczne

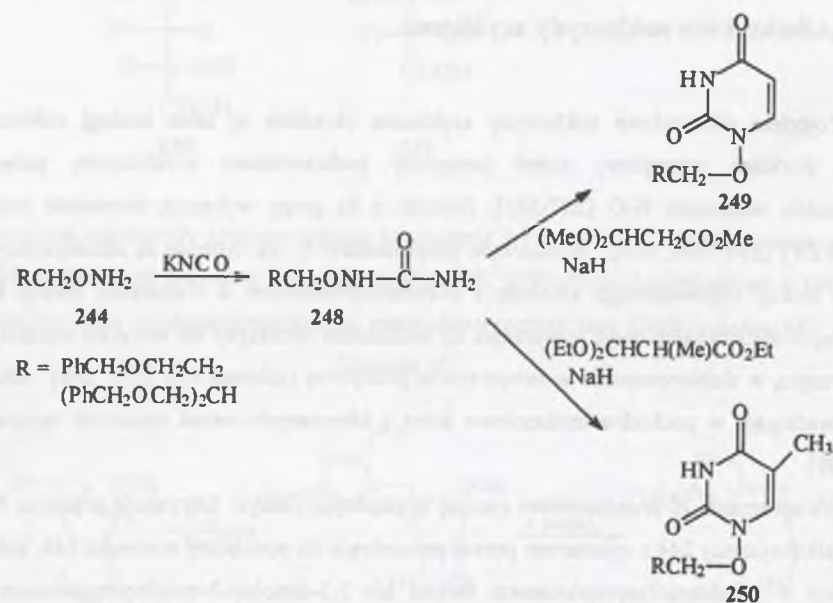
Pojęciem alkoksylowe nukleozydy acykliczne określane są takie analogi nukleozydów, w których pierścien rybozylowy został zastąpiony podstawnikiem acyklicznym, połączonym z nukleozasadą wiązaniem N-O [297-303]. Związki z tej grupy wykazują aktywność antywirusową (HSV, VZV) [297, 298, 303]. Kluczowym półproduktem w ich syntezie są alkoksyaminy otrzymywane w reakcji odpowiedniego alkoholu z *N*-hydroksyftalimidem w warunkach reakcji Mitsunobu. Pochodną *N*-alkoksyftalimidową rozszczepia się wodzianem hydrazyny we wrzącym etanolu lub *N*-metylohydrazyną w dichlorometanie w temperaturze pokojowej (schemat 69) [297, 298]. Alkoksyaminy przeprowadza się w pochodne imidazolowe jedną z klasycznych metod opisanych w rozdziale 1.6. [295, 299].

Na schemacie 70 przedstawiono syntezę *N*-alkoksypirymidyn. Sekwencję przemian rozpoczyna reakcja alkoksyaminy **244** z cyjanianem potasu prowadząca do pochodnej mocznika **248**, którą poddaje się reakcji z 3,3-dimetoksypropionianem metylu lub 3,3-dietoksy-2-metylopropionianem etylu. W rezultacie otrzymuje się pochodną uracylu lub tyminy [299].

Schemat 69.



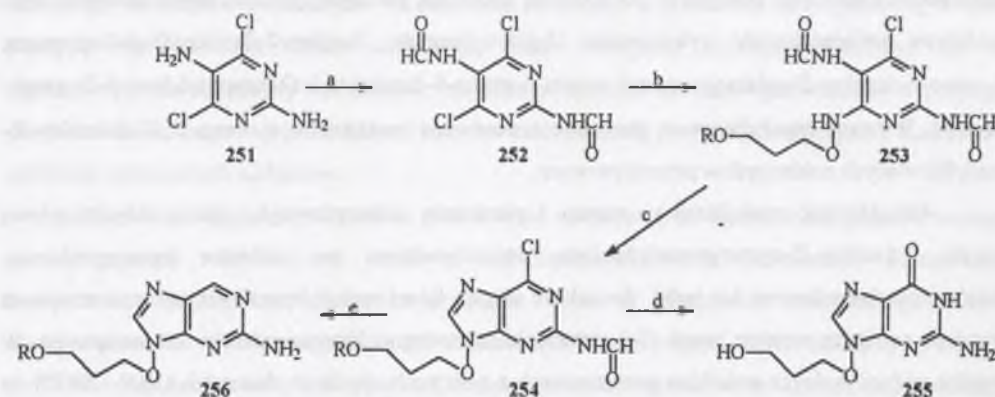
Schemat 70.



W alternatywnej metodzie przeprowadza się *O*-alkilowanie 5-amino-1-hydroksy-4-karba-moiloimidazolu halogenkiem alkilu. *N*-Alkoksylową pochodną można poddać dalszym przemianom

prowadzącym do pochodnej purynowej [302]. Opisano również wariant tej syntezy, w którym pierścień imidazolowy zbudowano na pochodnej pirymidynowej (schemat 71) [303]. W tym celu 2,5-diamino-4,6-dichloropirymidynę 251 przeprowadzono w pochodną diformylową 252, którą w obecności diizopropyletyloaminy poddano reakcji z alkoksylaminą. W wyniku podstawienia atomu chloru w pozycji 6 otrzymano pochodną, 6-alkoksylaminopirymidynę 253. Zamknięcia pierścienia imidazolowego dokonano przez ogrzewanie z octanem dietoksymetylu, a następnie traktowanie amoniakiem. Otrzymaną pochodną 6-chloropuryny 254 można poddawać dalszym przemianom prowadzącym do różnych jej pochodnych.

Schemat 71.



$R = \text{tert-BuMe}_2\text{Si}$

a. Ac_2O , HCOOH ; b. $\text{tert-BuMe}_2\text{SiO}(\text{CH}_2)_3\text{ONH}_2$, $(i\text{Pr})_2\text{EtN}$, $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$;

c. 1) $\text{MeCOOCH}(\text{OEt})_2$; 2) MeOH , NH_4OH ; d. 1) HCOOH ; 2) NH_4OH ; e. Pd/C , HCOONH_4 , MeOH

7. PODSUMOWANIE

W prezentowanej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący zagadnień związanych z syntezą sacharydów modyfikowanych w pozycji 3' i w pozycji terminalnej, nukleozydów i ich regioizomerów oraz modyfikacjami wybranych zasad heterocyklicznych. Źródłem informacji były dostępne opracowania literaturowe i prace własne autora.

W ramach prac własnych opracowano metody syntezy nowych typów modyfikowanych sacharydów z ich łatwo dostępnych pochodnych, takich jak glikozydy, glikale i aminosacharydy. Jako modelowe aminosacharydy wykorzystano D-glikozyloaminy, 2-amino-2-dezoksy-D-glukopiranozę, 2-amino-2-dezoksy-D-galaktopiranozę i metylo 5-amino-5-dezoksy-2,3-O-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd. Wybrane zmodyfikowane pochodne zastosowano następnie w syntezie 2',3'-didezoksy-3'-modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.

Aby dokonać modyfikacji w pozycji 3 pierścienia sacharydowego, grupę 3-hydroksylową metylo 2-dezoksy-D-erythro-pentafuranozynu przeprowadzono w pochodne ksantogenianowe, fenoksytiokarboksylianowe lub jodki. Związki te ulegają łatwo reakcji homolitycznego rozszczepienia wiązania pomiędzy atomem węgla C-3 pierścienia cukrowego i heteroatomem z nim związanym. W wyniku addycji wolnych rodników generowanych z tych pochodnych w obecności AIBN i TBTH do akroleiny, akrylonitrylu lub akrylanu metylo otrzymano nowe, 2,3-didezoksy-3'-modyfikowane glikozydy, zawierające w pozycji 3 pierścienia sacharydowego trójwęglowy łańcuch alkilowy z terminalną grupą funkcyjną: hydroksylową, cyjankową lub karbonamidową, z wydajnością 19-41%. Stwierdzono, że reakcja addycji zachodzi stereoselektywnie, *anti* w odniesieniu do podstawnika w pozycji 4 pierścienia rybofuranozowego. Efekt ten przypisano obecności objętościowej grupy *tert*-butylodifenylosililowej skutecznie blokującej dostęp akceptora wolnych rodników od strony β pierścienia D-rybofuranozowego. Konfiguracja grupy metoksyłowej przy węglu anomerycznym prawdopodobnie nie odgrywa w tym wypadku większej roli. Z pochodnej ksantogenianowej metylo 2-dezoksy-5'-O-*tert*-butylodifenylosililo-α-D-erythro-pentafuranozynu, jak i jego β anomeru otrzymano ten sam produkt reakcji z porównywalnymi wydajnościami. 3-Alkilosacharydy otrzymano w wyniku dwuetapowej reakcji: addycji związków Grignarda do enalu, otrzymanego z peracylowanego D-ksylalu i glikozydacji powstałego 1,4-adduktu. Addycja bromków alkiłomagnezowych do (4*S*) (*E*)-4,5-di-O-acetylo-2-pentenu zachodzi z zadowalającą regioselektywnością, natomiast stereoselektywność tej reakcji jest niska. Z mieszanin poreakcyjnych wydzielono oczekiwane produkty 1,4-addycji jako

mieszaniny diastereoizomerów 3*S*/4*S* i 3*R*/4*S* w proporcji ok. 1:1 oraz produkty uboczne, powstające w konkurencyjnej reakcji 1,2-addycji. Produkty 1,4-addycji wydzielono z wydajnością w zakresie od 52% (butyl) do 65% (heksyl). Glikozydacja przy użyciu gazowego chlorowodoru w metanolu, a następnie estryfikacja wolnych grup hydroksylowych chlorkiem kwasu *p*-metoksybenzoesowego prowadzi do mieszaniny izomerów *treo* i *erythro* metylo 3-alkilo-2,3-didezoksy-α,β-D-pentafuranozynów i metylo 3-alkilo-2,3-didezoksy-α,β-D-pentapiranozynów z wydajnością całkowitą 71% (butyl) i 63% (heksyl). D-Pentafuranozyny i D-pentapiranozydy otrzymano w proporcji ok. 3:1. Otrzymane 2,3-didezoksy-3'-modyfikowane glikozydy zastosowano w syntezie 2',3'-didezoksy-3'-modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych (tablica 14).

Szczególną uwagę zwrócono na słabo dotychczas rozpoznane metody wprowadzania układu azolowego do cząsteczki sacharydu. W zależności od pozycji w pierścieniu sacharydowym, w której nastąpiło wprowadzenie układu azolowego, można otrzymać nukleozydy azolowe lub ich regioizomery: izonukleozydy i odwrócone nukleozydy. Pierścień azolowy wprowadzono w pozycję 3 pierścienia cukrowego w wyniku addycji anionów azoli do enali, pochodnych aldehydów cukrowych i cyklizacji otrzymanych adduktów.

Poszukując dogodnego sposobu generowania anionów azoli opracowano prostą i wydajną metodę syntezy stałych soli azoli z 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenem. Zastosowanie tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika pozwoliło otrzymać krystaliczne sole szeregu azoli z wydajnościami 67 - 98%, z wyjątkiem 3,5-dibromo-1,2,4-triazolu (wyd. 15%). Sole azoli z DBU są doskonale rozpuszczalne w chlorowanych alkanach i dimetyloformamidzie, co umożliwia prowadzenie reakcji w fazie homogennej. Sole te wykorzystano efektywnie w syntezie 3'-izonukleozydów i odwróconych nukleozydów azolowych. Opracowaną metodę otrzymywania soli azoli z DBU zastosowano także w odniesieniu do pochodnych azyn. W reakcji 5-podstawionych uracyli i adeniny z DBU w acetonitrylu otrzymano odpowiednie sole z zadowalającymi wydajnościami (40-97%). Zastosowanie DBU jako czynnika deprotonującego dla azoli i pochodnych azyn limitowane jest ich relatywną kwasowością. Krystaliczne sole otrzymano dla związków o wartości pK_a w zakresie od 4,14 (2-metylo-4,5-dinitroimidazol) do 9,75-9,83 (2-metylo-4(5)-nitroimidazol, adenina). Dla związków o wartości $pK_a > 10$ otrzymano produkty amorficzne.

W wyniku addycji anionów azoli, generowanych *in situ*, jak w przypadku 1,2,4-triazolu, czy z zastosowaniem soli azoli z DBU, do enali-pochodnych aldehydów cukrowych, otrzymano izonukleozydy azolowe. Stwierdzono, że addycja zachodzi z wysoką regioselektywnością. W odniesieniu do azolu obserwowano powstawanie jednego regioizomeru N-1, w odniesieniu do aldehydu powstaje jedynie 1,4-addukt. Addycja azoli: 1,2,4-triazolu, 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu i benzotriazolu, do (4*S*, 5*R*) (*E*)-4,6-di-O-acetylo-5-hydrokso-2-heksenu prowadzi, po zacetylowaniu, do 1-(1',4',6'-tri-O-

acetylo-2',3'-didezoksy- α -D-arabino-heksapiranoz-3'-ylo)azoli i 1-(1',5',6'-tri-O-acetylo-2',3'-didezoksy-3- α , β -D-rybo-heksafuranoz-3'-ylo)azoli z całkowitą wydajnością 44% (1,2,4-triazol), 65% (2-metylo-4(5)-nitroimidazol) i 89% (benzotriazol). Reakcja ma charakter ogólny. W wyniku addycji 1,2,4-triazolu do (4*R*,5*S*) (*E*)-4-O-acetylo-5-hydrokso-2-heksenalu otrzymano, po zacetylowaniu, mieszaninę anomeryczną 1-(1',5'-di-O-acetylo-2',3',6'-tridezoksy- α , β -L-arabino-heksafuranoz-3'-ylo)-1,2,4-triazolu z wydajnością 50%. W czasie reakcji addycji azoli do enali zachodzi częściowo migracja grupy acetylowej od grupy 4-hydroksylowej do grupy 5-OH enalu. W rezultacie po cyklizacji adduktów otrzymano oprócz azolowych izonukleozydów heksapiranozowych izomeryczne izonukleozydy heksafuranozowe. Otrzymane produkty addycji zastosowano następnie w syntezie nukleozydów pirymidynowych (tablica 14).

W wyniku podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej w metylo 6-O-tosylo- α -D-glukopiranozydzie i metylo 2,3-O-izopropylideno-5-O-tosylo- β -D-rybofuranozydzie anionami azoli otrzymano odwrócone nukleozydy azolowe z wydajnościami 25-76%. Metoda ta pozwala na stosowanie glikozydów z niezabezpieczonymi grupami hydroksylowymi. Reakcja zachodzi regioselektywnie w odniesieniu do azolu, we wszystkich przypadkach otrzymano produkty podstawienia przy atomie azotu N-1 azolu. Powodzenie reakcji podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej w badanych O-glikozydach anionami azoli uzależnione jest w pewnym stopniu warunkami sterycznymi w cząsteczce wyjściowego azolu. Obecność w pozycji 2 lub 5 azolu objętościowej grupy fenylowej może doprowadzić, jak to obserwowano w przypadku reakcji soli 2-bromo-4,5-difenyloimidazolu z metylo 6-O-tosylo- α -D-glukopiranozydem, do wzrostu udziału konkurencyjnej, w odniesieniu do reakcji głównej, reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego, w której grupa 3-hydroksylowa glukopiranozydu spełnia rolę czynnika nukleofilowego. W reakcji podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej w badanych O-glikozydach anionami azoli nie zaobserwowano tworzenia się produktów eliminacji.

Opracowano również alternatywną metodę syntezy odwróconych nukleozydów azolowych w warunkach reakcji Mitsunobu. W wyniku reakcji azoli z metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozydem i metylo α -D-glukopiranozydem w obecności azadikarboksyłanu dietylowego i trifenylofosfiny otrzymano odpowiednie odwrócone nukleozydy azolowe z wydajnością 30-70%. W reakcji 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu z metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozydem otrzymano mieszaninę regioizomerów 1-(metylo 5'-dezoksy-2',3'-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozyd-5'-ylo)-4-nitroimidazolu i 1-(metylo 5'-dezoksy-2',3'-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozyd-5'-ylo)-5-nitroimidazolu w proporcji 6:1 z całkowitą wydajnością 51%. Podobny rezultat otrzymano w reakcji 2-chloro-4(5)-nitroimidazolu z metylo α -D-glukopiranozydem. Oba regioizomery wydzielono w proporcji 6:1 z całkowitą wydajnością 62%. Podobnie zachowuje się benzotriazol, który w reakcji z

metylo α -D-glukopiranozydem tworzy dwa izomeryczne odwrócone nukleozydy N-1 i N-2 w proporcji 1,5:1.

Wydajność reakcji azoli z badanymi glikozydami i proporcje regioizomerycznych produktów uwarunkowane są czynnikami elektronowymi i sterycznymi. Niesymetrycznie podstawione imidazole tworzą w przewodzie regioizomer N-1, co jest zgodne z obserwowaną większą gęstością elektronową na atomie azotu N-1 w porównaniu z atomem N-3. Obecność w pierścieniu imidazolowym dwóch grup elektronoakceptorowych, jak w 4,5-dicyjanoimidazolu czy 4,5-dinitroimidazolu, powoduje znaczne obniżenie gęstości elektronowej w pierścieniu i wzrost kwasowości azolu. W konsekwencji znacznie obniża się wydajność odwróconych nukleozydów, odpowiednio do 48% i do 30%. Pewien wpływ na proporcje regioizomerów może wywierać otoczenie przestrzenne obu atomów azotu. Atom azotu N-1 w 2-podstawionych 4(5)-nitroimidazolach jest mniej osłonięty w porównaniu z atomem N-3 przez podstawniki: atom halogenu, grupę metylową i nitrową.

Zadowolające rezultaty reakcji azoli z metylo α -D-glukopiranozydem w warunkach reakcji Mitsunobu wskazują, że obecność wolnych grup hydroksylowych w innych pozycjach pierścienia cukrowego nie przeszkadza w tej reakcji. Znacznie upraszcza to syntezę odwróconych nukleozydów azolowych, ponieważ pozwala uniknąć, często kłopotliwych, etapów zabezpieczenia i odbezpieczenia grup hydroksylowych. Różnice w reaktywności, w odniesieniu do azolu, pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w porównaniu z drugorzędowymi, są prawdopodobnie tak znaczne, że jedynymi produktami reakcji są glikozydy odwróconych nukleozydów. Metoda ta miała bardzo ważne znaczenie praktyczne. Pozwoliła potwierdzić na drodze chemicznej strukturę produktów otrzymanych w wyniku podstawienia anionami azoli terminalnej grupy tosyłanowej w metylo 6-O-tosylo- α -D-glukopiranozydzie i metylo 2,3-O-izopropylideno-5-O-tosylo- β -D-rybofuranozydzie.

Odwrócone nukleozydy azolowe otrzymane zarówno w wyniku podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej, jak i w reakcji Mitsunobu wykorzystano następnie w syntezie odwróconych sekonukleozydów. Utleniające rozszczepienie pierścienia sacharydowego nadjodanem sodu i redukcja powstałego dialdehydu prowadzi do odwróconych sekonukleozydów zawierających w podstawniku acyklicznym dwa centra chiralne. Z 1-(metylo 5'-dezoksy- β -D-rybofuranozyd-5'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazolu otrzymano 1-[(2'*R*, 1''*R*)-3'-hydrokso-2'-(2''-hydrokso-1''-metoksy)etoksypropylo]-2-metylo-4-nitroimidazol z wydajnością 50%. W analogicznej reakcji z 1-(metylo 6'-dezoksy- α -D-glukopiranozyd-6'-ylo)-2-metylo-4-nitroimidazolu otrzymano acykliczną pochodną o konfiguracji 2'*R*,1''*S* z wydajnością 52%.

Wykazano, że pochodne cukrowe zawierające pierwszorzędową grupę aminową reagują z 1,4-dinitroimidazolami według mechanizmu zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego (*ANRORC*). W zależności od położenia grupy aminowej w pierścieniu sacharydowym otrzymano

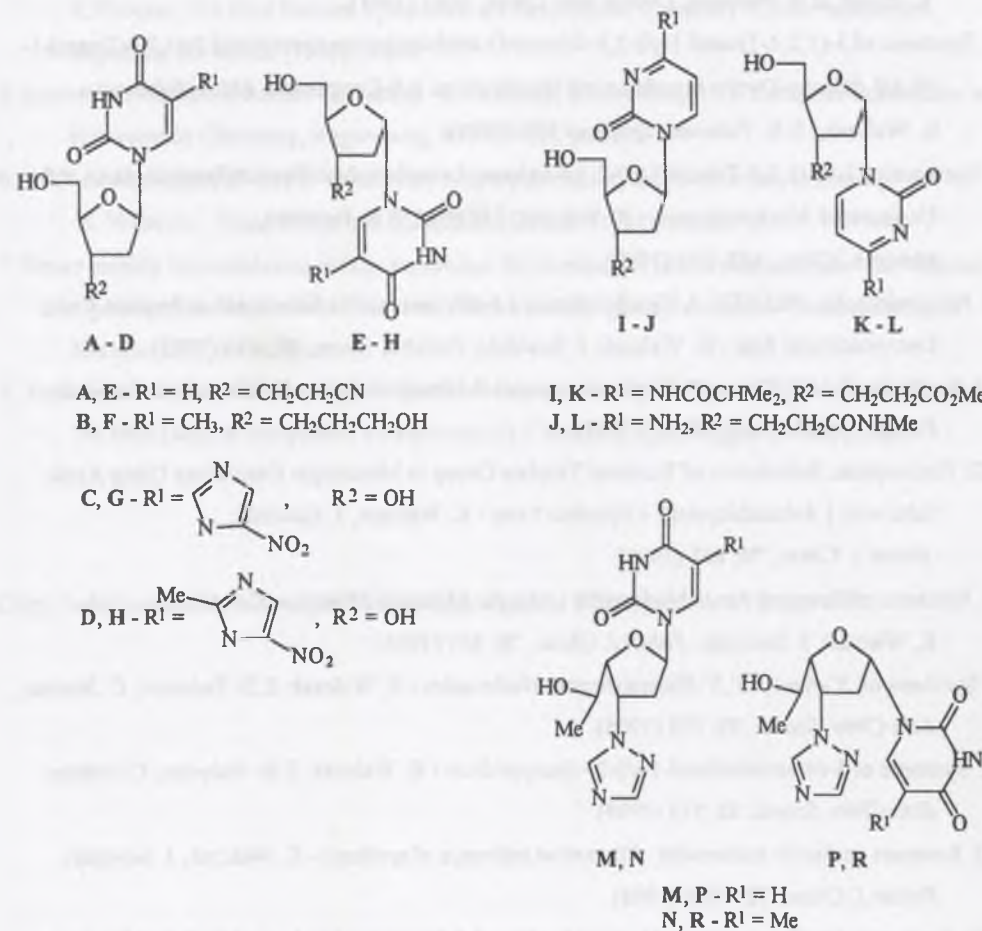
nukleozydy, izonukleozydy lub odwrócone nukleozydy nitroimidazole, gdy grupa aminowa znajdowała się odpowiednio przy węglu anomerycznym, C-2, C-3 lub w pozycji terminalnej pierścienia cukrowego. W wyniku tej reakcji powstaje jedynie regioizomer 4-nitro. D-rybopiranozyloamina w reakcji z 1,4-dinitroimidazolem i 2-metylo-1,4-dinitroimidazolem tworzy odpowiednie nukleozydy 4-nitroimidazole z wydajnością 26 - 30%. W analogicznej reakcji D-glukopiranozyloaminy z 1,4-dinitroimidazolami otrzymano nukleozydy 4-nitroimidazole z wydajnościami 40 - 42%. Lepsze rezultaty uzyskano w reakcji 2-amino-2-dezoksy-D-glukozy i 2-amino-2-dezoksy-D-galaktozy z 1,4-dinitroimidazolami prowadzącej do odpowiednich izonukleozydów 4-nitroimidazolowych. Produkty reakcji, po zacylowaniu bezwodnikiem kwasu octowego, wydzielono w postaci czystych anomerów z wydajnościami 45 - 67%.

Wykorzystując reakcję sacharydów zawierających pierwszorzędową grupę aminową z 1,4-dinitroimidazolami, podstawnik 4-nitroimidazolowy wprowadzono również w pozycję terminalną pierścienia cukrowego. Chociaż reakcja ta jest ograniczona do 1,4-dinitroimidazolu i jego 2-alkilowych pochodnych, ma ona jednak duże znaczenie praktyczne. Fakt powstawania w reakcji zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego regioizomeru 4-nitro wykorzystano w badaniach strukturalnych odwróconych nukleozydów 4-nitroimidazolowych otrzymanych zarówno w wyniku podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej, jak i w reakcji Mitsunobu. Jak wykazano, reakcję tę można wykorzystać do wprowadzania podstawnika 4-nitroimidazolowego zawierającego w pozycji 1 pierścienia atomu azotu [^{15}N]. 1,4-Dinitroimidazole okazały się również reaktywne w stosunku do grupy aminowej w 5-aminouracylu. Otrzymane, dotychczas nieznane 5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyle wykorzystano w syntezie 2'-dezoksy-5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)urydyn.

Wskazano możliwość zastosowania reakcji zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego w syntezie acyklicznych pochodnych nitroimidazoli. W reakcji 2-amino-1,3-propandiolu z 1,4-dinitroimidazolami otrzymano odpowiednie 1-(1',3'-dihydroksi-2-propylo)-4-nitroimidazole z zadowalającymi wydajnościami.

Niektóre spośród nowo otrzymanych związków (schemat 72) poddano testom na aktywność antywirusową i antynowotworową. Badania przeprowadzono w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH) w Bethesda (USA) i Laboratorium Retrowirusów Instytutu Szczepionek w Kopenhadze (Dania). Wybrane pochodne nie wykazały na tyle znaczącej aktywności, aby mogły być konkurencyjne dla preparatów stosowanych obecnie. Tym niemniej związki C i D wykazują cytotoksyczność w komórkach MT-4 i linii Vero. Dalsze badania na ich aktywność biologiczną są w toku.

Schemat 72.



Większość wyników badań była opublikowana i prezentowana w formie komunikatów na konferencjach naukowych.

Wykaz opublikowanych prac własnych związanych z niniejszym opracowaniem

- I. Synthesis of 1-(3-Alkyl-2,3-dideoxy-D-pentofuranosyl)uracils with Potential Anti-HIV Activity - K. Walczak, E.B. Pedersen, *Acta Chim. Scand.*, **45**, 930 (1991).
- II. Free-Radical Synthesis of 3-(2-Cyanoethyl)- and 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-2,3-dideoxy- α -D-erythro-pentofuranoside and Their Application in the Synthesis of Potential Antiviral Nucleosides - J. Lau, K. Walczak, K. Pupek, C. Buch, C. M. Nielsen, E.B. Pedersen, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **324**, 953 (1991).

- III. Synthesis of 1-[2,3-Dideoxy-3-(3-hydroxypropyl)-D-pentofuranosyl]thymines - K. Walczak, K. Pupek, E.B. Pedersen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1041 (1991).
- IV. Synthesis of 3-(1,2,4-Triazol-1-yl)-2,3-dideoxy-D-*arabino*-hexopyranosyl and 3-(1,2,4-Triazol-1-yl)-2,3-dideoxy-D-*ribo*-hexofuranosyl Uracils via an α,β -Unsaturated Aldehydohexose - K. Walczak, E.B. Pedersen, *Synthesis* 959 (1991).
- V. Synthesis of 1-(3-(1,2,4-Triazol-1-yl)-2,3,6-trideoxy-L-*arabino*-hexofuranosyl)uracils via an α,β -Unsaturated Aldehydohexose - K. Walczak, J. Wengel, E.B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, 123, 349 (1992).
- VI. Nitroimidazoles. Part XIX. A New Synthesis of 4-Nitroimidazoles Substituted at Position 1 with Deoxysaccharic Rest - K. Walczak, J. Suwiński, *Polish J. Chem.*, 67, 691 (1993).
- VII. Synthesis of 1-(2'-Deoxy-2'-D-glucopyranosyl)-4-Nitroimidazoles - K. Walczak, J. Suwiński, *Polish J. Appl. Chem.*, 39, 87 (1995).
- VIII. Nucleophilic Substitution of Terminal Tosylate Group in Monosugar Derivatives Using Azole Salts with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene - K. Walczak, J. Suwiński, *Polish J. Chem.*, 70, 861 (1996).
- IX. Synthesis of Reversed Azole Nucleosides under the Mitsunobu Reaction Conditions - K. Walczak, J. Suwiński, *Polish J. Chem.*, 70, 867 (1996).
- X. Synthesis of 3'-Azolyl-2',3'-Dideoxyhexose Nucleosides - K. Walczak, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *Acta Chim. Scand.*, 52, 935 (1998).
- XI. Synthesis of 5-(4-nitroimidazol-1-yl)-2'-deoxyuridines - K. Walczak, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *Acta Chim. Scand.*, 52, 513 (1998).
- XII. Reversed imidazole nucleosides. Alternative pathways of synthesis - K. Walczak, J. Suwiński, *Polish J. Chem.*, 72, 1028 (1998).
- XIII. Synthesis of 4-Nitroimidazole Nucleosides from 1,4-Dinitroimidazoles and D-Rybosylamines - K. Walczak, *Polish J. Chem.*, *wysłane do druku*.
- XIV. K. Walczak, *dane nie publikowane*.

Komunikaty i postery:

1. Synteza 4-nitroimidazolowych analogów nukleozydów - K. Walczak, J. Suwiński, E.B. Pedersen, Zjazd PTChem i SITPChem, Kraków (1991), poster.
2. Synteza 4-nitroimidazoli podstawionych w pozycji 1 resztą dezoksycukrową - K. Walczak, II Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Arturówek (1993), poster.
3. Synteza 1-(2'-dezoksy-2'-D-glukopiranozylo)-4-nitroimidazoli - K. Walczak, J. Suwiński, Sesja naukowa z okazji 50-lecia Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej, Gliwice (1995), poster.

4. Synthesis of 2-Methyl-4-nitroimidazoles Substituted at Position 1 with 5'-Deoxysaccharic Rest - K. Walczak, 5th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Časta-Papiernička, Republika Słowacka, (1995), poster.
5. Synthesis of Reversed Azole Nucleosides - K. Walczak, J. Suwiński, XVII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Regensburg, RFN (1996), poster.
6. 5-(4"-Nitroimidazol-1"-ilo)-2'-dezoksyurydyny o potencjalnej aktywności antywirusowej - K. Walczak, Zjazd PTChem i SITPChem, Gdańsk (1997), poster.
7. Nowe metody wprowadzania układu azolowego do monosacharydów i nukleozydów - K. Walczak, Ogólnopolskie Seminarium Naukowe „Nowe metody syntezy związków heterocyklicznych”, Kraków 1997, komunikat.
8. Azole salts with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. Application in Organic Synthesis, K. Walczak, 7th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Eger, Węgry (1998), poster.

Część badań została wykonana przy finansowym wsparciu KBN (grant nr 3T09A05015)

8. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

W rozdziale tym przedstawiono typowe procedury stosowane przez autora w badaniach własnych. W eksperymentach stosowano rozpuszczalniki o czystości cz.d.a.. Chloroform oraz chlorek metylenu destylowano; przed zastosowaniem do syntez pozostawiano nad sitami molekularnymi (4A) na dwie doby. Acetonitryl, stosowany w reakcjach otrzymywania nukleozydów, gotowano z tlenkiem fosforu (V) bez dostępu wilgoci i destylowano. Destylat ponownie ogrzewano w temperaturze wrzenia, bez dostępu wilgoci, z wodorkiem wapnia i destylowano wprost do naczyń z sitami molekularnymi 4A. Produkty reakcji wydzielano na kolumnach chromatograficznych wypełnionych żelem krzemionkowym (0,40-0,63 mm) firmy Merck. Płytki TLC (Merck, żel krzemionkowy 60 F₂₅₄) obserwowano pod lampą UV i wywoływano przez spryskiwanie 10% metanolem kwasu siarkowego(VI) z dodatkiem 0,2% waniliny i ogrzewanie w temperaturze ok. 200 °C.

Widma ¹H NMR i ¹³C NMR wykonywano na spektrometrze Bruker AC 250 FT i Varian XL-300. Wartości przesunięć chemicznych podano w ppm w odniesieniu do TMS jako wzorca wewnętrznego (widma ¹H NMR i ¹³C NMR) oraz 85% H₃PO₄ (wzorec zewnętrzny) dla widm ³¹P. Widma masowe wykonywano na spektrometrach: Varian MAT 311A (EI), SSQ Finnigan MAT (CI), Kratos MS-50 (FAB) i BIOION 20R (PDMS). Preparatywną wysokociśnieniową chromatografię cieczową wykonano na chromatografii firmy Waters. Pomiar skręcalności wykonano na polarymetrze Perkin Elmer 141.

Syntezy przykładowe

Addycja wolnorodnikowa (rozdz. 3.1.1.)

Synteza 1-[2,3-didezoksy-3-(3'-hydroksypropylo)-D-erythro-pentafuranozylo]tymin

Metylo 5-O-tert-butylo-difenylosililo-2,3-didezoksy-3-(3'-oksopropylo)-α-D-erythro-pentafuranozyd

Roztwór metylo 5-O-tert-butylo-difenylosililo-2,3-didezoksy-3-iodo-α-D-treo-pentafuranozydu (0,33 g, 0,7 mmola) w bezwodnym toluenie (10 cm³) ogrzano do temperatury 85°C bez dostępu wilgoci. W atmosferze bezwodnego azotu do gorącego roztworu wkraplono w ciągu 2,5 godziny, mieszając, roztwór składający się z wodorku tributylocyny (0,85 cm³, 3,2 mmola), świeżo destylowanej akroleiny (1,1 cm³, 16,0 mmola) i aza-bisizobutyronitrylu (0,05 g, 0,32 mmola) w bezwodnym toluenie (10 cm³). Otrzymany roztwór reakcyjny ogrzewano w atmosferze azotu, w temperaturze 85°C przez 12 godzin. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce rotacyjnej.

Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując chromatografię ciśnieniową, jako eluent wykorzystano tetrachlorometan (ok. 200 cm³), a po usunięciu związków cyny stopniowo zwiększono udział w eluencie tetrahydrofuranu do składu CCl₄:THF, 95:5 (v/v). Produkt wydzielono jako bezbarwny olej w ilości 0,12 g (40 %). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9,69 (t, 1H, J = 1,6 Hz, CHO), 7,67 - 7,31 (m, 10H, aryle), 4,99 (dd, 1H, J = 5,3 Hz, 1,9 Hz, H-1), 3,82 - 3,70 (m, 3H, H-4, H-5, H-5'), 3,33 (s, 3H, MeO), 2,37 - 1,26 (m, 7H, H-2_α, H-2_β, H-3, 2 x CH₂), 1,07 (s, 9H, CMe₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 201,53 (CHO), 135,59, 135,56, 133,45, 129,5, 127,58 (aryle), 105,12 (C-1), 83,59 (C-4), 65,42 (C-5), 54,63 (OMe), 42,42 (CH₂), 39,00 (C-3), 38,35 (C-2), 26,78 (CMe₃), 20,04 (CH₂), 19,17 (CMe₃).

Metylo 5-O-tert-butylo-difenylosililo-2,3-didezoksy-3-(3'-hydroksypropylo)-α-D-erythro-pentafuranozyd

Do roztworu metylo 5-O-tert-butylo-difenylosililo-2,3-didezoksy-3-(3'-oksopropylo)-α-D-erythro-pentafuranozydu (1,06 g, 2,5 mmola) w metanolu (100 cm³) dodano, w temperaturze pokojowej, porcjami borowoderek sodu (0,38 g, 10,0 mmola). Po stwierdzeniu zaniku substratu (TLC, CH₂Cl₂:MeOH 97:3, v/v) roztwór reakcyjny zobojętniono przez dodanie kilku kropeł stężonego kwasu solnego. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość dwukrotnie odparowano z bezwodnym ksylenem (2 x 10 cm³). Pozostałość ekstrahowano w temperaturze pokojowej bezwodnym acetonem (6 x 10 cm³). Ekstrakt organiczny suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu i odparowano. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej przy użyciu mieszaniny dichlorometan:metanol (97:3) jako eluenta. Produkt otrzymano w postaci oleju (0,84 g, 79%). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,71 - 7,25 (m, 10H, aryl), 5,01 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, 2,1 Hz, H-1), 3,81 - 3,71 (m, 5H, H-4, H-5, H-5', CH₂), 3,57 (garb, 1H, OH), 3,35 (s, 3H, OMe), 2,28 - 1,91 (m, 2H, H-2_α, H-2_β), 1,61 - 1,34 (m, 5H, H-3, 2 x CH₂), 1,06 (s, 9H, CMe₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 133,50, 129,51, 127,52 (aryl), 105,20 (C-1), 83,80 (C-4), 65,44 (C-5), 62,76 (CH₂), 54,71 (OMe), 39,33 (C-3), 38,70 (C-2), 31,42 (CH₂), 29,92 (CH₂), 26,73 (CMe₃), 19,15 (CMe₃).

Metylo 5-O-tert-butylo-difenylosililo-3-(3'-tert-butylo-difenylosililoksypropylo)-2,3-didezoksy-α-D-erythro-pentafuranozyd

Do roztworu metylo 5-O-tert-butylo-difenylosililo-2,3-didezoksy-3-(3'-hydroksypropylo)-α-D-erythro-pentafuranozydu (0,84 g, 2,0 mmola) i imidazolu (0,24 g, 3,5 mmola) w bezwodnym dimetyloformamidzie (10 cm³) wkraplono, w temperaturze 0°C, tert-butylochlo-difenylosilan (0,54 cm³, 2,1 mmola). Po trzech godzinach rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę benzyna (t.w. 60 - 80°C):octan etylu (90:10, v/v). Produkt otrzymano jako bezbarwny olej w ilości 1,1 g (84%).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7,70 - 7,31$ (m, 20H, aryl), 4,99 (dd, 1H, $J = 5,4$ Hz, 2,3 Hz, H-1), 3,77 - 3,58 (m, 5H, H-4, H-5, H-5', CH_2), 3,34 (s, 3H, OMe), 2,27 - 1,91 (m, 2H, H-2 $_{\alpha}$, H-2 $_{\beta}$), 1,57 - 1,43 (m, 5H, H-3, 2 x CH_2), 1,05 (s, 9H, CMe_3), 1,03 (s, 9H, CMe_3). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 135,57$, 135,47, 133,99, 133,62, 129,49, 129,42, 127,50 (aryl), 105,23 (C-1), 83,93 (C-4), 65,53 (C-5), 63,82 (CH_2), 54,69 (OMe), 39,37 (C-3), 38,81 (C-2), 31,33 (CH_2), 29,91 (CH_2), 26,79 (CMe_3), 19,18 (CMe_3), 19,10 (CMe_3). FAB (MS) (alkohol 3-nitrobenzylowy): $m/z = 635$ (5) [$\text{M} + \text{H}^+ - 32$].

1-[5'-*O*-tert-butylodifenylosililo-3'-(3''-tert-butylodifenylosililoksypropylo)-2',3'-didezoksy- α -D-erythro-pentafuranozylo]tymina i 1-[5'-*O*-tert-butylodifenylosililo-3'-(3''-tert-butylodifenylosililoksypropylo)-2',3'-didezoksy- β -D-erythro-pentafuranozylo]tymina

Roztwór metylo 5-*O*-tert-butylodifenylosililo-3-(3'-tert-butylodifenylosililoksypropylo)-2,3-didezoksy- α -D-erythro-pentafuranozydu (1,1 g, 1,65 mmola) i pertrimetylosililowanej tyminy (0,97 g, 3,6 mmola) w bezwodnym acetonitrylu (20 cm^3) ochłodzono do -10°C . Mieszając, wkroplono w tej temperaturze trifluorometanosulfonian trimetylosililu (0,4 cm^3 , 2,2 mmola). Po godzinie łąźnię chłodzącą usunięto i mieszanie kontynuowano przez 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dichlorometanem (100 cm^3) i dodano zimny nasycony roztwór wodorowęglanu sodu (50 cm^3). Warstwę organiczną przemyto wodą (2 x 10 cm^3) i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej mieszaniną benzyna (t.w. 60 - 80°C):octan etylu (70:30, v/v). Otrzymano:

1-[5'-*O*-tert-butylodifenylosililo-3'-(3''-tert-butylodifenylosililoksypropylo)-2',3'-didezoksy- α -D-erythro-pentafuranozylo]tyminę. Wydajność 0,48 g (38%), higroskopijna piana. ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8,71$ (szeroki garb, 1H NH), 7,69 - 7,20 (m, 21H, H-6, aryle), 6,02 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, 5,8 Hz, H-1'), 3,89 - 3,78 (m, 2H, H-5', H-4'), 3,69 - 3,59 (m, 3H, H-5'', CH_2), 2,64 (ddd, 1H, $J = 11,8$ Hz, 5,8 Hz, 1,2 Hz, H-2' $_{\beta}$), 2,29 - 2,15 (m, 1H, H-2' $_{\alpha}$), 1,94 (s, 3H, CH_3), 1,56 - 1,26 (m, 5H, H-3', 2 x CH_2), 1,07 (s, 9H, CMe_3), 1,04 (s, 9H, CMe_3). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 163,67$ (C-4), 150,07 (C-2), 134,84 (C-6), 135,50, 135,42, 133,73, 133,15, 133,12, 129,67, 129,54, 127,63, 127,54 (aryl), 110,43 (C-5), 86,13 (C-1', C-4'), 64,80 (C-5'), 63,45 (CH_2), 39,51 i 39,43 (C-2', C-3'), 31,06 (CH_2), 28,75 (CH_2), 26,76 (CMe_3), 19,14 i 19,08 (CMe_3), 12,52 (CH_3).

1-[5'-*O*-tert-butylodifenylosililo-3'-(3''-tert-butylodifenylosililoksypropylo)-2',3'-didezoksy- β -D-erythro-pentafuranozylo]tyminę. Wydajność 0,53 g (42%), higroskopijna piana. ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8,80$ (szeroki garb, 1H, NH), 7,67 - 7,25 (m, 21H, H-6, aryl), 6,10 (dd, 1H, $J = 6,4$ Hz, 4,1 Hz, H-1'), 4,03 (dd, 1H, $J = 11,1$ Hz, 2,0 Hz, H-5'), 3,76 - 3,67 (m, 2H, H-4', H-5''), 3,63 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz, CH_2), 2,31 - 2,06 (m, 2H, H-2' $_{\alpha}$, H-2' $_{\beta}$), 1,61 (s, 3H, CH_3), 1,58 - 1,22 (m, 5H, H-3', 2 x CH_2), 1,09 (s, 9H, CMe_3), 1,04 (s, CMe_3). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 163,69$ (C-4), 150,19 (C-2), 135,43, 135,27, 133,74, 133,16, 132,71, 129,90, 129,83, 129,54, 127,78, 127,54 (C-6, aryl), 110,33 (C-5), 86,30 (C-

1'), 84,80 (C-4'), 63,42 (C-5'), 63,54 (CH_2), 39,10 (C-3'), 37,35 (C-2'), 30,97 (CH_2), 28,46 (CH_2), 26,93 i 26,78 (CMe_3), 19,30 i 19,07 (CMe_3), 12,06 (CH_3).

Usunięcie grup tert-butylodifenylosililowych :

Do ochłodzonego do 0°C roztworu zabezpieczonego nukleozydu (0,4 g, 0,5 mmola) w tetrahydrofuranie (5 cm^3) dodano fluorek tetrabutylamoniowy (1,2 cm^3 , 1M roztworu w tetrahydrofuranie). Po godzinie rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej. Eluent mieszanina dichlometan:metanol (90:10, v/v).

1-[2',3'-didezoksy-3'-(3''-hydroksypropylo)- α -D-erythro-pentafuranozylo]tymina

Wydajność 0,12 g (85%), t.t. $82 - 84^\circ\text{C}$ (higroskopijna). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 11,21$ (garb, 1H, NH), 7,56 (s, 1H, H-6), 6,00 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,0 Hz, H-1'), 4,73 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, OH), 4,37 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz, OH), 3,90 (ddd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6,0 Hz, 3,0 Hz, H-4'), 3,54 (ddd, 1H, $J = 11,5$ Hz, 5,1 Hz, 3,0 Hz, H-5'), 3,39 (m, 1H, H-5''), 3,35 - 3,31 (m, 2H, CH_2), 2,41 (dt, 1H, $J = 12,7$ Hz, 6,0 Hz, H-2' $_{\beta}$), 2,15 - 2,08 (m, 1H, H-3'), 1,81 (s, 3H, CH_3), 1,74 - 1,27 (m, 5H, H-2' $_{\alpha}$, 2 x CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 163,68$ (C-4), 150,30 (C-2), 136,10 (C-6), 109,34 (C-5), 85,55 (C-1'), 84,39 (C-4'), 62,19 (C-5'), 60,62 (CH_2), 39,21 (C-3'), 37,62 (C-2'), 31,12 (CH_2), 27,78 (CH_2), 11,91 (CH_3). FAB MS (gliceryna + MeOH): m/z (%) = 285 (10) [$\text{M} + \text{H}^+$]. Analiza elementarna: wyliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (285,32): %C 54,73; %H 7,42; %N 7,01. Oznaczono: %C 54,60; %H 7,31; %N 6,70.

1-[2',3'-didezoksy-3'-(3''-hydroksypropylo)- β -D-erythro-pentafuranozylo]tymina

Wydajność 0,11 g (78%), t.t. $56 - 58^\circ\text{C}$ (higroskopijna). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 11,18$ (garb, 1H, NH), 7,88 (s, 1H, H-6), 5,96 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, 3,0 Hz, H-1'), 5,06 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz, OH), 4,37 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz, OH), 3,76 - 3,52 (m, 3H, H-4', H-5', H-5''), 3,39 (q, 2H, $J = 5,6$ Hz, CH_2), 2,19 - 2,08 (m, 2H, H-2' $_{\beta}$, H-3'), 2,03 - 1,95 (m, 1H, H-2' $_{\alpha}$), 1,79 (s, 3H, CH_3), 1,61 - 1,17 (m, 4H, 2 x CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 163,71$ (C-4), 150,23 (C-2), 136,27 (C-6), 108,31 (C-5), 86,41 (C-1'), 83,86 (C-4'), 60,62 (C-5', CH_2), 38,32 (C-3'), 36,38 (C-2'), 30,82 (CH_2), 27,98 (CH_2), 12,13 (CH_3). FAB MS (gliceryna + MeOH): m/z (%) = 285 (40) [$\text{M} + \text{H}^+$]. Analiza elementarna: wyliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \times \text{H}_2\text{O}$ (294,33): %C 53,05; %H 7,53; %N 6,80. Oznaczono: %C 52,81; %H 7,26; %N 6,43.

Addycja azoli do enali, synteza izonukleozydów azolowych (rozd. 3.1.2.2.)

(4*S*, 5*R*) (E)-4,6-di-*O*-acetylo-5-hydroksy-2-heksenal

Do roztworu 3,4,6-tri-*O*-acetylo-D-glukalu (13,6 g, 50 mmoli) w mieszaninie 1,4-dioksan : 5 mM kwas siarkowy(VI) (80:140 v/v) dodano siarczan(VI) rtęci (150 mg). Zawiesinę mieszano w

temperaturze pokojowej do zaniku substratu (ok. 24 godz.), a następnie zneutralizowano węglanem baru. Sole nieorganiczne odsączono, roztwór odparowano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze nie przekraczającej 45°C. Pozostałość ekstrahowano dichlometanem (4 x 50 cm³). Ekstrakt suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu i odparowano. Produkt otrzymano w postaci bezbarwnego oleju, który może być użyty do następnych syntez bez dodatkowego oczyszczania. Wydajność 11,1 g (96%). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9,56 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-1), 6,93 (dd, 1H, *J* = 15,8 Hz, 4,9 Hz, H-3), 6,10 (ddd, 1H, *J* = 15,8 Hz, 7, 8 Hz, 1,5 Hz, H-2), 5,60 (td, 1H, *J* = 4,9 Hz, 1,5 Hz, H-4), 4,05 - 4,21 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 2,16 (s, 3H, CH₃), 2,09 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 193,2 (C-1), 171,0 (C=O), 169,6 (C=O), 150,5 (C-3), 132,5 (C-2), 72,3 (C-4), 70,1 (C-5), 64,1 (C-6), 20,3 (CH₃), 20,2 (CH₃).

Sole azoli z 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenem (DBU) (przepis ogólny):

Do ochłodzonego do 0°C roztworu lub zawiesiny azolu (10 mmoli) w tetrahydrofuranie (25 cm³), mieszając, wkroplono DBU (10 mmoli). Mieszaninę mieszano jeszcze 10 minut, wytrącony osad odsączono, przemyto zimnym tetrahydrofuranem (10 cm³) i suszono w eksykatorze próżniowym nad stałym wodorotlenkiem sodu.

Sól 2-Metylo-4(5)-nitro-1*H*-imidazolu z DBU

Wydajność 88%, t.t. = 103 - 104°C. Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₃H₂₁N₃O₂ (279,34): %C 55,90; %H 7,58; %N 25,07; oznaczono: %C 55,76; %H 7,36; %N 24,81.

Sól 1*H*-benzotriazolu z DBU

Wydajność 95%, t.t. = 126 - 127°C. Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₅H₂₁N₃ (271,37): %C 66,39; %H 7,80; %N 25,81; oznaczono %C 66,26; %H 7,90; %N 25,77.

Addycja azoli do enali:

Do ochłodzonego do 0°C roztworu (4*S*, 5*R*) (*E*)-4,6-di-*O*-acetylo-5-hydroksy-2-heksenal (7,37 g, 32 mmole) w bezwodnym dichlorometanie (50 cm³) wkroplono, mieszając, roztwór soli 2-metylo-4(5)-nitro-1*H*-imidazolu z DBU (7,26 g, 26 mmoli) w dichlorometanie (100 cm³). Po zakończeniu wkraplania, ok. 30 minut, łaźnię chłodzącą usunięto i kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano pirydynę (8,5 cm³, 105 mmoli) i bezwodnik octowy (16,5 cm³, 175 mmoli). Uzyskany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Roztwór reakcyjny odparowano na wyparce rotacyjnej, do pozostałości dodano toluen (20 cm³) i ponownie odparowano. Czynność tę powtórzono jeszcze raz. Pozostały olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę chlorku metylenu i metanolu (99:1, v/v). Produkt,

stanowiący mieszaninę izomerów, wydzielono w postaci bezbarwnego oleju w ilości 6.75 g (65%). Próbkę mieszaniny (0.5 g) rozdzielono przy użyciu wysokociśnieniowego chromatografu cieczonego. Jako eluent stosowano wodny roztwór etanolu (EtOH:H₂O, 12:88, v/v). Wyizolowano następujące izomery:

1-(1',4',6'-Tri-*O*-acetylo-2',3'-didezoksy-α-D-*arabino*-heksapiranoz-3'-ylo)-2-metylo-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0,17 g (34%); t.t. = 136 - 137°C. t_R = 62 min. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,85 (s, 1H, H-5 Im), 6,41 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-1'), 5,24 (t, 1H, *J* = 10 Hz, H-4'), 4,59 (ddd, 1H, *J* = 5,3 Hz, 10,1 Hz, 11,6 Hz, H-3'), 4,32 (dd, 1H, *J* = 4,0 Hz, 12,3 Hz, H-6'), 4,19 (ddd, 1H, *J* = 2,3 Hz, 4,0 Hz, 10,1 Hz, H-5'), 4,10 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, 12,3 Hz, H-6''), 2,52 (s, 3H, CH₃), 2,48 - 2,37 (m, 2H, H-2'α, H-2'β), 2,21 (s, 3H, CH₃CO), 2,11 (s, 3H, CH₃CO), 1,95 (s, 3H, CH₃CO). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170,73 (CO), 168,62 (C=O), 168,59 (C=O), 147,32 (C-4 Im), 145,07 (C-2 Im), 116,60 (C-5 Im), 89,86 (C-1'), 70,76 (C-4'), 68,86 (C-5'), 61,51 (C-6'), 53,33 (C-3'), 35,16 (C-2'), 20,84 (CH₃CO), 20,54 (CH₃CO), 20,03 (CH₃CO), 13,21 (CH₃).

Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₆H₂₁N₃O₉ (399,36) %C 48,12, %H 5,30, %N 10,52; oznaczono: %C 47,85, %H 5,20, %N 10,15.

1-(1',5',6'-Tri-*O*-acetylo-2',3'-didezoksy-β-D-*rybo*-heksafuranoz-3'-ylo)-2-metylo-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0,12 g (24%), szkło, t_R = 130 min.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,81 (s, 1H, H-5 Im), 6,63 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, 5,7 Hz, H-1'), 5,20 (ddd, 1H, *J* = 3,0 Hz, 6,0 Hz, 8,9 Hz, H-5'), 4,88-4,82 (m, 1H, H-3'), 4,57 (dd, 1H, *J* = 3,0 Hz, 12,2 Hz, H-6'), 4,37 (dd, 1H, *J* = 3,9 Hz, 8,9 Hz, H-4'), 4,07 (dd, 1H, *J* = 6,0 Hz, 12,2 Hz, H-6''), 2,77 (ddd, 1H, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 14,6 Hz, H-2'β), 2,58 (dt, 1H, *J* = 6,0 Hz, 14,6 Hz, H-2'α), 2,55 (s, 3H, CH₃ Im), 2,17 (s, 3H, CH₃CO), 2,09 (s, 3H, CH₃CO), 2,09 (s, 3H, CH₃CO). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170,49 (C=O), 170,19 (C=O), 169,54 (C=O), 147,25 (C-4 Im), 144,47 (C-2 Im), 116,20 (C-5 Im), 97,44 (C-1'), 83,10 (C-4'), 71,60 (C-5'), 61,99 (C-6'), 57,85 (C-3'), 40,04 (C-2'), 20,93 (CH₃CO), 20,62 (CH₃CO), 20,51 (CH₃CO), 13,08 (CH₃ Im).

1-(1',5',6'-Tri-*O*-acetylo-2',3'-didezoksy-α-D-*rybo*-heksafuranoz-3'-ylo)-2-metylo-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0.06 g (12%), szkło, t_R = 175 min.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 8,13 (s, 1H, H-5 Im), 6,55 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-1'), 5,15 (ddd, 1H, *J* = 3,0 Hz, 5,4 Hz, 6,8 Hz, H-5'), 4,80 (ddd, 1H, *J* = 2,6 Hz, 4,5 Hz, 9,9 Hz, H-3'), 4,53 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, 6,8 Hz, H-4'), 4,51 (dd, 1H, *J* = 3,0 Hz, 12,4 Hz, H-6'), 4,11 (dd, 1H, *J* = 5,4 Hz, 12,4 Hz, H-6''), 2,94 (ddd, 1H, *J* = 5,5 Hz, 9,9 Hz, 15,0 Hz, H-2'β), 2,50 (s, 3H, CH₃ Im), 2,24 - 2,20 (m, 1H, H-2'α), 2,20

(s, 3H, CH₃CO), 2,07 (s, 6H, 2 x CH₃CO). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170,58 (C=O), 170,01 (C=O), 169,24 (C=O), 147,52 (C-4 Im), 144,86 (C-2 Im), 117,45 (C-5 Im), 97,21 (C-1'), 83,37 (C-4'), 71,15 (C-5'), 61,90 (C-6'), 56,76 (C-3'), 39,47 (C-2'), 21,04 (CH₃CO), 20,62 (CH₃CO), 20,48 (CH₃CO), 13,20 (CH₃ Im).

Kondensacja produktu addycji z pertrimetylosililowaną tyminą - synteza nukleozydu:

Tyminę (1,0 g, 8 mmoli), siarczan(VI) amonu (0,02 g, 0,15 mmola) i 1,1,1,3,3,3-heksametylodisilazan (HMDS) (20 cm³, 97 mmoli) ogrzewano w temperaturze wrzenia 12 godzin, bez dostępu wilgoci. Nadmiar HMDS odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Pozostałość rozpuszczono w bezwodnym acetonitrylu (20 cm³) i dodano izomeryczną mieszaninę adduktu (1,6 g, 4 mmole). Roztwór ochłodzono do -20°C i wkroplono, mieszając, trifluorometanosulfonian trimetylosililu (0,9 cm³, 5 mmoli). Mieszano w temperaturze pokojowej 24 godziny. Następnie rozcieńczono dichlorometanem (100 cm³) i dodano nasycony roztwór wodorowęglanu sodu (25 cm³). Warstwę organiczną wytrząsano z wodą (2 x 10 cm³) i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Rozpuszczalniki usunięto na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano roztwór metanolu w dichlorometanie (MeOH:CH₂Cl₂, 3:97 v/v). Frakcje zawierające nukleozyd połączono i odparowano do syropu. Otrzymano 1,2 g (65%) produktu, który rozpuszczono w nasyconym w 0°C metanolowym roztworze amoniaku (100 cm³). Roztwór mieszało 24 godziny w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano roztwór metanolu w dichlorometanie (MeOH:CH₂Cl₂, 10:90). Otrzymano 0,88 g (85%) produktu będącego mieszaniną izomerów. Próbkę mieszaniny (0,35 g) rozdzielono przy użyciu HPLC, izomery wymywano roztworem etanolu w wodzie (EtOH:H₂O, 4:96). Wyizolowano czyste izomery:

1-[2',3'-didezoksy-3'-(2"-metylo-4"-nitroimidazol-1"-ilo)-β-D-arabino-heksapiranozylo]tymina

Wydajność 0,09g (26%) t.t. = 187 - 188 °C, t_R = 100 min. ¹H NMR (DMSO): δ = 8,61 (s, 1H, H-5 Im), 7,73 (s, 1H, H-6), 5,96 (dd, 1H, J = 3,0 Hz, 11,0 Hz, H-1'), 5,52 (garb, 1H, OH), 3,98 (t, 1H, J = 5,8 Hz, H-4'), 3,85-3,65 (m, 2H, H-3', H-5'), 3,60 - 3,51 (m, 2H, H-6', H-6''), 2,62 (q, 1H, J = 12,0 Hz, H-2'), 2,44 (s, 3H, CH₃ Im), 2,14 (dd, 1H, J = 3,0 Hz, 12,0 Hz, H-2'), 1,84 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO): δ = 163,84 (C-4), 150,33 (C-2), 146,46 (C-4 Im), 146,26 (C-2 Im), 136,69 (C-6), 119,52 (C-5 Im), 109,65 (C-5), 80,31 (C-1'), 78,51 (C-5'), 69,12 (C-4'), 60,53 (C-6'), 58,00 (C-3'), 34,38 (C-2'), 13,11 (CH₃ Im), 12,17 (CH₃).

Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₅H₁₉N₅O₇ x 0,5 H₂O (390,36) %C 46,15, %H 5,16, %N 17,94; oznaczono: %C 45,95, %H 5,02, %N 17,60.

1-[2',3'-didezoksy-3'-(2"-metylo-4"-nitroimidazol-1"-ilo)-α-D-rybo-heksafuranozylo]tymina

Wydajność 0,09 g (26%) t.t. 193 - 194 °C, t_R = 130 min. ¹H NMR (DMSO): δ = 11,39 (s, 1H, NH), 8,90 (s, 1H, H-5 Im), 7,94 (s, 1H, H-6), 6,21 (dd, 1H, J = 5,5 Hz, 9,0 Hz, H-1'), 5,15 - 5,06 (m, 2H, H-3', 4'-OH), 4,66 - 4,58 (m, 1H, H-4'), 4,45 (dd, 1H, J = 5,5 Hz, 8,1 Hz, H-5'), 3,65 (t, 1H, J = 5,0 Hz, 6'-OH), 3,27 - 3,15 (m, 2H, H-6', H-6''), 2,89 - 2,81 (m, 2H, H-2'α, H-2'β), 2,45 (s, 3H, CH₃ Im), 1,87 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO): δ = 163,91 (C-4), 150,64 (C-2), 146,30 (C-4 Im), 145,87 (C-2 Im), 136,99 (C-6), 120,05 (C-5 Im), 109,87 (C-5), 83,41 (C-1'), 81,76 (C-5'), 72,28 (C-4'), 62,55 (C-6'), 55,71 (C-3'), 37,95 (C-2'), 12,91 (CH₃ Im), 11,98 (CH₃).

1-[2',3'-didezoksy-3'-(2"-metylo-4"-nitroimidazol-1"-ilo)-β-D-rybo-heksafuranozylo]tymina

Wydajność 0,06 g (17%), szkło, t_R = 153 min. ¹H NMR (DMSO): δ = 11,50 (s, 1H, NH), 8,74 (s, 1H, H-5 Im), 7,72 (s, 1H, H-6), 6,37 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, 7,8 Hz, H-1'), 5,27 (garb, 1H, OH), 5,10 (q, 1H, J = 8,1 Hz, H-3'), 4,36 (garb, 1H, OH), 4,17 (dd, 1H, J = 5,3 Hz, 8,1 Hz, H-4'), 3,75 (m, 1H, H-5'), 3,36 - 3,28 (m, 2H, H-6', H-6''), 2,72 - 2,58 (m, 2H, H-2'α, H-2'β), 2,45 (s, 3H, CH₃ Im), 1,83 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO): δ = 164,18 (C-4), 150,76 (C-2), 146,62 (C-4 Im), 146,00 (C-2 Im), 137,06 (C-6), 120,24 (C-5 Im), 110,03 (C-5), 83,47 (C-1'), 83,37 (C-4'), 72,14 (C-5'), 63,01 (C-6'), 55,53 (C-3'), 38,52 (C-2'), 13,29 (CH₃ Im), 12,36 (CH₃).

Podstawienie nukleofilowe terminalnej grupy tosyłanowej solami azoli z 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenem (rozdz.3.1.4.1.). Synteza odwróconych nukleozydów azolowych.

Przepis ogólny

Roztwór tosyłowej pochodnej monosacharydu (1 mmol) i soli azolu (3 mmole) w dimetyloformamidzie (5 cm³) ogrzewano w temperaturze wrzenia do zaniku substratu (1-2 godz., TLC MeOH:CHCl₃, 0:100 - 3:97 dla metylo 2,3-O-izopropylideno-5-O-tosylo-β-D-rybofuranosydu, 20:80 dla metylo 6-O-tosylo-α-D-glukopiranosydu). Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując ten sam układ rozpuszczalników jak w TLC.

1-(Metylo 5'-dezoksy-2',3'-O-izopropylideno-β-D-rybofuranosyd-5'-ylo)-2-nitro-1H-imidazol

Wydajność 0,15 g (60%), higroskopijny, [α]_D -33,1° (c = 0,25, CHCl₃). ¹H NMR (DMSO): δ = 7,72 (d, 1H, J = 0,3 Hz, H-4), 7,23 (s, 1H, J = 0,3 Hz, H-5), 4,97 (s, 1H, H-1'), 4,85 (d, 1H, J = 6,0 Hz, H-3'), 4,66 (d, 1H, J = 6,0 Hz, H-2'), 4,61 (t, 1H, J = 6,6 Hz, H-4'), 4,54 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, 12,6 Hz, H-5'), 4,39 (dd, 1H, J = 6,6 Hz, 12,6 Hz, H-5''), 3,27 (s, 3H, CH₃O), 1,37 (s, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO): δ = 139,57 (C-2), 127,97 (C-4), 111,81 (C-5), 109,49 (CMe₂), 84,52 (C-1'),

84,18 (C-4'), 81,15, 55,05 (CH₃O), 51,81, 38,75, 26,23 (CH₃), 24,70 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₂H₁₇N₃O₆ (299,28): %C 48,2; %H 5,7; %N 14,0; oznaczono: %C 47,8; %H 5,6; %N 13,9.

2-Chloro-1-(metylo 6'-dezoksy- α -D-glukopiranozyd-6'-ylo)-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0,2 g (63%), t.t. 93-95 °C, [α]_D + 62,5° (c = 0,4, CHCl₃). ¹H NMR (DMSO): δ = 8,48 (s, 1H, H-5), 5,46 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, OH), 5,01 (garb, 1H, OH), 4,89 (garb, 1H, OH), 4,52 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz, H-1'), 4,44 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, 14,2 Hz, H-6'), 4,15 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, 14,2 Hz, H-6''), 3,64 (dt, 1H, *J* = 2,6 Hz, 9,4 Hz, H-5'), 3,40-3,30 (m, 1H, H-2'), 3,22 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, 9,4 Hz, H-4'), 3,00 (s, 3H, CH₃O), 2,95-2,80 (m, 1H, H-3'). ¹³C NMR (DMSO): δ = 144,64 (C-4), 132,33 (C-2), 124,65 (C-5), 99,96 (C-1'), 73,06, 71,84, 71,73, 69,50, 54,28 (CH₃O), 48,86.

Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₀H₁₄ClN₃O₇ x 0,5 H₂O (332,70): %C 36,1; %H 4,5; %N 12,6; oznaczono: %C 35,7; %H 4,2; %N 12,3.

Metylo 3, 6-anhydro- α -D-glukopiranozyd

Wydajność 0,14 g (73%), t.t. 102-103 °C (EtOAc), [α]_D + 50,7° (c = 0,4, CHCl₃); ¹H NMR (DMSO): δ = 5,58 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz, OH), 5,38 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, OH), 4,84 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H-1'), 4,18 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz, H-3'), 4,04 (dd, 1H, *J* = 5,6 Hz, 10,4 Hz, H-6), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H, *J* = 2,9 Hz, 10,4 Hz, H-6'), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,45 (s, 3H, CH₃O). ¹³C NMR (DMSO): δ = 98,05 (C-1), 74,52 (C-5), 71,19 (C-3), 70,90 (C-2), 69,58 (C-4), 68,05 (C-6), 56,14 (CH₃O). Analiza elementarna: Wyliczono dla C₇H₁₂O₅ (176,17): %C 47,7; %H 6,9; oznaczono: %C 47,9; %H 6,9.

Synteza odwróconych nukleozydów azolowych w warunkach reakcji Mitsunobu (rozdz. 3.1.4.2.).

Przepis ogólny

Pochodną cukrową, metylo 2,3-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozyd lub metylo α -D-glukopiranozyd (4 mmole) rozpuszczono w bezwodnym tetrahydrofuranie (25 cm³), następnie dodano azol (4 mmole) i trifenylofosfinę (8 mmoli). Roztwór ochłodzono do 0 °C i wdroplono azadikarboksylian dietylu (8 mmoli). Roztwór reakcyjny mieszano w temperaturze pokojowej 24 godziny, a następnie odparowano rozpuszczalnik. Do pozostałości dodano bezwodny eter dietylowy (30 cm³). Wytrącony osad odsączono i przemyto eterem (5 cm³). Połączone roztwory eterowe odparowano, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano mieszaninę metanol:chloroform (10:90, v/v).

4, 5-Dicyjano-1-(metylo 6'-dezoksy- α -D-glukopiranozyd-6'-ylo)-1*H*-imidazol

Wydajność 0,58 g (48%), olej, [α]_D + 6,3° (c = 0,4, CHCl₃). ¹H NMR (DMSO): δ = 8,35 (s, 1H, H-2), 5,49 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, OH), 5,01 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, OH), 4,90 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz, OH), 4,60 (dd, 2H, *J* = 3,0 Hz, 14,4 Hz, H-1', H-6'), 4,31 (dd, 1H, *J* = 8,2 Hz, 14,4 Hz, H-6''), 3,63 (dt, 1H, *J* = 3,0

Hz, 9,6 Hz, H-5'), 3,43-3,28 (m, 1H, H-2'), 3,21 (ddd, 1H, *J* = 3,5 Hz, 6,3 Hz, 9,6 Hz, H-4'), 3,04 (s, 3H, CH₃O), 3,00 -2,92 (m, 1H, H-3'). ¹³C NMR (DMSO): δ = 144,27 (C-4), 121,06 (C-5), 113,32 (CN), 112,62 (CN), 108,69 (C-5), 99,83 (C-1'), 72,93, 71,66, 71,49, 69,17, 54,29 (CH₃O), 48,86.

2-Chloro-1-(metylo 6'-dezoksy- α -D-glukopiranozyd-6'-ylo)-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 1,33 g (53%), t.t. 94-95 °C.

2-Chloro-1-(metylo 6'-dezoksy- α -D-glukopiranozyd-6'-ylo)-5-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0,23 g (9%), t.t. 234-235 °C. ¹H NMR (DMSO): δ = 7,97 (s, 1H, H-4), 5,73 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, OH), 5,29 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, OH), 4,74 d, 1H, *J* = 3,6 Hz, H-1'), 4,60 (dd, 1H, *J* = 4,5 Hz, 11,1 Hz, H-6'), 4,15- 3,95 (m, 3H, H-6'', OH, H-5'), 3,72 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, 14,1 Hz, H-4'), 3,45-3,38 (m, 2H, H-3', H-2'), 3,35 (s, 3H, CH₃O). ¹³C NMR (DMSO): δ = 151,75 (C-4), 134,27 (C-2), 131,77 (C-5), 100,27 (C-1'), 79,00, 71,43, 69,35, 59,93, 55,01 (CH₃O), 46,30. Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₀H₁₄ClN₃O₇ (323,69): %C 37,1; %H 4,3; %N 13,0; oznaczono: %C 36,9; %H 4,3; %N 12,8.

Synteza odwróconych nukleozydów 4-nitroimidazolowych w reakcji 5-amino-5-dezoksy-2,3-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozynu z 1,4-dinitroimidazolami (rozdz. 3.1.4.3.).

Przepis ogólny

Do roztworu aminosacharydu (1 mmol) w metanolu (2 cm³) dodano, intensywnie mieszając, sproszkowany 1,4-dinitroimidazol (1 mmol), a następnie wodę (2 cm³). Mieszanie kontynuowano do zaniku substratu (24-36 godz.). Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, stosując chloroform jako eluent.

1-(Metylo 5'-dezoksy-2',3'-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozyd-5'-ylo)-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0,17 g (57%), olej, [α]_D -7,4° (c = 0,1, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,92 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H-5), 7,54 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H-2), 5,04 (s, 1H, H-1'), 4,70 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H-3'), 4,65 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H-2'), 4,50 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz, 9,3 Hz, H-4'), 4,20 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz, 14,1 Hz, H-5'), 4,15 (dd, 1H, *J* = 9,3 Hz, 14,1 Hz, H-5''), 3,41 (s, 3H, CH₃O), 1,48 (s, 3H, CH₃), 1,33 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 136,31 (C-4), 119,28 (C-2), 113,42 (C-5), 110,35 (CMe₂), 85,26 (C-1'), 84,84, 81,60, 56,00 (CH₃O), 51,43, 26,29 (CH₃), 24,83 (CH₃). PDMS: 300,1 (M⁺ + 1). Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₂H₁₇N₃O₆ (299,28): %C 48,2; %H 5,7; %N 14,0; oznaczono: %C 47,9; %H 6,1; %N 13,6.

1-(metylo 5'-dezoksy-2', 3'-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozyd-5'-ylo)-2-metylo-4-nitro-1*H*-imidazol

Wydajność 0,16 g (53%), olej, [α]_D - 4,43° (c = 0,1, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,82 (s, 1H, H-5), 5,02 (s, 1H, H-1'), 4,80 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, H-3'), 4,63 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, H-2'), 4,40 (t, 1H, *J* = 6,4

Hz, H-4'), 4,10 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-5', H-5''), 3,41 (s, 3H, CH₃O), 2,42 (s, 3H, CH₃ Im), 1,54 (s 3H, CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 146,68$ (C-4), 144,65 (C-2), 119,90 (C-5), 113,44 (CMe₂), 84,92, 84,67, 81,76, 75,98, 56,11 (CH₃O), 50,22, 26,45 (CH₃), 24,37 (CH₃), 13,38 (CH₃ Im). Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₃H₁₉N₃O₆ (313,31): %C 49,8; %H 6,1; %N 13,4; oznaczono: %C 49,6; %H 6,1; %N 13,1.

5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyle (rozd. 3.2.)

Przepis ogólny

Do roztworu 1,4-dinitromidazolu (5 mmoli) w mieszaninie woda:dimetylosulfotlenek (1:5) dodano 5-aminouracyl. Roztwór reakcyjny mieszano 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie wylano do drobno pokruszonego lodu (100 g). Wytrącony osad odsączono, przemyto zimną wodą (20 cm³) i suszono na powietrzu.

5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyl

Wydajność 1,0 g (89%), t.t. 316 °C (z rozkładem). ¹H NMR (DMSO): $\delta = 11,59$ (s, 1H, NH), 8,47(d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-5'), 8,11(s, 1H, H-6), 7,94(d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-2'). ¹³C NMR (DMSO): $\delta = 160,21$ (C-4), 150,62(C-2), 147,06(C-4'), 139,53(C-2'), 138,09(C-6), 122,68(C-5'), 111,07(C-5). EI MS: m/z (%) 223(M⁺, 23), 138 (75), 110 (18), 44 (100). Analiza elementarna: wyliczono dla C₇H₅N₃O₄ (223,15): %C 37,68, %H 2,26, %N 31,38; oznaczono: %C 37,80, %H 2,44, %N 31,14.

5-(2'-metylo-4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyl

Wydajność 0,88g (74%), t.t. 325°C (z rozkładem). ¹H NMR (DMSO): $\delta = 11,71$ (s, 1H, NH), 11,51(s, 1H, NH), 8,27(s, 1H, H-5'), 8,08(s, 1H, H-6), 2,25(s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO): $\delta = 160,49$ (C-4), 150,84 (C-2), 146,89 (C-4'), 145,86 (C-2'), 142,13 (C-6), 124,40 (C-5'), 110,43 (C-5), 12,52(CH₃). EI MS: m/z (%) 237(M⁺, 16), 165 (38), 138 (34), 110 (8), 43 (100). Analiza elementarna: wyliczono dla C₈H₇N₃O₄ x 2H₂O (273,21): %C 35,17, %H 4,06, %N 25,63; oznaczono: %C 35,13, %H 3,97, %N 25,92

Synteza 5-(4''-nitroimidazol-1''-ilo)-2'-deзокsyurydyn (rozd. 4.1.)

5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyl (0,89 g, 4 mmole), siarczan(VI) amonu (0,02g, 0,15 mmola) i 1,1,1,3,3,3-heksametylodisilazan (HMDS) (20 cm³), 97 mmoli ogrzewano w temperaturze wrzenia bez dostępu wilgoci przez 6 godz. Nadmiar HMDS odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Stałą pozostałość rozpuszczono w bezwodnym acetonitrylu (20 cm³) i dodano metylo 2-deзокsy-3,5-di-O-tolilo-D-erythro-pentafuranozyd (2,3 g 6 mmoli). Otrzymany roztwór

ochłodzono do -20°C i wkroplono, mieszając, TMS-triflat (1,2 cm³, 6,6 mmola) Po 1 godzinie łącznie chłodzącą usunięto i mieszano jeszcze przez godzinę w temperaturze pokojowej. Roztwór reakcyjny rozcieńczono dichlorometanem (100 cm³) i dodano nasycony wodny roztwór wodorowęglanu sodu (25 cm³). Warstwę organiczną przemyto wodą (2 x 15 cm³) i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Rozpuszczalnik odparowano, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Kolumnę wymywano mieszaniną metanolu i chlorku metylenu (3:97, v/v). Otrzymano czyste anomery.

1-(2'-deзокsy-3',5'-di-O-tolilo-β-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 0,94g (41%) t.t. 153 - 154°C. ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 9,68$ (s, 1H, NH), 8,14 (s, 1H, H-6), 7,95 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, tolil), 7,91(d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-5''), 7,79 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, tolil), 7,63 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-2''), 7,28 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, tolil), 7,20 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, tolil), 6,37 (dd, 1H, $J = 5,3$ Hz, 8,3 Hz, H-1'), 5,58 (dd, 1H, $J = 6,1$ Hz, 9,8 Hz, H-3'), 4,75 (m, 2H, H-5', H-5''), 4,53 (m, 1H, H-4'), 2,92 (dd, 1H, $J = 5,3$ Hz, 14,1 Hz, H-2'_β), 2,47(dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, 14,1 Hz, H-2'_α), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,37 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 166,57$ (CO), 166,28 (CO), 158,31(C-4), 148,67 (C-2), 148,10 (C-4''), 145,34 (C-2''), 144,98 (C-6), 136,36, 135,17, 129,96, 129,64, 129,51, 129,29, 126,43, 125,79(tolil), 120,03(C-5''), 111,86 (C-5), 86,65 (C-1'), 84,08 (C-4'), 74,56 (C-3'), 63,86 (C-5'), 38,69 (C-2'), 21,57 (CH₃), 21,54 (CH₃). Analiza elementarna: Wyliczono dla C₂₈H₂₅N₃O₉ (575,54): %C 58,43, %H 4,38, %N 12,17; oznaczono: %C 58,09, %H 4,05, %N 12,01.

1-(2'-deзокsy-3',5'-di-O-tolilo-α-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 1,0g (43%) t.t. 132 - 133°C. ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8,14$ (s, 1H, NH), 7,94 (s, 1H, H-6), 7,91(d, 2H, $J = 8,3$ Hz, tolil), 7,68 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, tolil), 7,56 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-5''), 7,34 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-2''), 7,26 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, tolil), 7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, tolil), 6,34 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, H-1'), 5,56 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, H-3'), 5,00 (m, 1H, H-4'), 4,53 (m, 2H, H-5', H-5''), 3,01 (dt, 1H, $J = 6,2$ Hz, 15,4 Hz, H-2'_β), 2,66 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, H-2'_α), 2,41(s, 3H, CH₃), 2,38 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 166,34$ (CO), 165,67 (CO), 158,67 (C-4), 148,82 (C-2), 148,28 (C-4''), 145,95 (C-2''), 144,76 (C-6), 136,53, 136,45, 130,02, 129,86, 129,59, 126,02, 125,84(tolil), 120,39(C-5''), 111,92 (C-5), 88,74 (C-1'), 86,10 (C-4'), 74,87 (C-5'), 63,67 (C-3'), 38,80 (C-2'), 21,67 (CH₃), 21,61 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₂₈H₂₅N₃O₉ (575,54): %C 58,43, %H 4,38, %N 12,17; oznaczono: %C 57,99, %H 4,50, %N 11,92.

1-(2'-dezoksy-3',5'-di-O-tolilo-β-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)-uracyl i 1-(2'-dezoksy-3',5'-di-O-tolilo-α-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Nukleozydy te otrzymano w reakcji 5-(2'-metylo-4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracylu (0,95g, 4 mmole) i metylo 2-dezoksy-3,5-di-O-tolilo-D-erythro-pentafuranozydu (2,3g 6 mmoli) w tych samych warunkach co powyżej.

1-(2-dezoksy-3',5'-di-O-tolilo-β-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)-uracyl

Wydajność 1,46 g (62%) szkło. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9,51 (s, 1H, NH), 7,99 (s, 1H, H-6), 7,95 (d, 2H, J = 8,3 Hz, tolil), 7,74 (d, 2H, J = 8,3 Hz, tolil), 7,47 (s, 1H, H-5''), 7,28 (d, 2H, J = 8,3 Hz, tolil), 7,18 (d, 2H, J = 8,3 Hz, tolil), 6,40 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, 8,2 Hz, H-1'), 5,64 (d, 1H, J = 5,2 Hz, H-3'), 4,78 (m, 2H, H-5', H-5''), 4,64 (m, 1H, H-4'), 2,92 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, 14,2 Hz, H-2'β), 2,45 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 14,2 Hz, H-2'α), 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,39 (s, 3H, CH₃), 2,21 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 166,29(CO), 166,27(CO), 158,56 (C-4), 148,96(C-2), 146,93 (C-4''), 146,54 (C-2''), 145,45 (C-6), 138,49, 129,96, 129,79, 129,67, 129,46, 129,33, 126,10, 125,82 (tolil), 121,63 (C-5''), 112,34 (C-5), 86,47(C-1'), 83,91(C-4'), 74,70 (C-5'), 63,80 (C-3'), 38,65 (C-2'), 21,69 (CH₃), 21,61(CH₃), 12,95 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₂₉H₂₇N₃O₉ (589,56): %C 59,08, %H 4,62, %N 11,88; oznaczono: %C 58,78, %H 4,62, %N 11,70.

1-(2'-dezoksy-3',5'-di-O-tolilo-α-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 0,24 g (10%). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7,92 (s, 1H, H-6), 7,73 (d, 2H, J = 8,0 Hz, tolil), 7,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz, tolil), 7,47 (s, 1H, H-5''), 7,22 (d, 2H, J = 8,0 Hz, tolil), 7,14 (d, 2H, J = 8,0 Hz, tolil), 6,34 (d, 1H, J = 5,7 Hz, H-1'), 5,56 (d, 1H, J = 5,7 Hz, H-3'), 5,01 (t, 1H, J = 4,3 Hz, H-4'), 4,65 (m, 2H, H-5', H-5''), 3,00 (td, 1H, J = 5,7 Hz, 14,7 Hz, H-2'β), 2,66 (d, 1H, J = 14,7 Hz, H-2'α), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃). EI MS: m/z (%): 589 (M⁺, 3), 216 (23), 136 (34), 119 (100), 91 (65), 81(78), 65 (30), 53 (20). Analiza elementarna: wyliczono dla C₂₉H₂₇N₃O₉ (589,56): %C 59,08, %H 4,62, %N 11,88; oznaczono: %C 58,61, %H 4,78, %N 11,56

Usunięcie grup estrowych

Nukleozydy (1 mmol) rozpuszczono w metanolemym roztworze metoksyanu sodu, przygotowanego *in situ* z sodu (0,12 g) i metanolu (25 cm³). Roztwór mieszano w temperaturze

pokojoyej 15 minut, zneutralizowano 4M wodnym roztworem kwasu solnego i odparowano do sucha. Pozostały olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano mieszaninę metanol:dichlorometan (10:90, v/v), otrzymując czyste anomery.

1-(2'-dezoksy-β-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 0,32 g (93%) t.t. 183 - 184°C (z rozkładem). ¹H NMR (DMSO): δ = 12,06 (s, 1H, NH), 8,53 (s, 1H, H-6), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, H-5''), 7,96 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H-2''), 6,13 (t, 1H, J = 6,3 Hz, H-1'), 5,27 (d, 1H, J = 4,0 Hz, 3'-OH), 5,10 (t, 1H, J = 5,0 Hz, 5'-OH), 4,29 (ddd, 1H, J = 3,0 Hz, 5,0 Hz, 8,0 Hz, H-3'), 3,82 (dd, 1H, J = 3,0 Hz, 7,0 Hz, H-4'), 3,62 (m, 2H, H-5', H-5''), 2,20 (m, 2H, H-2'α, H-2'β). ¹³C NMR (DMSO): δ = 159,08 (C-4), 149,36 (C-2), 146,34 (C-4''), 137,85 (C-6), 137,22 (C-2''), 122,46 (C-5''), 111,88 (C-5), 87,73 (C-1'), 85,05 (C-4'), 69,68 (C-3'), 60,71 (C-5'), 40,58 (C-2'). PDMS: m/z (%), 340 (M⁺ + 1, 5).

1-(2'-dezoksy-α-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 0,29g (85%) t.t. 158 - 160°C (z rozkładem). ¹H NMR (DMSO): δ = 12,10 (s, 1H, NH), 8,46 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H-5''), 8,74 (s, 1H, H-6), 7,94 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H-2''), 6,13 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 7,1 Hz, H-1'), 5,34 (garb, 1H, 3'-OH), 4,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz, 5'-OH), 4,27 (m, 2H, H-3', H-4'), 3,40 (m, 2H, H-5', H-5''), 2,59 (dd, 1H, J = 7,1 Hz, 14,2 Hz, H-2'β), 2,08 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 14,2 Hz, H-2'α). ¹³C NMR (DMSO): δ = 159,23 (C-4), 149,42 (C-2), 147,06 (C-2''), 138,84 (C-6), 137,80 (C-2''), 122,48 (C-5''), 111,20 (C-5), 89,59 (C-1'), 86,85 (C-4'), 70,38 (C-3'), 61,59 (C-5'), 48,62 (C-2'). Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₂H₁₃N₃O₇ 0,5 H₂O (348,27): %C 41,39, %H 4,05, %N 20,11; oznaczono: %C 41,39, %H 4,09, %N 19,75.

1-(2'-dezoksy-β-D-erythro-pentafuranozylo)-5-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 0,29g (83%) t.t. 191 - 192°C (z rozkładem). ¹H NMR (DMSO): δ = 12,06 (s, 1H, NH), 8,50 (s, 1H, H-6), 8,31 (s, 1H, H-5''), 6,16 (t, 1H, J = 6,4 Hz, H-1'), 5,26 (d, 1H, J = 4,2 Hz, 3'-OH), 5,05 (t, 1H, J = 4,7 Hz, 5'-OH), 4,26 (ddd, 1H, J = 3,2 Hz, 4,7 Hz, 8,0 Hz, H-3'), 3,82 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, 8,0 Hz, H-4'), 3,58 (m, 2H, H-5', H-5''), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,24 (m, 2H, H-2'α, H-2'β). ¹³C NMR (DMSO): δ = 159,38 (C-4), 149,61(C-2), 146,54 (C-4''), 145,82 (C-2''), 139,76 (C-6), 124,02 (C-5''), 111,17 (C-5), 87,70 (C-1'), 85,15 (C-4'), 69,60 (C-3'), 60,65 (C-5'), 38,20 (C-2'), 12,61 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₅H₁₅N₃O₇ x 0,25 H₂O (357,80): %C 43,64, %H 4,37, %N 19,57; oznaczono %C 43,77, %H 4,43, %N 19,17. PDMS: m/z (%) 354 (M⁺ + 1, 5)

1-(2'-dezoksy- α -D-erythro-pentafuranozylo)-5-(2''-metylo-4''-nitroimidazol-1''-ilo)uracyl

Wydajność 0,05g (14%) t.t. 165 - 166°C. ^1H NMR (DMSO): δ = 12,00 (s, 1H, NH), 8,38 (s, 1H, H-6), 8,29 (s, 1H, H-5''), 6,09 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, 7,0 Hz, H-1'), 5,29 (garb, 1H, OH), 4,86 (garb, 1H, OH), 4,29 (m, 2H, H-3', H-4'), 3,42 - 3,35 (m, 2H, H-5', H-5''), 2,58 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, 14,4 Hz, H-2' $_{\beta}$), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,08 (d, 1H, J = 14,4 Hz, H-2' $_{\alpha}$). ^{13}C NMR (DMSO): δ = 160,06 (C-4), 150,01 (C-2), 147,04 (C-4''), 146,18 (C-2''), 141,34 (C-6), 124,49 (C-5''), 110,57 (C-5), 90,26 (C-1'), 87,54 (C-4'), 70,66 (C-3'), 61,83 (C-5'), 40,58 (C-2'), 12,80 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₁₃H₁₅H₅O₇ x 0,5 H₂O (362,30): %C 43,10, %H 4,45, %N 19,33; oznaczono: %C 43,48, %H 4,41, %N 19,00. PDMS: m/z (%) 354 (M⁺ + 1, 3).

1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-4-nitro-1H-imidazole (rozdz. 6.3.)

Przepis ogólny

Do roztworu szczawianu 2-amino-1,3-propandiolu (1,1 g, 4 mmole) w 0,2 M wodnym roztworze wodorotlenku sodu (40 cm³) dodano roztwór 1,4-dinitroimidazolu (1,26 g, 8 mmoli) lub 2-metylo-1,4-dinitroimidazolu (1,38 g, 8 mmoli) w metanolu (40 cm³) i mieszano w temperaturze pokojowej 24 godziny. Rozpuszczalnik odparowano do sucha, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, przy użyciu mieszaniny metanol:chloroform (20:80, v/v). Wydzielone produkty krystalizowano z metanolu.

1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-4-nitro-1H-imidazol

Wydajność 1,36 g, t.t. 91-92°C. ^1H NMR (DMSO): δ = 8,4 (d, 1H, J = 1,4 Hz, H-5), 7,85 (d, 1H, J = 1,4 Hz, H-2), 5,10 (t, 2H, J = 5,0 Hz, 2 x OH), 4,30 (m, 1H, H-2'), 3,90 (m, 4H, 2 x CH₂). ^{13}C NMR (DMSO): δ = 146,78 (C-4), 137,15 (C-2), 120,70 (C-5), 62,76 (C-2'), 60,37 (C-1', C-3'). Analiza elementarna: wyliczono dla C₆H₉N₃O₄ (187,16): %C 38,51, %H 4,85, %N 22,45; oznaczono %C 38,30, %H 4,70, %N 22,34.

1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-2-metylo-4-nitro-1H-imidazol

Wydajność 1,37 g, t.t. 194-195 °C. ^1H NMR (DMSO): δ = 8,40 (s, 1H, H-5), 5,05 (t, 2H, J = 5,0 Hz, 2 x OH), 4,25 (m, 1H, H-2'), 5,70 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,30 (s, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (DMSO): δ = 145,80 (C-4), 119,84 (C-5), 61,15 (C-2''), 60,56 (C-1', C-3'), 12,93 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₇H₁₁N₃O₄ (201,18): %C 41,79, %H 5,51, %N 20,89; oznaczono: %C 41,46, %H 5,61, %N 20,68.

1-[1'-(4,4'-dimetoksytrytylo)-3'-hydroksy-2'-propylo]-4-nitro-1H-imidazol

Do roztworu 1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-4-nitro-1H-imidazolu (0,3 g, 1,6 mmola) w bezwodnej pirydynie (15 cm³) dodano chlorek 4,4'-dimetoksytrytylu (0,54 g, 1,6 mmola) i mieszano 18 godz. w temperaturze pokojowej. Reakcję zakończono przez dodanie metanolu (2 cm³), rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (20 cm³) i przemyto nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, wastwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, jako eluent zastosowano dichlorometan. Monoeter otrzymano jako bezpostaciowe ciało. Wydajność 0,37 g (48%). ^1H NMR (CDCl₃): δ = 7,75 (s, 1H, H-5), 7,45 (s, 1H, H-2), 7,33 - 7,26 (m, 5H, Ph), 7,19 (dd, 4H, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, C₆H₄), 6,80 (dd, 4H, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, C₆H₄), 4,21 (p, 1H, J = 5,5 Hz, CH), 4,04 - 3,93 (m, 2H, CH₂), 3,78 (s, 6H, 2 x CH₃O), 3,56 (d, 2H, CH₂). ^{13}C NMR (CDCl₃): δ = 158,61 (C-Ar), 147,42 (C-4), 143,76 (C-Ar), 136,05 (C-2), 134,74, 129,93, 129,73, 129,70, 127,93, 127,66, 127,04 (C-Ar), 118,81 (C-5), 113,25 (C-Ar), 86,91 (C-Ar₃), 62,34 (CH₂), 62,21 (CH₂), 61,25 (CH), 55,13 (2 x CH₃O). Analiza elementarna: wyliczono dla C₂₇H₂₇N₃O₆ (489,53): %C 66,25, %H 5,56, %N 8,58; oznaczono %C 66,22, %H 5,72, %N 8,55.

Podobnie otrzymano monoeter 4,4'-dimetoksytrytylowy 1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-2-metylo-4-nitro-1H-imidazolu, stosując następujące ilości reagentów 1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-2-metylo-4-nitro-1H-imidazol (0,5 g, 2,5 mmola), chlorek 4,4'-dimetoksytrytylu (0,84 g, 2,5 mmola), pirydyna (20 cm³). Produkt wydzielono jako bezpostaciowe ciało stałe. Wydajność 1,0 g (85%). ^1H NMR (CDCl₃): δ = 8,55 (s, 1H, H-5), 7,28 - 7,19 (m, 9H, Ar), 6,81 (dd, 4H, J = 2,4 Hz, 5,0 Hz, C₆H₄), 4,30 (p, 1H, J = 4,0 Hz, CH), 4,01 - 3,90 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 6H, 2 x CH₃O), 3,55 - 3,51 (m, 2H, CH₂), 2,40 (s, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (CDCl₃): δ = 158,69 (C-Ar), 149,45 (C-Ar), 146,19 (C-4), 145,73 (C-2), 143,39, 136,26, 134,95, 134,85, 129,86, 129,81, 128,0, 127,78, 127,11, 123,85 (C-Ar), 118,01 (C-5), 113,29 (C-Ar), 86,95 (C-Ar₃), 62,69 (CH₂), 62,43 (CH₂), 59,67 (CH), 55,23 (CH₃O), 13,41 (CH₃). Analiza elementarna: wyliczono dla C₂₈H₂₉N₃O₆ (503,56): %C 66,79, %H 5,81, %N 8,36; oznaczono: %C 66,88, %H 5,79, %N 8,47.

Fosfitylacja monoeterów 4,4'-dimetoksytrytylowych 1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-4-nitro-1H-imidazoli

Monoeter 4,4'-dimetoksytrytylowy 1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-4-nitro-1H-imidazolu (0,336 g, 0,69 mmola) rozpuszczono w bezwodnym, wolnym od kwasu, dichlorometanie (7,5 cm³) w atmosferze azotu, dodano N,N-diizopropylaminę (0,83 cm³, 2,98 mmola) i chloro(N,N-

diizopropylamino)-2-cyanoetoksyfosfinę (0,27 cm³, 1,16 mmola). Mieszano trzy godz. w temperaturze pokojowej. Roztwór reakcyjny rozcieńczono dichlorometanem (20 cm³), przemyto nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu (3 x 20 cm³), solanką (3 x 20 cm³). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w bezwodnym toluenie (3 cm³) i wytrącono produkt przez dodanie benzyny (t.w. 40-60°C, 15 cm³) w -30°C. Produkt suszono w eksykatorze próżniowym nad bezwodnym chlorkiem wapnia. Otrzymano 0,36 g (76%) bezpostaciowego ciała stałego. ³¹P NMR: δ = 150,03, 149,35. Analiza elementarna: wyliczono dla C₃₆H₄₄N₅O₇P (689,75); %C 62,69, %H 6,43, %N 10,15; oznaczono: %C 61,94, %H 6,22, %N 10,15.

Podobnie otrzymano pochodną monoeteru 4,4'-dimetoksytrytylowego 1-(1',3'-dihydroksy-2'-propylo)-2-metylo-4-nitro-1*H*-imidazolu, stosując następujące ilości reagentów: monoeter 4,4'-dimetoksytrytylowy (0,545g, 1,11 mmola), dichlorometan (10 cm³), N,N-diizopropylaminy (1,1 cm³) i chloro(N,N-diizopropylamino)-2-cyanoetoksyfosfinę (0,35 cm³, 1,54 mmola). Pozostały tok postępowania jak powyżej. Wydzielono produkt w ilości 0,61 g (78%). ³¹P NMR: δ = 150,11, 149,43. Analiza elementarna: wyliczono dla C₃₇H₄₆N₅O₇P: %C 63,15, %H 6,59, %N 9,95; oznaczono: %C 63,66, %H 6,71, %N 10,08.

LITERATURA

1. Blackburn G.M., *Nucleic Acid, Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton D., Ollis W.O., tł. ros. Moskwa, t.10, 68, (1986).
2. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., *Biochemia Harpera*, wyd.III, PZWŁ Warszawa, rozdz. 35 (1995).
3. Bobek M., Skrincosky, De Clercq, E., Bernacki R.J., *J. Med. Chem.*, **32**, 799 (1989).
4. Leonard N.J., Carraway K.L., *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 485 (1966).
5. Kasnar B., Skaric K., Klaić B., Zinic M., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4997 (1993).
6. Anderson W., Mayes D.H., Michelson A.M., Todd A.R., *J. Chem. Soc.*, 1882 (1954).
7. Michelson A.M., Todd A.R., *J. Chem. Soc.*, 951 (1953).
8. Michelson A.M., Todd A.R., *J. Chem. Soc.*, 816 (1955).
9. Michelson A.M., Todd A.R., *J. Chem. Soc.*, 34 (1954).
10. Perigaud C., Gosselin G., Imbach J.L., *Nucleosides, Nucleotides*, **11**, 903 (1992).
11. Isono K., *J. Antibiot.*, **41**, 1711 (1988).
12. De Clercq E., *Advances in Drug Res.*, **17**, 1 (1988).
13. Horwitz J.P., Chua J., Noel M., *J. Org. Chem.*, **29**, 2076 (1964).
14. Mitsuya H., Wienhold K.J., Furman P.A., Gallo R.C., Bolognesi D., Clair M.H.St., Lehrman S.W., Barry D.W., Broder S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7096 (1985).
15. De Clercq E., *AIDS Res. Human Retrov.*, **8**, 119 (1992).
16. Lin T.S., Liu A.Ch., *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Ed. Chu C.K., D.C. Baker D.C., Plenum Press, Nowy Jork (1993).
17. Allen S.J.W., Krawczyk S.H., McGee L.R., Bischofberger N., Mulato A.S., Cherringotn J.M., *Antivir. Chem. Chemother.* **7**, 37 (1996).
18. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A., De Miranda P., Beauchamp L., Schaeffer H.J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 5716 (1977).
19. Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A., *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, t. 3, cz.1, Ed. Townsend L.B., Plenum Press, Nowy Jork (1994).
20. Shaw G., *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, t. 3, cz.4, Ed. L.B. Townsend L.B., Plenum Press, Nowy Jork (1994).
21. Matsuda A., Minkawa N., Sasaki T., Ueda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2730 (1988).

22. Minakawa N., Matsuda A., Ueda T., *Nucleosides, Nucleotides*, **9**, 1067 (1990).
23. Minakawa N., Takada T., Sasaki T., Matsuda A., Ueda T., *J. Med. Chem.*, **34**, 778 (1991).
24. Mizuno K., Tsujino M., Takeda M., Hayashi M., Atsumi K., Asano K., Matsuda T., *J. Antibiot.*, **27**, 775 (1974).
25. Tarumi Y., Atsumi T., Fukui M., Pat. Jap. EP 0 155 164 B1, (1988).
26. Nair M.D., Nagarajan K., *Progress in Drug Res.*, **27**, 165, Ed. Jucker E., Birkhäuser Verlag, Basel (1983).
27. Boyer J.H., *The C-Nitro Derivatives of Five-Membered N- and N,O-Heterocycles*, Feuer H., VCH Publishers, Deerfield Beach, Florida 79 (1986).
28. Goodgame D.M.L., Page Ch.J., Williams D.J., Stratford I.J., *Polyhedron*, **11**, 2507 (1992).
29. Hasan A., Lambert C.R., Srivastava P.C., *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1877 (1990).
30. Stratford I.J., Hoe S., Adams G.E., Hardy C., Williamson Ch., *Int. J. Radiat. Biol.*, **43**, 31 (1983).
31. Jarvis S.M., Chapman J.D., Ngan-Lee J., Rutledge K.A., Barr P.J., Paterson A.R.P., *Cancer Res.*, **42**, 4358 (1982).
32. Sakaguchi M., Larroquette C.A., Agrawal K.C., *J. Med. Chem.*, **26**, 20 (1983).
33. Sakaguchi M., Webb M.W., Agrawal K.C., *J. Med. Chem.*, **25**, 1339 (1982).
34. Jette D.C., Wiebe L.I., Flanagan R.J., Lee J., Chapman J.D., *Radiat. Res.*, **105**, 169 (1986).
35. Wiebe L.I., Jette D.C., Chapman J.D., Flanagan R.J., Meeker B.E., *Nuclear Medicine in Clinical Oncology*, Ed. Winkler C., Springer-Verlag (Heidelberg), 402 (1986).
36. Mannan R.H., Somayaji V.V., Lee J., Mercer J.R., Chapman J.D., Wiebe L.I., *J. Nucl. Med.*, **32**, 1764 (1991).
37. Mannan R.H., Mercer J.R., Wiebe L.I., Somayaji V.V., Chapman J.D., *Rad. Res.*, **132**, 368 (1992).
38. Astor M., Hall E.J., Biaglow J.E., Parham J.C., *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **8**, 75 (1982).
39. Ross W.J., Jamieson W.B., *J. Med. Chem.*, **18**, 430 (1975).
40. Carganico G., Cozzi P., *Il Farmaco*, **46**, 209 (1991).
41. Baldwin J.J., Remy D.C., Claremon D.A., Patent EP 0 411 705 A1, (1990).
42. Bullough D.A., Gruber H.E., Metzner E.K., Mullane K.M., Ugarkar B.G., Browne C.E., Pat. WO 92/02214 (1991).
43. Firestine S.M., Davisson V.J., *J. Med. Chem.*, **36**, 3484 (1993).
44. Firestine S.M., Poon S.W., Mueller E.J., Stubbe J., Davisson V.J., *Biochem.*, **33**, 11927 (1994).
45. Suwiński J., Walczak K., Wagner P., *Polish J. Appl. Chem.*, **38**, 499 (1994).
46. Wilson L.J., Hager M.W., El-Kattan Y.A., Liotta D.C., *Synthesis*, 1465 (1995).
47. Wilson L.J., Liotta D.C., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1815 (1990).

48. Chu C.K., Babu J.R., Beach J.W., Ahn S.K., Huang H., Jeong L.S., Lee S.J., *J. Org. Chem.*, **55**, 1418 (1990).
49. Wilson L.J., Liotta D.C., *J. Org. Chem.*, **57**, 1948 (1992).
50. Okauchi T., Kubota H., Narasaka K., *Chem. Lett.*, 801 (1989).
51. Mukaiyama T., Hayashi Y., Hashimoto Y., *Chem. Lett.*, 1807 (1985).
52. Sugimura H., Osumi K., Yamazaki T., Yamaya T., *Tetrahedron Lett.* **32**, 1813 (1991).
53. Maćkiewiczowa D., Jasińska J., Sokolowski J., *Polish J. Chem.*, **56**, 1357 (1982).
54. Fischer E., Helferich B., *Chem. Ber.*, **47**, 210 (1914).
55. Davoll J., Lowy B.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1650 (1951).
56. Fox J.J., Yung N., Davoll J., Brown G.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2117 (1956).
57. Yamaoka N., Aso K., Matsuda K., *J. Org. Chem.*, **30**, 149 (1965).
58. Cowley D.E., Duke C.C., Liepa A.J., MacLeod J.K., Letham D.S., *Aust. J. Chem.*, **31**, 1095 (1978).
59. Watanabe K., Hollenberg D.H., Fox J.J., *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, **1**, 1 (1978).
60. Ikehara M., Nakazawa N., Nakayama H., *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 660 (1962).
61. Baddiley J., Buchanan J.G., Hardy F.E., Stewart J., *J. Chem. Soc.*, 2893 (1959).
62. Guglielmi H., Vergin H., *Liebigs Ann. Chem.*, **761**, 67 (1972).
63. Guglielmi H., *Liebigs Ann. Chem.*, 1286 (1973).
64. Garcia-Lopez M.T., Herranz R., *Eur. J. Med. - Chem., Chim. Ther.*, **15**, 551 (1980).
65. Montgomery J.A., Thomas H.J., *J. Org. Chem.*, **28**, 2304 (1963).
66. Garcia-Lopez M.T., Herranz R., Andres J.I., *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, **19**, 187 (1984).
67. Fujimori S., Iwanami N., Hashimoto Y., Shudo K., *Nucleosides, Nucleotides*, **11**, 341 (1992).
68. Eickhorn G.L., Clark P., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 4020 (1963).
69. Simpson R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2059 (1964).
70. Ewing D.F., Holy A., Votruba I., Humble R.W., Mackenzie G., Hewedi F., Shaw G., *Carbohydr. Res.*, **216**, 109 (1991).
71. Gupta P.K., Robins R.K., Revankar G.R., *Nucleic Acid Res.*, **13**, 5341 (1985).
72. Kazimierzczuk Z., Seela F., *Liebigs Ann. Chem.*, 695 (1991).
73. Mackenzie G., Shaw G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 882 (1978).
74. Humphries M.J., Ramsden C.A., *Synlett*, 203 (1995).
75. Robins M.J., Robins R.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4934 (1965).
76. Whittle Ch., Robins R.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4940 (1965).
77. Rousseau R.J., Robins R.K., Townsend L.B., *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 311 (1967).
78. Rousseau R.J., Robins R.K., Townsend L.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2661 (1968).
79. Iwamura H., Hashizume T., *J. Org. Chem.*, **33**, 1796 (1968).

80. Panzica R.P., Townsend L.B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **3**, 244 (1973).
81. McChesney J.D., Buchman R., *Heterocycles*, **4**, 1065 (1976).
82. Barascut J.L., Tamby C., Imbach J.L., *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, **1**, 77 (1974).
83. Wyss P.C., Fischer U., *Helv. Chim. Acta*, **61**, 3149 (1978).
84. Chavis C., Grodenic F., Imbach J.L., *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, **14**, 123 (1979).
85. Birkhofer L., Ritter A., Kuhlthau H.P., *Chem. Ber.*, **97**, 934 (1964).
86. Wittenburg E., *Chem. Ber.*, **101**, 1095 (1968).
87. Vorbrüggen H., Strehlke P., *Chem. Ber.*, **106**, 3039 (1973).
88. Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 3654 (1974).
89. Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 3660 (1974).
90. Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 3664 (1974).
91. Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 3672 (1974).
92. Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 3668 (1974).
93. Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **41**, 2084 (1976).
94. Wierenga W., Skulnick H.I., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3631 (1979).
95. Vorbrüggen H., Krolkiewicz K., Bennua B., *Chem. Ber.*, **114**, 1234 (1981).
96. Vorbrüggen H., Bennua B., *Chem. Ber.*, **114**, 1279 (1981).
97. Vorbrüggen H., Höfle G., *Chem. Ber.*, **114**, 1256 (1981).
98. Nuhn P., Wagner G., *Arch. Pharm.*, **301**, 186 (1968).
99. Gagnier R.P., Halat M.J., Otter B.A., *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 481 (1984).
100. Tarumi Y., Takebayashi Y., Atsumi T., *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 849 (1984).
101. Devivar R.V., Kawashima E., Revankar G.R., Breitenbach J.M., Kreske E.D., Drach J.C., L.B. Townsend L.B., *J. Med. Chem.*, **37**, 2942 (1994).
102. Dunkel M., Cook P.D., Acevedo O.L., *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 1421 (1993).
103. Lewis A.F., Revankar G.R., Hogan M.E., *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 1309 (1993).
104. Priesbe E.J., Verheyden J.P.H., Moffat J.G., *J. Org. Chem.*, **43**, 4784 (1978).
105. Cook P.D., Allen L.B., Streeter D.G., Huffman J.H., Sidwell R.W., Robins R.K., *J. Med. Chem.*, **21**, 1212 (1978).
106. Wyss P.C., Schönholzer P., Arnold W., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1353 (1980).
107. Wood S.G., Upadhyya K.G., Dalley N.K., McKernan P.A., Canonico P.G., Robins R.K., Revankar G.R., *J. Med. Chem.*, **28**, 1198 (1985).
108. Koshkin A.A., Singh S.K., Nielsen P., Rajwanshi V.K., Kumar R., Meldgaard M., Olsen C.E., Wengel J., *Tetrahedron*, **54**, 3607 (1998).
109. El-Barbary A.A., Khodair A.I., Pedersen E.B., *J. Org. Chem.*, **58**, 5994 (1994).

110. Jeong L.S., Beach J.W., Chu Ch.K., *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 1445 (1993).
111. Buchanan J.G., McCaig A.E., Wightman R.H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 955 (1990).
112. Frame A.S., Mackenzie G., Wightman R.H., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7469 (1994).
113. Robins R.K., Godefroi E.F., Taylor E.C., Lewis L.L., Jackson A., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2574 (1961).
114. Lewis L.R., Schneider F.H., Robins R.K., *J. Org. Chem.*, **26**, 3837 (1961).
115. Leutzinger E.E., Bowles W.A., Robins R.K., Townsend L.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 127 (1968).
116. Leutzinger E.E., Townsend L.B., Robins R.K., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4475 (1968).
117. Leutzinger E.E., Robins R.K., Townsend L.B., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3751 (1970).
118. Ferrier R.J., Ponpipom M.M., *J. Chem. Soc., (C)*, 553 (1971).
119. Fuertes M., Garcia-Munoz G., Madronero R., Stud M., Rico M., *Tetrahedron*, **26**, 4823 (1970).
120. Fuertes M., Garcia-Munoz G., Madronero R., Stud M., Rico M., *Tetrahedron*, **28**, 623 (1972).
121. Fuertes M., Garcia-Munoz G., De Las Heras F.G., Madronero R., Stud M., Rico M., *Tetrahedron*, **28**, 4099 (1972).
122. De Las Heras F.G., Stud M., *Tetrahedron*, **33**, 1513 (1977).
123. Bolitt V., Chaguir B., Sinou D., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2481 (1992).
124. Chow K., Danishefsky S., *J. Org. Chem.*, **55**, 4211 (1990).
125. Ralph R.K., Shaw G., *J. Chem. Soc.*, 1834 (1955).
126. Ralph R.K., Shaw G., *J. Chem. Soc.*, 1877 (1956).
127. Shaw G., Warrenner R.N., Maguire M.H., Ralph R.K., *J. Chem. Soc.*, 2294 (1958).
128. Cusack N.J., Hildick B.J., Robinson D.H., Rugg R.W., Shaw G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1720 (1973).
129. Cusack N.J., Robinson D.H., Rugg P.W., Shaw G., Lofthouse R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 73 (1974).
130. Mackenzie G., Shaw G., Thomas S.E., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 453 (1976).
131. Mackenzie G., Shaw G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1381 (1978).
132. Montero J.L., Dhainaut A., Imbach J.L., *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 929 (1978).
133. Shaw G., Thomas P.S., Patey C.A., Thomas S.E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1415 (1979).
134. Mackenzie G., Shaw G., *Nucleic Acid Chemistry*, Ed. Townsend L.B., Tipson R.S., t. 4, 123 J. Wiley & Sons, New York (1991).
135. Mackenzie G., Shaw G., *J. Chem. Res., (S)*, 254 (1980).
136. Mackenzie G., Wilson H.A., Shaw G., Ewing D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2541 (1988).
137. Garcia-Lopez M.T., Herranz R., Andres J.I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2303 (1983).
138. Barascut J.L., Lazrek H.B., Imbach J.L., *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 423 (1981).

139. Gosselin G., Bergogne M.Ch., De Rudder J., De Clercq E., Imbach J.L., *J. Med. Chem.*, **29**, 203 (1986).
140. Ferris J.P., Devadas B., Huang Ch.H., Ren W.Y., *J. Org. Chem.*, **50**, 747 (1985).
141. Salwińska E., Suwiński J., *Polish J. Chem.*, **64**, 813 (1990).
142. Suwiński J., Szczepankiewicz W., Widel M., *Arch. Pharm., (Wienhiem)*, **325**, 317 (1992).
143. Suwiński J., Szczepankiewicz W., *J. Labelled. Comp. Radiopharm.*, **31**, 159 (1991).
144. Inouye S., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1134 (1968).
145. Neuberger A., Fletcher A.P., *J. Chem. Soc., (B)*, 178 (1969).
146. Bourne E.J., Finch P., Nagpurkar A.G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2202 (1972).
147. Zoltewicz J.A., Clark D.F., Sharpless T.W., Grahe G., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1741 (1970).
148. Isbell H.S., Frush H.L., *J. Org. Chem.*, **23**, 1309 (1958).
149. Suwiński J., Salwińska E., *Polish J. Chem.*, **61**, 913 (1987).
150. Paulsen H., Györgydeak Z., Friedmann M., *Chem. Ber.*, **107**, 1590 (1974).
151. Perrin Ch.L., Armstrong K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6825 (1993).
152. Kirby A.J., *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer Verlag, Berlin 1983, tl. rosyjskie. Mir, Moskwa (1985).
153. Juaristi E., Cuevas G., *Tetrahedron*, **48**, 5019 (1992).
154. Fabian M.A., Perrin Ch.L., Sinnott M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8398 (1994).
155. Herdewijn P., Pauwels R., Baba M., Balzarini J., De Clercq E., *J. Med. Chem.*, **30**, 2131 (1987).
156. Chu Ch.K., Schinazi R.F., Ahn M.K., Ullas G.V., Gu Z.P., *J. Med. Chem.*, **32**, 612 (1989).
157. Nasr M., Litterst Ch., McGowan J., *Antiviral. Res.*, **14**, 125 (1990).
158. Nasr M., Cradock J., Johnston M., *AIDS Res. Human Retrov.*, **8**, 135 (1992).
159. Fleet G.W.J., Son J.Ch., *Tetrahedron Lett.* **28**, 3615 (1987).
160. Fleet G.W.J., Son J.Ch., Derome A.E., *Tetrahedron*, **44**, 625 (1988).
161. Gise B., *Angew. Chem.*, **101**, 993 (1989).
162. Ramaiah M., *Tetrahedron*, **43**, 3541 (1987).
163. Gonzales F., Lesage S., Perlin A.S., *Carbohydr. Res.*, **42**, 267 (1975).
164. Wengel J., Lau J., Pedersen E.B., *Synthesis*, 829 (1989).
165. Lau J., Nielsen C.M., Pedersen E.B., *Acta Chim. Scand.*, **45**, 616 (1991).
166. Lichtenthaler F.W., Rönninger S., Jarglis P., *Liebigs Ann. Chem.*, 1153 (1989).
167. Petersen G.V., Platz J., Nielsen C., Wengel J., *Synthesis*, 823 (1994).
168. Kofoed T., Abdel Aleem A.A.H., Joergensen P.T., Pedersen T.R., Pedersen E.B., *Acta Chim. Scand.*, **49**, 291 (1995).
169. Wengel J., Pedersen E.B., *Synthesis*, 451 (1991).

170. Wengel J., Lau J., Pedersen E.B., Nielsen C.M., *J. Org. Chem.*, **56**, 3591 (1991).
171. Honda Y., Hirai S., Tsuchihashi G., *Chem. Lett.*, 255 (1989).
172. Horiguchi Y., Matsuzawa S., Nakamura E., Kuwajima I., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4025 (1986).
173. Matsuzawa S., Horiguchi Y., Nakamura E., Kuwajima I., *Tetrahedron*, **45**, 349 (1989).
174. Loncharich R.J., Schwartz T.R., Houk K.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 14 (1987).
175. Dorigo A.E., Morokuma K., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6524 (1989).
176. Grimmett M.R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katritzky A., Rees Ch., Potts K.T., t. 5, s. 384 Pergamon Press Nowy Jork (1984).
177. Gallo G.G., Pasqualucci C.R., Radaelli P., Lancini G.C., *J. Org. Chem.*, **29**, 862 (1964).
178. Leffek K.T., Pruszynski P., Thanapaalasingham K., *Can. J. Chem.*, **67**, 590 (1989).
179. Granitza D., Beyermann M., Wenschuh H., Haber H., Carpino L.A., Truran G.A., Bienert M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2223 (1995).
180. Mikstais U.J., Smolova N.T., Veveris A.J., *Zhr. Analit. Khim.*, **32**, 363 (1977).
181. Haverkamp J., De Bie M.J.A., Vliegthart F.G., *Carbohydr. Res.*, **39**, 201 (1975).
182. Kawazu M., Kanno T., Yamamura S., Mizoguchi T., Saito S., *J. Org. Chem.*, **38**, 2887 (1973).
183. Takamura N., Taga N., Kanno T., Kawazu M., *J. Org. Chgem.*, **38**, 2891 (1973).
184. Sasaki T., Suzuki T., Minamoto K., Sugiura T., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2248 (1978).
185. Eskew N.A., Evans S.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 706 (1990).
186. Mitsunobu O., *Synthesis*, 1 (1981).
187. Palmer M.H., Findlay R.H., Kennedy S.M.F., McIntyre P.S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1695 (1975).
188. Undheim K., Benneche T., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, t. 6, Ed. Katritzky A.R., Rees Ch.W., Scriven E.F., Ed. t.6, Boulton A.J., Elsevir, Nowy Jork (1996).
189. Nuhn P., Zschunke A., Heller D., Wagner G., *Tetrahedron*, **25**, 2139 (1969).
190. Rosemeyer H., Toth G., Seela F., *Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 587 (1989).
191. Sharma M., Bobek M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5839 (1990).
192. Svendsen M.L., Wengel J., Dahl O., Kirpekar F., Roepstorff P., *Tetrahedron*, **48**, 11341 (1993).
193. Bergstrom D.E., Romo E., Shum P., *Nucleosides, Nucleotides*, **6**, 53 (1987).
194. Van Aerschot A., Herdewijn P., Balzarini J., Pauwels R., De Clercq E., *J. Med. Chem.*, **32**, 1743 (1989).
195. Calvo-Mateo A., Camarosa M.J., Diaz-Ortiz A., De Las Heras F.G., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 941 (1988).
196. Schreiber S.L., Ikemoto N., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3211 (1988).
197. Glinski R.P., Khan M.S., Kalman R.L., *J. Org. Chem.*, **38**, 4299 (1978).

198. Lin T.S., Mancini W.R., *J. Med. Chem.*, **26**, 544 (1983).
199. Reese C.B., Patent EPA 0 317 207 (1988).
200. Czernecki S., Valery J.M., Patent WO 89/06655 (1989).
201. Etzold G., Hintsche R., Kowolik G., Langen P., *Tetrahedron*, **27**, 2463 (1971).
202. Herdewijn P., Balzarini J., De Clercq E., Pauwels R., Baba M., Broder S., Vanderhaeghe H., *J. Med. Chem.*, **30**, 1270 (1987).
203. Herdewijn P., Balzarini J., Baba M., Pauwels R., Van Aerschot A., Janssen G., De Clercq E., *J. Med. Chem.*, **31**, 2040 (1988).
204. Marquez V.E., Tseng Ch.K.H., Mitsuya H., Aoki S., Kelley J.A., Ford H., Roth J.S., Broder S., Johns D.G., Driscoll J.S., *J. Med. Chem.*, **33**, 978 (1990).
205. Larsen E., Kofoed T., Pedersen E.B., *Synthesis*, 1121 (1995).
206. Garegg P.J., Samuelsson B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 2866 (1980).
207. Parkes K.E.B., Taylor K., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2995 (1988).
208. Fiandor J., Huryn D.M., Sluboski B., Todaro L.J., Tam S., *Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 1107 (1989).
209. Fiandor J., Tam S.Y., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 597 (1990).
210. Häbich D., Barth W., Rösner M., *Heterocycles*, **29**, 2083 (1989).
211. Häbich D., *Synthesis*, 358 (1992).
212. Wigerinck P., Van Aerschot A., Janssen G., Claes P., Balzarini J., De Clercq E., Herdewijn P., *J. Med. Chem.*, **33**, 868 (1990).
213. Pannecouque Ch., Busson R., Balzarini J., Claes P., De Clercq E., Herdewijn P., *Tetrahedron*, **50**, 5369 (1995).
214. Faraj A., Maillard M., Lemaitre M., Letellier S., Frappier F., Florent J.C., Grierson D.C., Monneret C., Zerial A., *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 141 (1992).
215. Lin T.S., Gao Y.S., Mancini W.R., *J. Med. Chem.*, **26**, 1691 (1983).
216. Maag H., Rydzewski R.M., McRoberts, Crawford-Ruth D., Verheyden J.P.H., Priske E.J., *J. Med. Chem.*, **35**, 1440 (1992).
217. Vorbrüggen H., Niedballa U., Krolkiewicz K., *Liebigs Ann. Chem.*, 988 (1975).
218. Fox J.J., Van Praag D., Wempen J., Doerr I.L., Cheong L., Knoll J.E., Eidinoff M.L., Bendich A., Brown G.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 178 (1959).
219. Matthes E., Janta-Lipinski J., Scholz D., Gaertner K., Schildt J., Lehmann C., Langen P., Rosenthal H.A., Pat. EP 355, 031 (1990); *CA*: **113**, 41233 (1990).
220. Palomino E., Meltsner B.R., Kessel D., Horwitz J.P., *J. Med. Chem.*, **33**, 258 (1990).
221. Kim C.H., Marquez V.E., Broder S., Mitsuya H., Driscoll J.S., *J. Med. Chem.*, **30**, 862 (1987).
222. Yamazaki A., Okutsu M., *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 353 (1978).
223. Chern J.W., Lin G.S., Chen Ch.S., Townsend L.B., *J. Org. Chem.*, **56**, 4213 (1991).
224. Itaya T., Matsumoto H., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2213 (1985).
225. Itaya T., Matsumoto H., Watanabe T., Harada T., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2239 (1985).
226. Itaya T., Saito T., Harada T., Kagatani S., Fujii T., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3200 (1989).
227. Rousseau R.J., Robins R.K., Townsend L.B., *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 367 (1970).
228. De Gourcy Ch., Abdel-Bary H.M.A., Chavis C., Imbach J.L., *Carbohydr. Res.*, **77**, 234 (1979).
229. Ivanovics G.A., Rousseau R.J., Kawana M., Srivastava P.C., Robins R.K., *J. Org. Chem.*, **39**, 3651 (1974).
230. Isshiki K., Takahashi Y., Iinuma H., Naganawa H., Umezawa Y., Takeuchi T., Umezawa H., Nishimura S., Okada N., Tatsuta K., *J. Antibiot.*, **40**, 1461 (1987).
231. Fujii T., Saito T., Fujisawa T., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1231 (1994).
232. Hosmane R.S., Bahn A., Karpel R.L., *J. Org. Chem.*, **55**, 5882 (1990).
233. Kadir K., Mackenzie G., Shaw G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 2304 (1980).
234. Sato Y., Maruyama T., Honjo M., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1604 (1989).
235. Matsuda A., Ohara Y., Kakutani T., Negishi K., Wataya Y., Hayatsu H., Ueda T., *Nucleic Acid Res.*, **18**, 1833 (1990).
236. Kazimierzczuk Z., Mertens R., Kawczynski W., Seela F., *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1742 (1991).
237. Francis J.E., Moskal M.A., *Can. J. Chem.*, **70**, 1288 (1992).
238. Cook P.D., Rousseau R.J., Mian A.M., Dea P., Meyer R.B., Robins R.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1492 (1976).
239. Poonian M.S., McComas W.W., Kramer M.J., *J. Med. Chem.*, **22**, 958 (1979).
240. Revankar G.R., Gupta P.K., Adams A.D., Dalley N.K., McKernan P.A., Cook P.D., Canonico P.G., Robins R.K., *J. Med. Chem.*, **27**, 1389 (1984).
241. Tanaka H., Hirayama M., Suzuki M., Miyasaka T., Matsuda A., Ueda T., *Tetrahedron*, **42**, 1971 (1986).
242. Acevedo O.L., Andrews R.S., Cook P.D., *Nucleosides, Nucleotides*, **12**, 403 (1993).
243. Ramesh K., Panzica R.P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1769 (1989).
244. Panzica R.P., Townsend L.B., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1013 (1970).
245. Van Aerschot A., Everaert D., Balzarini J., Augustyns K., Jie E., Janssen G., Peeters O., Blaton N., De Ranter C., De Clercq E., Herdewijn P., *J. Med. Chem.*, **33**, 1833 (1990).
246. Lin T.S., Chen M.S., McLaren C., Gao Y.S., Ghazzouli I., Prusoff W.H., *J. Med. Chem.*, **30**, 440 (1987).
247. Lin T.S., Guo I.Y., Schinazi R.F., Chu C.K., Xiang J.N., Prusoff W.H.,

- J. Med. Chem.*, **31**, 336 (1988).
248. Herdewijn P.A. M., *Antiviral Chem. Chemother.*, **5**, 131 (1994).
249. Gutierrez A.J., Froehler B.C., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3959 (1996).
250. De Winter H., Herdewijn P., *J. Med. Chem.*, **39**, 4727 (1996).
251. Hassan M.E., *Nucleosides, Nucleotides*, **10**, 1277 (1991).
252. Wigerinck P., Kerremans L., Claes P., Snoeck R., Maudgal P., De Clercq E., Herdewijn P., *J. Med. Chem.*, **36**, 538 (1993).
253. Gutierrez A.J., Terhorst T.J., Matteucci M.D., Froehler B.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5540 (1994).
254. Wiegerinck P., Snoeck R., Claes P., De Clercq E., Herdewijn P., *J. Med. Chem.*, **34**, 1767 (1991).
255. Zemlicka J., *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Ed. Chu C.K., D.C. Baker D.C., Plenum Press, Nowy Jork, 73 (1993).
256. Chu Ch.K., Cutler S.J., *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 289 (1986).
257. Golankiewicz B., *Acta Biochim. Pol.*, **43**, 53 (1996).
258. McCormick J.E., McElhinney R.S., *J. Chem. Res.*, **12**, 256 (1981).
259. Jones A.S., McClean M.J., Tanaka H., Walker R.T., Balzarini J., De Clercq E., *Tetrahedron*, **41**, 5965 (1985).
260. Bailey S., Shanks C.T., Harnden M.R., *Nucleosides, Nucleotides*, **4**, 565 (1985).
261. Levesque D.L., Wang E.Ch., Wei D.Ch., Naguib F.N.M., El Kouni M.H., Tzeng Ch.Ch., Panzica R.P., *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 1399 (1993).
262. Lee K.H., Chen Y.L., Huang B.R., Tzeng Ch.Ch., Zhu Q.Y., Chou T.Ch., *Nucleosides, Nucleotides*, **10**, 1407 (1991).
263. Bailey S., Harnden M.R., *Nucleosides, Nucleotides*, **6**, 555 (1987).
264. Han Ch.H., Chen Y.L., Tzeng Ch.Ch., *Nucleosides, Nucleotides*, **10**, 1391 (1991).
265. Cichy A.F., Saibaba R., El Subbagh H.I., Panzica R.P., Abushanab E., *J. Org. Chem.*, **56**, 4653 (1991).
266. Azymah M., Chavis C., Lucas M., Imbach J.L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1561 (1991).
267. Hwang L.Ch., Wang Ch.J., Lee G.H., Wang Y., Tzeng Ch.Ch., *Heterocycles*, **41**, 293 (1995).
268. Lin T.S., Liu M.Ch., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 611 (1984).
269. Hasan A., Knapp F.F., Kilbourn M.R., Buchsbaum D.J., *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 1351 (1993).
270. Ogilvie K.K., Hanna H.R., Proba Z., *Nucleosides, Nucleotides*, **5**, 169 (1986).
271. Liu M.Ch., Kuzmich S., Lin T.S., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 613 (1984).
272. Abushanab E., Sarma M.S.P., *J. Med. Chem.*, **32**, 76 (1989).

273. Hasan A., Srivastava P.C., *J. Med. Chem.*, **35**, 1435 (1992).
274. Sugimoto H., Ogata M., Matsumoto H., Sugita K., Sato A., Fujiwara T., Pat. Europ. EPA 0 552 060 A1 (1993).
275. Hua M., Korkowski Ph.M., Vince R., *J. Med. Chem.*, **30**, 198 (1987).
276. Harnden M.R., Jarvest R.L., Bacon T.H., Boyd M.R., *J. Med. Chem.*, **30**, 1636 (1987).
277. Martin J.C., Smee D.F., Verheyden J.P.H., *J. Org. Chem.*, **50**, 755 (1985).
278. Bhattacharya B.K., Rao T.S., Lewis A.F., Revankar G.R., Sanghvi Y.S., Robins R.K., *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1341 (1993).
279. Parkin A., Harnden M.R., *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 33 (1982).
280. Ogilvie K.K., Proba Z.A., *Nucleosides, Nucleotides*, **3**, 537 (1984).
281. Scheiner P., Geer A., Bucknor A.M., Imbach J.L., Schinezi R.F., *J. Med. Chem.*, **32**, 73 (1989).
282. Scheiner P., Geer A., Bucknor A.M., Gadler H., Price R.H., *Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 1441 (1989).
283. Srivastava P.C., Buchsbaum D.J., Hasan A., *Nucleosides, Nucleotides*, **10**, 235 (1991).
284. Suzuki T., Sakaguchi M., Miyata Y., Suzuki A., Mori T., Pat. Japoński, WO 91/11440 (1991).
285. Sinha N.D., Biernat J., Köster H., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5843 (1983).
286. Joergensen P.N., Stein P.C., Wengel J., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2231 (1994).
287. Jackson E.L., Hudson C.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 994 (1937).
288. Smith F., Van Cleve J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3091 (1955).
289. Cerezo A.S., Deulofeu V., *Carbohydr. Res.*, **2**, 35 (1966).
290. Beaton G., Jones A.S., Walker R.T., *Tetrahedron*, **44**, 6419 (1988).
291. Kumar A., Walker R.T., *Tetrahedron*, **46**, 3101 (1990).
292. Baud M.V., Chavis C., Lucas M., Imbach J.L., *Tetrahedron*, **47**, 9993 (1991).
293. Perigaud Ch., Gosselin G., Imbach J.L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1943 (1992).
294. El Kattan Y., Gosselin G., Imbach J.L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1289 (1994).
295. Szarek W., Zamojski A., Tiwari K.H., Ison E.R., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3827 (1986).
296. Chmielewski M., Grodner J., *J. Carbohydr. Res.*, **11**, 691 (1992).
297. Harnden M.R., Wyatt P.G., Pat. EPA 0 242 482 (1986).
298. Harnden M.R., Parkin A., Wyatt P.G., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 701 (1988).
299. Harnden M.R., Jennings L.J., Parkin A., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4013 (1988).
300. Harnden M.R., Jarvest R.L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2777 (1988).
301. Harnden M.R., Jarvest R.L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2207 (1989).
302. Harnden M.R., Jennings L.J., McKie C.M., Parkin A., *Synthesis*, 893 (1990).
303. Harnden M.R., Wyatt P.G., Boyd M.R., Sutton D., *J. Med. Chem.*, **33**, 187 (1990).

NUKLEOZYDY I ICH REGIOIZOMERY MODYFIKACJE MONOSACHARYDÓW I HETEROZASAD

STRESZCZENIE

W prezentowanej pracy przedstawiono wyniki badań nad opracowaniem metod syntezy nowych typów modyfikowanych sacharydów z ich łatwo dostępnych pochodnych, takich jak glikozydy, glikale i aminosacharydy. Niektóre z otrzymanych pochodnych zastosowano następnie w syntezie 2',3'-didezoksy-3'-modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych. W zależności od pozycji w pierścieniu sacharydowym, w której przeprowadzono modyfikację, stosowano różne typy reakcji chemicznych: addycję wolnorodnikową i nukleofilową, podstawienie nukleofilowe, zdegenerowaną transformację pierścienia imidazolowego.

Rodniki 3-rybozylowe generowano z łatwo rozszczepialnych pochodnych metylo 5-*O*-*tert*-butylodifenylsilo-D-erytro-pentofuranozydu, jodków, ksantogenianów lub fenoksytiokarboksylianów, wobec AIBN i wodorku tri-*n*-butylowy. W wyniku wolnorodnikowej addycji do odpowiednich akceptorów wolnych rodników, akroleiny, akrylonitrylu i akrylanu metylo otrzymano metylo 2,3-didezoksy-D-erytro-pentafuranozydy zawierające w pozycji 3 pierścienia sacharydowego trójwęglowy łańcuch alkilowy z terminalną grupą funkcyjną: hydroksylową, cyjankową lub karbonamidową. Stwierdzono, że reakcja addycji zachodzi stereoselektywnie, *anti* w odniesieniu do podstawnika w pozycji 4 pierścienia rybofuranozowego. Efekt ten przypisano obecności objętościowej grupy *tert*-butylodifenylsilo-owej skutecznie blokującej dostęp akceptora wolnych rodników od strony β pierścienia D-rybofuranozowego.

W reakcji addycji związków Grignarda do (4*S*) (*E*)-4,5-di-*O*-acetylo-2-pentenalu i glikozydacji otrzymanych adduktów wprowadzono podstawnik alkilowy w pozycję 3-pierścienia sacharydowego. Produkty 1,4-addycji wydzielono jako mieszaniny diastereoizomerów 3*S*/4*S* i 3*R*/4*S* w proporcji 1:1. Z mieszanin poreakcyjnych wydzielono także produkty uboczne, powstające w konkurencyjnej reakcji 1,2-addycji.

Szczególną uwagę zwrócono na słabo dotychczas rozpoznane metody wprowadzania pierścienia azolowego do cząsteczki sacharydu. W zależności od pozycji w pierścieniu sacharydowym, w której nastąpiło wprowadzenie układu azolowego, można otrzymać nukleozydy azolowe lub ich regioizomery: izonukleozydy i odwrócone nukleozydy azolowe. Pierścień azolowy wprowadzono w

pozycję 3 cząsteczki sacharydu w wyniku addycji anionów azoli do enali, pochodnych aldehydów cukrowych i cyklizacji powstałych adduktów. Poszukując dogodnego źródła anionów azoli, opracowano prostą i wydajną metodę syntezy stałych soli azoli z 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenem. Opracowaną metodę otrzymywania soli azoli z DBU można również zastosować do pochodnych azyn. Wykorzystanie DBU jako czynnika deprotonującego dla azoli i pochodnych azyn limitowane jest ich relatywną kwasowością. Krystaliczne sole otrzymano dla związków o wartości p*K*_a w zakresie 4,14 - 9,83. W wyniku addycji anionów azoli do enali otrzymano izonukleozydy azolowe. Stwierdzono, że reakcja addycji zachodzi z wysoką regioselektywnością zarówno w odniesieniu do azolu (jeden typ regioizomeru N-1), jak i aldehydu, obserwowano powstawanie jedynie 1,4-adduktów. Zarówno produkty addycji wolnorodnikowej, jak i nukleofilowej zastosowano w syntezie 2',3'-didezoksy-3'-modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.

Układ azolowy wprowadzono w pozycję terminalną pierścienia sacharydowego na trzech niezależnych drogach. W wyniku podstawienia nukleofilowego terminalnej grupy tosyłanowej w metylo 6-*O*-tosylo-α-D-glukopiranozydzie i metylo 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-β-D-rybofuranozydzie anionami azoli otrzymano odwrócone nukleozydy azolowe. Reakcja zachodzi regioselektywnie w odniesieniu do azolu, otrzymano jedynie produkty podstawienia przy azocie N-1.

Opracowano również alterantyczną metodę syntezy odwróconych nukleozydów azolowych w warunkach reakcji Mitsunobu. Stwierdzono, że niesymetrycznie podstawione azole tworzą w warunkach reakcji oba możliwe regioizomery z przewagą izomeru N-1.

Wykazano, że pochodne cukrowe zawierające pierwszorzędowe ugrupowanie aminowe reagują z 1,4-dinitroimidazolami według mechanizmu zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego (*ANRORC*). W zależności od położenia grupy aminowej otrzymano nukleozydy, izonukleozydy lub odwrócone nukleozydy nitroimidazolowe, gdy grupa aminowa znajdowała się odpowiednio przy węglu anomerycznym, C-2, C-3 lub w pozycji terminalnej. W wyniku tej reakcji powstaje tylko jeden regioizomer 4-nitro. Reakcja ta była bardzo pomocna przy ustalaniu struktury odwróconych nukleozydów azolowych otrzymanych zarówno w wyniku podstawienia terminalnej grupy tosyłanowej, jak i w warunkach reakcji Mitsunobu. Wskazano ograniczenia opracowanych metod syntezy odwróconych nukleozydów azolowych. Reakcję zdegenerowanej transformacji pierścienia imidazolowego wykorzystano również w syntezie 5-(4'-nitroimidazol-1'-ilo)uracyli i acyklicznych pochodnych 4-nitroimidazoli.

Odwrócone nukleozydy azolowe w wyniku utleniającego rozszczepienia pierścienia cukrowego przeprowadzono w odwrócone sekonukleozydy azolowe.

NUCLEOSIDES AND THEIR REGIOISOMERS MODIFICATIONS OF MONOSACCHARIDES AND HETEROBASES

SUMMARY

The present paper deals with results of investigating methods of synthesis to obtain new types of modified saccharides from their readily available derivatives such as glycosides, glucals and aminosaccharides. Some of the derivatives obtained were subsequently used in the synthesis of 2',3'-dideoxy-3'-modified pyrimidine nucleosides. Depending on the modified position in the saccharide ring various types of chemical reactions were used such as free radical addition, nucleophilic addition, nucleophilic substitution or degenerated transformation of the imidazole ring.

3-Ribosyl radicals were generated from readily-cleaved derivatives of methyl 5-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-*D*-*erythro*-pentafuranoside such as iodides, xanthates or phenoxythiocarboxylates in the presence of AIBN and tri-*n*-butyltin hydride. As a result of free radical addition to the suitable free radical acceptors, that is acrolein, acrylonitrile and methyl acrylate were obtained methyl-2,3-dideoxy-*D*-*erythro*-pentafuranosides which contained in the 3-position of the saccharide ring a three-carbon alkyl chain with terminal functional groups such as hydroxyl, cyanide or carboamide. It was found that the addition reaction is stereoselective, *anti* with respect to the substituent in the position 4 of the ribofuranoside ring. This effect was ascribed to the presence of a bulky *tert*-butyldiphenylsilyl group that effectively blocks access of the free radical acceptor from the β side of the *D*-ribofuranoside ring.

The alkyl substituent was introduced into the 3-position of the saccharide ring in the addition reaction of Grignard reagents to the (4*S*) (*E*)-4,5-di-*O*-acetyl-2-pentenal, followed by glycosidation of obtained 1,4-adducts. The products of 1,4 addition were isolated as mixtures of 3*S*/4*S* and 3*R*/4*S* stereoisomers at the ratio of 1 to 1. Side products of the competing 1,2-addition were also obtained from the post-reaction mixtures.

Particular attention was also paid to the so far underinvestigated methods of introducing the azole ring into the saccharide molecule. Depending on the saccharide ring position in which azole ring was introduced it is possible to obtain azole nucleosides or their regioisomers that is azole isonucleosides and reversed nucleosides. The azole ring was introduced in the 3-position of the saccharide ring as a result of azole anions addition to enals. While searching for a suitable source of azole anions a simple and effective method of synthesizing azole salts (as solids) from 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene was elaborated. The method of obtaining azole salts from DBU may also be used for azine derivatives. The use of DBU as a deprotonating agent for azole and azine derivatives is limited by their relative acidity. Crystalline salts were obtained for compounds having the pK_a value in the 4,14 - 9,83 range. As a result of azole anions addition to enals azole isonucleosides were obtained. It was concluded that the addition reaction is highly regioselective with respect to both azole (one type of regioisomer N-1) and aldehyde: only 1,4-adduct formation was observed. Both the products of free-radical as well as nucleophilic addition were used in the synthesis of 2',3'-dideoxy-3'-modified pyrimidine nucleosides.

Introduction of the azole moiety into the terminal position of the saccharide ring was achieved in three independent ways. As a result of nucleophilic substitution of the terminal tosyl group in methyl 6-*O*-tosyl- α -*D*-glucopyranoside and methyl 2,3-*O*-isopropylidene-5-*O*-tosyl- β -*D*-ribofuranoside with azole anions were obtained reversed azole nucleosides. The reaction is regioselective with respect to azole: only products of substitution at the N-1 nitrogen were obtained.

An alternative method was also elaborated for synthesis of reversed azole nucleosides under Mitsunobu reaction conditions. It was concluded that nonsymmetrically substituted azoles form under these conditions both possible regioisomers with a slight dominance of the N-1 isomer.

It was shown that sugar derivatives containing primary amino groups react with 1,4-dinitroimidazoles according to the mechanism of degenerated transformation of the imidazole ring (*ANRORC*). Depending on the amine group position nucleosides, isonucleosides or reversed nitroimidazole nucleosides were obtained, i.e. when amine group was located at the anomeric carbon, C-2, C-3 or in the terminal position, respectively. As a result of this reaction only one regioisomer was formed (4-nitro). This reaction was very helpful in determining structures of reversed azole nucleosides obtained both as a result of terminal tosyl group substitution as well as under Mitsunobu reaction conditions. Limitations in the worked-out methods of reversed azole nucleosides synthesis are pointed out.

The degenerated transformation of imidazole ring reaction was also used in the synthesis of 5-(4'-nitrimidazole-1'-yl)uracils and acyclic 4-nitroimidazole derivatives.

The reversed azole nucleosides were transformed into azole reversed seconucleosides as a result of oxidative cleavage of saccharide ring.

NUCLEOSIDE UND IHRE REGIOISOMERE MODIFIKATIONEN DER MONOSACCHARIDE UND HETEROBASEN

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorgestellten Arbeit werden die Untersuchungsergebnisse über die Erarbeitung von Methoden der Synthese von neuen Arten der modifizierten Saccharide aus ihren, leicht zu erhaltenen Derivaten, wie Glukoside, Glukale und Aminosaccharide dargestellt. Einige der erhaltenen Derivate wurden dann in der Synthese von 2',3'-dideoxy-3'-modifizierten pyrimidin Nucleoside angewendet. In Abhängigkeit von der Position im Saccharidenring, in welchem die Modifikation durchgeführt wurde, wurden verschiedene Typen der chemischen Reaktion angewendet: freie Radikal- und nucleophile Addition, nucleophile Substitution, degenerierte Transformation des imidazolen Ringes.

Die 3-Ribosil-Radikale wurden aus, leicht zu erhaltenen, spaltbaren Derivaten von Methyl 5-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-*D*-*erythro*-pentofuranoside, Jodiden, Xanthaten oder Phenoxythiocarboxylaten in Anwesenheit von AIBN und tri-*n*-Butylzinn-Hydrid generiert. Im Ergebnis einer freien Radikaladdition zu den entsprechenden Akzeptoren der freien Radikale: Acrolein, Acrylnitril und Methylacrylat wurde die Methyl 2,3-dideoxy-*D*-*erythro*-pentafulanoside erhalten, die in der 3 Position des Sacchariderings eine dreikohlenstoffalkyl-Kette enthalten, mit einer terminalen hydroxylen, cyjanen oder amidien Funktionsgruppe. Es wurde festgestellt, daß die Additionsreaktion stereoselektiv verläuft, *anti* bezogen auf den Substituent in der terminalen Position des ribofuranosyl Ringes. Dieser Effekt wurde der Gegenwart der räumlichen *tert*-butyldiphenylsilyl Gruppe zugeschrieben, die effektiv den Zutritt des Akzeptors der freien Radikale β seitens des *D*-ribofuranosyl Ringes blockiert.

Der Alkyl-Substituent wurde in die 3 Position des saccharide Ringes bei der Additionsreaktion der Grignardverbindungen in die (4*S*) (*E*)-4,5-di-*O*-acetyl-2-pentalal und Glykosidation, eingeführt. Die erhofften Produkte der 1,4 Addition wurden als eine Mischung von Diastereoisomeren 3*S*/4*S* und 3*R*/4*S*, in der Proportion 1 : 1, ausgesondert. Aus der Nachreaktionsmischung wurden auch Nebenprodukte, die in der Konkurrenzreaktion 1,2-Addition entstehen, ausgeschieden.

Eine besondere Beachtung wurde den gegenwärtig schwach erkannten Methoden der Einführung des azole Ringes in das saccharide-Molekül geschenkt. In Abhängigkeit von der Position im saccharide-Ring, in welcher die Einführung des azole Ringes erfolgte, können azole Nucleoside oder ihre Regioisomeren: Isonucleoside und abgewandte azole Nucleoside erhalten werden. Der azole Ring

wurde in die 3 Position des saccharide Ringes, im Ergebnis einer Addition von azole-Anionen in die enali, eingeführt. Auf der Suche nach einer passenden azole-Anionenquelle wurde eine einfache und effektive Methode der Synthese der festen azole Salzen mit 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, DBU, erarbeitet. Diese erarbeitete Methode der Erhaltung von azolen Salzen aus DBU kann auch für die azine-Derivate angewendet werden. Die DBU-Anwendung als einen H-abstraktionen Faktor für Azole und azin-Derivate wird durch ihre relative Azidität begrenzt. Die kristallinen Salze wurden für Verbindungen mit pK_a im Bereich von 4,14 - 9,83 erhalten. Im Ergebnis der Addition von azole-Anionen zu den enali wurden azole Isonucleoside erhalten. Es wurde festgestellt, daß die Additionsreaktion mit einer hohen Regioselektivität, sowohl in Hinsicht auf Azole (ein Typ des Regioisomers N-1) als auch auf den Aldehyd verläuft, es wurde nur das Entstehen von 1,4 Addukte beobachtet.

Sowohl die Produkte der Addition von freien Radikalen als auch die nucleophilen Addition wurden in der Synthese der 2',3'-dideoxy-3' modifizierten pyrimidin Nucleoside angewendet.

Der azole Ring wurde in die Terminalposition des saccharide Ringes auf drei unabhängigen Wegen eingeführt. Im Ergebnis einer nucleophilen Substitution der terminalen tosylen Gruppe in *O*-Glucosid mit azolen Anionen wurden die abgewandten azole Nucleoside erhalten. Die Reaktion findet regioselektive statt, in Hinsicht zum Azole, es wurden nur Produkte der Substitution bei N-1 Stickstoff erhalten.

Es wurde erarbeitet auch eine alternative Methode der Synthese der abgewandten azole Nucleoside unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion. Es wurde festgestellt, daß die unsymmetrisch eingesetzten Azole unter Reaktionsbedingungen beide mögliche Regioisomere bilden, mit einem Übergewicht von N-1 Isomer.

Es wurde aufgezeigt, daß Zuckerderivate, die primäre Amingruppe enthalten, mit den 1,4-dinitroimidazolen, nach dem Mechanismus der degenerierten Transformation des imidazolen Ringes (*ANRORC*) reagieren. In Abhängigkeit von der Position der Amingruppe im saccharide Ring wurden Nucleoside, Isonucleoside oder abgewandte azole Nucleoside erhalten, wenn die Amingruppe sich beim entsprechenden anomeren Kohlenstoff, in der Position C-2, C-3 oder in der Terminalposition befand. Im Ergebnis dieser Reaktion entsteht nur ein Regioisomer 4-nitro. Diese Reaktion war sehr hilfreich bei der Bestimmung der Struktur der abgewandten azole Nucleoside, die sowohl im Ergebnis einer Substitution der terminalen Tosylgruppe, als auch unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion erhalten wurden. Es wurden die Grenzen der erarbeiteten Methode der Synthese der abgewandten azole Nucleoside gezeigt.

Die Reaktion der degenerierten Transformation des imidazolen Ringes wurde in der Synthese der 5-(4'-nitroimidazol-1'-yl)Uracil und acyklische 4-nitroimidazole Derivate verwendet.

Die abgewandten azole Nucleoside wurden im Ergebnis der oxidierenden Spaltung des saccharide Ringes in die azolen abgewandten Seconucleoside übergeführt.

BIBLIOTEKA GŁÓWNA
Politechniki Śląskiej

P. 3345 | 98 | 138

Druk: Drukarnia Gliwice, ul. Zwycięstwa 27, tel. 230 49 50