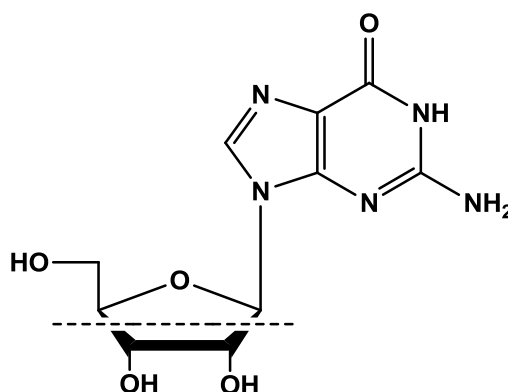




Nukleozydy acykliczne

Jak już wspomniano nukleozydy acykliczne formalnie są *N*-alkilowymi pochodnymi nukleozasad. Fragment acykliczny najczęściej zawiera atom tlenu naśladujący tlen pierścieniowy jak również terminalną grupę hydroksylową. Koncepcję nukleozydów acyklicznych najlepiej obrazuje poniższy rys.1.



Rys. 1. Podstawowy koncept nukleozydów acyklicznych

Jak można łatwo zauważyć usunięcie części pierścienia furanozowego prowadzi do likwidacji centrów stereogenicznych i powstania cząsteczki achiralnej. Obecnie znane są również pochodne zawierające chiralne fragmenty acykliczne. Syntezy acyklicznych nukleozydów w zasadzie są podobne do tych stosowanych w syntezie nukleozydów naturalnych, można wyodrębnić następujące ich rodzaje:

a- podstawienie nukleofilowe grupy nukleofugowej w czynniku alkilującym

b- addycja do wiązań wielkokrotnych

c- rozcięcie pierścienia cukrowego w nukleozydzie (seconukleozydy)

d- konstrukcja pierścienia nukleozasady na grupie funkcyjnej obecnej we fragmencie acyklicznym

W metodach a i b nukleozasadę lub inną pochodną heterocykliczną zawierającą pirolowy atom azotu należy przeprowadzić w formę aktywną. Stosuje się te same sposoby jak w syntezie nukleozydów klasycznych, tzn. generuje się anion lub przeprowadza się w pochodną persililową. Oczywiście rolę czynnika alkilującego może pełnić dowolna cząsteczka dysponująca grupą nukleofugową.

Podstawienie nukleofilowe grupy nukleofugowej w czynniku alkilującym.

Metoda ta jest najbardziej popularna ze względu na uniwersalny charakter. Nukleozasadę przeprowadza się w formę aktywną. Może nią być pochodna pertrimetylosililowa lub odpowiedni anion. Dobór czynnika deprotonującego uzależniony jest od kwasowości protonu, który ulega odszczepieniu. Powszechnie stosuje się wodorek sodu, trietyloaminę, diizopropylloetyloaminę (zasada Hüniga), DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]-



7-undeken). Reakcję alkilowania prowadzi się w polarnych rozpuszczalnikach aprotycznych: acetonitrylu lub dimetyloformamidzie. Alkilowanie zachodzi w pozycji 1 pierścienia pirymidynowego lub pozycji 9 pierścienia purynowego, chociaż znane są przypadki powstawania obu regioizomerów alkilowanych puryn. Wydajności reakcji alkilowania są różne, uwarunkowane reaktywnością stosowanych reagentów i wariantem syntezy (tabela 1.).

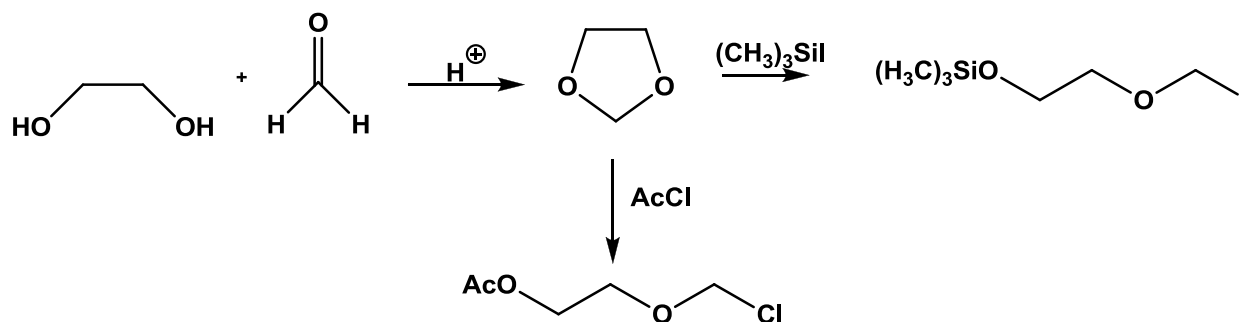
Tabela 1. Synteza nukleozydów acyklicznych metodą podstawienia nukleofilowego

Czynnik alkilujący	Produkt	Metoda	Wyd. %
		A	58
		A	62
		B	59 (N-9) 6,3 (N-7)
		B	47
		B	48
		C	11 (N-9) 19 (N-7)

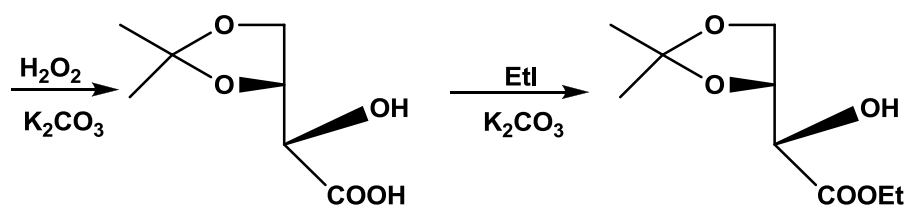
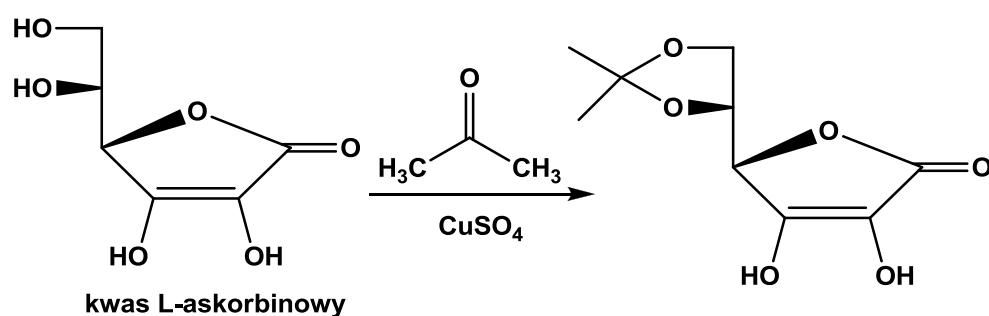
Ad - adenina; Th - tymina; Pu^{6Cl} - 6-chloropuryna; Gu - guanina

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

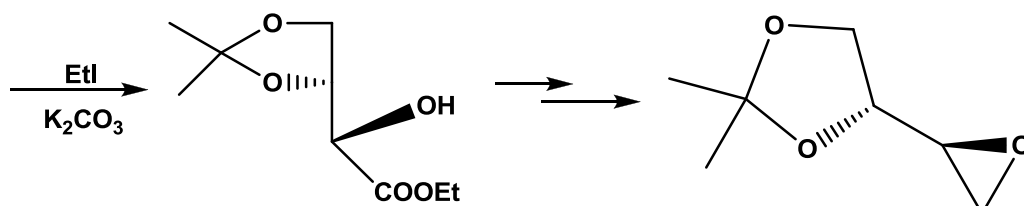
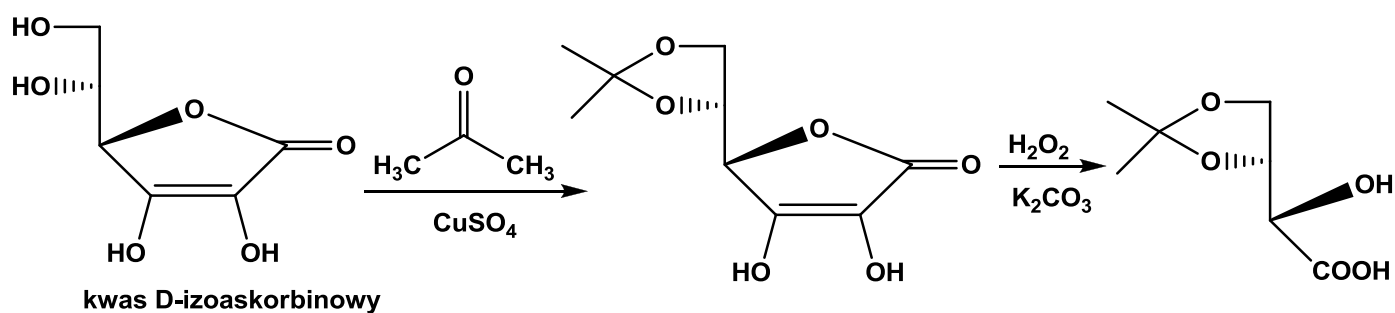
Osobne zagadnienie to synteza czynników alkilujących. Do ich syntezy można wykorzystać prekursor achiralne (schemat 1.) lub chiralne (schemat 2.). Częstym źródłem prekursorów chiralnych są pochodne cukrowe. Jako przykład przedstawiono syntezę S-solketalu z D-mannitolu (schemat 3.). Jest to częsty trójwęglowy czynnik alkilujący wprowadzający jedno centrum stereogeniczne. Podobną rolę spełnia w wielu reakcjach hydroksymetyloglicydol (schemat 4)



Schemat 1. Synteza 1,3-dioksolanu i jego otwarcie do octanu 2-(chlorometoksy)etylu i pochodnej sililowej

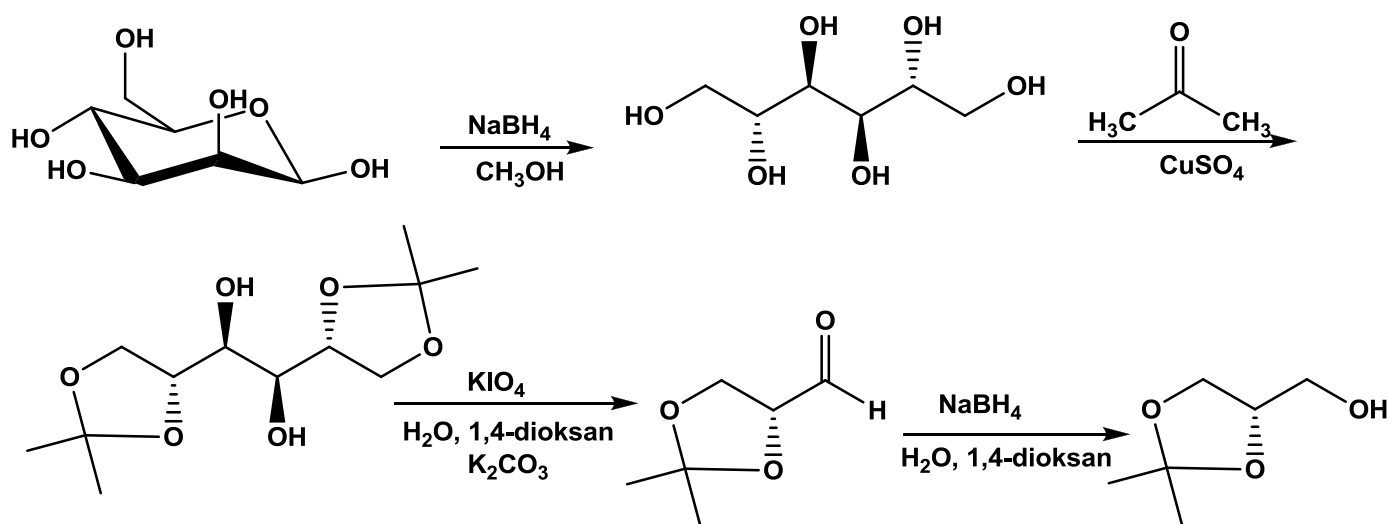


2-hydroksyoctan (S)-etylo 2-(R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylu

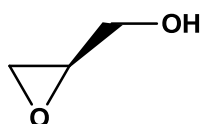


(R)-2,2-dimetylo-4-((S)-oksiran-2-yl)-1,3-dioksolan

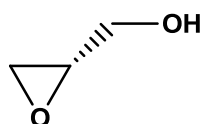
Schemat 2. Synteza chiralnych czynników alkilujących



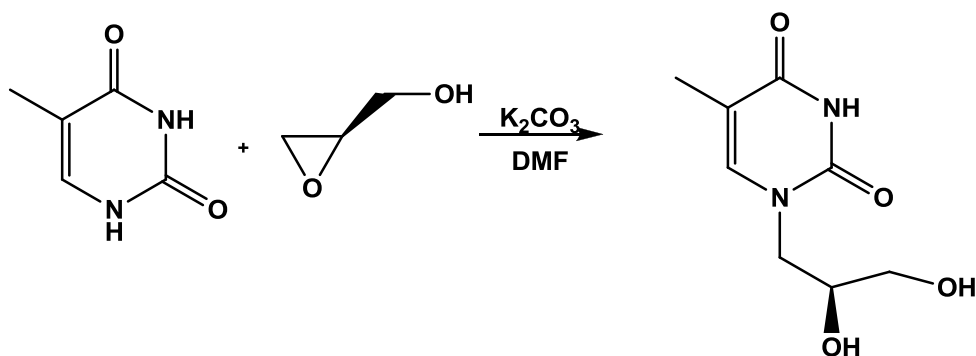
Schemat 3. Synteza (S)–solketalu z D-mannozy



(R)-hydroksymetylooksiran



(S)-hydroksymetylooksiran

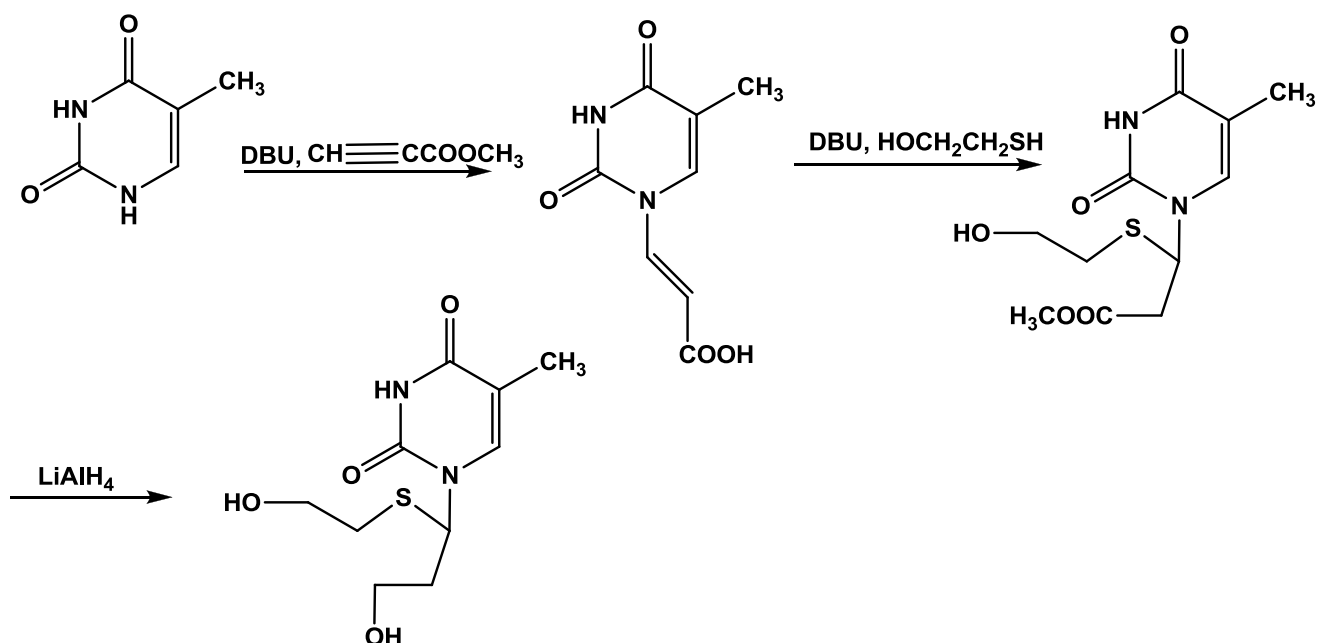


Schemat 4. Enancjomeryczne oksirany i ich zastosowanie w syntezie pochodnej tyminy

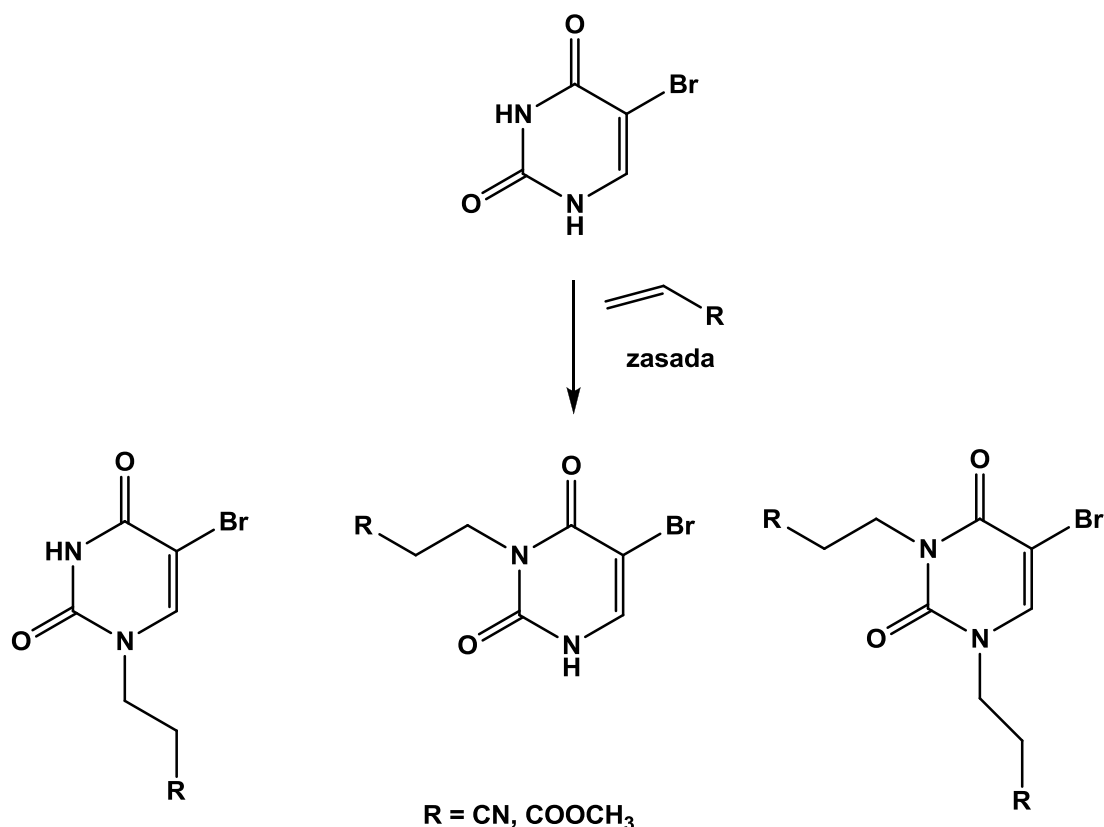
Alkilowanie pirymidyn i puryn jest także możliwe w reakcji addycji nukleofilowej do aktywnych wiązań wielokrotnych, jest to tzw. addycja typu Michaela. Zasadę azotową poddaje się deprotonowaniu przy użyciu odpowiedniej zasady, co jest uzależnione kwasowością usuwanego wodoru. Stosuje się te same zasady organiczne jak w reakcjach bezpośredniego alkilowania: DBU, Et₃N czy diizopropylaminy. Znane są także przykłady z zastosowaniem soli nieorganicznych (węglanów sodu i potasu) a także wodoru sodu. Zazwyczaj deprotonowanie zachodzi na atomie azotu N1 pirymidyn i N9 puryn. Atak anionu następuje na krańcowy atom układu sprzężonego, powstały karboanion szybko stabilizuje się przez przyjęcie wodoru od



sprotonowanej zasady. Powstaje odpowiednia alkilowa pochodna. Jeśli jako akceptor zastosowano pochodne propargilowe istnieje możliwość przyłączenia następnej cząsteczki nukleofilowej (Schemat 5). Obecność dwóch centrów podatnych na deprotonację powodują, że istnieje możliwość otrzymania mieszaniny produktów addycji. Zastosowana zasada oraz proporcje akceptora do donora mają decydujący wpływ na kierunek addycji (Tabela 2)



Schemat 5. Addycja typu Michaela do akceptora propargilowego

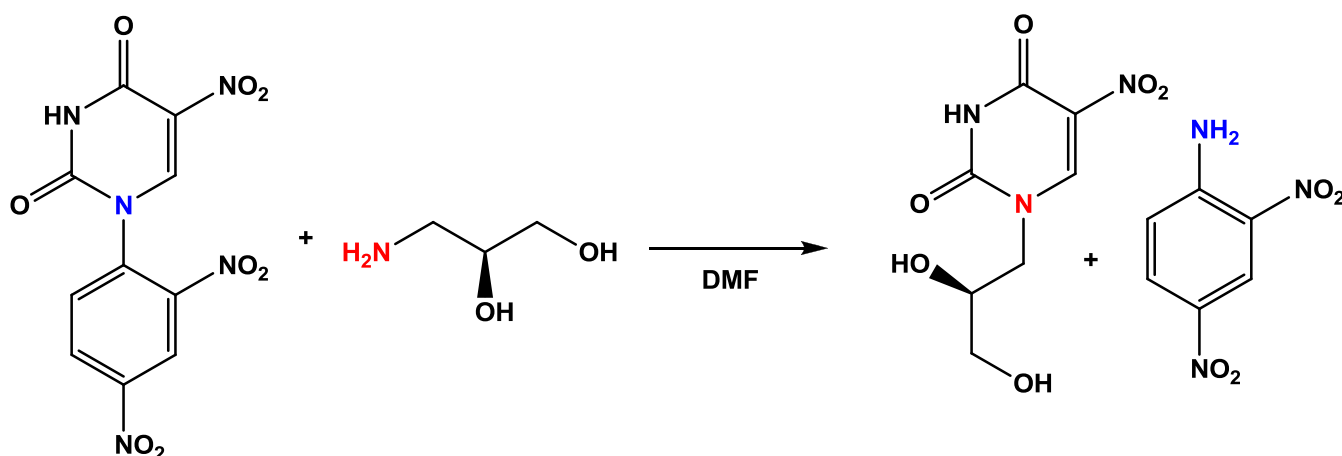


Schemat 6. Addycja 5-bromouracylu do akceptorów akrylanowych

Jeśli cząsteczka nukleozasady jest dostatecznie aktywna można zastosować także inne strategie N-alkilowania. Pochodne 5-nitrouuracylu oraz posiadające w tej pozycji pierścienia inne podstawniki elektronoakceptorowe ulegają stosunkowo łatwo atakowi czynników nukleofilowych na atom C6. Utworzony addukt ulega wieloetapowej reakcji otwarcia i zamknięcia pierścienia (tzw. reakcja ANRORC, Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure). Reakcja jest przydatna w regioselektywnej syntezie acyklicznych pochodnych uracylu (Schemat 7)

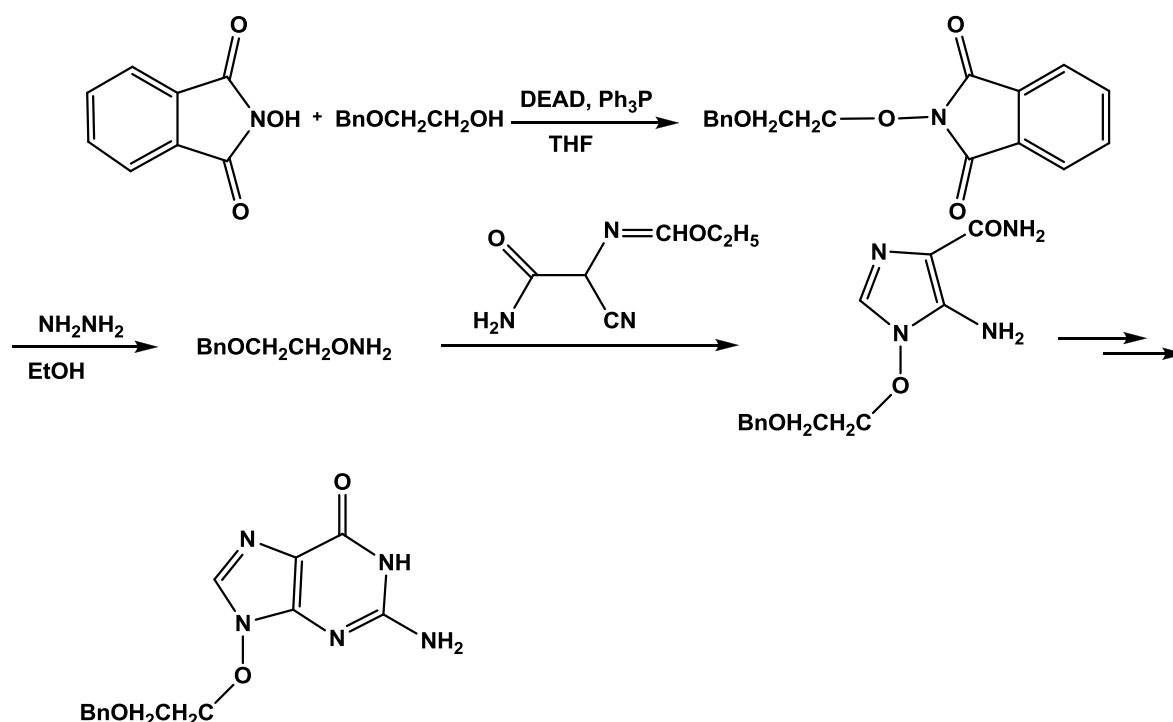
Tabela 2. Wpływ warunków reakcji na kierunek addycji typu Michaela 5-bromouracylu do akrylanu metylu

Rozp.	DA/D	A/D	Temp. [°C]	Czas [godz.]	N1	N3	N1,N3
MeCN	TEA(1:1)	1	82	8	43	0	ślady
DMF	TEA(1:1)	2	20	72	98	0	ślady
MeCN	K ₂ CO ₃ (0.5:1)	2	82	3	ślady	40	ślady
DMF	K ₂ CO ₃ (0.5:1)	2	20	72	50	22	22
DMF	DBU (sól 1:1)	2	20	144	ślady	96	3
MeCN	DBU (sól 1:1)	2.3	82	4	31	21	30
DMF	Brak zasady	2	20	168	0	0	0



Schemat 7. Reakcja 1-(2,4-dinitrofenylo)-5-nitrouracylu z chiralnym 3-amino-1,2-propandiolem

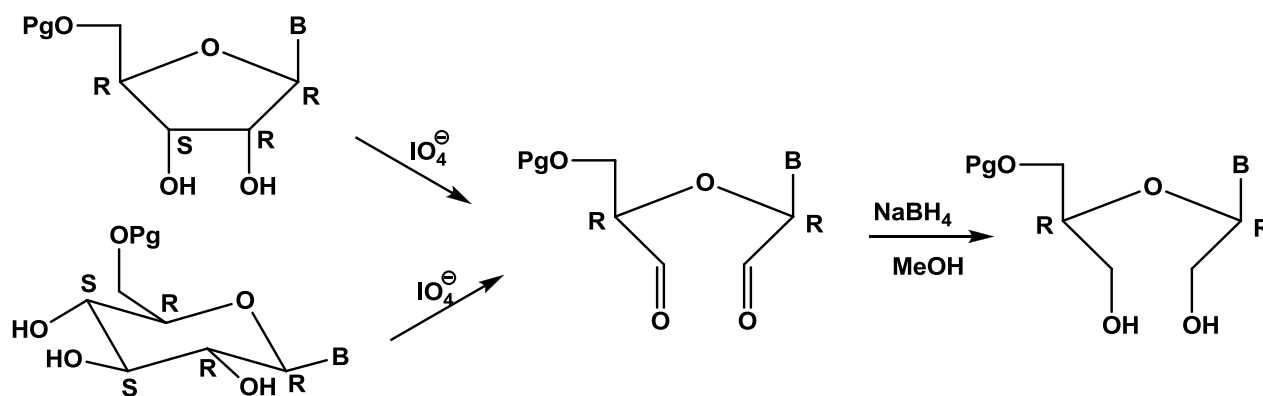
Inna strategia syntezy nukleozydów acyklicznych polega na konstrukcji pierścienia heterocyklicznego na grupie funkcyjnej stanowiącej element struktury fragmentu acyklicznego. *N*-Hydroksyftalimid alkiłowany w warunkach reakcji Mitsunobu tworzy *N*-alkilową pochodną, która pod działaniem hydrazyny ulega rozszczepieniu dając *O*-alkilohydroksyloaminę. Grupa aminowa została wykorzystana w konstrukcji 5-amino-4-karbamoiloimidazolu, pośredniego produktu w syntezie puryn. *O*-Alkilohydroksyloaminę poddano reakcji z *N*-2-amino-1-cyjano-2-oksoetyloformimidoilanem etylu, otrzymanym w reakcji 2-amino-2-cyjanoacetamidu z ortomrówczanem etylu. W wyniku ogrzewania powstaje 5-amino-1-(*O*-hydroksyalkilo)-4-karbamoiloimidazol, który traktowany acyloizotiocyjanianem tworzy pochodną tiomocznika. Ta ostatnia po *S*-metylowaniu ulega kondensacji w obecności zasad do analogu guanozyny (schemat 8).



Schemat 8 Synteza acyklicznej pochodnej guaniny



Kolejny sposób otrzymywania nukleozydów acyklicznych to rozcięcie pierścienia cukrowego w nukleozydach. Metoda ta pozwala otrzymać w łatwy sposób analogi acykliczne nukleozydów naturalnych z zachowaniem konfiguracji absolutnej pozostałych po rozcięciu centrów stereogenicznych. Metoda opiera się na klasycznej reakcji rozszczepienia dioli wicynalnych. Jako czynniki utleniające stosuje się tetraoctan ołowiu lub nadjodany sodu i potasu. Wydajności na ogół nie przekraczają 50 – 60% (Schemat 9).



Pg - grupa protekcyjna; B- nukleozasada

Schemat 9. Synteza seconukleozydów

Powstały w wyniku utlenienia dialdehyd, na ogół redukuje się bez wydzielania do odpowiedniego alkoholu. Dobre wyniki otrzymano stosując jako czynnik redukujący borowodorek sodu.