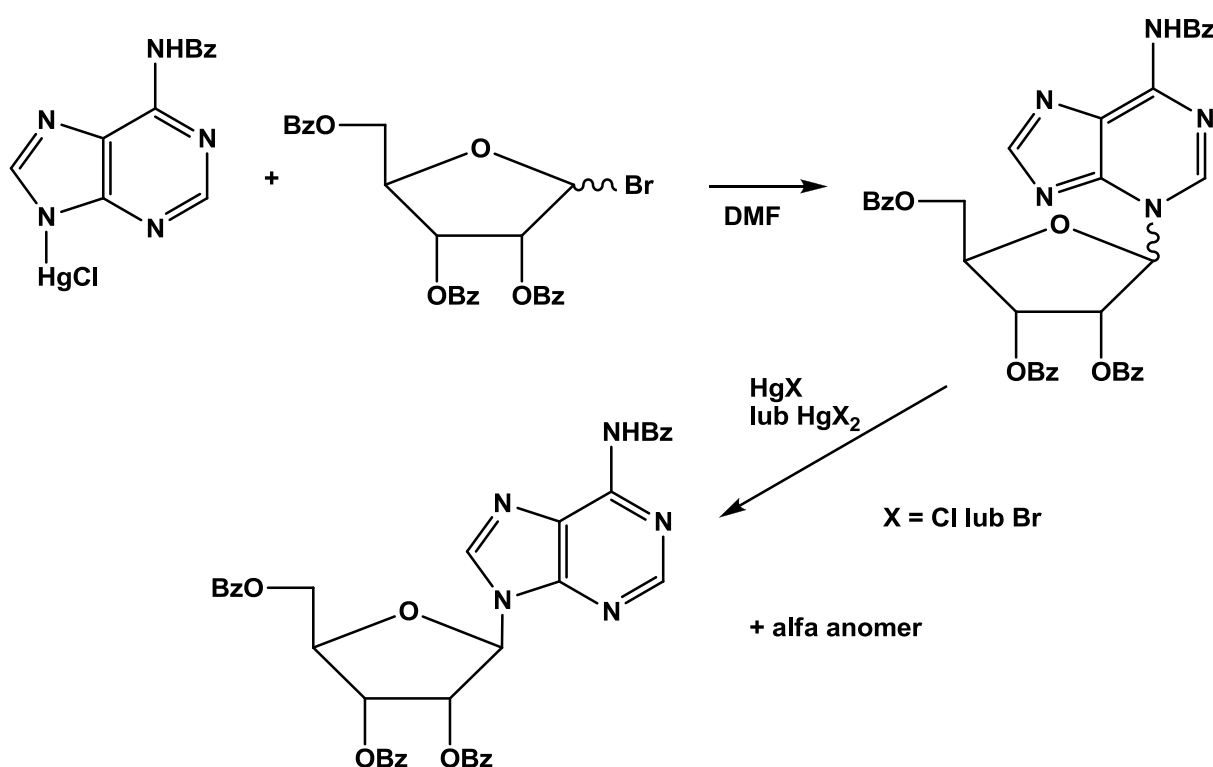


Chemiczne metody syntezy nukleozydów purynowych

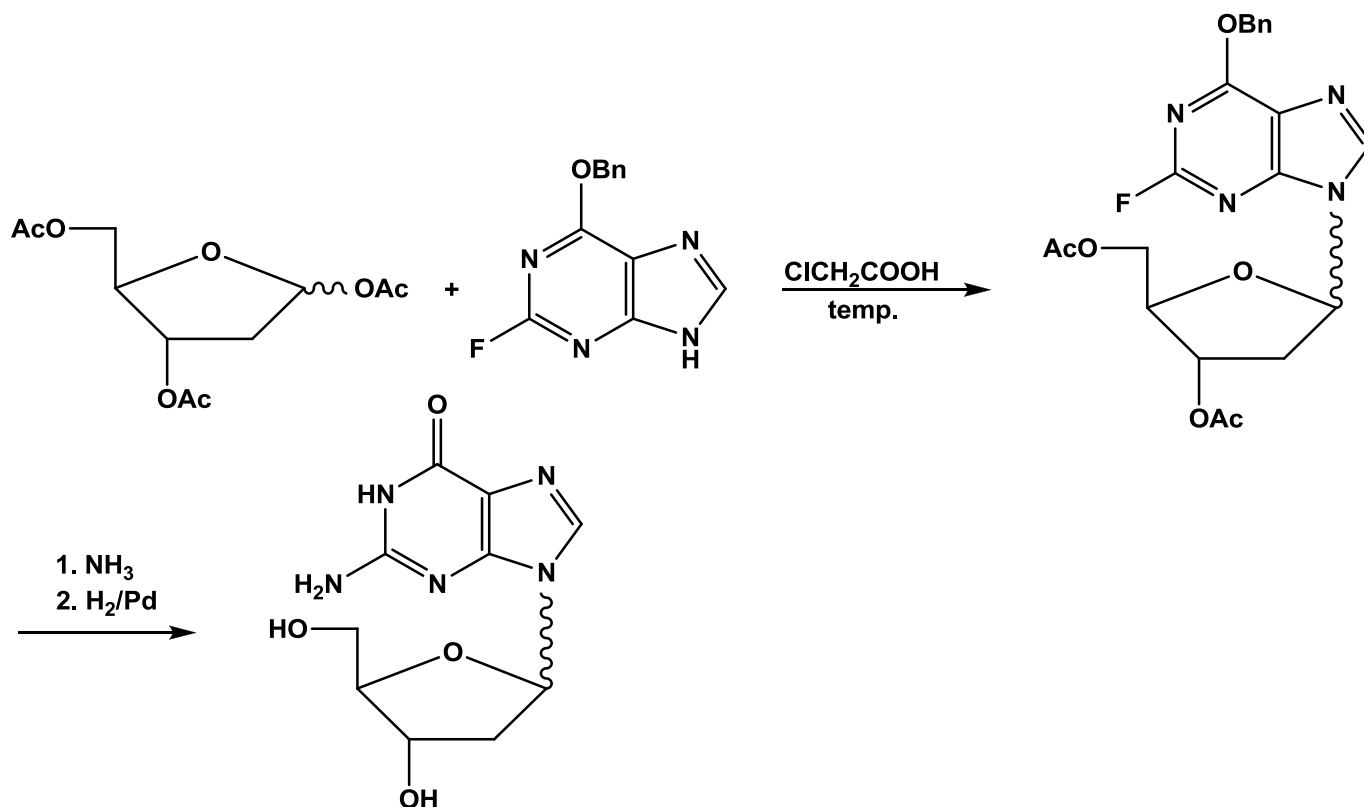
Chemiczne metody syntezy nukleozydów purynowych są podobne do metod stosowanych w syntezie nukleozydów pirymidynowych. Podobnie można zastosować metodę Koenigsa-Knorra, w której halogenowa pochodna glikozydu jest kondensowana z puryną w obecności soli metali ciężkich, srebra lub rtęci (Schemat 1). Wymagania stereochemiczne są takie same jak w syntezie nukleozydów pirymidynowych. Obecność grupy aminowej w adeninie i guaninie powoduje konieczność jej zabezpieczenia, najczęściej w formie amidu, celem zapobieżenia glikozylacji na grupie aminowej. Zabezpieczenie to usuwa się w ostatnim etapie reakcji, wraz z odbezpieczeniem grup hydroksylowych reszty cukrowej.



Schemat 1. Synteza adenozyiny

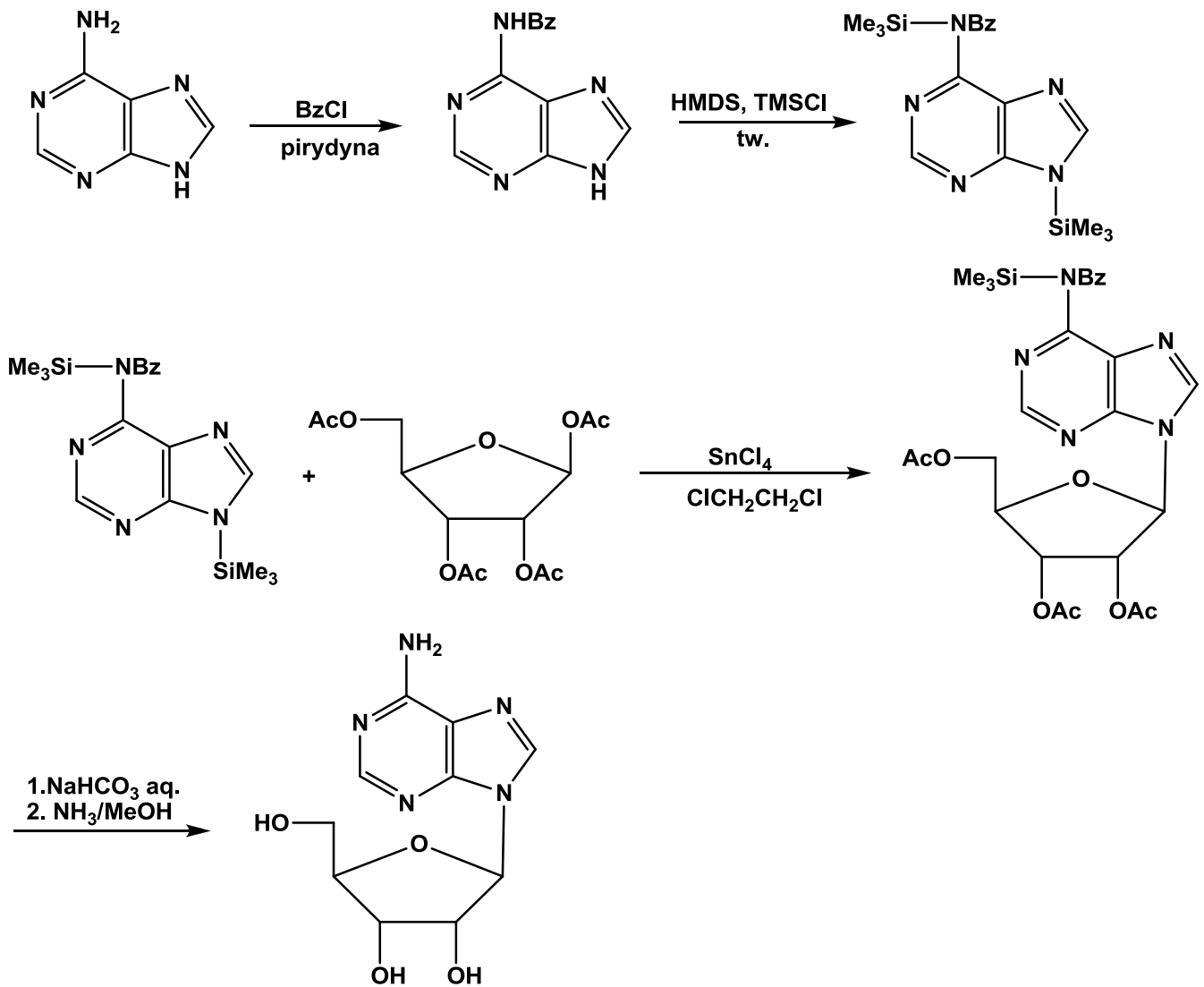
Dobre rezultaty daje również metoda stapiania, chociaż podobnie jak i metoda z udziałem soli metali ciężkich jest obecnie rzadko stosowana (Schemat 2). Zabezpieczony monosacharyd stapia się z pochodną puryny wobec kwasu protonowego. Stosowane katalizatory to kwasy protonowe, najczęściej stosowane to kwasy p-toluenosulfonowy i kwasy chlorooctowe. Jeśli zastosowano jako zabezpieczenie grup hydroksylowych grupy octanowe, to celem usunięcia powstającego w reakcji kwasu octowego stosowano próżnię. Wydajności na ogół nie są zbyt wysokie a powstawaniu pożądanego izomeru N9 towarzyszy także izomer N7. Najbardziej popularna pozostaje metoda siliolowa. Puryny poddaje się siliłowaniu stosując HMDS lub w reakcji typu „one pot” BSA. Najlepsze wyniki uzyskano stosując jako rozpuszczalnik bezwodny 1,2-dichloroetan i chlorek cyny (IV) jako katalizator. Można stosować klasyczny sposób

kondensacji przebiegającej wg. mechanizmu z udziałem jonu acylooksoniowego (S_N1) (Schemat 3) ale możliwe jest także przeprowadzenie reakcji kondensacji w warunkach reakcji S_N2 (Schemat 4).

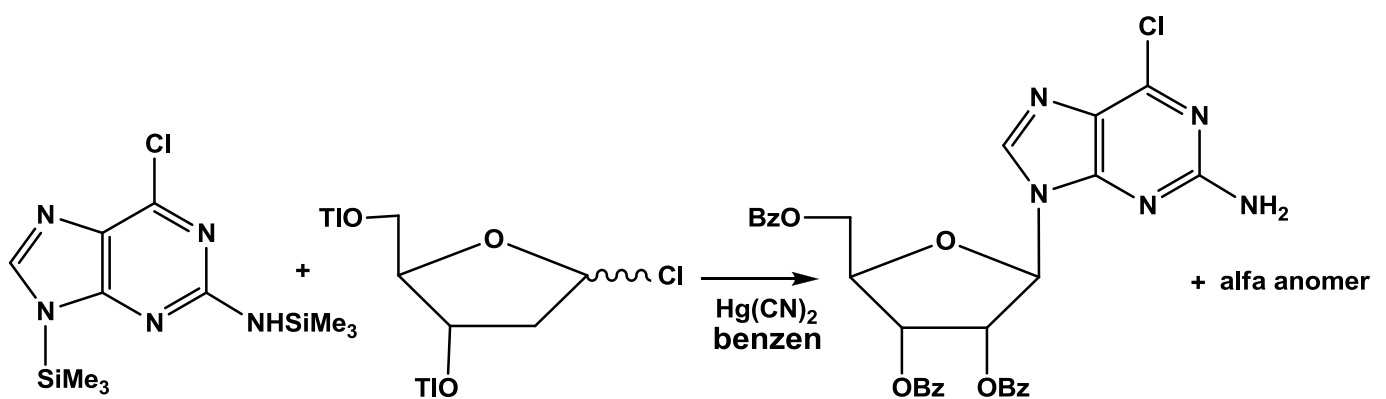


Schemat 2. Synteza 2-deoksyguanozyny metodą stapiania

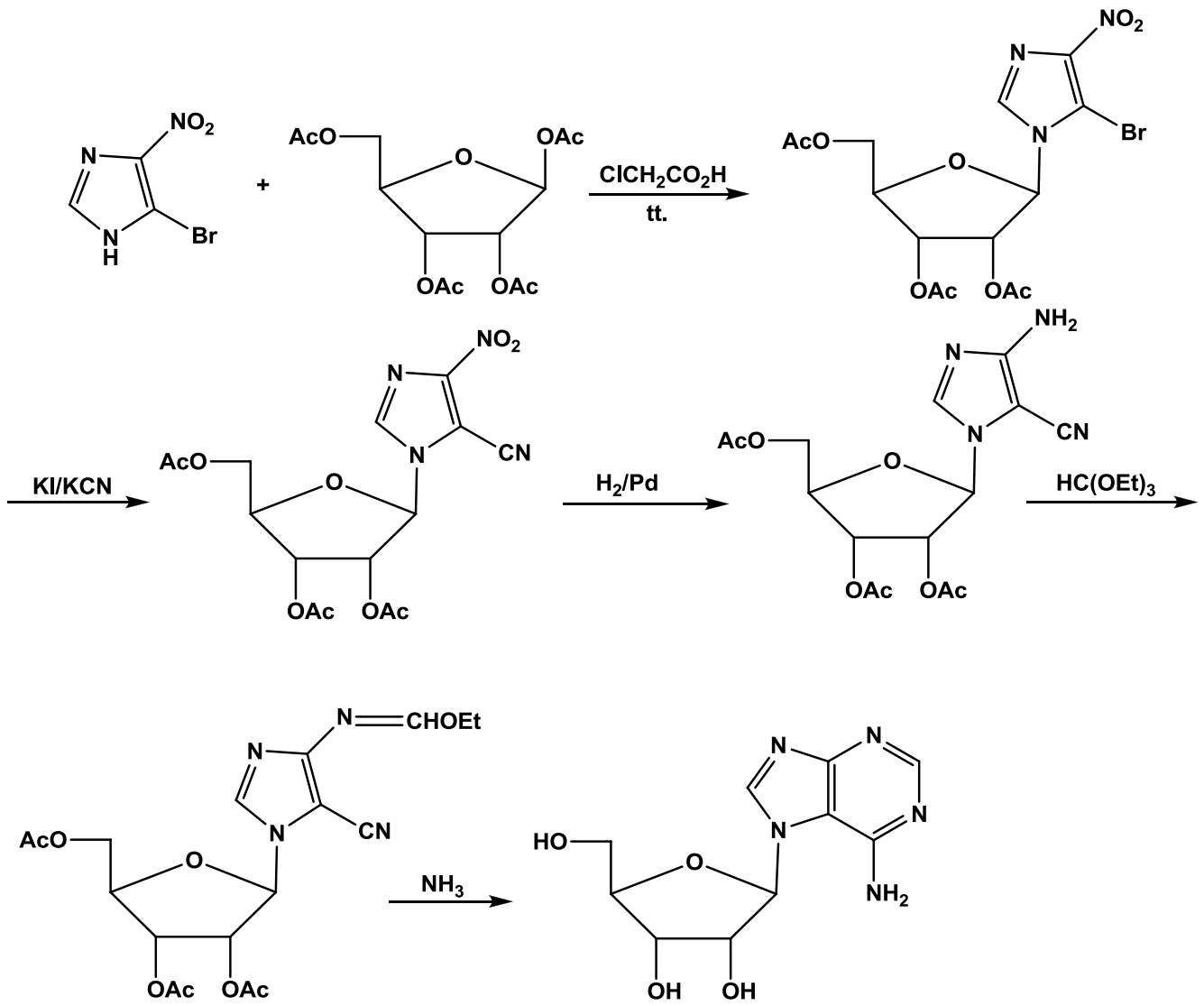
W przypadku nukleozydów purynowych istnieje specyficzna metoda ich syntezy, analogiczna do ich biosyntezy. W pierwszym etapie otrzymuje się glikozylową pochodną odpowiednio podstawionego imidazolu, na którym następnie konstruowany jest pierścień pirymidynowy (Schemat 5). Kondensację pochodnej imidazolowej z cukrem przeprowadza się w standardowych warunkach, stosując jedną z opisanych wcześniej metod. Budowanie pierścienia pirymidynowego na imidazolowym przeprowadza się w zależności od już obecnych grup.



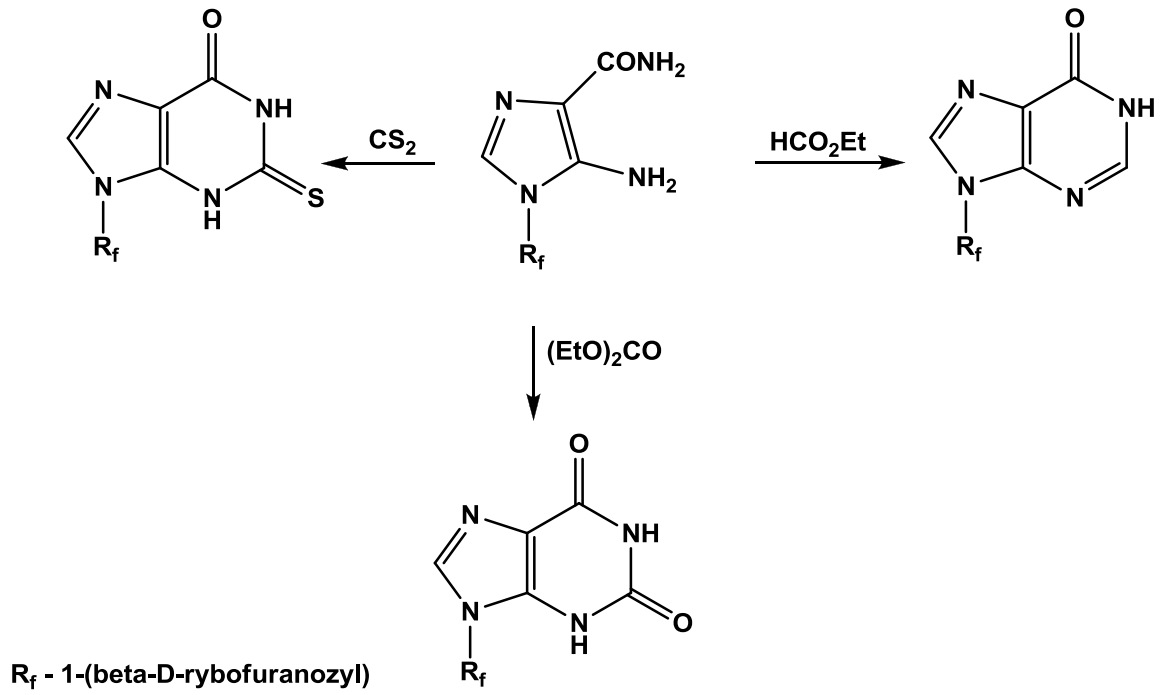
Schemat 3. Kondensacja persilylowanej adeniny z 1,2,3,5-tetra-*O*-acetylo- β -D-rybofuranozą



Schemat 4. Kondensacja na drodze podstawienia nukleofilowego S_N2



Schemat 5. Synteza 7-rybozylpuryny



Schemat 6. Różne warianty syntezy pochodnych puryny