

**1'-HOMONUKLEOZ(T)YDY
– SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA**

**1'-HOMONUCLEOS(T)IDES
– SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY**

Joanna Gotkowska*, Dorota G. Piotrowska

*Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
e-mail: joanna.gotkowska@umed.lodz.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. 1'-Homonukleozydy

2. 1'-Homo-2'-deoksynukleozydy

3. 1'-Homo-4'-dehydroksymetylonukleozydy

4. 1'-Homo-2',3'-dideoksy-2',3'-dehydronukleozydy

5. Pochodne fosfonianowe

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Joanna Gotkowska ukończyła studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w 2009 r. Po studiach rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Bioorganicznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W swojej pracy naukowej zajmuje się syntezą nitronów pochodnych nukleozasad oraz zastosowaniem ich w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

Dr hab. Dorota G. Piotrowska studiowała chemię (1991–1996) na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej, w 2002 roku uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a w roku 2011 – stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Jej zainteresowania naukowe dotyczą, m.in. syntezy nitronów i ich zastosowania w reakcjach dipolarnej cykloaddycji, syntezy i stereochemii nowych pochodnych heterocyklicznych jako fosfonianowych mimetyków nukleozydów i nukleotydów o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych i przeciwwirusowych oraz zastosowania spektroskopii NMR w analizie konformacyjnej i konformacyjnej.

ABSTRACT

Long-lasting interest in the synthesis of nucleos(t)ide analogues is dictated by hope to obtain compounds possessing antibacterial, antiviral and antitumor activities [1, 2]. Introduction of a methylene linker between an anomeric carbon and the nucleobase nitrogen atom produces a new class of compounds called 1'-homonucleos(t)ides as potentially active analogues. Although a sugar ring in nucleosides can be replaced by several cyclic or even acyclic moieties we focus attention on compounds containing the tetrahydrofuran ring. Since methods of attachment of nucleobases are limited to their alkylation with appropriate compounds and the *de novo* synthesis we discussed various synthetic approaches to substituted tetrahydrofuranes in racemic or optically pure forms. Various pentose and hexose derivatives were employed as starting materials and their transformations into the final sugar frameworks were detailed, thus revealing the importance of these class of compounds. To prepare deoxysugars Barton-McCombie reaction sequence was applied.

A significant number of final 1'-homonucleos(t)ides were screened for antiviral and cytotoxic activity to identify a few very potent compounds. Thus, phosphonates *trans*- and *cis*-**138a** were as active against HCMV as ganciclovir. In addition *trans*-**138a** inhibited the proliferation of several murine and human cancer cell lines with IC_{50} s in the μ M range. 1'-Homonucleosides **64b** and **66b** exhibited selective antiviral activity against HSV-1 TK⁻ and HSV-2 TK⁻ (MIC = 8–12 μ g/mL). Compound **129** was found active against HCV (EC = 6.31 μ M) and reduced growth of CCRF-CEM cells with IC_{50} = 5.73 μ M.

Despite limited activity observed so far for the known 1'-homonucleos(t)ides and their analogues, they deserve further interest both from the synthetic point of view and biological potential inherent in molecules having nucleobase scaffolds.

Keywords: nucleoside analogues, 1'-homonucleos(t)ides, substituted tetrahydrofurans, modified monosaccharides, biological activity

Słowa kluczowe: analogi nukleozydów, 1'-homonukleoz(t)ydy, podstawione tetrahydrofurany, modyfikowane monosacharydy, aktywność biologiczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

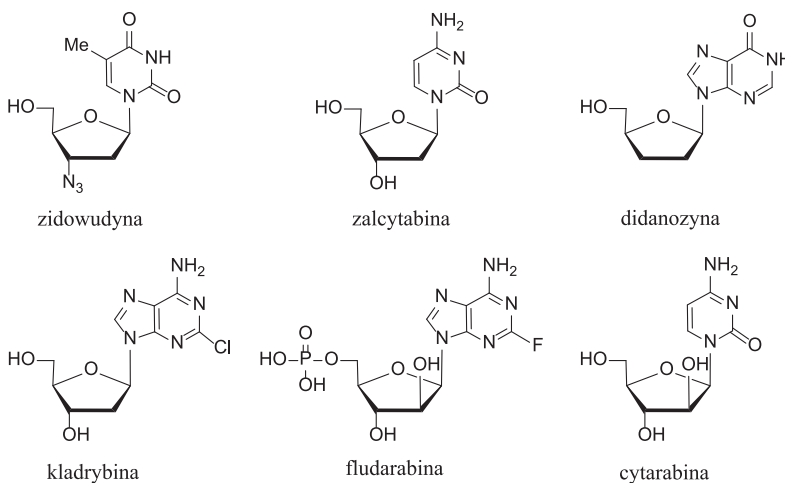
AIBN	– azobis(izobutyronitryl)
BSTFA	– <i>N,O</i> -bis(trimetylosililo)trifluoroacetamid
DCC	– <i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DEAD	– azodikarboksylan dietylu
DIBAL	– wodorek diizobutyloglinowy
DIPEA	– diizopropylodimetyloamina
DMAP	– 4-(dimetyloamino)pirydyna
EDC	– 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid
HCMV	– wirus cytomegalii
HCV	– wirus zapalenia wątroby typu C
HIV-1,2	– ludzki wirus niedoboru odporności typu 1, 2
HSV-1,2	– wirus opryszczki pospolitej
MCPBA	– kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
MTO	– metylotrioksoren(VII)
NB	– nukleozasada
NMO, NMMO	– <i>N</i> -tlenek <i>N</i> -metylomorfoliny
PDC	– dichromian pirydyny
TBAF	– fluorek tetrabutylamoniowy
TBDPSCI	– <i>tert</i> -butylodifenylochlorosilan
TBDMSCl	– chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililu
TFA	– kwas trifluorooctowy
THP	– tetrahydropiranyl
TIPDSCl ₂	– 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraizopropylodisiloksan
TMSCl	– chlorek trimetylosililu
TMSBr	– bromek trimetylosililu
TMSOTf	– trifluorometanosulfonian trimetylosililu
t. pok.	– temperatura pokojowa
VZV	– wirus ospy wietrznej i półpaśca
VV	– wirus krowianki

WSTĘP

Analogi nukleozydów wykazują właściwości m.in. przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe, a wiele z nich jest stosowanych jako leki. Jest to inspiracją do dalszych poszukiwań aktywnych związków. Modyfikacje budowy nukleozydów mogą być dokonane w trzech fragmentach cząsteczki:

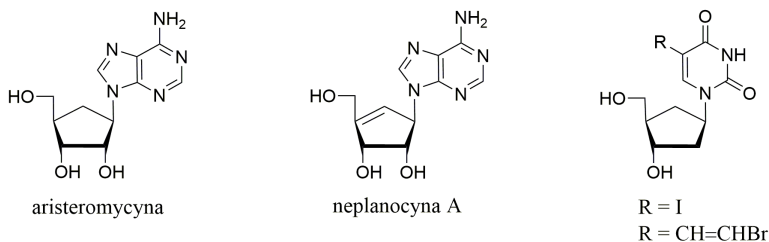
- w obrębie pierścienia cukrowego;
- w obrębie nukleozasady;
- w sposobie połączenia pierścienia cukrowego z nukleozasadą.

Doprowadziło to do otrzymania wielu związków o aktywności przeciwwirusowej [1], np.: zidowudyna (AZT), zalcytabina, didanozyna, jak również przeciwnowotworowej: kladrybina, fludarabina, cytarabina (Rys. 1).



Rysunek 1. Przykłady modyfikowanych nukleozydów stosowanych w lecznictwie
 Figure 1. Examples of modified nucleosides used in therapy

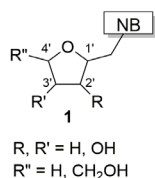
Ważny sposób modyfikacji fragmentu cukrowego polega na zastąpieniu go przez pierścień cyklopentanowy. Aktywne związki o takiej budowie, np.: aristeromycyna [3, 4], neplanocyna A [5] wyodrębniono najpierw jako produkty naturalne (Rys. 2). Ich aktywność biologiczna jest związana z odpornością na działanie enzymów hydrolizujących naturalne wiązanie *N*-glikozydowe (O–C–N), które zostało w nich zastąpione przez układ C–C–N, co prowadzi do zwiększenia trwałości metabolicznej analogów.



Rysunek 2. Naturalnie występujące karbocykliczne analogi nukleozydów (CAN)

Figure 2. Naturally occurring carbocyclic analogues of nucleosides (CAN)

Jednakże ten sam efekt można uzyskać wprowadzając łącznik metylenowy pomiędzy nukleozasadę a fragment cukrowy otrzymując nową klasę związków – 1'-homonukleozydy (Rys. 3).

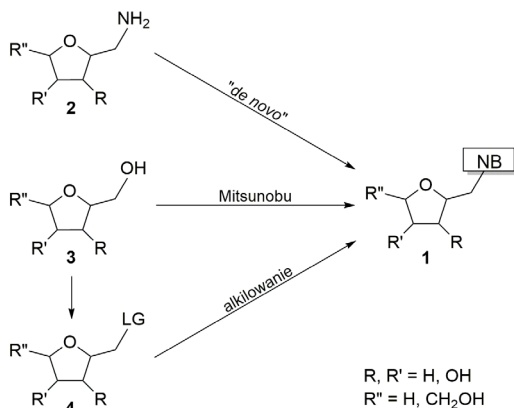


Rysunek 3. 1'-Homonukleozydy **1** (NB – nukleozasada)

Figure 3. 1'-Homonucleosides **1** (NB – nucleobase)

Pomimo obecności mostka metylenowego umożliwiającego swobodną rotację wokół wiązań łączących fragment cukrowy z heterocyklicznym i zwiększenia odległości nukleozasad od ugrupowania HO–C(5'), 1'-homonukleozydy są substratami dla enzymów komórkowych oraz ulegają parowaniu zgodnie z regułami Watsona-Cricka. Ponadto w 1'-homonukleozydach nie występuje anomeryczny atom węgla, co powoduje, że dowolny pierścień pięciocłonowy zastępujący układ furanozydowy może przyjąć charakterystyczną dla siebie konformację bez udziału efektów stereo-elektronowych, które również nie będą wpływać na jego zmiany konformacyjne.

1'-Homonukleozydy **1** otrzymuje się wykorzystując trzy ogólne strategie, a materiałami wyjściowymi są związki zawierające pierścień tetrahydrofuranowy sfunkcjonalizowany przy C1' (Schemat 1). W przypadku pochodnych z grupą aminometylową (CH₂NH₂) **2** atom azotu zostaje włączony do pierścienia pirymidynowego (N1) albo purynowego (N9) – syntezy *de novo*. Pochodne zawierające grupę hydroksymetylową **3** można poddać reakcji Mitsunobu [6–8], zaś po przekształceniu grupy hydroksymetylowej **3** w dobrą grupę opuszczającą związki **4** można użyć do alkilowania soli nukleozasad. Niniejsze opracowanie obejmuje prace, które ukazały się do końca 2015 roku.

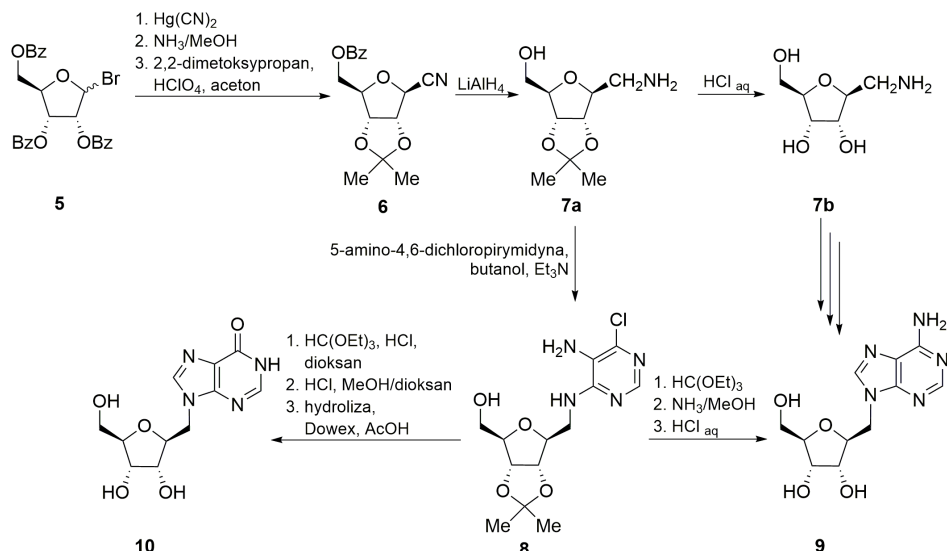


Schemat 1. Strategie syntezy 1'-homonukleozydów 1

Scheme 1. Synthetic strategies for 1'-homonucleosides 1

1. 1'-HOMONUKLEOZYDY

Pierwsze metody otrzymywania 1'-homonukleozydów 1 polegały na skonstruowaniu *de novo* pierścienia nukleozasady [9, 10]. 1'-Homoadenozynę 9 otrzymano wychodząc z bromku 2,3,5-tri-*O*-benzoilo-*D*-rybofuranozy 5, który w trzech etapach przekształcono w związek 6, a następnie poddano redukcji otrzymując pierwszorzędową aminę 7a (Schemat 2) [10].



Schemat 2. Synteza pochodnych purynowych 9 i 10

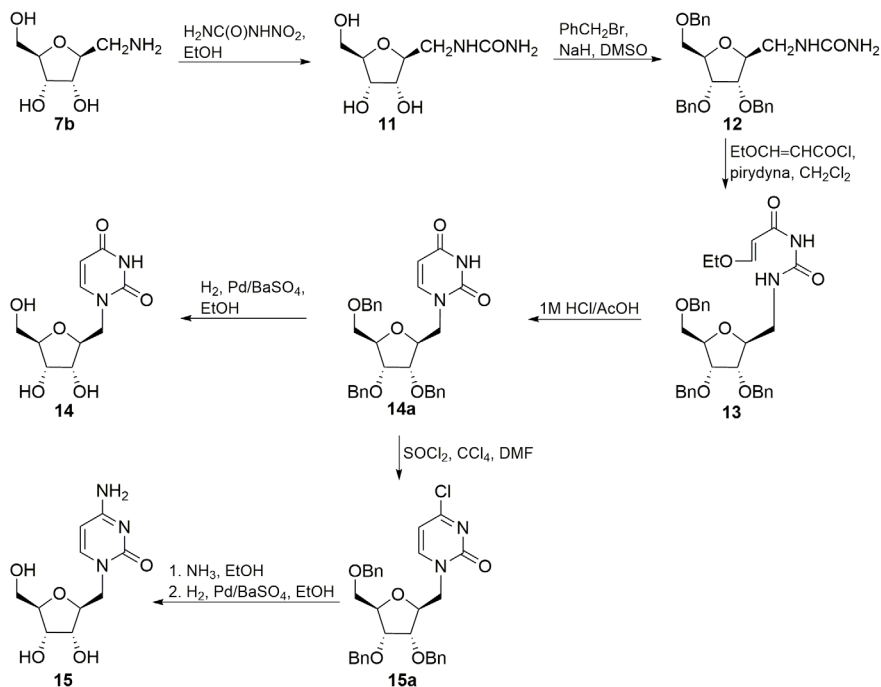
Scheme 2. Synthesis of purine derivatives 9 and 10

W wyniku reakcji ochronionej aminy **7a** z 5-amino-4,6-dichloropirymidyną powstała pochodna **8**, która w obecności ortomrówczanu etylu uległa cyklizacji. Fragment 6-chloropurynowy był prekursorem 1'-homoadenozyny **9**, którą otrzymano w wyniku hydrolizy grupy izopropylidenujowej.

Równocześnie wykazano, że w analogicznej syntezie 1'-homoadenozyny **9** nie jest wymagana ochrona grup hydroksylowych i w reakcji z 5-amino-4,6-dichloropirymidyną może być użyty triol **7b** [11]. Ponadto, związek **8** wykorzystano w syntezie 1'-homoinozyny **10** [11].

Niestety okazało się, że 1'-homoadenozyna **9** jak i purynowa pochodna **10** nie wykazują właściwości inhibujących wzrost *Escherichia coli* przy stężeniu powyżej 1 mg/mL [11].

Syntezy 1'-homourydyny **14** i 1'-homocytydyny **15** zrealizowano wychodząc z 1-deoksy-1-amino-2,5-anhydro-D-allitolu **7b** (Schemat 3), z którego w reakcji z nitromocznikiem powstała pochodna **11**. Ochroniono trzy grupy hydroksylowe za pomocą bromku benzylu, a następnie poddanie związku **12** reakcji z chlorkiem β -etoksyakryloilu pozwoliło otrzymać amid **13**. Cyklizacja **13** doprowadziła do powstania pochodnej 1'-homourydyny **14a**, z której po wodorolizie otrzymano końcowy produkt **14**. 1'-Homocytydynę **15** otrzymano w dwuetapowej reakcji wychodząc z ochronionej 1'-homourydyny **14a** (Schemat 3).

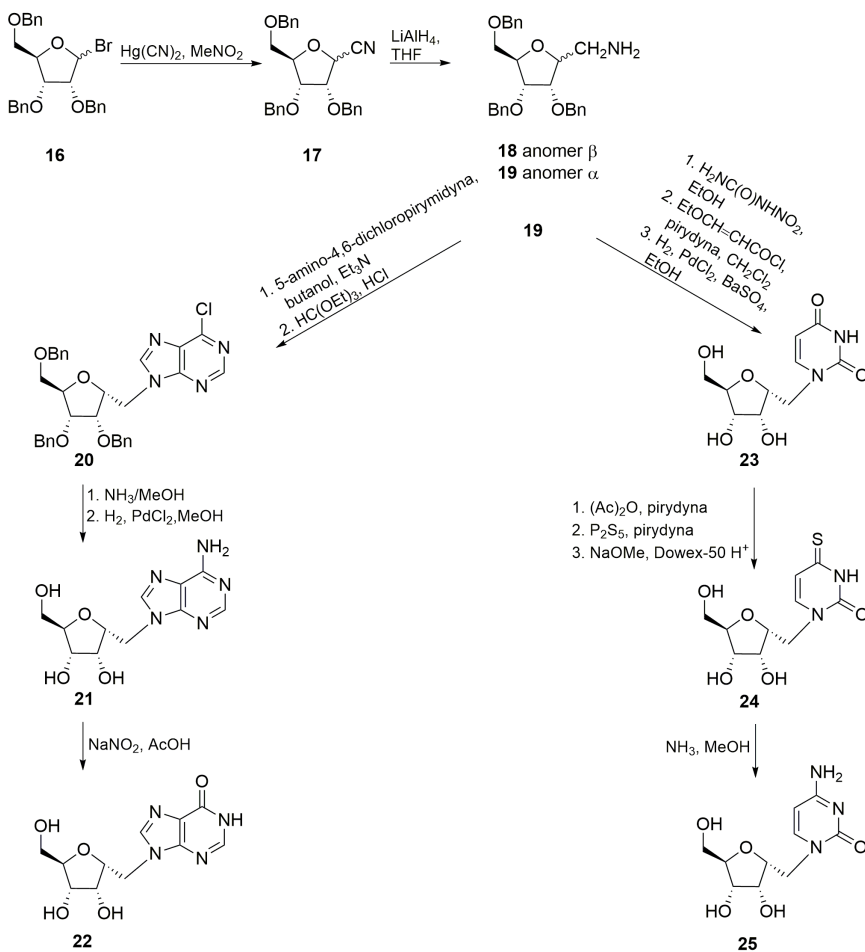


Schemat 3. Synteza 1'-homourydyny **14** i 1'-homocytydyny **15**

Scheme 3. Synthesis of 1'-homouridine **14** and 1'-homocytidine **15**

Zarówno 1'-homourydynę **14** jak i 1'-homocytydynę **15** uzyskano z dobrymi wydajnościami, odpowiednio 91 i 71%. Związki **14** i **15** nie wykazywały właściwości inhibujących bakterie pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*) przy stężeniu 100 µg/ml [9].

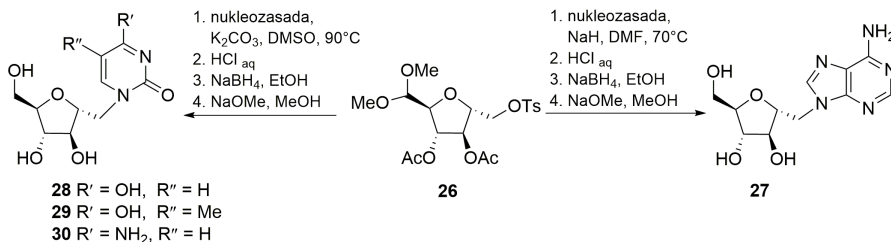
Zsyntetyzowano również 1'-homonukleozydy zawierające fragment nukleoazy w nienaturalnej pozycji α . Aby to osiągnąć zastosowano bromek 2,3,5-tri-*O*-benzylo-*D*-rybofuranozy **16**, który poddano sekwencji reakcji opisanej na Schemacie 4 otrzymując mieszaninę 1 : 2 diastereoizomerycznych amin **18** i **19**, które zostały rozdzielone [12]. Substratem w syntezach *de novo* pseudoanomerów α 1'-homoadenozyny **21**, 1'-homioinozyny **22**, 1'-homourydyny **23**, 1'-homocytydyny **25** była powstająca w mniejszej ilości ochroniona amina **19**.



Schemat 4. Synteza α 1'-homoadenozyny **21**, 1'-homioinozyny **22**, 1'-homourydyny **23**, 1'-homocytydyny **25**

Scheme 4. Synthesis of α 1'-homoadenine **21**, 1'-homioinosine **22**, 1'-homouridine **23**, 1'-homocytidine **25**

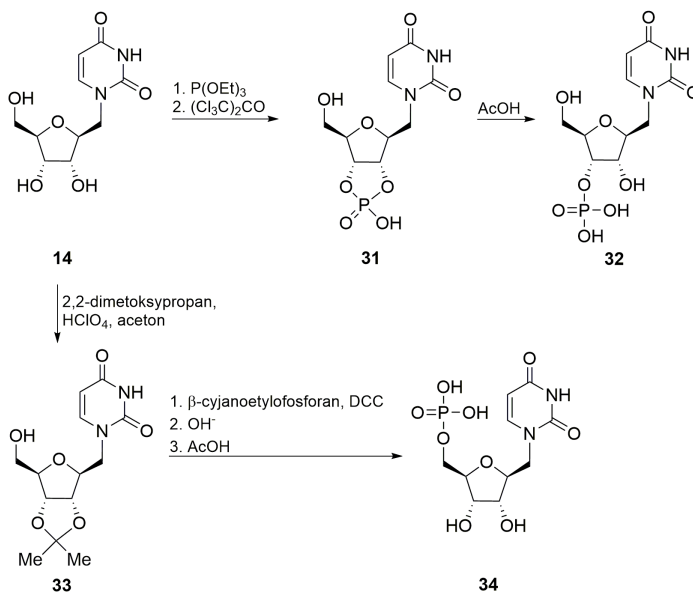
Znane są również pseudoanomery α 1'-homonukleozydów zawierające pierścienie furanozowe o konfiguracji *arabino* [13]. Analogi zawierające reszty adeniny **27**, uracylu **28**, tyminy **29** i cytozyny **30** otrzymano z acetalu **26** (Schemat 5). Określono także aktywność cytotoksyczną na linii nowotworowej białaczki mysiej L1210 LD₅₀, która wynosiła dla **29** 600 mg/kg a dla **27** i **30** 50–1500 mg/kg [13].



Schemat 5. Synteza α 1'-homonukleozydów **27–30**

Scheme 5. Synthesis of α 1'-homonucleosides **27–30**

W celu zbadania mechanizmu działania enzymów nukleolitycznych zsyntetyzowano fosforanowe pochodne 1'-homourydyń **32** i **34** (Schemat 6).



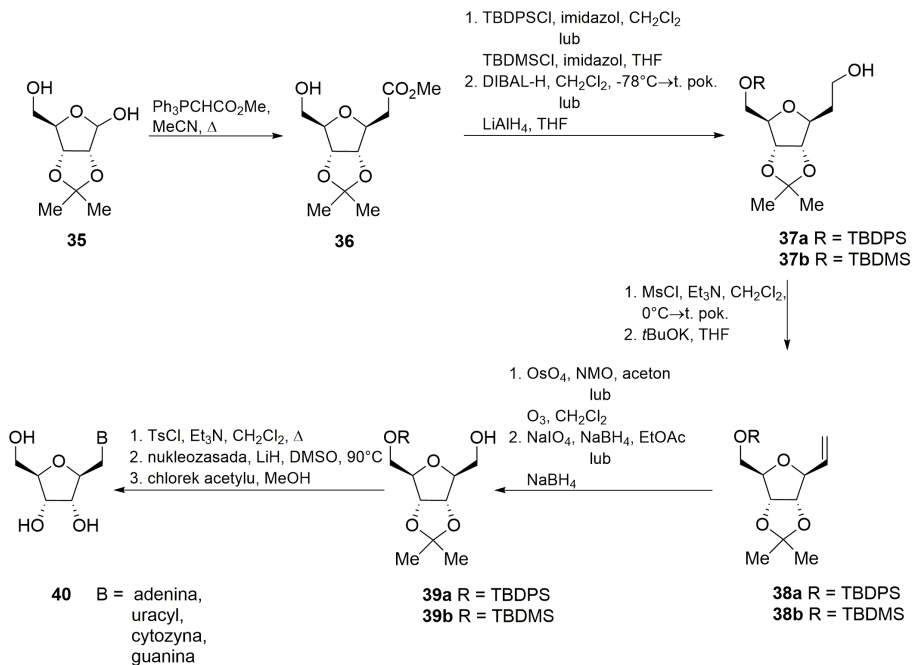
Schemat 6. Synteza fosforanowych pochodnych 1'-homourydyń **32** i **34**

Scheme 6. Synthesis of phosphate derivatives of 1'-homouridine **32** and **34**

Okazało się, że nawet duży nadmiar rybonukleazy trzuskowej A nie powodował hydrolizy cyklicznego fosforanu **31** [14]. Natomiast taka hydroliza związku **31** miała miejsce w obecności rybonukleazy T2, aczkolwiek reakcja była dużo wolniejsza w porównaniu z szybkością hydrolizy 2',3'-cyklicznego fosforanu urydyny.

5'-*O*-Fosforan 1'-homourydyny **34** okazał się całkowicie odporny wobec 5'-nukleotydyazy jadu grzechotnika diamentowego (*Crotalus adamanteus*) i daboji łańcuskowej (*Vipera russeli*) [14].

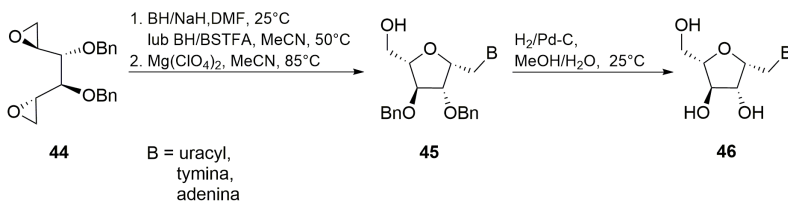
W ogólnej metodzie syntezy zarówno purynowych jak i pirymidynowych 1'-homonukleozydów wykorzystano reakcję Wittiga z pochodną *D*-rybozy **35** (Schemat 7) [7, 15]. W pierwszym etapie utworzył się α,β -nienasycony ester, z którego w zasadowych warunkach reakcji w wyniku wewnątrzcząsteczkowej addycji Michaela powstał diastereoizomerycznie czysty ester **36**. Przekształcenie związku **36** w alkohol **39a** zrealizowano w sekwencji reakcji obejmujących najpierw ochronę grupy hydroksylowej i redukcję funkcji estrowej, co doprowadziło do powstania **37a**. W celu usunięcia jednego atomu węgla z alkoholu **37a** otrzymano najpierw alken **38a**, a następnie w wyniku dihydroksylowania, utleniania diolu i redukcji aldehydu powstał kluczowy alkohol **39a**. Aktywacja grupy hydroksylowej w **39a** w wyniku przekształcenia w tosyłan umożliwia efektywne alkilowanie wybranych nukleozad, w wyniku czego otrzymano 1'-homonukleozydy **40** (Schemat 7) [15].



Schemat 7. Synteza 1'-homonukleozydów **40**

Scheme 7. Synthesis of 1'-homonucleosides **40**

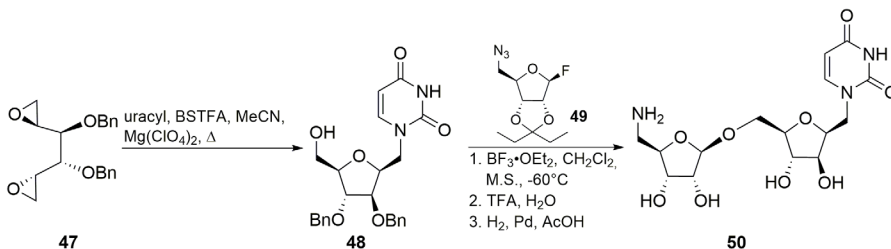
Identyczną drogę syntezy 1'-homonukleozydów opisano wcześniej [7] dokumentując ją otrzymaniem 2',3'-*O*-izopropylidenuj pochodnej 1'-homoadenozyny **41**. We wcześniejszej pracy wykorzystano *tert*-butyłodimetylosililową grupę ochronną, alken **38b** (Schemat 7) potraktowano ozonem, a odpowiednie ozonki



Schemat 9. Synteza analogów 1'-homonukleozydów **46**
 Scheme 9. Synthesis of 1'-homonucleosides analogues **46**

Istotny wpływ na wydajność końcowych 1'-homonukleozydów **46** mają warunki pierwszego etapu reakcji. Użycie soli sodowych adeniny, tyminy i uracylu doprowadziło do uzyskania produktów **45** z niskimi (11–19%) wydajnościami. Zastosowanie trimetylosilowych pochodnych nukleozad i kwasu Lewisa jako katalizatora znacznie podwyższyło (51–54%) wydajności związków **45**, które następnie prawie ilościowo przekształcono w 1'-homonukleozydy **46** [16, 17].

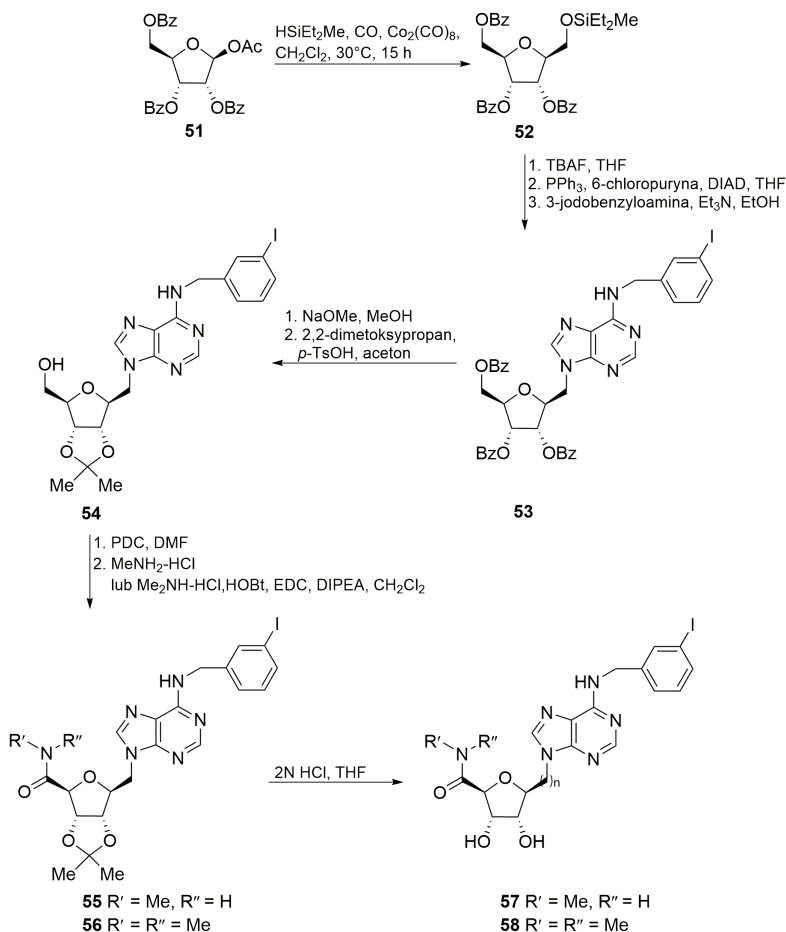
Postępując analogicznie jak w syntezie zaprezentowanej na Schemacie 9 z 1,2:5,6-dianhydro-3,4-di-*O*-benzylo-*L*-iditiolu **47** otrzymano ochroniony 1'-homonukleozyd **48**, który w reakcji z fluorkiem furanozylowym **49** przekształcono w związek **50** (Schemat 10). Okazało się, że cząsteczka **50** hamuje (81%) przy stężeniu 2 mM aktywność transferazy *MraY* bakterii laseczki siennej (*Bacillus subtilis*) $\text{IC}_{50} = 580 \mu\text{M}$ [18, 19].



Schemat 10. Synteza farmakoforu **50**
 Scheme 10. Synthesis of the pharmacophore **50**

Poszukując ligandów receptora adenozyнового A3 opracowano nową metodę syntezy modyfikowanych 1'-homonukleozydów **57** i **58** (Schemat 11). 1-*O*-Acetylo-2,3,5-tri-*O*-benzoilo- β -*D*-rybofuranozę **51** potraktowano tlenkiem węgla i dietylo-metylosilanem (HSiEt_2Me) w obecności katalitycznych ilości karbonyliku kobaltu uzyskując sililową pochodną **52**, którą w trzech etapach przekształcono w związek **53**. Usunięcie benzoilowych grup ochronnych, a następnie izopropylidenuwanie doprowadziło do utworzenia **54**, w którym grupę hydroksymetylową utleniono do karboksylowej. Z powstałego kwasu uzyskano amidy **55** i **56**, a po usunięciu izopropylidynowej grupy ochronnej otrzymano odpowiednie 1'-homonukleozydy **57** ($n = 1$) i **58** ($n = 1$) (Schemat 11) [20]. Nie wykazywały one istotnego powinowactwa z trzema pod-

typami receptorów adozynowych w przeciwieństwie do nukleozydu **57** ($n = 0$) ($K_i = 1,0$ nM) [20]. Brak powinowactwa autorzy zinterpretowali jako skutek obecności **57** ($n = 1$) i **58** ($n = 1$) mostka metylenowego, który przyczynia się do przyjmowania przez cząsteczki wielu konformacji prowadząc przez to do niekorzystnych interakcji z miejscem wiążącym receptora [21, 22].



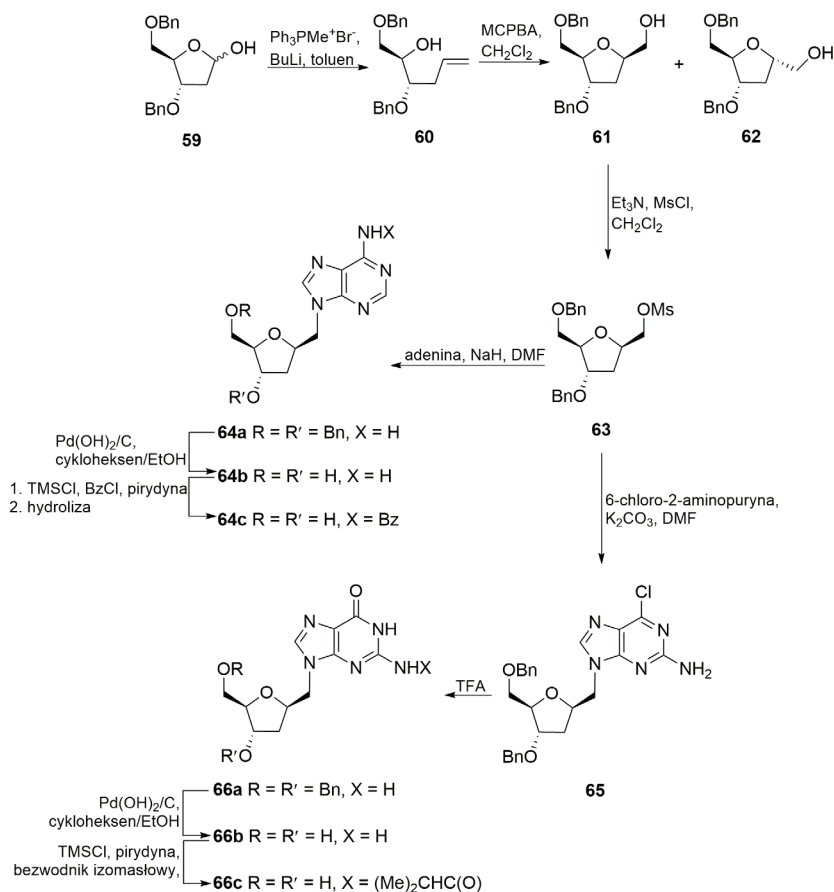
Schemat 11. Synteza potencjalnych ligandów receptora adozynowego A3 **57** i **58**

Scheme 11. Synthesis of potential A3 adenosine receptor ligands **57** and **58**

2. 1'-HOMO-2'-DEOKSYNUKLEOZYDY

W syntezie 1'-homo-2'-deoksynukleozydów **64b** i **66b** (Schemat 12) ochronioną 2-deoksy-D-rybozę **59** przekształcono w równomolową mieszaninę C-glikozydów **61** i **62** wykorzystując reakcję Wittiga, a następnie spontaniczne otwarcie terminalnego epitlenku prowadzące do utworzenia pierście-

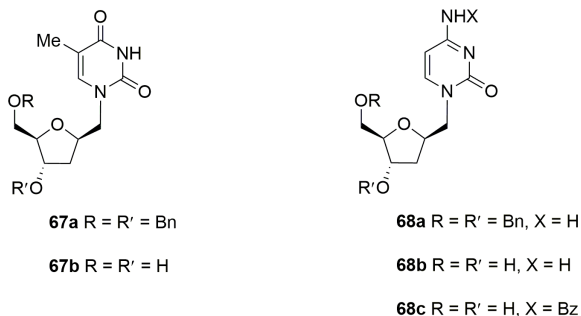
nia pięciocłonowego. W reakcji soli sodowej adeniny z mesylanem **63** powstał 1'-homonukleozyd **64a**, zaś produktem reakcji z 2-amino-6-chloropuryną był związek **65** przekształcony w standardowych warunkach w 1'-homonukleozyd **66a**. Po wodorolitycznym usunięciu benzytowych grup ochronnych otrzymano 1'-homo-2'-deoksynukleozydy **64b** i **66b** [23].



Schemat 12. Synteza purynowych 1'-homo-2'-deoksynukleozydów **64b** i **66b**

Scheme 12. Synthesis of purine-containing 1'-homo-2'-deoxynucleosides **64b** and **66b**

Wykorzystując tę samą strategię otrzymano pirymidynowe analogi 1'-homonukleozydów: pochodne tyminy **67** oraz cytozyny **68** (Rys. 4) [23].

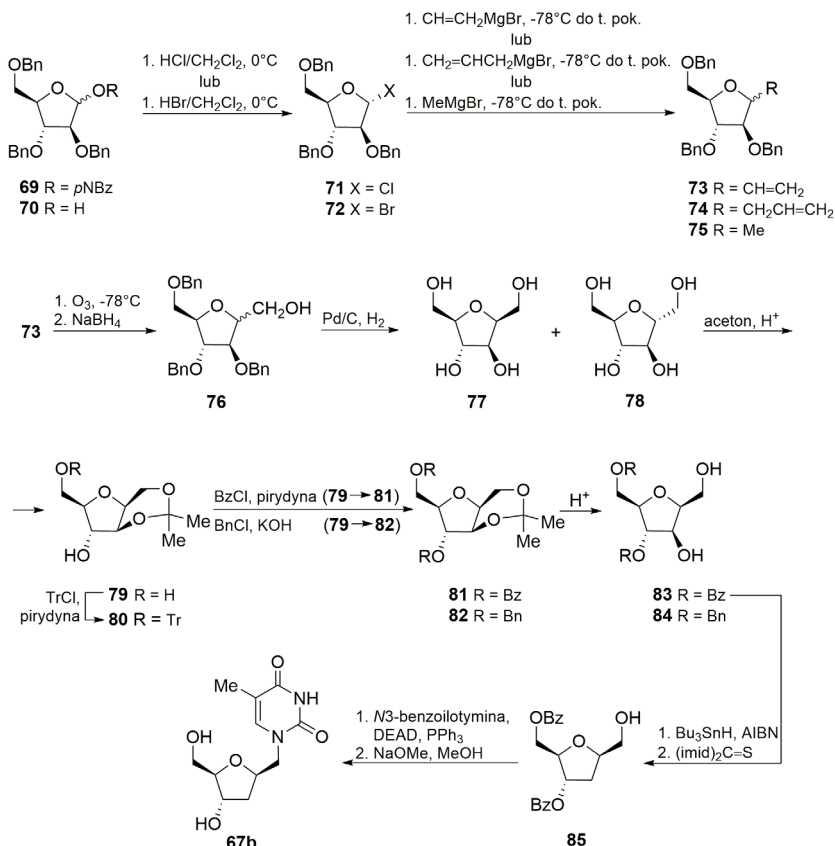
Rysunek 4. Pirymidynowe analogi 1'-homonukleozydów **67** i **68**Figure 4. Pyrimidine analogues of 1'-homonucleosides **67** and **68**

1'-Homonukleozydy zawierające pierścień purynowy (adenina **64b** MIC = 8 µg/mL albo guanina **66b** MIC = 12 µg/mL) wykazują znaczące działanie przeciw wirusom HSV-1 TK⁻ i HSV-2 TK⁻ w porównaniu do związków referencyjnych, którymi były briwudyna i acyklowir. Dodatkowo 1'-homonukleozyd **64b** był aktywny w stosunku do wirusa krowianki (MIC = 20 µg/mL). Natomiast 1'-homonukleozydy zawierające tyminę **67a–b** bądź cytozynę **68a–c** okazały się nieaktywne wobec wirusa opryszczki pospolitej (HSV-1 i HSV-2), wirusa krowianki, wirusa paragrypy typu 3, reowirusa typu 1, wirusa Sindbis, wirusa Coxsackie B4, wirusa Punta Toro oraz syncytialnego wirusa oddechowego [24].

Wprowadzenie związków **64b** oraz **66b** w sekwencję oligonukleotydu w celu zbadania stabilności podwójnej helisy DNA wymaga odpowiedniej ochrony grup aminowych nukleozasad (Schemat 12). Adeninę w **64b** przekształcono w pochodną benzoilową uzyskując produkt **64c**, natomiast fragment aminowy w guaninie został ochroniony jako izomaślan, co doprowadziło do powstania związku **66c**. Natomiast grupy hydroksylowe przy C5' w **64c** i **66c** przekształcono w etery monometoksytrytylowe i wykorzystując metodę amidofosforyno włączono oba 1'-homo-2'-deoksynukleozydy w wybrane pozycje łańcucha DNA. Okazało się, że już wprowadzenie jednego 1'-homonukleozydu zmniejsza trwałość termodynamiczną dupletu utworzonego z udziałem tak zmodyfikowanego oligonukleotydu [24].

W syntezie 1'-homo-2'-deoksytymidyny **67b** wykorzystano halogenki (chlorek, bromek) 2,3,5-tri-*O*-benzylo-D-arabinofuranozy **71** i **72**, z których w reakcjach z odpowiednimi związkami Grignarda (R = winyl, alilil, metyl) powstały mieszaniny α i β C-glikozydów **73–75** (Schemat 13). Pochodne winylowe **73** w wyniku ozonolizy połączonej z redukcją, a następnie wodorolizy zostały przekształcone w mieszaninę α i β 1-deoksy-1-C-hydroksymetylo-D-arabinofuranoz **77** i **78**, z której wydzielono związek **79** wykorzystując regioselektywne izopropylidenowanie pseudoanomeru α **77**. Ochrona grup hydroksylowych, a następnie kwasowa hydroliza acetalu prowadziła do diolu **83**. Regiospecyficzne usunięcie drugorzędowej grupy hydroksylowej z **83** zostało zrealizowane w warunkach reakcji Bartona-McCombie,

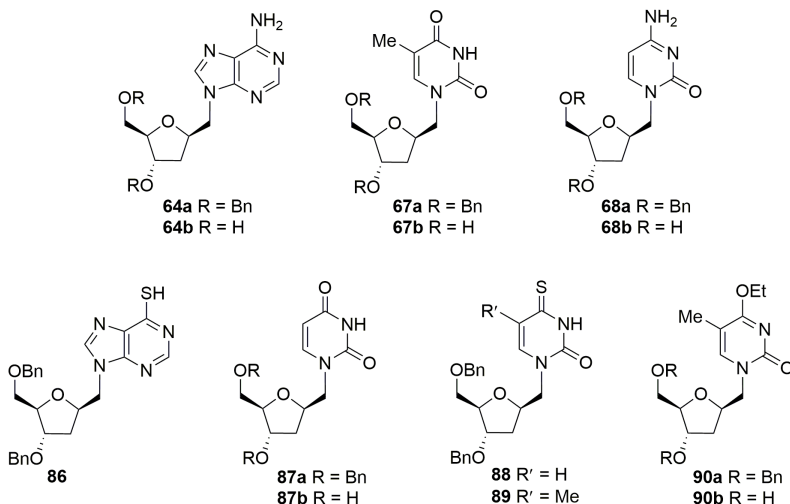
a fragment tyminy dołączono do **86** wykorzystując reakcję Mitsunobu. W ostatnim etapie usunięto benzoilowe grupy ochronne uzyskując związek **67b** [8, 25].



Schemat 13. Synteza 1'-homo-2'-deoksytymidyny **67b**

Scheme 13. Synthesis of 1'-homo-2'-deoxythymidine **67b**

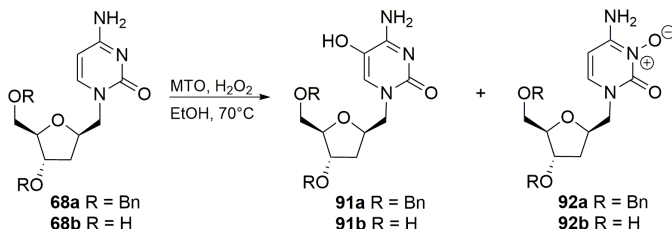
Strukturalne modyfikacje 1'-homonukleozydów są ważną drogą syntezy nowych potencjalnie aktywnych połączeń. Interesującym przykładem takiego podejścia jest wykorzystanie metylotrioksorenu(VII) (MTO) [26]. Utlenianiu poddano 1'-homonukleozydy **64a**, **67a–68a**, **86**, **87a**, **88–89** zawierające pierścień ochronionej 2'-deoksyrybofuranozy (Rys. 5), które wcześniej otrzymano w wyniku alkilowania nukleozasad za pomocą mesylanu **63** (Schemat 12).



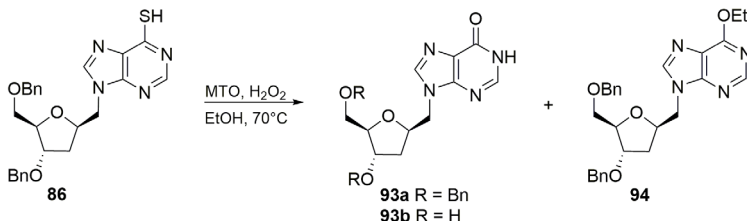
Rysunek 5. Analogi 1'-homonukleozydów 64, 67–68, 86–90

Figure 5. Analogues of 1'-homonucleosides 64, 67–68, 86–90

Okazało się, że 1'-homonukleozydy zawierające pierścień pirymidynowy **67a** i **68a** oraz **87a–89** ulegały utlenieniu przy atomie N3 albo przy C5 (Schemat 14).

Schemat 14. Utlenienie 3',5'-di-*O*-benzyl-1'-homo-2'-deoksytydyny **68a**Scheme 14. Oxidation of 3',5'-di-*O*-benzyl-1'-homo-2'-deoxycytidine **68a**

Natomiast w pierścieniach purynowych funkcjonalizowane były pozycje N1 i C8. W przypadku 1'-homotionukleozydów w trakcie utlenienia zachodził proces desulfuracji (Schemat 15).

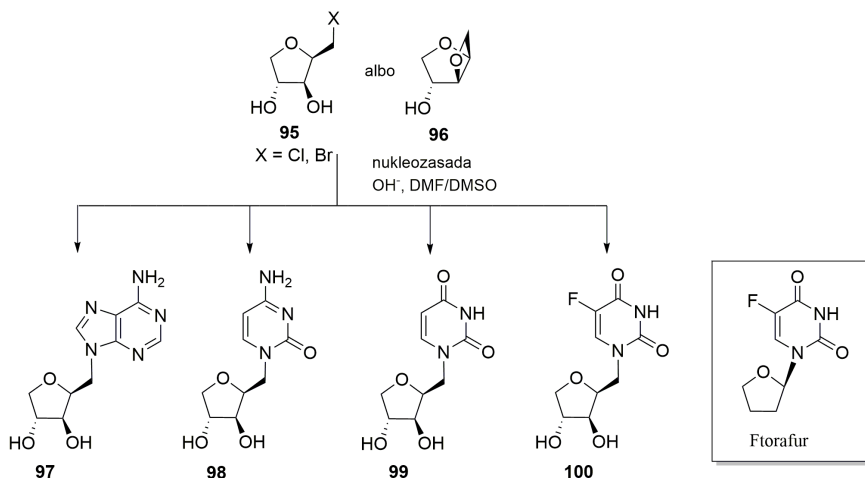
Schemat 15. Utlenienie 3',5'-di-*O*-benzyl-1'-homo-2'-deoksytioinozyny **86**Scheme 15. Oxidation of 3',5'-di-*O*-benzyl-1'-homo-2'-deoxythioinosine **86**

Oceniono aktywność przeciwwirusową zsyntetyzowanych 1'-homonukleozydów (szereg **a** – etery di-*O*-benzylowe i szereg **b** – związki dihydroksylowe) względem wirusa grypy typu A/PR8/H1N1 na linii komórkowej MDCK. Wiele z nich wykazało istotną aktywność w hamowaniu namnażania wirusa nie wykazując jednocześnie efektu cytotoksycznego. Ponadto okazało się, że np. etery dibenzylowe **64a** ($IC_{50} = 39,9 \mu\text{g/mL}$), **90a** ($IC_{50} = 33,3 \mu\text{g/mL}$) oraz **93a** ($IC_{50} = 24,3 \mu\text{g/mL}$) są nieco bardziej aktywne od ich dihydroksylowych prekursorów **64b** ($IC_{50} = 49,3 \mu\text{g/mL}$), **90b** ($IC_{50} = 39,9 \mu\text{g/mL}$) oraz **93b** ($IC_{50} = 25,2 \mu\text{g/mL}$). Wśród 1'-homotionukleozydów tylko związek **86** wykazywał znaczącą aktywność ($IC_{50} = 41,5 \mu\text{g/mL}$). W celu określenia prawdopodobnego mechanizmu działania wybrano dwie pary związków o najwyższej aktywności **93a–93b** oraz **64a–64b**. Dla tych cząsteczek zbadano zdolność hamowania polimerazy RNA zależnej od RNA (RdRp), enzymu katalizującego replikację RNA z RNA matrycowego. Opierając się na tych danych wyciągnięto wniosek, że badane 1'-homonukleozydy i ich etery dibenzylowe działają według różnych mechanizmów. Pierwszy z nich polega na bezpośrednim hamowaniu RdRp, natomiast drugi przebiega na poziomie potranskrypcyjnym [26].

Oligonukleotyd (25-mer) zawierający 1'-homo-2'-deoksyurydynę **87b** wiązał się specyficjnie ($K_d = 160 \text{ nM}$) z wirusowym UDG (glikozylaza uracylowa DNA), a jednocześnie stwierdzono brak powinowactwa do odpowiedniego enzymu ludzkiego [27].

3. 1'-HOMO-4'-DEHYDROKSYMETYLONUKLEOZYDY

Interesującą grupą analogów nukleozydów są połączenia niezawierające ugrupowania $\text{HOCH}_2\text{C}_4'$, które jest miejscem fosforylacji w naturalnych nukleozydach. Opisano syntezę odpowiednich 1'-homonukleozydów z fragmentami adeniny **97** [28, 29], cytozyny **98** [28, 29], uracylu **99** [28, 29] i 5-fluorouracylu **100** [30] (Schemat 16). Substratami w syntezach tych związków były 5-chloro(bromo)-5-deoksy-1,4-anhydro-DL-ksylitol **95** albo 1,4;3,5-dianhydro-DL-ksylitol **96**, a reakcje z solami nukleozasad polegały na odpowiednio: nukleofilowym podstawieniu chlorowca albo otwarciu pierścienia oksetanowego [28, 29].

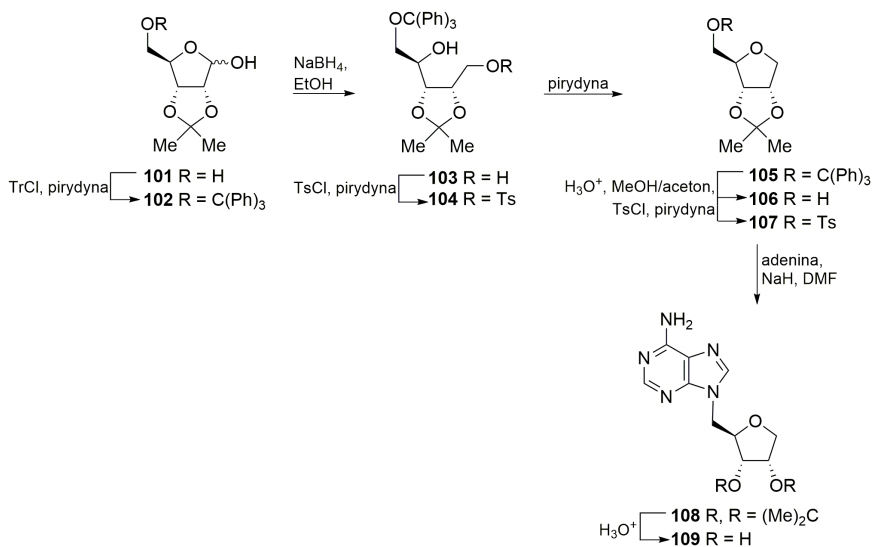


Schemat 16. Synteza 1'-homonukleozydów pochodnych 2,3'-dihydroksyfuranosydowych **97–100**

Scheme 16. Synthesis of 1'-homonucleosides derivatives of 2,3'-dihydroxyfuranosides **97–100**

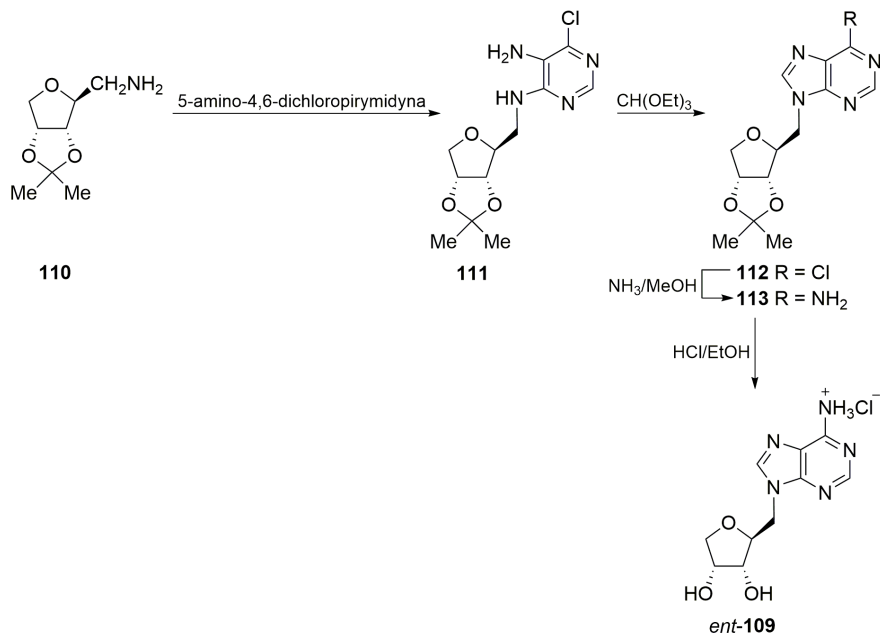
Aktywność cytotoksyczna pochodnej 5-fluorouracylu **100** była niższa w porównaniu z ftorafurem. W badaniach na liniach nowotworowych białaczki mysiej, gruczolakoraka 755 i białaczki P388 związek **100** w dawce 100–400 mg/kg hamował rozwój nowotworów w 15 i 20%, podczas gdy ftorafur – 33 i 35% [30].

Syntezę 5-(adenin-9-ylo)-5-deoksy-1,4-anhydro-D-rybitolu **109** zrealizowano wychodząc z 2,3-O-izopropylideno-D-rybofuranozy **101** (Schemat 17). W sekwencji reakcji obejmującej trytylowanie, redukcję i tosylowanie powstał tosyłan **104**, który uległ cyklizacji do 5-O-tritylo-2,3-O-izopropylideno-1,4-anhydro-D-rybitolu **105**. Po hydrolizie powstał związek **106**, który przekształcono w tosyłan **107**, a następnie w pochodną adeniny **108**, którą poddano hydrolizie do produktu **109** (Schemat 17) [31].

Schemat 17. Synteza 5-(adenin-9-ylo)-5-deoksy-1,4-anhydro-D-rybitolu **109**Scheme 17. Synthesis of 5-(adenin-9-yl)-5-deoxy-1,4-anhydro-D-ribose **109**

Związek **109** nie wykazywał właściwości inhibujących *Escherichia coli* B przy stężeniach do 1 mg/mL (3,7 μM) [31]. Nie odnotowano także znaczącej aktywności ($\text{IC}_{50} > 400 \mu\text{g/mL}$) w stosunku do wirusów VSV (wirus pęcherzykowatego zapalenia jamy ustnej) i VV (wirusa krowianki) [32].

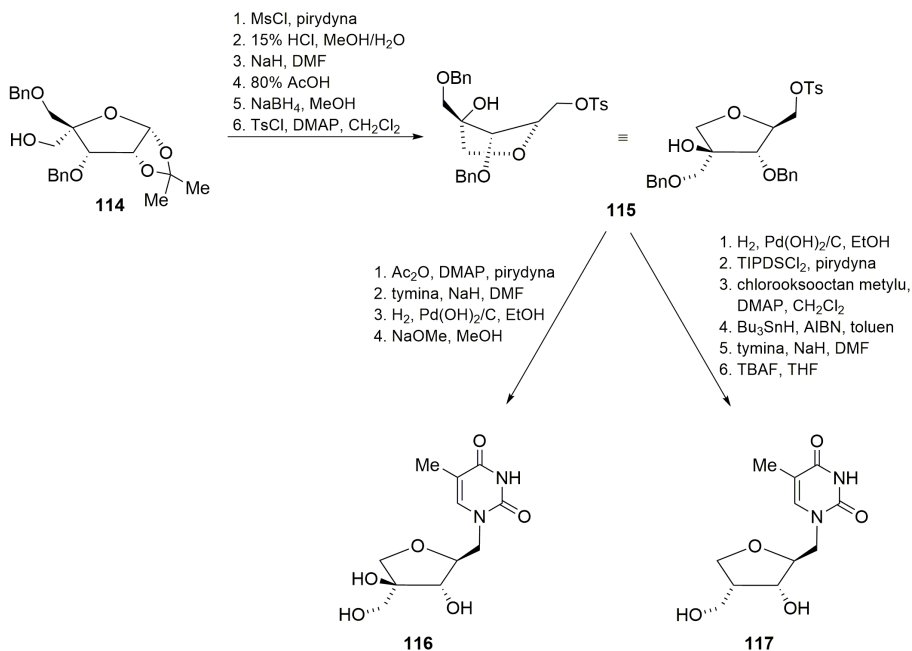
Kondensacja aminy **110** z 5-amino-4,6-dichloropirymidyną, a następnie zamknięcie pierścienia imidazolowego w **111** doprowadziło do powstania pochodnej 6-chloropuryn-9-ylowej **112**, prekursora 1'-homonukleozydu *ent*-**109** (Schemat 18) [33].



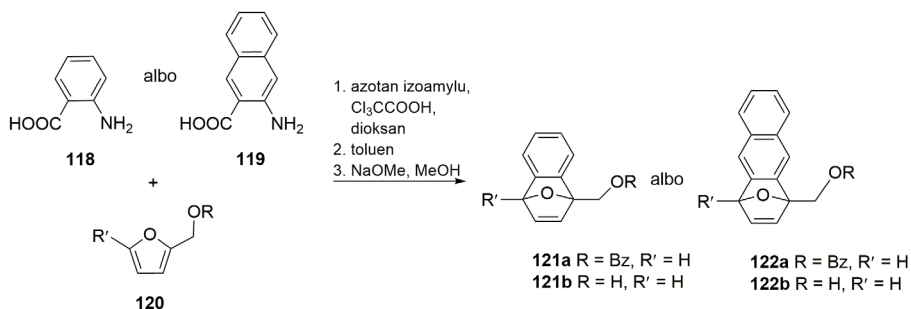
Schemat 18. Synteza chlorowodoru 1-deoksy-1-(adenin-9-yl)-2,5-anhydro-D-rybitolu *ent-109*

Scheme 18. Synthesis of 1-deoxy-1-(adenin-9-yl)-2,5-anhydro-D-ribose hydrochloride *ent-109*

Usztywnione konformacyjnie kwasy nukleinowe (ang. *locked nucleic acids*, LNA) wykorzystuje się w badaniach właściwości biologicznych zmodyfikowanych oligomerów RNA i DNA, ponieważ pierścień tetrahydrofuranowy występuje wtedy w jednej i dokładnie zdefiniowanej konformacji. Syntezy dwóch monomerów **116** i **117** zawierających resztę tyminy zostały przedstawione na Schemacie 19, a wspólnym materiałem wyjściowym była 3,5-di-*O*-benzylo-1,2-*O*-izopropylideno-4-*C*-hydroksymetylo- α -D-rybofuranaza **114**. W wyniku sekwencji kilku reakcji z glikozydu **114** otrzymano pochodną tetrahydrofuranu **115**. W celu otrzymania 1'-homonukleozydu **116** związek **115** poddano acetylowaniu, otrzymany octan wykorzystano do alkilowania soli sodowej tyminy, a następnie usunięto grupy ochronne. Związek **117**, analog 3'-deoksy 1'-homonukleozydu **116**, otrzymano z **115** w wyniku reakcji wodorolizy, ochrony ugrupowania diolu blokadą Markiewicza za pomocą 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraizopropylodisiloksanu, usunięcia grupy hydroksylowej wykorzystując procedurę Bartona-McCombie i w końcu alkilowania oraz usunięcia grup ochronnych [34]. Wykorzystując metodę amidofosforyno włączono oba monomery **116** oraz **117** do łańcuchów oligonukleotydowych w celu zbadania trwałości tworzonych z ich udziałem dupleksów. Okazało się, że powoduje to znaczne zmniejszenie trwałości dupleksów, co powiązano z nieodpowiednimi konformacjami pierścieni tetrahydrofuranowych [34].

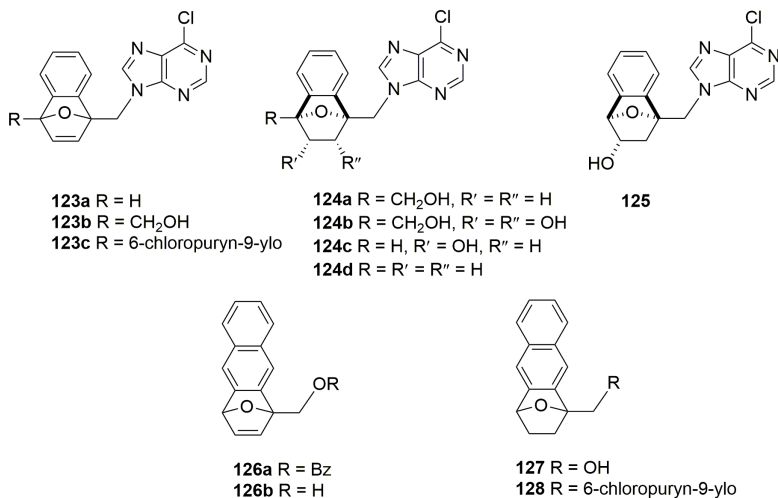
Schemat 19. Synteza LNA 1'-homonukleozydów **116** i **117**Scheme 19. Synthesis of LNA 1'-homonucleosides **116** and **117**

Ciekawą grupę usztywnionych konformacyjnie analogów nukleozydów stanowią pochodne zawierające układ 7-oksabicyklo[2.2.1]heptanu skondensowany z pierścieniem benzenowym albo naftalenowym. Takie analogi zsyntetyzowano z pochodnych alkoholu furfurylowego i odpowiednio benzynu albo naftynu (Schemat 20) [35].

Schemat 20. Synteza analogów 1'-homonukleozydów **121a-b** i **122a-b**Scheme 20. Synthesis of 1'-homonucleosides analogues **121a-b** and **122a-b**

Zbadano aktywność przeciwwirusową wszystkich zsyntetyzowanych analogów 1'-homonukleozydów **121** i **122** wobec wirusów RNA (Rys. 6). Żaden z otrzymanych związków w stężeniach powyżej 50 μM nie okazał się aktywny przeciw wiru-

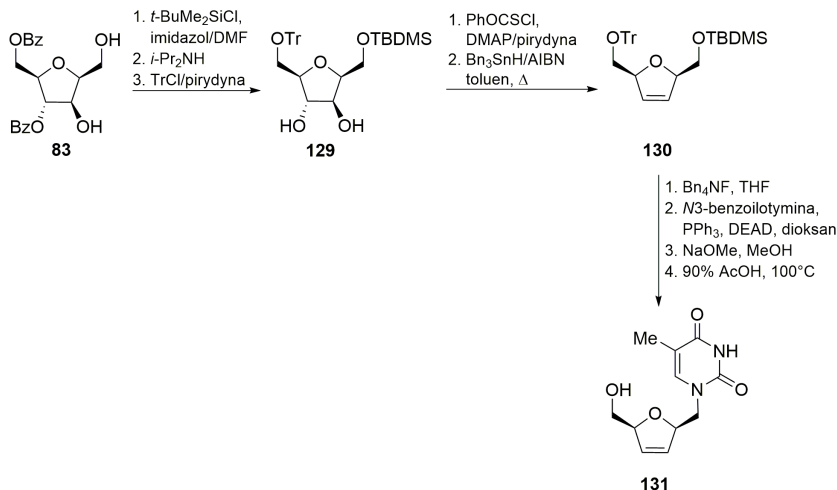
sowi Coxsackie. Jednakże dla kilku związków (Rys. 6) zaobserwowano aktywność w stosunku do wirusa HCV ($EC_{50} = 6,31-85,3 \mu M$), chociaż związki te były również cytotoksyczne ($CC_{50} = 11,1-95,2 \mu M$). Najwyższy indeks selektywności charakteryzuje aktywność analogu **123a** ($EC_{50} = 16,1 \mu M$ i $CC_{50} = 72,4 \mu M$). Związek **128** dodatkowo hamował wzrost komórek CCRE-CEM ($IC_{50} = 5,73 \mu M$) [35].



Rysunek 6. Związki wykazujące aktywność przeciwwirusową względem wirusa HCV
 Figure 6. Anti-HCV active compounds

4. 1'-HOMO-2',3'-DIDEOKSY-2',3'-DEHYDRONUKLEOZYDY

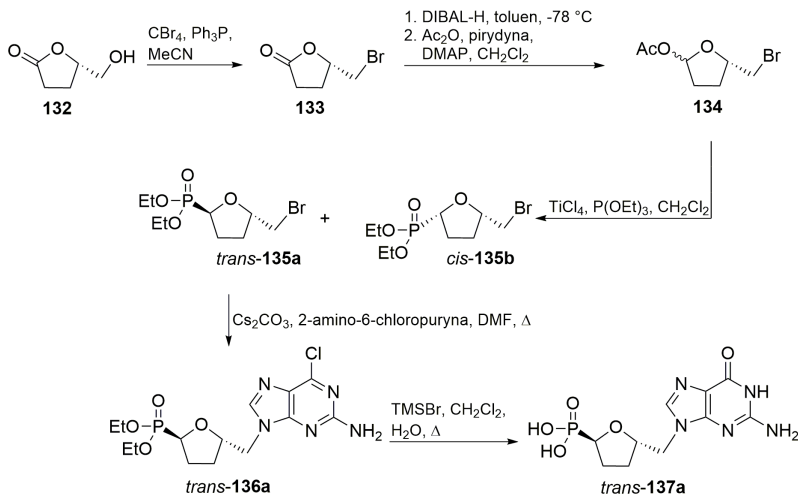
Zainteresowanie syntezą 1'-homonukleozydów zawierających pierścień 2,5-dihydrofuranowy wynika z wysokiej aktywności stawudyny, leku stosowanego w terapiach przeciw wirusowi HIV. Związek **83** przekształcono w diol **129**, który w warunkach reakcji Bartona-McCombie ulegał regiospecyficznemu usunięciu drugorzędowych grup hydroksylowych prowadząc do powstania alkenu **130**. Po usunięciu silylowej grupy ochronnej w **130** wprowadzono resztę tyminy wykorzystując reakcję Mitsunobu. 1'-Homostawudynę **131** otrzymano w wyniku debenzolowania i hydrolizy eteru trytylowego (Schemat 21) [8, 25].



Schemat 21. Synteza 1'-homostawudyny **131**
Scheme 21. Synthesis of 1'-homostavudine **131**

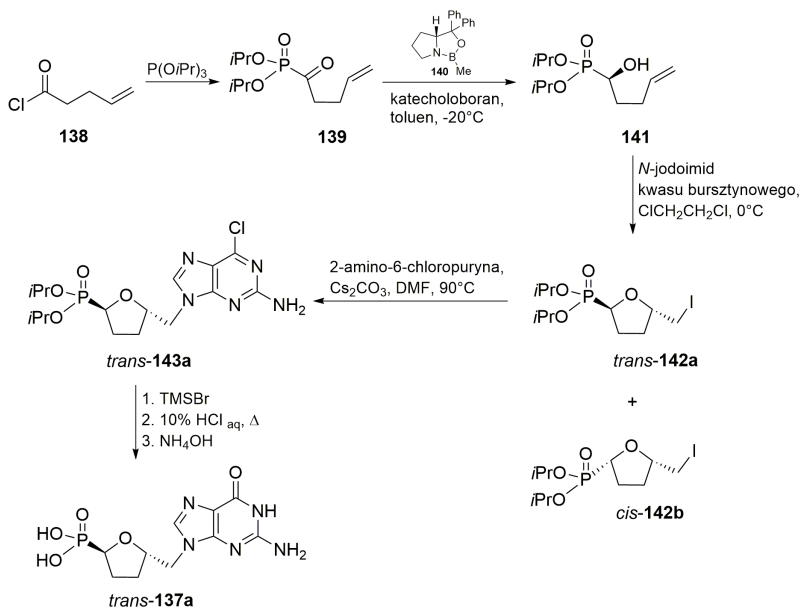
5. POCHODNE FOSFONIANOWE

Fosfonianowe analogi 1'-homonukleozydów zawierające ugrupowanie guaniny *trans*-**137a** otrzymano z (*S*)-(+)-5-(hydroksymetylo)tetrahydrofuran-2-onu **132**, który przekształcono w bromek **133** (Schemat 22) [36]. W wyniku redukcji funkcji estrowej w **133** powstał cykliczny hemiacetal, z którego uzyskano pochodną acetylową **134**. W katalizowanej kwasem Lewisa reakcji Arbuzowa związek **134** został przekształcony w mieszaninę (1:1) izomerycznych *trans* i *cis* fosfonianów **135a** i **135b**, którą rozdzielono chromatograficznie. Reakcja bromku *trans*-**135a** z 2-amino-6-chloropuryną najlepiej przebiegała w obecności węglańca cezu prowadząc do utworzenia fosfonianu *trans*-**136a**, z którego otrzymano kwas *trans*-**137a** z resztą guaniny (Schemat 22) [36]. Izomer *cis*-**137a** został uzyskany tą samą drogą z fosfonianu *cis*-**135b** [37].

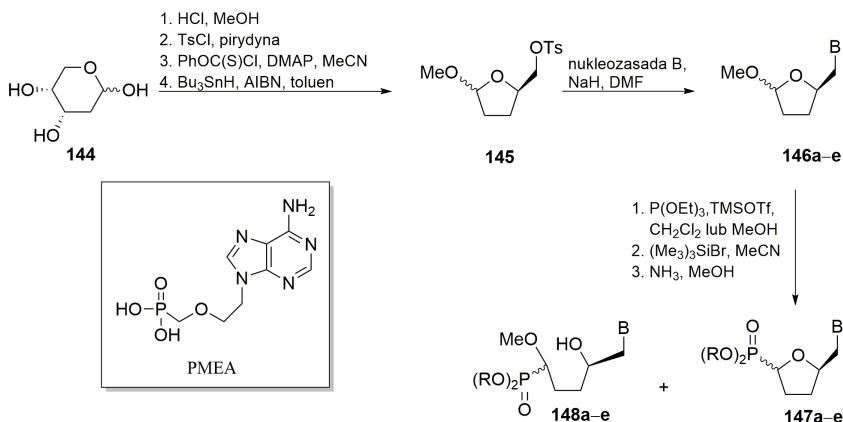
Schemat 22. Fosfonianowe analogi 1'-homonukleozydów *trans*-136a i *trans*-137aScheme 22. Phosphonate analogues of 1'-homonucleosides *trans*-136a and *trans*-137a

Fosfonian *trans*-137a jak również izomer *cis*-137b wykazują znaczącą aktywność *in vitro* względem HCMV. Izomer *cis* posiada IC₅₀ w zakresie 0,5–1 µg/mL, a CC₅₀ w zakresie 10–50 µg/mL porównywalną z gancyklowirem (IC₅₀ do 0,3 µg/mL; CC₅₀ do 12,5 µg/mL). Natomiast dla izomeru *trans*-137a oznaczono IC₅₀ w zakresie 0,1–1 µg/mL, a CC₅₀ w zakresie 10–100 µg/mL, na takim samym poziomie jak dla HPMPC (IC₅₀ od 0,1–1 µg/mL; CC₅₀ od 10–50 µg/mL) [36, 38]. Jednocześnie stwierdzono, że oprócz właściwości przeciwwirusowych fosfonian *trans*-137a (BCH-1868) silnie hamuje *in vitro* proliferację wielu ludzkich jak i mysich nowotworowych linii komórkowych (IC₅₀ = 2,7–6,8 µM). Ponadto, BCH-1868 jest aktywny *in vivo* wobec ksenografów ludzkich komórek nowotworowych (Caki-1, HT-29, DU 145, COLO 205, CCRF-CEM) [39, 40].

Ze względu na wysoką aktywność przeciwwirusową jak i przeciwnowotworową opracowano stereoselektywną drogę syntezy izomeru *trans*-137a wykorzystując α-hydroksyfosfonian 141, który powstawał w nadmiarze (14:1) w wyniku stereoselektywnej redukcji ketofosfonianu 139. Odpowiednie jony jodoniowe, które tworzą się w reakcji fosfonianu 141 z *N*-jodoimidem kwasu bursztynowego (NIS) jako produkty pośrednie, ulegają cyklizacji dając mieszaninę fosfonianów *cis*-142b i *trans*-142a w proporcji 1:11,4 (Schemat 23). Dalsze przekształcenia do *trans*-137a obejmują reakcje z 2-amino-6-chloropuryną i hydrolizę fosfonianu diizopropylowego [41].

Schemat 23. Fosfonianowe analogi 1'-homonukleozydów *trans-137a* i *trans-143a*Scheme 23. Phosphonate analogues of 1'-homonucleosides *trans-137a* and *trans-143a*

Cykliczne analogi PMEA **147a–e** otrzymano wychodząc z 2-deoksy-D-rybozy **144** (Schemat 24). Tosylan 2-deoksy-D-rybofuranozydu metylowego poddano standardowej procedurze deoksygenacji przy C3 otrzymując glikozyd **145**, który w wyniku kondensacji z solami sodowymi wybranych nukleozasad przekształcono w **146a–e**. Następnie wykorzystując reakcję Arbuzowa uzyskano fosfonianowe analogi 1'-homonukleozydów **147a–e**. W trakcie reakcji powstają acykliczne analogi **148a–e** jako produkty uboczne [42].

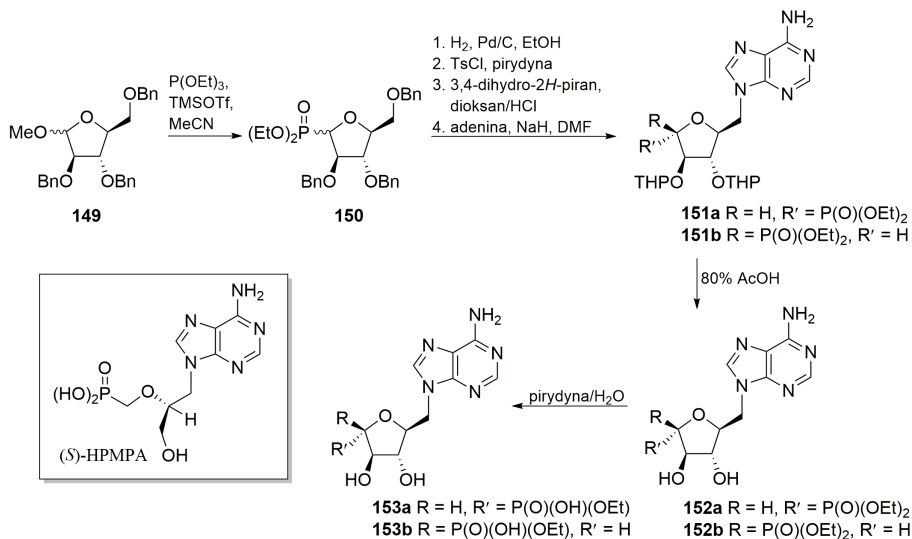


146, 147, 148	R	nukleozasada
a	Et	tymin-1-yl
b	Et	<i>N</i> ⁴ -izomaślanocytoz-1-yl
c	H	tymin-1-yl
d	H	cytoz-1-yl
e	Et	adenin-9-yl

Schemat 24. Synteza fosfonianowych analogów 1'-homonukleozydów **147a-e**Scheme 24. Synthesis of fosfonate analogues of 1'-homonucleosides **147a-e**

1'-Homonukleotydy **147a-e** nie wykazują znaczącej aktywności wobec HIV-1 w komórkach MT-4 w stężeniu do 100 μM. Natomiast związek **147e** był toksyczny w stosunku do komórek MT-4 w stężeniu do 100 μM, lecz nieaktywny względem wirusa HIV-1 [42].

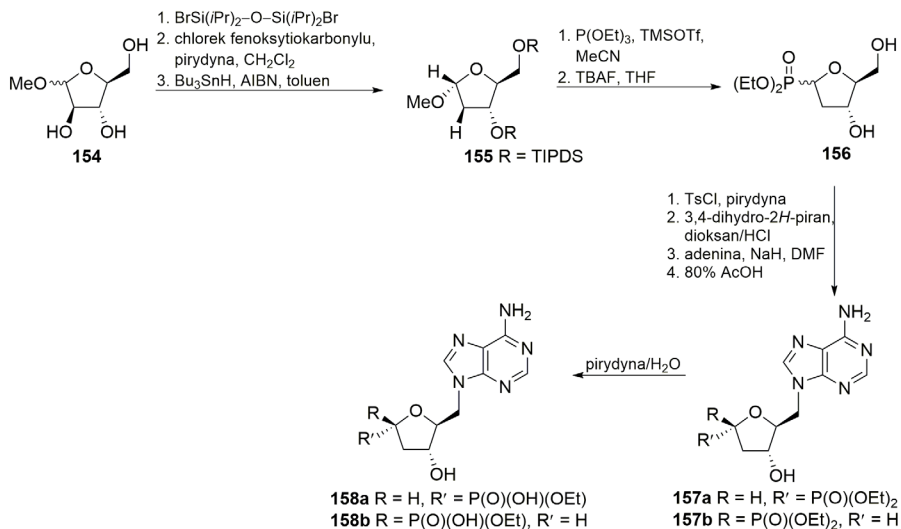
Ciekawą grupę stanowią cykliczne analogi nukleotydu, w których strukturę przeciwwirusowego (S)-HPMPA wbudowano pięcioczłonowy pierścień. Substratem w syntezie takich połączeń (Schemat 25) był 2,3,5-tri-*O*-benzyl- α/β -*L*-arabinofuranozyd metylowy **149**, z którego w warunkach reakcji Arbuzowa powstawała mieszanina anomerycznych fosfonianów **150** α i β w stosunku 1:3,5. Po wodorolitycznym usunięciu grup benzylowych pierwszorzędową grupę hydroksylową przekształcono w tosyłan, drugorzędowe grupy hydroksylowe ochroniono za pomocą blokady tetrahydropiranylowej (THP) i przeprowadzono reakcję kondensacji z adeniną otrzymując fosfoniany **151a** i **151b**. Następnie usunięto blokady tetrahydropiranylowe (THP) otrzymując estry **152a** i **152b**, z których powstały estry monoetylowe **153a** oraz **153b** [43].



Schemat 25. Synteza analogów 1'-homonukleotydów 152–153

Scheme 25. Synthesis of 1'-homonucleotides analogues 152–153

Zsyntetyzowano również analogi 1'-homonukleotydów **157–158**, które w pierścieniu furanozowym nie zawierały grupy hydroksylowej przy C3'. Wychodząc z mieszaniny α i β (1:1) L-arabinofuranozydów metylowych **154**, najpierw w reakcji z 1,3-dibromo-1,1,3,3-tetraizopropylodisiloksanem ochroniono dwie grupy hydroksylowe (Schemat 26), a następnie wykorzystując reakcję Bartona-McCombie usunięto grupę hydroksylową. Anomer α **155** poddano reakcji Arbuzowa, a po desilowaniu uzyskano mieszaninę fosfonianów **156**, z której otrzymano estry dietylowe **157a** i **157b** oraz monoetylowe **158a**, **158b** wykorzystując przekształcenia opisane na Schemacie 25 [43].

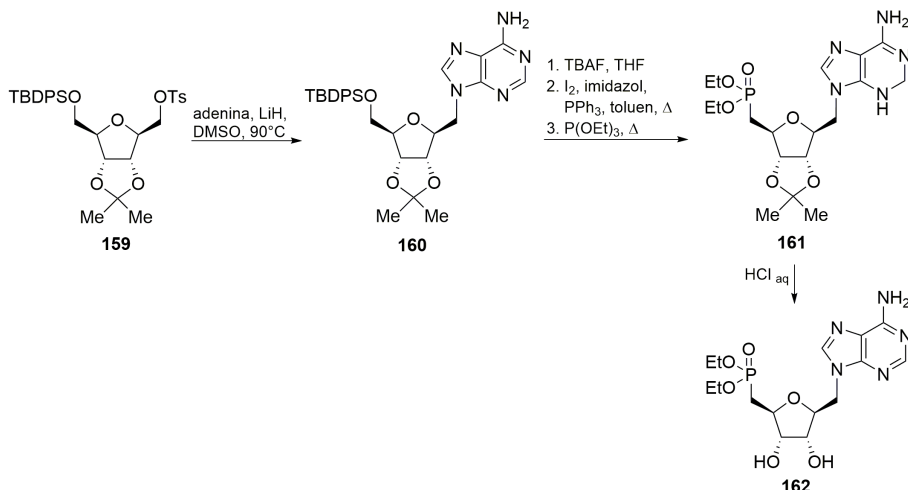


Schemat 26. Synteza analogów 1'-homonukleotydów 157–158

Scheme 26. Synthesis of 1'-homonucleotides analogues 157–158

Niestety, żaden z otrzymanych analogów nukleotydów oraz mono- jak i dietylowe estry nie wykazywał aktywności przeciwwirusowej w stosunku do wirusów RNA i retrowirusów podobnej do (S)-HPMPA. Jednakże, związki **152a**, **152b**, **157b**, **158a** i **158b** wykazywały niską aktywność wobec wirusów DNA (HSV-1, HSV-2, wirusa krowianki, wirusa ospy wietrznej i półpaśca) oraz niską cytotoksyczność [43, 44].

Poszukując aktywnych biologicznie związków zsyntetyzowano pochodną adeniny **162**, zawierającą przy C4' ugrupowanie fosfonylometylowe (Schemat 27). Ochroniony 1'-homonukleozyd **160** otrzymano w wyniku alkilowania adeniny za pomocą tosylanu **159**. Następnie odbezpieczono pierwszorzędną grupę hydroksylową, przekształcono ją w jodek, aby w kolejnym etapie wykorzystując reakcję Arbuzowa wprowadzić grupę fosfonianową otrzymując związek **161**. Po usunięciu izopropylidenu grupy ochronnej uzyskano fosfonian **162**. W podobny sposób zsyntetyzowano fosfonianowy analog 1'-homourydyny **34**. Niestety żaden ze związków nie wykazywał aktywności przeciwwirusowej ani względem HCV, HIV ani wirusa dengi [45].

Schemat 27. Synteza fosfonianu **162**Scheme 27. Synthesis of a phosphonate **162**

PODSUMOWANIE

Zainteresowanie chemią analogów nukleoz(t)ydów obok aspektu poznawczego niesie w sobie bardzo ważny czynnik potencjalnych zastosowań terapeutycznych. 1'-Homonukleoz(t)ydę są jedną z ciekawszych klas takich analogów [46], ponieważ mostek metylenowy wprowadza istotne zmiany strukturalne w porównaniu z nukleozydami zatem można oczekiwać, że nowe związki będą miały także inne właściwości biologiczne. Potwierdzają to dotychczasowe wyniki badań, których fragment ograniczony do związków zawierających pierścień tetrahydrofuranowy został przedstawiony w tym opracowaniu.

Fosfoniany *trans*- i *cis*-**137a** skutecznie hamowały rozwój wirusa HCMV wykazując aktywność porównywalną z gancyklowirem (IC_{50} do 0,3 $\mu\text{g/mL}$; CC_{50} do 12,5 $\mu\text{g/mL}$). Warto odnotować wysoką aktywność 1'-homo-2'-deoksyadenozyny **64b** i 1'-homo-2'-deoksyguanozyny **66b** przeciw wirusom HSV-1 TK⁻ i HSV-2 TK⁻ (MIC = 8–12 $\mu\text{g/mL}$), a związku **64b** dodatkowo w stosunku do wirusa krowianki (MIC = 20 $\mu\text{g/mL}$). Istotną aktywność przeciw wirusowi HCV (EC_{50} = 6,31 μM) odkryto dla związku **128**, jednakże jest on również wysoce cytotoksyczny (CC_{50} = 11,6 μM). Ponadto związek ten hamował wzrost komórek CCRE-CEM (IC_{50} = 5,73 μM). 1'-Homo-2'-deoksynukleozyd zawierający resztę hipoksantyny **93b** i jego pochodna di-*O*-benzylowa **93a** były aktywne względem wirusa grypy AH1N1 (IC_{50} = 25,2 i 24,3 $\mu\text{g/mL}$).

Oprócz właściwości przeciwwirusowych zauważono wpływ na proliferację ludzkich jak i mysich nowotworowych linii komórkowych, np. dla *trans*-**138a** (BCH-1868) oznaczono IC_{50} w zakresie kilku μM . Należy jednak podkreślić, że dla

wielu zsyntetyzowanych analogów 1'-homonukleoz(t)ydów nie wykonano żadnych badań biologicznych, co uniemożliwiło pełną ocenę wpływu wprowadzonego mostka metylenowego na aktywność biologiczną.

Z punktu widzenia syntezy organicznej podsumowane zostały najważniejsze metody otrzymywania podstawionych tetrahydrofuranów, w tym także syntezy stereoselektywne. Dominują tutaj strategie oparte na substratach wywodzących się z furanoz. Chętnie wykorzystywane są pochodne heksoz, ponieważ wtedy dalsze konstruowanie 1'-homonukleoz(t)ydów nie wymaga etapów polegających na wydłużaniu i skracaniu łańcuchów węglowych. W syntezach układów niezawierających grup hydroksylowych w wybranych pozycjach stosowano 2'-deoksyfuranozy, a w przypadku użycia podstawionych furanoz do deoksygenacji wykorzystywano procedurę Bartona-McCombie.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną serdecznie podziękować Panu prof. dr. hab. Andrzejowi E. Wróblewskiemu za bezcenną pomoc i udzielone wskazówki. Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu z projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki nr UMO-2013/11/N/NZ7/00723 oraz badań statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/3-014-1/503-01).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. De Clercq, *Med. Res. Rev.* 2013, **33**, 1215.
- [2] C. Simons, *Nucleoside Mimetics. Their Chemistry and Biological Properties*, Gordon and Science Publisher, Amsterdam 2001.
- [3] T. Kishi, M. Muroi, T. Kusaka, M. Nishikawa, K. Kamiya, K. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, **20**, 940.
- [4] T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibara, M. Muroi, T. Kishi, K. Mizuno, *J. Antibiotic*, 1968, **21**, 255.
- [5] R.T. Borchardt, B.T. Keller, U. Patel-Thombre, *J. Biol. Chem.*, 1984, **259**, 4353.
- [6] S. Fletcher, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 739.
- [7] J. Lee, S.U. Kang, S.Y. Kim, S.E. Kim, M.K. Kang, Y.J. Jo, S. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 961.
- [8] B. Doboszewski, *Nucleosides & Nucleotides*, 1997, **16**, 1049.
- [9] M. Bobek, J. Farkas, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1969, **34**, 1684.
- [10] J.A. Montgomery, K. Hewson, *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, **7**, 443.
- [11] J. Farkas, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1971, **36**, 3043.
- [12] M.W. Winkley, *Carbohydr. Res.*, 1973, **31**, 245.
- [13] P. Angibeaud, J. Defaye, H. Franconie, *Carbohydr. Res.*, 1980, **78**, 195.
- [14] A. Holy, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1970, **35**, 81.
- [15] D.C. Pryde, D.S. Middleton, P.T. Stephenson, P. Wainwright, A. Maddaford, X. Zhang, D. Leese, R. Glen, J. Hart, N. Forrest, T. Guyot, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 6415.
- [16] R. Saladino, U. Ciambecchini, S. Hanessian, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, **22**, 4401.

- [17] P. Busca, I. McCort, T. Prange, Y. Le Merrer, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **10**, 2403.
- [18] A. Clouet, C. Gravier-Pelletier, B. Al.-Dabbag, A. Bouhss, Y. Le Merrer, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 397.
- [19] D. Lecercle, A. Clouet, B. Al.-Dabbag, M. Crouvoisier, A. Bouhss, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 4560.
- [20] H.W. Lee, W.J. Choi, K.A. Jacobson, L.S. Jeong, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, **32**, 1620.
- [21] H.W. Lee, H.O. Kim, W.J. Choi, S. Choi, J.H. Lee, S.-G. Park, L. Yoo, K.A. Jacobson, L.S. Jeong, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 7015.
- [22] V. Ramkumar, M.E. Olah, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, *Mol. Pharmacol.*, 1991, **40**, 639.
- [23] N. Hossain, N. Blaton, O. Peeters, J. Rozenski, P.A. Herdewijn, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 5563.
- [24] N. Hossain, C. Hendrix, E. Lescrinier, A. Van Aerschot, R. Busson, E. De Clercq, P. Hedrewijn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 1465.
- [25] B. Doboszewski, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2009, **28**, 875.
- [26] R. Saladino, V. Neri, P. Checconi, I. Celestino, L. Nencioni, A.T. Palamara, M. Crucianelli, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 2392.
- [27] Y. Sekino, S.D. Bruner, G.L. Verdine, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 36506.
- [28] E.M. Ioannisyian, V.V. Kolomeitseva, G.E. Ustyuzhanin, N.S. Tikhomirova-Sidorova, *Zhurn. Obshch. Khim.*, 1980, **50**, 2146.
- [29] E.M. Ioannisyian, V.V. Kolomeitseva, G.E. Ustyuzhanin, N.S. Tikhomirova-Sidorova, *Zhurn. Obshch. Khim.*, 1981, **51**, 2128.
- [30] V.V. Kolomeitseva, G.V. Denisov, D.S. Terekhov, L.A. Uvarova, E.A. Pyaivinen, N.S. Sidorova, *Zhurn. Obshch. Khim.*, 1988, **58**, 2387.
- [31] A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1982, **47**, 2786.
- [32] A. Holy, I. Votruba, E. De Clercq, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1985, **50**, 245.
- [33] J. Defaye, T. Reyners, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1968, **50**, 1625.
- [34] L. Kvaerno, R. Kumar, B.M. Dahl, C.E. Olsen, J. Wengel, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5157.
- [35] M. Dejmek, H. Hrebabecky, M. Dracinsky, J. Neyts, P. Leyssen, H. Mertlikova-Kaiserova, R. Nencka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2011, **76**, 1549.
- [36] N. Nguyen-Ba, L. Chan, N. Quimpere, N. Turcotte, N. Lee, H. Mitchell, J. Bedard, *Nucleosides & Nucleotides*, 1999, **18**, 821.
- [37] P. Nguyen-Ba, N. Turcotte, L. Yuen, J. Bedard, M. Quimpere, L. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 3561.
- [38] J. Bedard, S. May, M. Lis, L. Tryphonas, J. Drach, J. Huffman, R. Sidwell, L. Chan, T. Bowlin, R. Rando, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, **43**, 557.
- [39] L. Leblond, G. Attardo, B. Hamelin, D.-Y. Bouffard, N. Nguyen-Ba, H. Gourdeau, *Mol. Cancer Ther.*, 2002, **1**, 737.
- [40] M. Bubenik, R. Rej, N. Nguyen-Ba, G. Attardo, F. Ouellet, L. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 3063.
- [41] M. Bubenik, P. Preville, J. Dugas, G. Attardo, L. Chan, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 8261.
- [42] T. Kofoed, A.E.-H.A. Ismail, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *Bull Soc Chim Fr*, 1997, **134**, 59.
- [43] M. Otmar, I. Rosenberg, M. Masojidkova, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1993, **58**, 2159.
- [44] M. Otmar, I. Rosenberg, M. Masojidkova, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1993, **58**, 2180.
- [45] P. Wainwright, A. Maddaford, X. Zhang, H. Billington, D. Leese, R. Glen, D.C. Pryde, D.S. Middleton, P.T. Stephenson, S. Sutton, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2013, **32**, 477.
- [46] C. Lamberth, *Organic Preparations and Procedures Int.*, 2002, **34**, 149.

