

IZOKSAZOLIDYNOWE ANALOGI NUKLEOZYDÓW

ISOXAZOLIDINE ANALOGUES OF NUCLEOSIDES

Kamil Kokosza*, Dorota G. Piotrowska

*Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
e-mail: k.kokosza@wp.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Izoksazolidynowe nukleozydy
2. Izoksazolidynowe C-nukleozydy
3. Izoksazolidynowe homonukleozydy
4. Izoksazolidynowe psiko-nukleozydy
5. Fosfonianowe pochodne nukleozydów izoksazolidynowych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr farm. Kamil Kokosza ukończył studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2010 r. Od 2010 r. jest doktorantem na tymże wydziale w Zakładzie Chemii Bioorganicznej. W swojej pracy naukowej zajmuje się syntezą i badaniem aktywności biologicznej izoksazolidynowych analogów nukleotydów.

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

Compounds having isoxazolidine moiety are of special interest since they show a broad spectrum of biological activity, including anticancer [1–5], antiviral [6], antibacterial [7–9] and antifungal activities [9–12]. Extensive studies on isoxazolidine moiety containing compounds resulted in discovery of several potentially antiviral and anticancer drugs (e.g. pyridemine-A **1** [2, 3], as well as isoxazolidines substituted with thymine and 5-fluorouracil **52a** (AdT) [38–40] and **59** [(–)-AdFU] [41–43], respectively).

In this review the most spectacular examples of the synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides are discussed and their biological activity is emphasized.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, nitrones, isoxazolidines, nucleoside analogues, nucleobases, C-nucleosides, homonucleosides, nucleosides, phosphonylated nucleosides, psico-nucleosides, antiviral activity, anticancer activity.

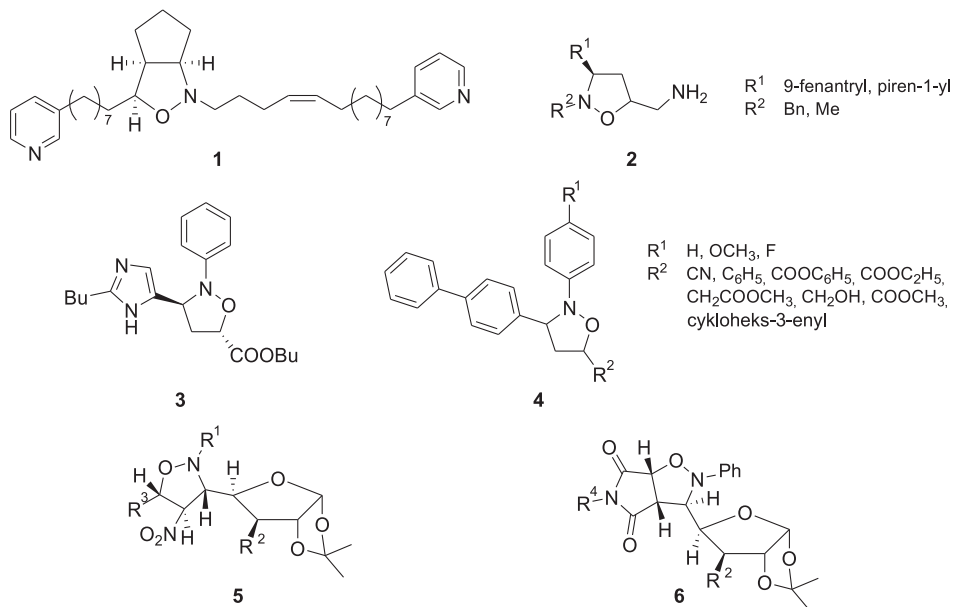
Słowa kluczowe: 1,3-dipolarna cykloaddycja, nitrony, izoksazolidyny, analogi nukleozydów, nukleozasady, C-nukleozydy, homonukleozydy, nukleozydy, fosfonylowane nukleozydy, psiko-nukleozydy, aktywność przeciwwirusowa, aktywność przeciwnowotworowa.

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AIDS	- zespół nabytego niedoboru odporności
AMV	- wirus białaczki ptasiej
BSA	- <i>N,O</i> -bis(trimetylosililo)acetamid
DEAD	- ester etylowy kwasu azodikarboksylowego
DIBAL	- wodorek diizobutyloglinowy
HIV	- ludzki wirus niedoboru odporności
HTLV-1	- ludzki wirus białaczek z limfocytów T
HSV-1	- wirus opryszczki pospolitej typ 1
Red-Al	- bis(2-metoksyetoksy)dihydroglinian sodu
TBAF	- fluorek tetrabutylamoniowy
TBDMS, TBS	- <i>tert</i> -butylodimetylosilil
TBDPS	- <i>tert</i> -butylodifenylosilil
TFA	- kwas trifluorooctowy
TMSOTf	- trifluorometanosulfonian trimetylosililowy

WSTĘP

Układy heterocykliczne występują w wielu naturalnych związkach, takich jak np.: kwasy nukleinowe, alkaloidy i antybiotyki oraz w większości leków. W poszukiwaniach nowych, aktywnych biologicznie związków lub próbując poprawić parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne już stosowanych leków często wykorzystuje się różne modyfikacje strukturalne cząsteczek wprowadzając fragmenty heterocykliczne. Jednym z nich, który w ostatnich latach zyskał na uwadze, jest pierścień izoksazolidynowy.



Rysunek 1. Przykładowe pochodne izoksazolidyny wykazujące aktywność biologiczną
Figure 1. Examples of biologically active isoxazolidine derivatives

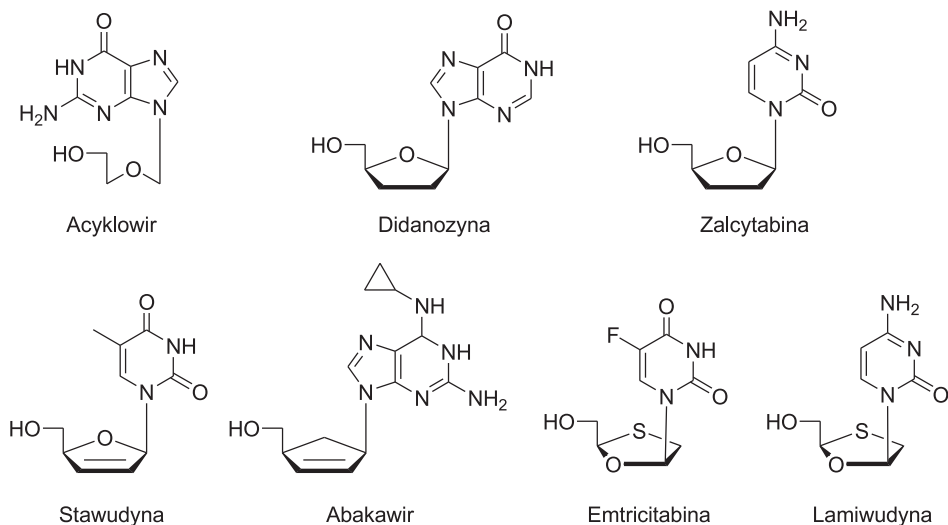
Okazało się, że wiele pochodnych izoksazolidyny wykazuje aktywność przeciwnowotworową [1–5], przeciwwirusową [6], przeciwbakteryjną [7–9], przeciwgrzybiczą [9–12] czy hamującą aktywność fosfolipazy A₂ [13]. Wśród nich znajduje się występujący w naturze alkaloid pyrinodemin A **1**. Został on wyizolowany z *Amphimedon* sp. i cechuje go duża cytotoksyczność *in vitro* w stosunku do linii komórkowych mysiej białaczki L1210 oraz raka płaskonabłonkowego [2, 3]. Wykazano, że pochodne izoksazolidyny **2** zawierające układ skondensowanych pierścieni aromatycznych wykazują wysoką aktywność w stosunku do różnych typów komórek nowotworowych, w tym najwyższą w odniesieniu do komórek raka płuc [4, 5]. Przeprowadzone badania potwierdziły aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciwgrzybiczą 2-(fenylo)-3-(2-butyl-4-chloro-1*H*-imidazol-5-yl)-5-butoksykarbonyloizoksazolidyny **3**, porównywalną z nystatyną użytą jako związek referencyjny [9].

Analogi strukturalne związku **3**, pochodne izoksazolidyny o wzorze **4**, hamowały rozwój takich gatunków grzybów jak *Aspergillus flavus*, *Fusarium moniliforme* i *Botrydiplodia theobromae* [12]. Właściwości przeciwbakteryjne wykazują także izoksazolidyny zawierające w swej budowie fragment D-ksylozy o ogólnych wzorach **5** i **6** (Rys. 1) [8].

Analogi podstawowych fragmentów budulcowych DNA i RNA znalazły zastosowanie w leczeniu różnego typu nowotworów, jak i zwalczaniu infekcji wirusowych. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie analogami nukleozydów jako lekami przeciwwirusowymi, a w szczególności przeciwko wirusowi HIV i leczeniu AIDS [14]. Pomimo szerokiej gamy leków stosowanych klinicznie przeciwko HIV, m.in. takich jak inhibitory fuzji, inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy czy inhibitory integrazy, wciąż istnieje duże zapotrzebowanie na nowe leki [15]. Głównymi przyczynami są duża zachorowalność, śmiertelność oraz problemy w farmakoterapii. Zmniejszenie umieralności i występowania infekcji oportunistycznych zostało osiągnięte przez wprowadzenie terapii wielolekowej HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy*), która polega na stosowaniu jednocześnie kombinacji przynajmniej trzech leków działających na różnych etapach cyklu rozwojowego wirusa [16–18]. Podstawową grupę stanowią nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, które znajdują się w każdej kombinacji leków.

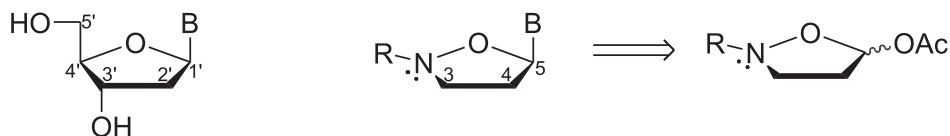
Modyfikowane nukleozydy i nukleotydy są obecnie jedną z najważniejszych grup leków przeciwwirusowych. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu wirusowej polimerazy DNA, a w przypadku retrowirusów na hamowaniu odwrotnej transkryptazy. Koniecznym warunkiem, który musi zostać spełniony, aby stały się aktywne, jest wewnątrzkomórkowa fosforylacja do di- i trifosforanów. Następnie konkurują z naturalnymi nukleotydami o centrum aktywne enzymu, a po wbudowaniu ich do nici DNA przedwcześnie prowadzą do przerwania wydłużania powstającego łańcucha z powodu braku grupy HO–C-3' [19].

Modyfikacje struktur naturalnych nukleozydów dotyczą zamiany pierścienia furanozowego na układ acykliczny, alicykliczny bądź heterocykliczny, modyfikacji nukleozasady lub obu elementów jednocześnie [20, 21]. Ważnym fragmentem jest również grupa hydroksymetylowa, która jest niezbędna, aby związki zostały przekształcone do trifosforanów. Szczegółowe badania nad modyfikowanymi nukleozydami doprowadziły do otrzymania wielu związków przeciwwirusowych stosowanych w lecznictwie (Rys. 2) [15, 20].



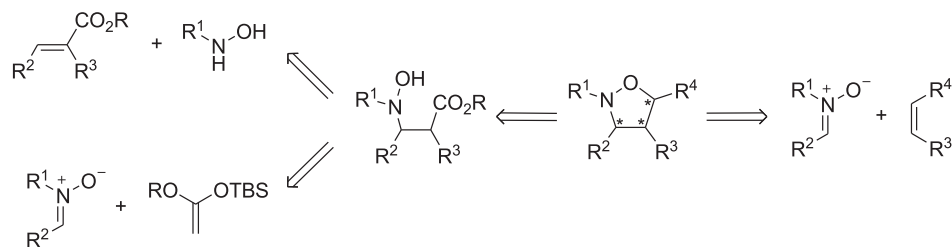
Rysunek 2. Przykłady analogów nukleozydów stosowanych w leczeniu
 Figure 2. Examples of nucleoside analogues used in therapy

W 1992 roku Tronchet przedstawił pomysł zastąpienia pierścienia furanozowego przez izoksazolidynowy [22]. Wtedy w miejsce furanozowego atomu C-4', dla którego praktycznie nie jest możliwa epimeryzacja, zostanie wprowadzony atom azotu z łatwością ulegający inwersji konfiguracji. Ponadto, pochodne izoksazolidyn zawierające HO-C-5 wykazują reaktywność podobną do cukrów, m.in. ulegają mutarotacji [23], a pochodne z grupą AcO-C-5 można łatwo przekształcić w analogi *N*-glikozydów w reakcji Vorbrüggena (Rys. 3).



Rysunek 3. Porównanie struktur naturalnych nukleozydów i izoksazolidynowych analogów
 Figure 3. A comparison of structures of natural nucleosides and isoxazolidine analogues

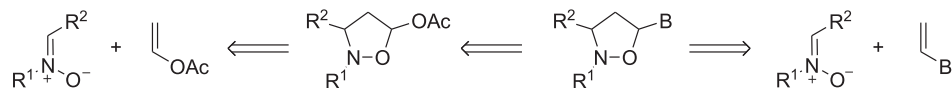
Znane są trzy drogi syntezy izoksazolidyn (Schemat 1) polegające na addycji Michaela hydroksyloamin do α,β -nienasyconych estrów [24], 1,3-dipolarnej cykloaddycji oraz addycji nukleofilowej nitronów do acetalu *O*-(*tert*-butyloдимetylosililo) ketenu [25]. Obecnie największe zastosowanie znajduje reakcja cykloaddycji, w której bierze udział cząsteczka dipola (odpowiednio podstawiony nitron) oraz cząsteczka dipolarofila (odpowiedni alken). Powstały cykloaddukt może zawierać do trzech nowych centrów chiralności [20, 26, 27].



Schemat 1. Retrosynteza izoksazolidyn

Scheme 1. Retrosynthesis of isoxazolidines

Izoksazolidynowe analogi nukleozydów najczęściej otrzymuje się wykorzystując cykloaddycję nitronu do alkenu zawierającego nukleozasadę albo w reakcji Vorbrüggena z silylowaną nukleozasadą i uprzednio otrzymanej 5-acetoksyizoksazolidyny (Schemat 2) [28].



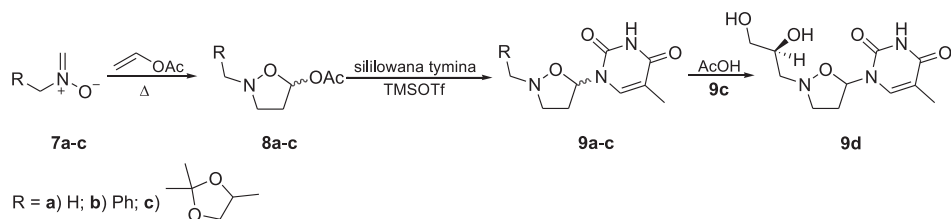
Schemat 2. Retrosynteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów

Scheme 2. Retrosynthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides

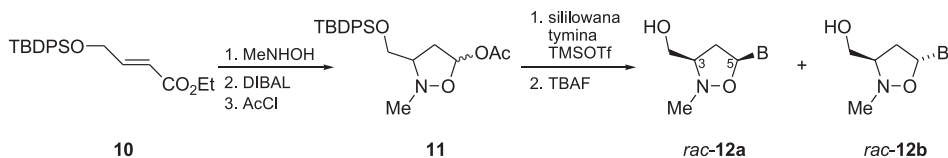
W niniejszej pracy przedstawione zostaną najistotniejsze przykłady syntez izoksazolidynowych *N*-, *C*-, homo-, psiko-nukleozydów oraz nukleozydów zawierających ugrupowanie fosfonianowe, z uwzględnieniem ich aktywności biologicznej.

1. IZOKSAZOLIDYNOWE NUKLEOZYDY

W pierwszej syntezie izoksazolidynowych analogów nukleozydów Tronchet wykorzystał cykloaddycję nitronów **7a–c** do octanu winylu, a otrzymane 5-acetoksyizoksazolidyny **8a–c** przekształcił w reakcji Vorbrüggena w analogi tymidyny **9a–c** (Schemat 3). Po usunięciu ugrupowania izopropylidenowego z **9c** powstała mieszanina diastereoizomerycznych izoksazolidyn **9d**. Otrzymane analogi nukleozydów **9a–c** hamowały rozwój bakterii *B. subtilis* [22].

Schemat 3. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **8 i 9**Scheme 3. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **8 and 9**

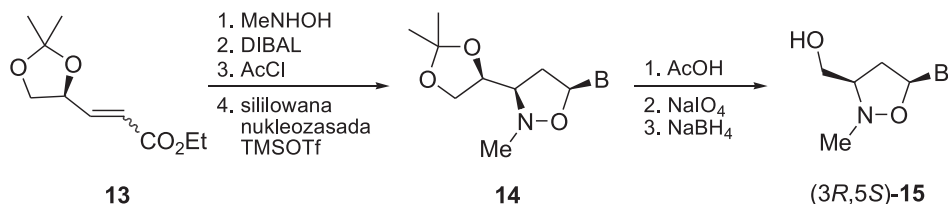
W wyniku addycji *N*-metylohydroksyloaminy do estru **10** (Schemat 4) utworzył się addukt, z którego w wyniku redukcji DIBAL-H i acetylowania powstała 5-acetoksyizoksazolidyna **11**. Związek ten w wyniku reakcji Vorbrüggena z silylowaną tyminą, a następnie usunięcia ochronnej grupy silylowej przekształcono w odpowiednie nukleozydy *rac*-**12a** i *rac*-**12b**, które nie wykazywały znaczącej aktywności względem wirusa HIV-1 [24].



Schemat 4. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **12**

Scheme 4. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **12**

Tą samą strategię zastosowano w celu otrzymania enancjomerycznie czystych analogów nukleozydów (3*R*,5*S*)-**15** i (3*S*,5*R*)-**18** wykorzystując akceptory Michaela **13** (Schemat 5) i **16** (Schemat 6). W pierwszym przypadku reakcja z silylowanymi nukleozasadami doprowadziła do powstania izomerów *cis* **14** jako głównych produktów [29]. Dla związku **14** (B = uracyl) ustalono stosunek izomerów *cis:trans* jako 47:1. Przekształcenie produktu pośredniego (3*R*,5*S*)-**14** w analogi (3*R*,5*S*)-**15** zostało zrealizowane w serii trzech standardowych reakcji.

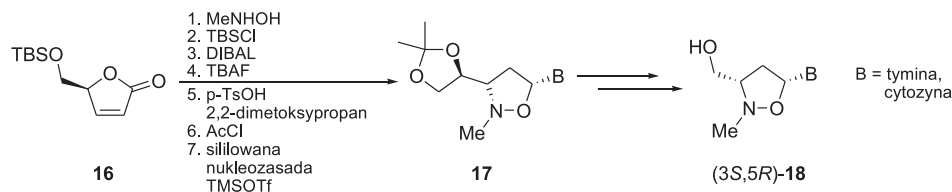


B = tymina, uracyl, cytozyna, adenina

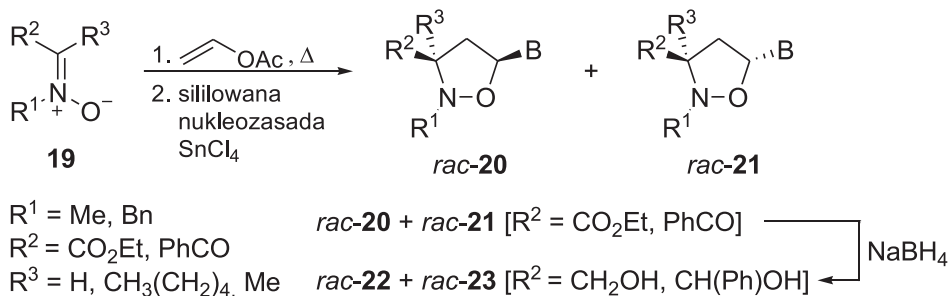
Schemat 5. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **15**

Scheme 5. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **15**

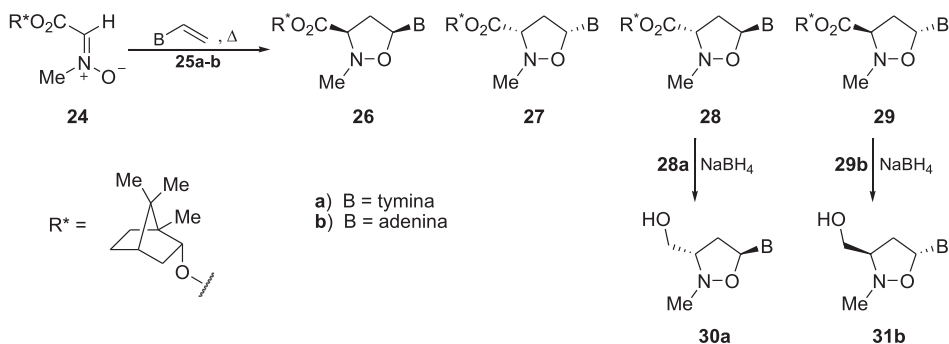
W drugim przypadku reakcja z silylowanymi nukleozasadami doprowadziła do powstania izomerów *cis* **17** również jako głównych produktów (Schemat 6) [30]. W przypadku związku **17** (B = tymina) powstawał wyłącznie izomer *cis*. Przekształcenie produktu pośredniego (3*S*,5*R*)-**17** w analogi (3*S*,5*R*)-**18** zostało zrealizowane, podobnie jak poprzednio, w serii trzech standardowych reakcji.

Schemat 6. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **18**Scheme 6. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **18**

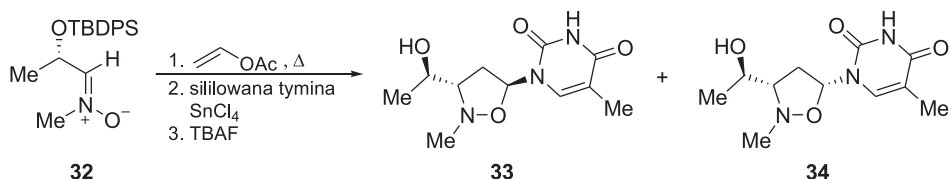
Z nitronu **19** i octanu winylu, a następnie silylowanych nukleozasad otrzymano racemiczne izoksazolidyny **20** i **21**, które dla B = tymina, 5-fluorouracyl utworzyły się w proporcjach 2:3 (Schemat 7) [31, 32]. W wyniku redukcji izoksazolidyn **20** i **21** powstały analogi nukleozydów **22** i **23**. Ponadto mieszaninę racemiczną związku **22** ($R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$; B = tymina albo *N*-acetylocytozyna) rozdzielono na enancjomery stosując lipazę [33].

Schemat 7. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **22** i **23**Scheme 7. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **22** and **23**

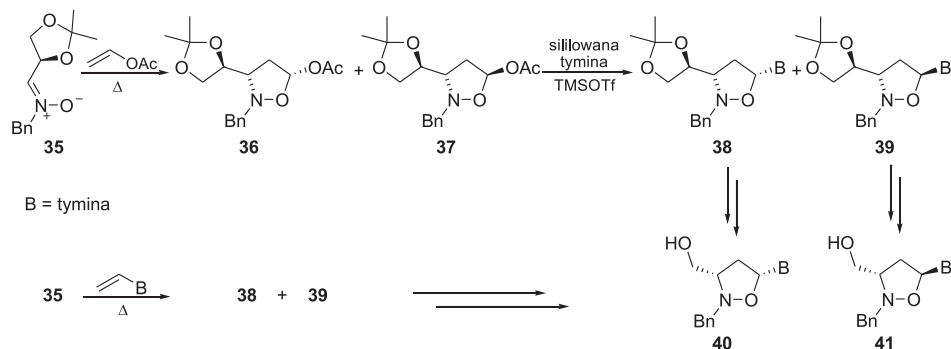
Cykloaddycja nitronu **24**, zawierającego (1*S*)-endo(-)-borneol jako chiralny ligand, do winylo-nukleozasad **25a–b** doprowadziła do utworzenia mieszaniny izomerów **26**, **27**, **28** i **29** z przewagą izoksazolidyn o konfiguracji *trans* (B = tymina: 0:14:78:8; B = adenina: 0:9:0:91), które w kolejnym etapie przekształcono w enancjomerycznie czyste pochodne **30a** i **31b** zawierające grupę hydroksymetylową (Schemat 8) [34].

Schemat 8. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **30a** i **31b**Scheme 8. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **30a** and **31b**

W enancjoselektywnej syntezie analogów nukleozydów **33** i **34** jako substratów użyto C-chiralnego nitronu **32**, octanu winylu i silylowaną tyminę. Po odbezpieczeniu grup hydroksylowych używając TBAF otrzymano oczekiwane analogi **33** i **34** w stosunku 3:2 (Schemat 9) [35].

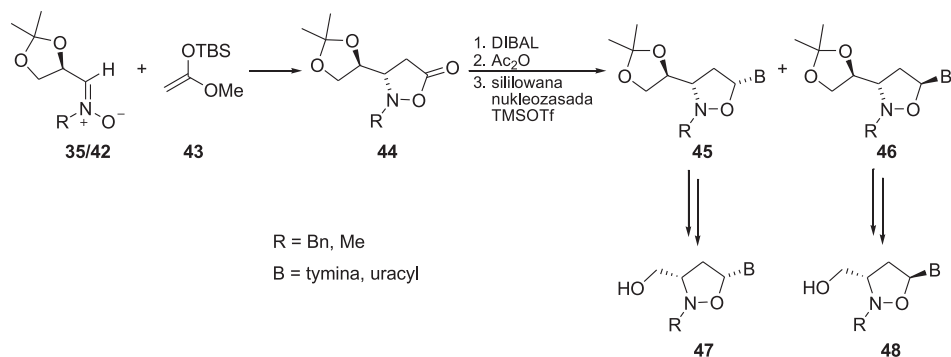
Schemat 9. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **33** i **34**Scheme 9. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **33** and **34**

Z enancjomerycznie czystego nitronu **35** i octanu winylu powstała mieszanina czterech stereoisomerów (7:2:1:1), w której głównymi składnikami były związki **36** i **37**. W reakcji z silylowaną tyminą utworzyły się produkty **38** i **39** w proporcji 3:1. Analogi zawierające grupę hydroksymetylową *cis*-**40** i *trans*-**41** otrzymano z dobrymi wydajnościami w wyniku procedury opisanej na schemacie 5. Zbadano również stereoselektywność reakcji nitronu **35** z 1-winylotyminą otrzymując w przewodzie cykloaddukty **38** oraz **39** (4:1), które przekształcono w pożądanę L-nukleozydy **40** i **41** (Schemat 10) [36].



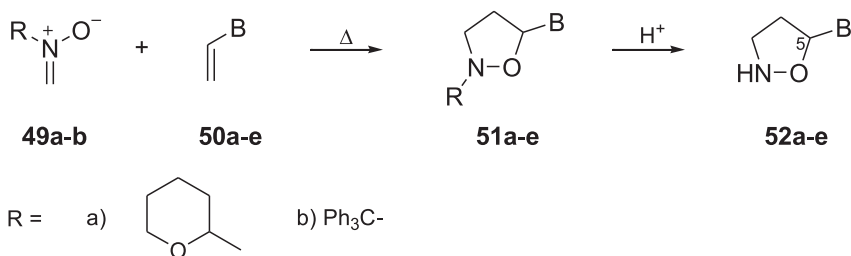
Schemat 10. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **40** i **41**
 Scheme 10. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **40** and **41**

Analogi L-nukleozydów **47** i **48** otrzymano z wyższymi wydajnościami wykorzystując alternatywną metodę (Schemat 11). Otrzymany izoksazolidyn-5-on **44** przekształcono w diastereoizomery **45** i **46**, a następnie w trzech znanych etapach uzyskano żądane nukleozydy **47** i **48** [37].



Schemat 11. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **47** i **48**
 Scheme 11. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **47** and **48**

W celu zsyntetyzowania analogów nukleozydów **52a-e** zawierających nukleozasadę przy C-5 pierścienia oraz niepodstawiony atom azotu (Schemat 12) wykorzystano N-winylo-nukleozasady **50a-e** i nitrony **49a-b**. W końcowym etapie otrzymane cykloaddukty **51** potraktowano roztworami odpowiednich kwasów, co pozwoliło na usunięcie podstawników z atomu azotu bez naruszenia pierścienia izoksazolidynowego [38–40]. Wykazano, że związek **52a** (AdT) hamuje replikację wirusa HIV.

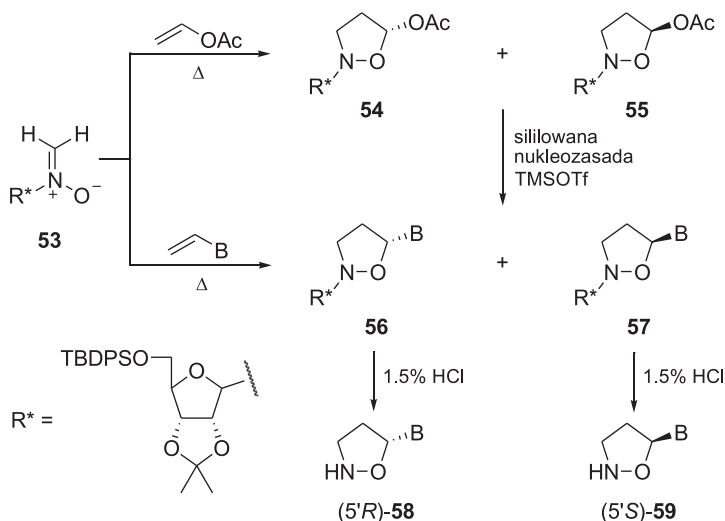


B = **a**) tymina; **b**) uracyl; **c**) cytozyna; **d**) 5-metylocytozyna; **e**) guanina (R = Ph₃C-)

Schemat 12. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **52**

Scheme 12. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **52**

W enancjoselektywnej syntezie analogów **52** został wykorzystany nitron **53** zawierający chiralny pomocnik dołączony do atomu azotu (Schemat 8). W reakcji z octanem winylu utworzyła się mieszanina 5-acetoksyizoksazolidyn **54** i **55**, z których w reakcji Vorbrüggena powstały diastereoizomery **56** i **57** w proporcji 1,4:1. Wykorzystując *N*-winylo-nukleozasady w jednym etapie otrzymano mieszaninę diastereoizomerów **56** i **57** w proporcji 1,5:1. Po rozdzieleniu związków **56** i **57** na kolumnie chromatograficznej i usunięciu chiralnego fragmentu z atomu azotu uzyskano enancjomery **58** i **59** (Schemat 13). Okazało się, że związek **59** [(-)-AdFU] zawierający w swojej strukturze 5-fluorouracyl wykazuje niską toksyczność i indukuje proces apoptozy w komórkach ostrej białaczki limfatycznej oraz białaczki monocytarnej [41–43].

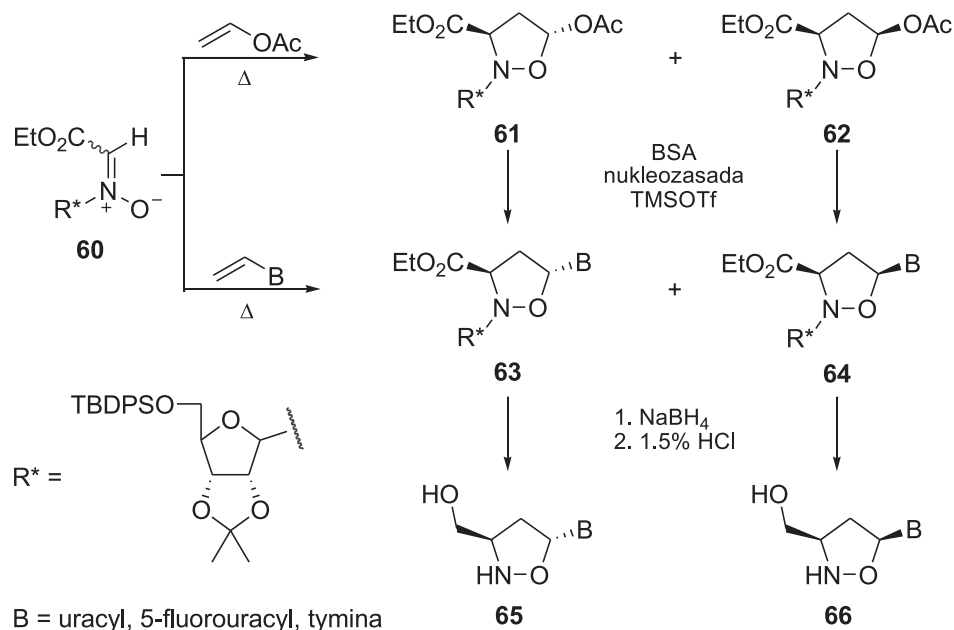


B = tymina, uracyl, 5-fluorouracyl, adenina, guanina, cytozyna, 5-fluorocytozyna

Schemat 13. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **58** i **59**

Scheme 13. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **58** and **59**

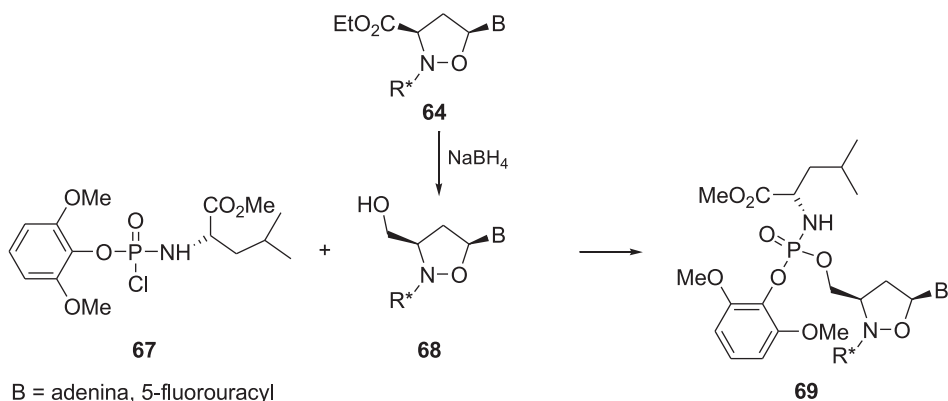
Zbadano użyteczność nitronu **60** zawierającego chiralny pomocnik dołączony do atomu azotu w syntezie enancjomerycznie czystych izoksazolidynowych analogów nukleozydów **65** i **66**. W dwuetapowej syntezie (cykloaddycja do octanu winylu i reakcja Vorbrüggena) uzyskano lepsze wydajności, ale w przewodzie tworzyły się anomery α ($\alpha:\beta = 2,2:1$). Natomiast w syntezie jednoetapowej (cykloaddycja do winylo-nukleozasad) powstało więcej anomerów β **66** ($\alpha:\beta = 1:1,4$) (Schemat 14) [44].



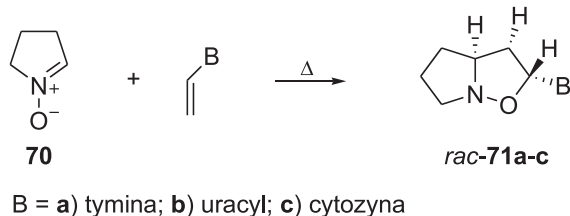
Schemat 14. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **65** i **66**

Scheme 14. Synthesis of isoxazolidine analogs of nucleosides **65** and **66**

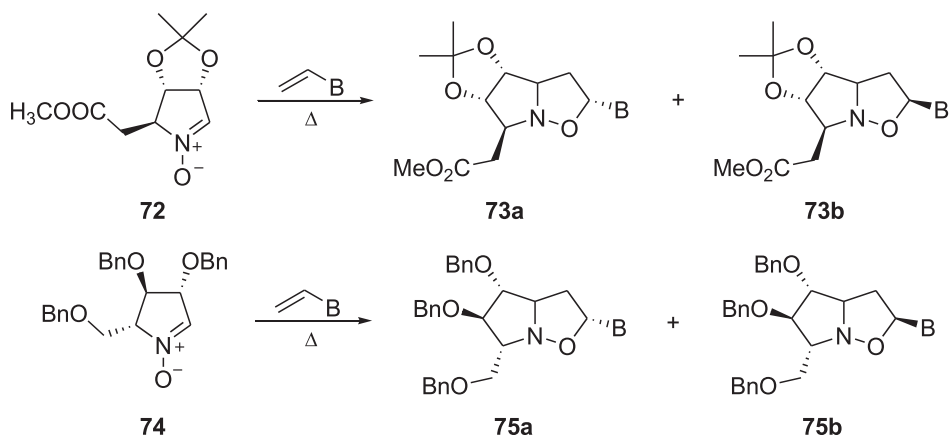
Izoksazolidyna **64** została dodatkowo wykorzystana w stereoselektywnej syntezie fosforamidowych analogów *N*-nukleozydów **69** zawierających w swojej strukturze adeninę i 5-fluorouracyl. W znanej sekwencji reakcji (Schemat 14) otrzymano hydroksymetylowe nukleozydy *cis*-**68**, w których do grupy hydroksylowej przyłączono ester metylowy *N*-(2,6-dimetoksyfenoksy)fosforylo-L-leucyny (Schemat 15). Dalsze badania wykazały, że wprowadzenie ugrupowania fosforamidowego znacznie wpłynęło na zwiększenie aktywności przeciwwirusowej, a otrzymane związki hamowały dwa różne typy odwrotnych transkryptaz i były praktycznie nietoksyczne w porównaniu z zidowudyną [45].

Schemat 15. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **69**Scheme 15. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **69**

W celu zbadania wpływu orientacji przestrzennej podstawników w izoksazolidynowych analogach nukleozydów na ich właściwości przeciwwirusowe opracowana została synteza usztywnionych konformacyjnie układów bicyklicznych. Jednoetapowa reakcja cykloaddycji nitronu **70** do winylo-nukleozasad pirymidynowych doprowadziła do otrzymania pirolidyno[1,2-*b*]izoksazolidyn **71a-c**, z których związek **71b** hamował replikację wirusa HSV-1 (Schemat 16) [46].

Schemat 16. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **71**Scheme 16. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **71**

Stereoselektywną syntezę bicyklicznych nukleozydów **73** oraz **75** zrealizowano w reakcji winylo-nukleozasad z chiralnymi nitronami **72** i **74**. Głównymi produktami były izomery **73a** i **75a**, a na proporcje otrzymanych produktów wpływał zarówno rodzaj zastosowanego dipola jak i rodzaj nukleozasady (Schemat 17) [47].

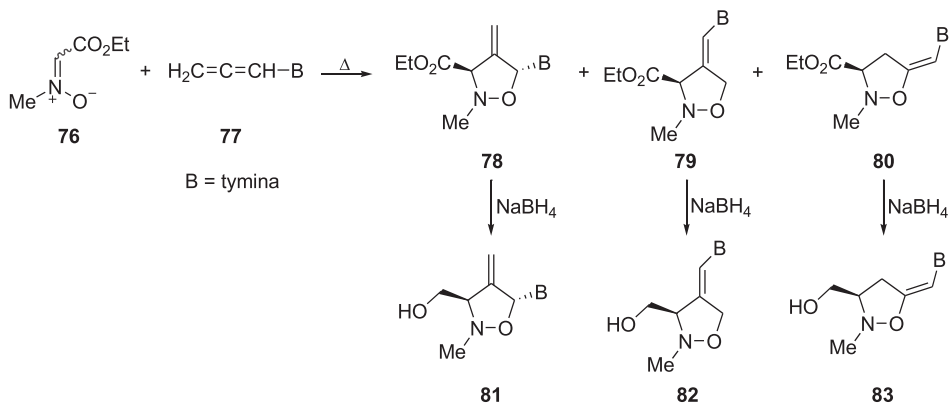


B = tymina, uracyl, adenina

Schemat 17. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów 73 i 75

Scheme 17. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides 73 and 75

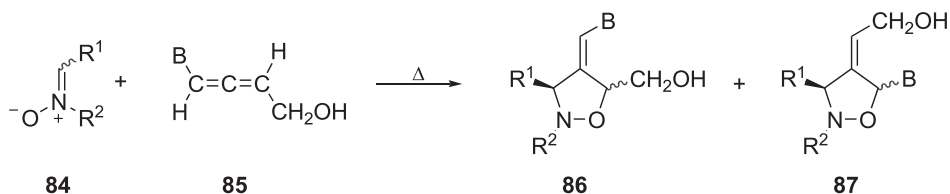
Przykładami usztywnionych konformacyjnie nukleozydów są 4-metylenoizoksazolidyny **81–83**, których konfiguracje udowodniono metodami spektroskopowymi (^1H NMR, NOE). Mieszaninę regioizomerów **78**, **79** i **80** (2,6:7:1) uzyskaną w reakcji nitronu **76** z 1-(propa-1,2-dienylo)tyminą **77** poddano redukcji za pomocą borowodoru sodu otrzymując oczekiwane analogi nukleozydów (Schemat 18) [48].



Schemat 18. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **81–83**

Scheme 18. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **81–83**

4-Metylenoizoksazolidyny podstawione przy C-3 i C-5 **86** i **87** zostały otrzymane w jednoetapowej reakcji cykloaddycji nitronu **84** do odpowiednich allenów **85** (Schemat 19) [49]. Konfiguracje związków **86** i **87**, które w zależności od warunków reakcji powstawały w proporcjach od 1:2 do 2:1, udowodniono spektroskopowo.



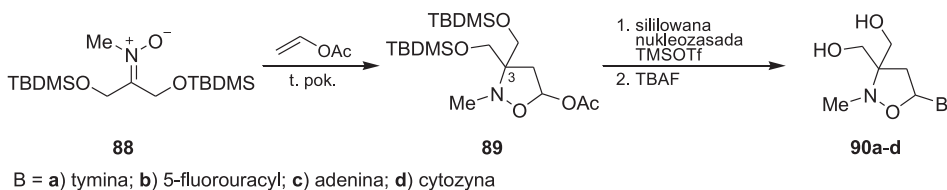
R¹ = H, CO₂Et
R² = Me, Bn

B = 3-([2-(trimetylosililo)etoksy]metylo)tymina, *N*-acetylocytozyna

Schemat 19. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **86** i **87**

Scheme 19. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **86** and **87**

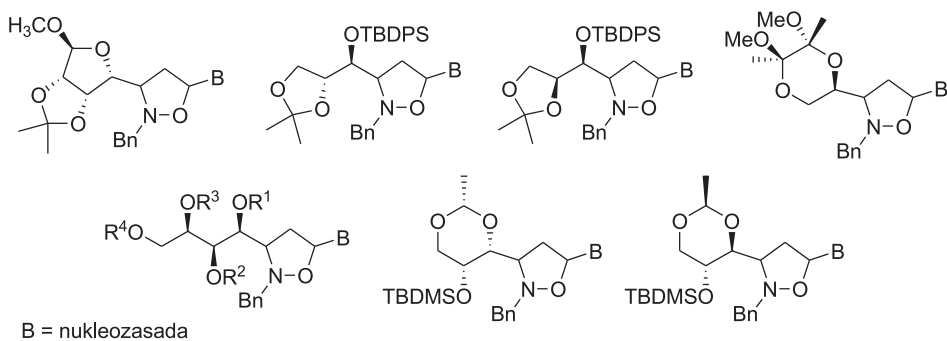
W reakcji nitronu **88** z octanem winylu utworzyły się podstawione przy C-3 5-acetoksyizoksazolidyny **89**, które przekształcono w analogi nukleozydów **90a-d** (Schemat 20) [50]. Związek **90b** indukował proces apoptozy w linii komórkowej Molt-3.



Schemat 20. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **90a-d**

Scheme 20. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **90a-d**

Znana jest również obszerna grupa analogów nukleozydów otrzymywanych z C-chiralnych nitronów, pochodnych monosacharydów (Rys. 4). W związkach tych fragment izoksazolidynowy stanowi łącznik pomiędzy nukleozasadą a resztą cukrową [51].

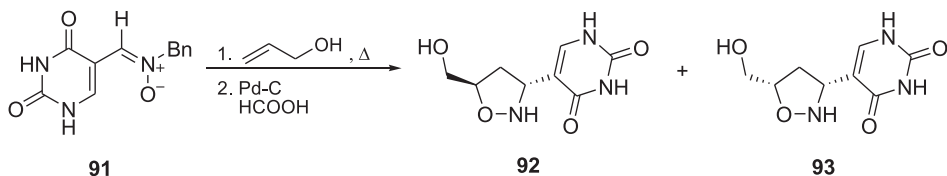


Rysunek 4. Przykłady izoksazolidynowych analogów nukleozydów zawierających fragment monosacharydu

Figure 4. Examples of isoxazolidine nucleoside analogues with monosaccharide moiety

2. IZOKSAZOLIDYNOWE C-NUKLEOZYDY

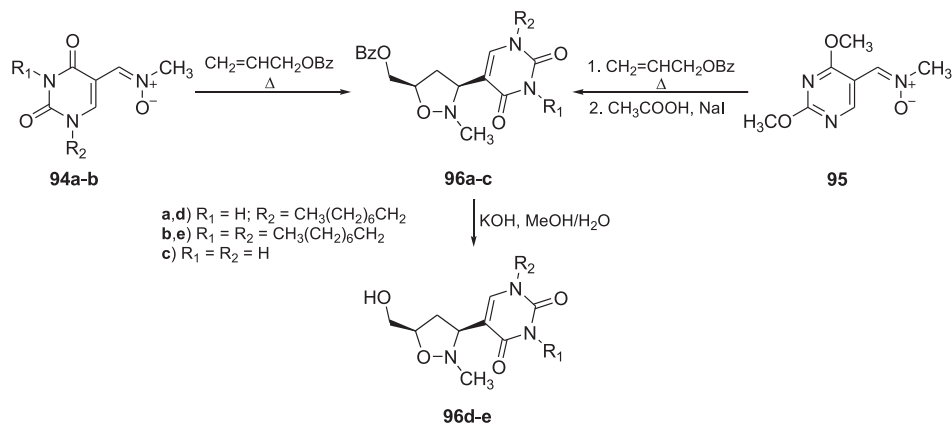
Modyfikacja struktury nukleozydu polegająca na zastąpieniu wiązania C–N między pierścieniem cukrowym i nukleozasadą na nieulegające hydrolizie wiązanie C–C prowadzi do powstania C-nukleozydu, którego przykładem jest pseudouryna (5-β-D-rybofuranosylouracyl) wykryta w strukturze RNA [52]. Izoksazolidynowe analogi pseudouryny **92** i **93** utworzyły się w proporcji 1:1 w reakcji nitronu **91** z alkoholem allilowym (Schemat 21) [53].



Schemat 21. Synteza izoksazolidynowych analogów pseudouryny **92** i **93**

Scheme 21. Synthesis of isoxazolidine analogs of pseudouridine **92** and **93**

Użycie nitronów otrzymanych z podstawionych uracyli **94a–b** albo z 5-formylo-2,4-dimetoksyprymidyny **95** i zastosowanie benzoesu allilu (Schemat 22) spowodowało zwiększenie stereoselektywności cykloaddycji na korzyść izomerów *cis*. I tak, w przypadku użycia nitronu **95** uzyskano mieszaninę odpowiednich *cis:trans* izoksazolidyn w proporcji 1,5:1, a w reakcji z nitronami **94a–b** zaobserwowano utworzenie jedynie śladowych ilości izomerów *trans*. Uzyskane *cis* izoksazolidyny **96a–b** następnie przekształcono w analogi pseudouryny **96d–e** z odbezpieczoną grupą hydroksylową [54].

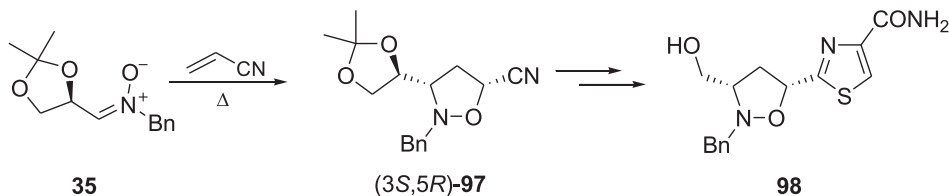


Schemat 22. Synteza analogów pseudouryny **96**

Scheme 22. Synthesis of pseudouridine analogues **96**

Tiazofuryna (2-β-D-rybofuranosylo-4-karboksyamidotiazol) w warunkach *in vitro* wykazuje właściwości przeciwnowotworowe [55]. Izoksazolidynowe analogi

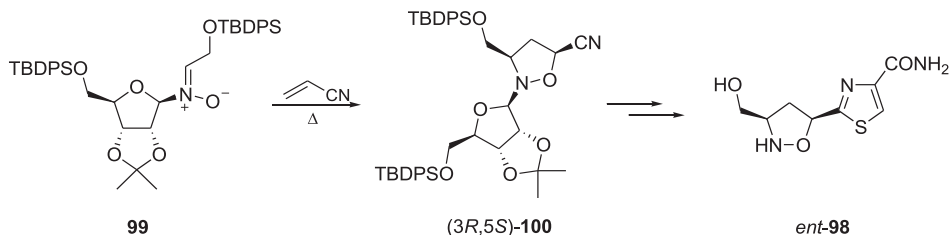
tiazofuryny otrzymano w reakcji nitronu **35** i akrylonitrylu (Schemat 23), w której udało się wyodrębnić główny izomer (3*S*,5*R*)-**97**. W dalszych etapach w reakcji z *L*-cysteiną utworzono pierścień tiazolu, w standardowych warunkach z pierścienia 1,3-dioksolanowego powstała grupa hydroksymetylowa, a z estru – amid **98** [56].



Schemat 23. Synteza izoksazolidynowego analogu tiazofuryny **98**

Scheme 23. Synthesis of isoxazolidine analogue of thiazofurine **98**

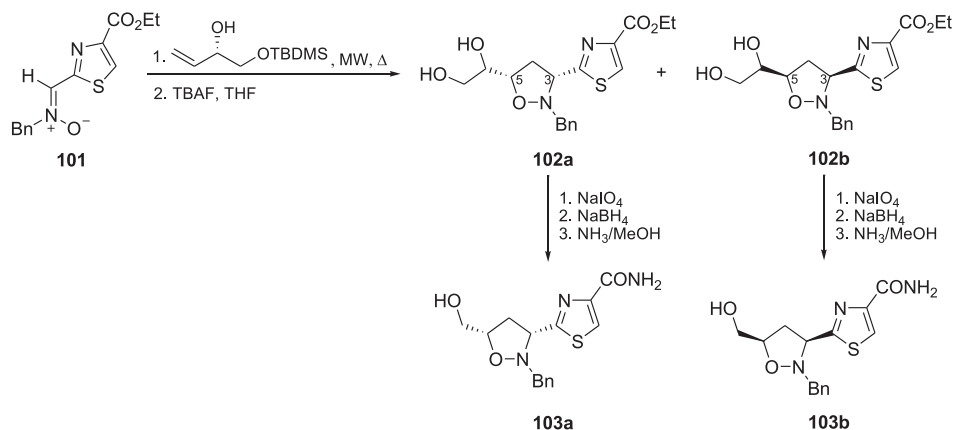
W celu zsyntetyzowania enancjomeru *ent*-**98** wykorzystano akrylonitryl i nitron **99** zawierający fragment chiralny przyłączony do atomu azotu (Schemat 24) [56]. Mieszanina poreakcyjna zawierała cztery cykloaddukty (60:30:7:3) z przewagą izomeru (3*R*,5*S*)-**100**. Wykorzystując przekształcenia pokazane na Schemacie 23 zainstalowano pierścień tiazolowy z grupą amidową, a w ostatnim etapie usunięto chiralny pomocnik.



Schemat 24. Synteza izoksazolidynowego analogu tiazofuryny *ent*-**98**

Scheme 24. Synthesis of isoxazolidine analogue of thiazofurine *ent*-**98**

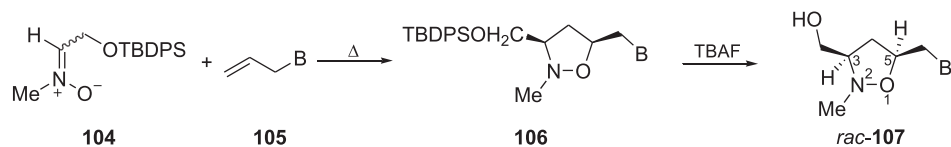
W syntezie regioizomeru tiazofuryny zawierającego pierścień tiazolowy w pozycji 3 wykorzystano nitron **101**, który poddano reakcji z sililową pochodną (*S*)-but-3-en-1,2-diolu (Schemat 25) [57]. Pełną diastereoselektywność cykloaddycji zapewniło zastosowanie triflaktu cynku jako katalizatora i naświetlania mikrofalowego. Otrzymane izomery *cis* (3*R*,5*S*)-**102a** i (3*S*,5*R*)-**102b** (4:1) zostały dalej przekształcone w odpowiednie izoksazolidynowe analogi tiazofuryny **103a** i **103b**.

Schemat 25. Synteza izoksazolidynowych analogów tiazofuriny **103**Scheme 25. Synthesis of isoxazolidine analogues of thiazofurine **103**

3. IZOKSAZOLIDYNOWE HOMONUKLEOZYDY

Homonukleozydy w swej strukturze posiadają dodatkowy mostek metylenowy oddzielający nukleozasadę od pierścienia cukrowego. W porównaniu z naturalnymi nukleozydami wykazują większą odporność na hydrolytyczne działanie enzymów. Liczne przykłady homonukleozydów wykazujących właściwości przeciwwirusowe [58, 59] stanowią inspirację do podjęcia prac nad syntezą ich izoksazolidynowych analogów.

Reakcja nitronu **104** z *N*-allilo-nukleozasadami **105** prowadziła do utworzenia mieszaniny diastereoizomerycznych cykloadduktów **106** z przewagą izomerów *cis* (*cis:trans* = 7:1; dla B = adenina; *cis:trans* = 2:1). Usunięcie grup ochronnych z wyodrębnionych izomerów **106** pozwoliło na otrzymanie racemicznych analogów homonukleozydów **107** (Schemat 26) [60].

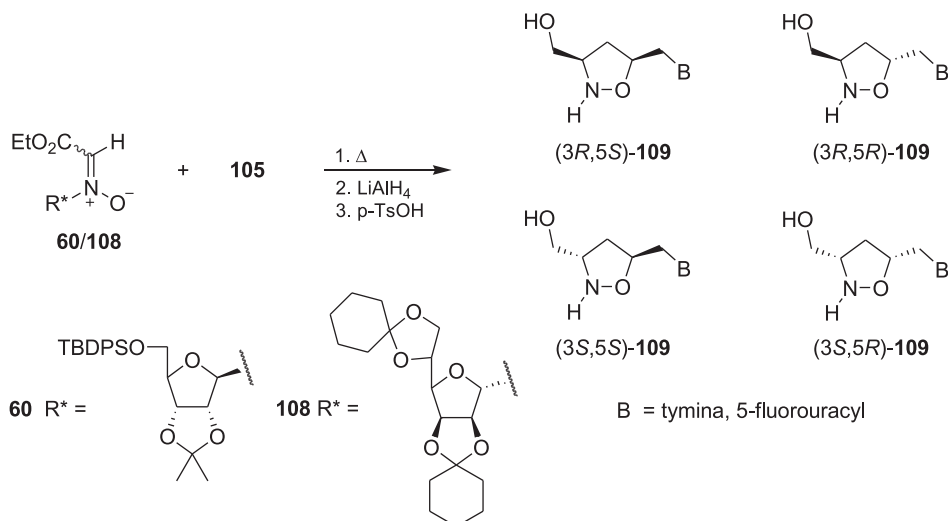


B = tymina, 5-fluorouracyl, *N*-acetylocytozyna, adenina

Schemat 26. Synteza izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **107**Scheme 26. Synthesis of isoxazolidine analogues of homonucleosides **107**

W syntezie enancjomerycznie czystych izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **109** wykorzystano cykloaddycję chiralnych nitronów **60** i **108** zawierających fragmenty pochodnych *D*-rybozy oraz *D*-mannozy z dipolarofilami **105** (Schemat 27) [61]. Dla obu nitronów uzyskano porównywalną diastereo selektyw-

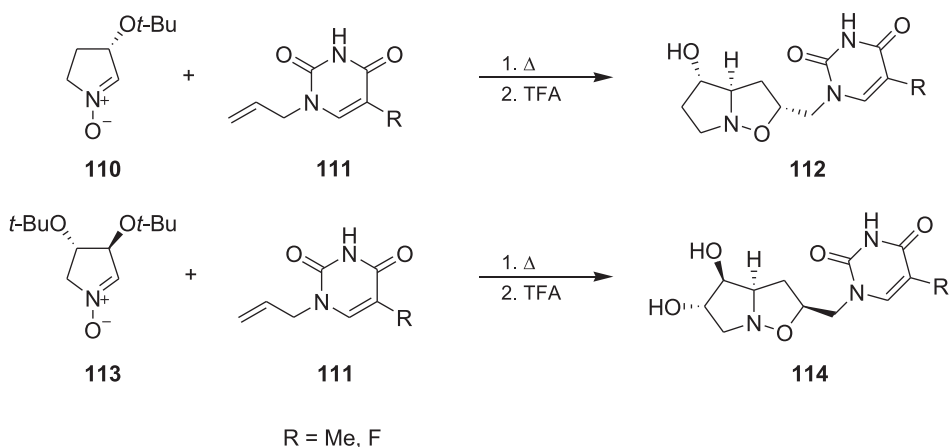
ność otrzymując w przewodzie izomery *cis*, natomiast wyższą enancjoselektywność zapewnił nitron **60**. Żaden z otrzymanych analogów **109** nie hamował namnażania badanych wirusów.



Schemat 27. Synteza izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **109**

Scheme 27. Synthesis of isoxazolidine analogues of homonucleosides **109**

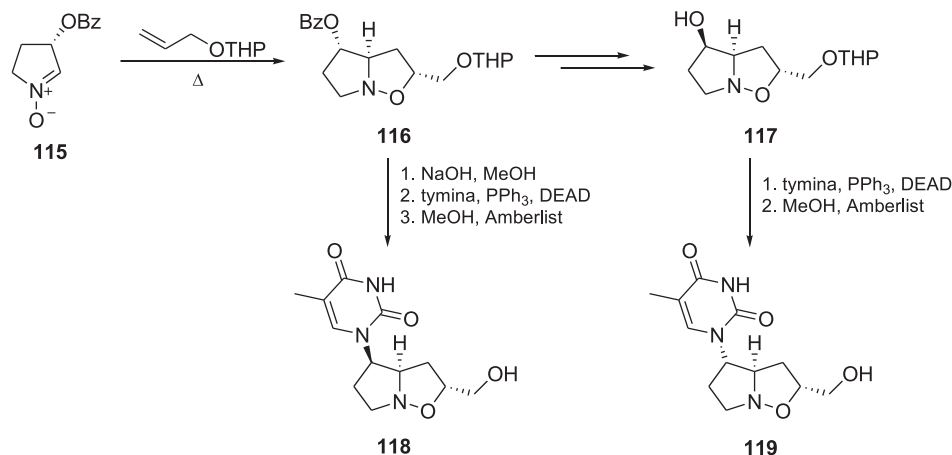
W celu otrzymania bicyklicznych homonukleozydów **112** i **114**, w których pierścień furanozowy zastąpiono układem pirolidyno[1,2-*b*]izoksazolidynowym wykorzystano enancjomerycznie czyste nitrony **110** i **113** oraz *N*-allilo-pirymidyny **111** (Schemat 28) [62] otrzymując w przewodzie izomeryczne izoksazolidyny, odpowiednio: **112** (7:1) i **114** (4:1).



Schemat 28. Synteza izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **112** i **114**

Scheme 28. Synthesis of isoxazolidine analogues of homonucleosides **112** and **114**

W syntezie izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **118** i **119** (izohomonukleozydy) zostały użyte nitron **115** i alkohol allilowy z zabezpieczoną grupą hydroksylową. Z otrzymanej mieszaniny cykloadduktów wyodrębniono tworzący się w przewodzie związek **116**, który następnie przekształcono w jego epimer **117**. W końcowym etapie otrzymane izoksazolidyny **116** i **117** w odpowiednich sekwencjach reakcji przekształcono w analogi nukleozydów **118** i **119** (Schemat 29) [63].

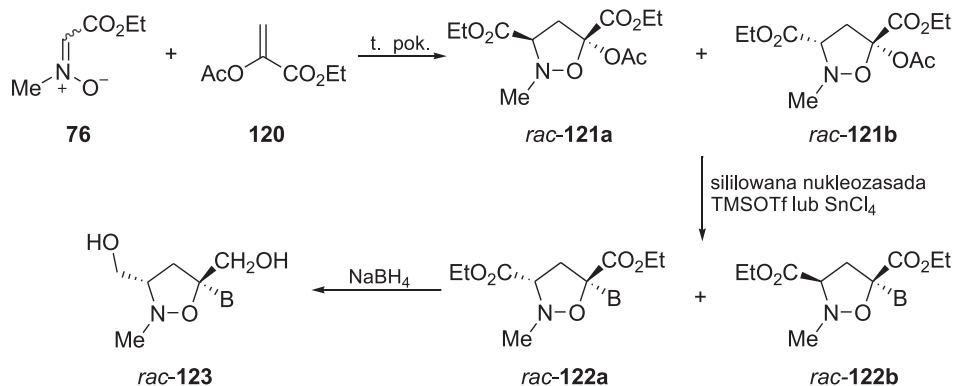


Schemat 29. Synteza izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **118** i **119**

Scheme 29. Synthesis of isoxazolidine analogues of homonucleosides **118** and **119**

4. IZOKSAZOLIDYNOWE PSIKO-NUKLEOZYDY

W porównaniu z naturalnymi nukleozydami psiko-nukleozydy (strukturalnie wywodzące się z oksoheksozy D-psikozy) [64] zawierają dodatkowy podstawnik przy anomerycznym atomie węgla. Stanowią one jedną z ważnych grup nukleozydów, w której znajdują się związki wykazujące działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe [65, 66]. Izoksazolidynowe analogi psiko-nukleozydów **122a** i **122b** otrzymano z C-etoksykarbonylo-N-metylonitronu **76** i 2-acetoksyakrylanu etylu **120** w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, a następnie wprowadzono nukleozasady w warunkach reakcji Vorbrüggena (Schemat 30) [67, 68]. W wyniku redukcji grup estrowych w izomerach **122a** uzyskano pożądane analogi nukleozydów **123** zawierające grupy hydroksymetylowe przy C-3 i C-5.

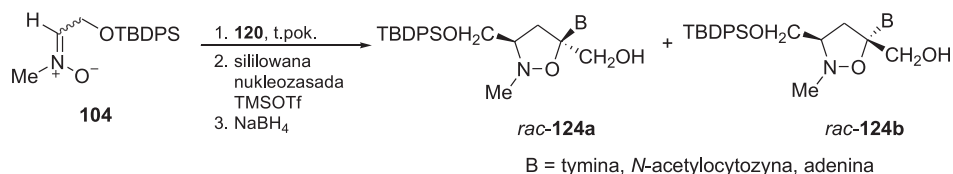


B = tymina, *N*-acetylocytozyna, cytozyna, 5-fluorouracyl, adenina

Schemat 30. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów 123

Scheme 30. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides 123

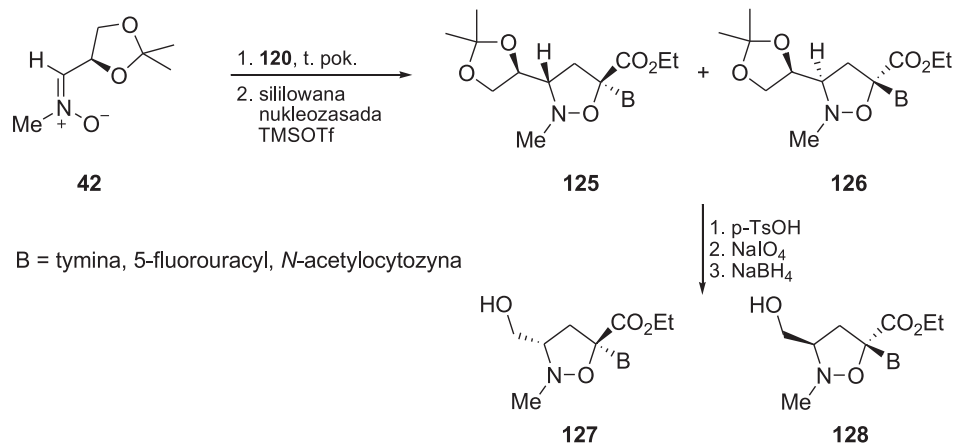
Zastąpienie nitronu **76** przez nitron **104** doprowadziło w reakcji z dipolarofilem **120** do znacznego zmniejszenia diastereoselektywności cykloaddycji. W kolejnych przekształceniach wprowadzono nukleozasady i zredukowano grupy etoksykarbonylowe otrzymując analogi nukleozydów **124a** i **124b** (Schemat 31) [69].



Schemat 31. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów 124

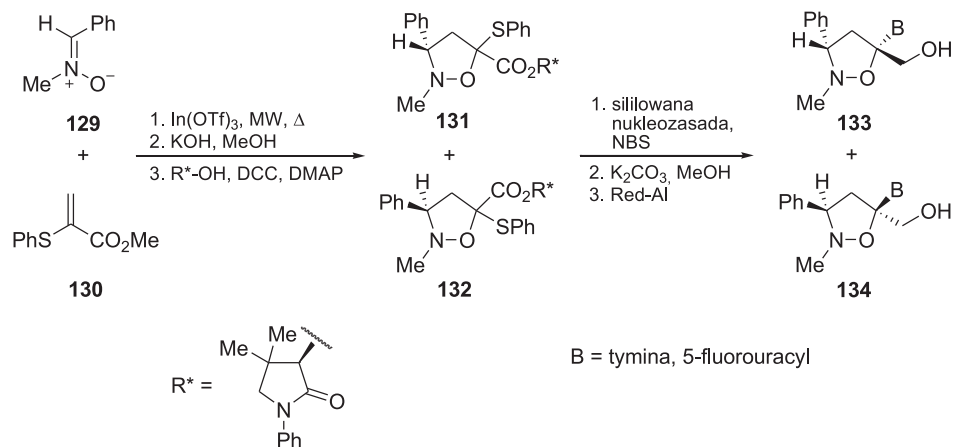
Scheme 31. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides 124

Enancjoselektywną syntezę analogów psiko-nukleozydów zrealizowano w reakcji enancjomerycznie czystego nitronu **42** z alkenem **120**. Utworzone trzy cykloaddukty poddano następnie reakcji z silylowanymi nukleozasadami otrzymując jedynie związki **125** i **126**, które w standardowych warunkach przekształcono w końcowe analogi **127** i **128** zawierające grupy HOCH₂-C-3 (Schemat 32) [70].



Schemat 32. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **127** i **128**
 Scheme 32. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **127** and **128**

Niedawno została opisana synteza enancjomerycznie czystych analogów psiko-nukleozydów **133** i **134** zawierających grupę fenylową przy C-3 wychodząc z nitronu **129** i 2-fenylotioakrylanu metylu **130** (Schemat 33), które okazały się nieaktywne w stosunku do wybranych DNA- i RNA-wirusów [71].

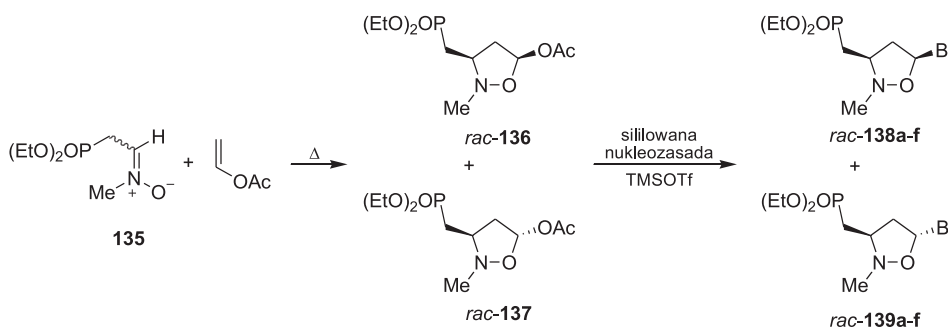


Schemat 33. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **133** i **134**
 Scheme 33. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **133** and **134**

5. FOSFONIANOWE POCHODNE NUKLEOZYDÓW IZOKSAZOLIDYNOWYCH

Aktywność biologiczna analogów nukleozydów o właściwościach przeciwwirusowych zależy między innymi od efektywności przekształcania ich przez wewnątrzkomórkowe kinazy do form aktywnych – di- i trifosforanów. Wprowadzenie w miejsce grupy hydroksylowej funkcji fosfonianowej umożliwia dostarczenie nukleozydu już w formie naśladującej monofosforan. Dzięki temu pominięty zostaje pierwszy etap fosforylacji, który jest najmniej wydajny. Dodatkowo przewaga fosfonianów nad fosforanami polega na lepszej penetracji do komórek oraz odporności na działanie fosfataz dzięki obecności wiązania C–P [15].

Pierwsze izoksazolidynowe analogi nukleozydów zawierające ugrupowanie fosfonianowe zostały zsyntetyzowane w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronu **135** do octanu winylu. Utworzone w ten sposób 5-acetoksyizoksazolidyny **136** i **137** przekształcono w reakcji z siliowanymi nukleozasadami w mieszaninę anomerów β i α , odpowiednio **138** i **139** (Schemat 34) [72, 73].

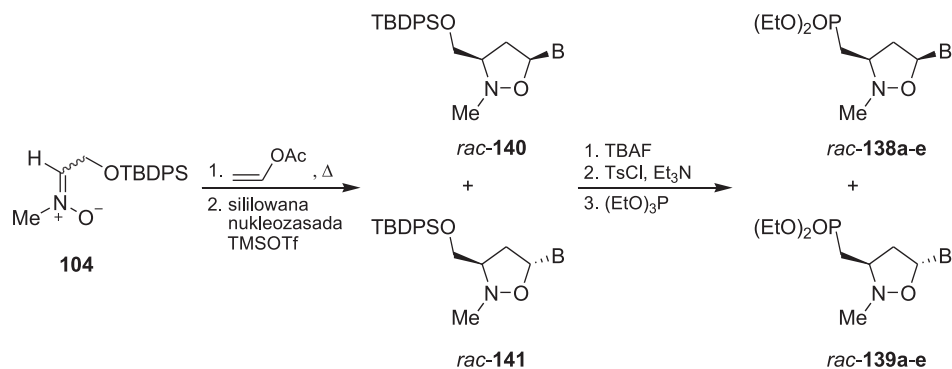


B = a) tymina; b) 5-fluorouracyl; c) cytozyna; d) 5-bromouracyl; e) adenina; f) *N*-acetylocytozyna

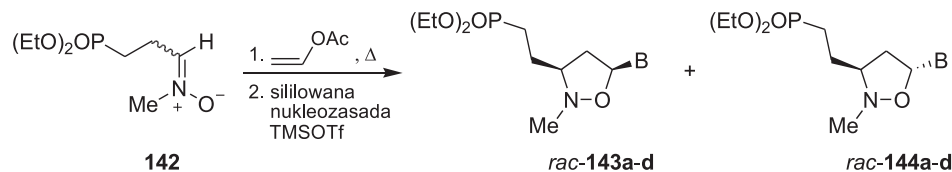
Schemat 34. Synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **138** i **139**

Scheme 34. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **138** and **139**

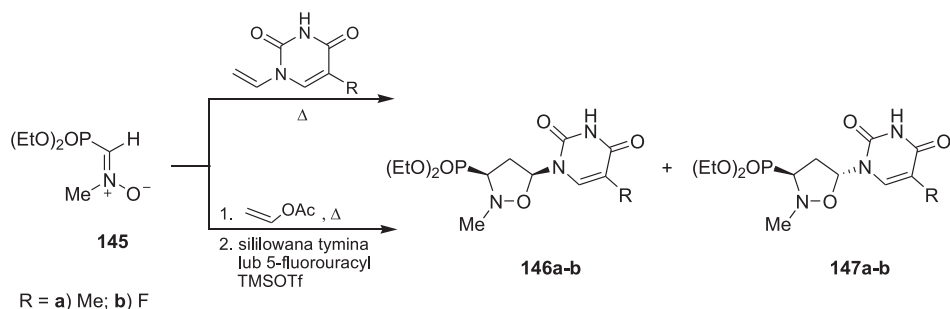
Wyższe wydajności związków **138** i **139** uzyskano wychodząc z *C*-(*tert*-butylodifenylsilyloksy)-*N*-metylonitronu **104**. W reakcji z octanem winylu, a następnie z siliowanymi nukleozasadami otrzymano mieszaninę produktów **140** i **141** w stosunku 7:3, które kolejno przekształcono w fosfoniany, odpowiednio **138a–e** i **139a–e** (Schemat 35) [73]. Badania biologiczne izoksazolidyn **138a–c, e** potwierdziły wysoką aktywność przeciwwirusową przy bardzo małej cytotoksyczności. Hamowały one odwrotną transkryptazę przy niższym stężeniu niż zidowudyna oraz zapobiegały zainfekowaniu komórek krwi obwodowej przez wirusa HTLV-1 [73, 74].

Schemat 35. Alternatywna synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **138** i **139**Scheme 35. Alternative synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **138** and **139**

W sposób podobny do przedstawionego na Schemacie 34 wychodząc z C-2-(dietoksyfosforylo)etylo-*N*-metylonitronu **142** otrzymano analogi fosfonianowe **143** i **144** zawierające mostek etylenowy pomiędzy atomem fosforu a pierścieniem izoksazolidynowym (Schemat 36) [75]. Ostatni etap syntezy przebiegał z najwyższą diastereo selektywnością dla pochodnej *N*-acetylocytozyny (**143a-b**:**144a-b** = 7:3; **143c**:**144c** = 9:1).

B = a) tymina; b) 5-fluorouracyl; c) *N*-acetylocytozyna; d) cytozynaSchemat 36. Alternatywna synteza izoksazolidynowych analogów nukleozydów **143** i **144**Scheme 36. Alternative synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **143** and **144**

Zrealizowanie syntezy nitronu **145** [76] pozwoliło na opracowanie warunków otrzymywania izoksazolidynowych analogów nukleozydów **146a-b** i **147a-b** z ugrupowaniem dietoksyfosforylowym bezpośrednio przyłączonym do pierścienia (Schemat 37). Wykorzystano tu jednoetapową reakcję cykloaddycji nitronu **145** do 1-winylotyminy i 1-winylo-5-fluorouracylu oraz dwuetapową sekwencję z użyciem octanu winylu, a następnie silylowanych nukleozad. W syntezie dwuetapowej prowadzonej w temperaturze pokojowej w mieszaninie poreakcyjnej przeważały analogi nukleozydów o konfiguracji β **146a-b** ($\alpha:\beta$ = 2:3), natomiast w reakcji jednoetapowej w nadmiarze (5:1) powstały analogi o konfiguracji α **147a-b**. Nukleozydy o konfiguracji *cis* **146a-b** hamowały odwrotną transkryptazę wirusów AMV i HIV w stopniu porównywalnym do tenofowiru i w znacznie wyższym stopniu niż zidowudyna. Jednocześnie związki te (**146** i **147**) wykazywały dużo niższą cytotoksyczność w porównaniu z zidowudyną [77].

Schemat 37. Synteza fosfonianowych analogów nukleozydów **146** i **147**Scheme 37. Synthesis of isoxazolidine analogues of nucleosides **146** and **147**

PODSUMOWANIE

Łagodne warunki reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronu do odpowiedniego alkeny powodują, że w jednym etapie otrzymać można zróżnicowane strukturalnie podstawione izoksazolidyny. Pochodne izoksazolidyny znajdują liczne zastosowania jako substraty w syntezie biologicznie czynnych 1,3-aminoalkoholi, β -laktamów, aminocukrów, alkaloidów czy modyfikowanych nukleozydów. Projektowanie i synteza izoksazolidyn jako analogów nukleozydów i nukleotydów opiera się na idei zastąpienia pierścienia furanozydowego przez fragment izoksazolidynowy, co prowadzi do istotnych zmian konformacyjnych, a w konsekwencji daje szanse na uzyskanie nowych związków o potencjalnej aktywności biologicznej. W niniejszym opracowaniu przedstawiono dotychczasowe osiągnięcia w syntezie biologicznie aktywnych izoksazolidynowych analogów nukleozydów podsumowując zrealizowane do tej pory kierunki modyfikacji struktury izoksazolidyny. Wysokie aktywności biologiczne tego typu układów oraz bardzo mała cytotoksyczność w stosunku do komórek zdrowych zachęcają do poszukiwania nowych, potencjalnych leków opartych na szkielecie izoksazolidyny.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną serdecznie podziękować Panu prof. dr. hab. Andrzejowi E. Wróblewskiemu za bezcenną pomoc i udzielone wskazówki. Praca realizowana w ramach badań statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (502-34-020).

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] L.W. Lee, C.E. Taylor, J. Desaulniers, M. Zhang, J.W. Hřřfeldt, Q. Pan, A.K. Mapp, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **19**, 6233.
- [2] M. Tsuda, K. Hirano, T. Kubota, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4819.
- [3] K. Hirano, T. Kubota, M. Tsuda, Y. Mikami, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, **48**, 974.
- [4] A. Rescifina, M.A. Chiacchio, A. Corsaro, E. De Clercq, D. Iannazzo, A. Mastino, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, V. Valveri, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 709.
- [5] A. Rescifina, U. Chiacchio, A. Corsaro, A. Piperno, R. Romeo, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 129.
- [6] B. Loh, L. Vozzolo, B.J. Mok, C.C. Lee, R.J. Fitzmaurice, S. Caddick, A. Fassati, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2010, **75**, 461.
- [7] G.P. Nora, M.J. Miller, U. Möllmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 3966.
- [8] M. Damodiran, P.M. Sivakumar, R. Senthil Kumar, D. Muralidharan, B.V. Phani Kumar, M. Doble, P.T. Perumal, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2009, **74**, 494.
- [9] M.P. Sadashiva, H. Mallesha, K.K. Murthy, K.S. Rangappa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 1811.
- [10] K.R. Ravi Kumar, H. Mallesha, K.S. Rangappa, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 2003, **336**, 159.
- [11] M.P. Sadashiva, H. Mallesha, N.A. Hitesh, K.S. Rangappa, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 6389.
- [12] K.R. Ravi Kumar, H. Mallesha, Basappa, K.S. Rangappa, *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, **38**, 613.
- [13] J.N. Narendra Sharath Chandra, K.C. Ponnappa, C.T. Sadashiva, B.S. Priya, B.L. Nanda, T. Veerasappa Gowda, B.S. Vishwanath, K.S. Rangappa, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2007, **7**, 787.
- [14] E. De Clercq, *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, **1587**, 258.
- [15] Y. Mehellou, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 521.
- [16] E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 2491.
- [17] E. De Clercq, *Curr. Med. Chem.*, 2001, **8**, 1543.
- [18] A. Carr, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2003, **2**, 624.
- [19] J. Balzarini, *Pharm. World Sci.*, 1994, **16**, 113.
- [20] G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro, P. Merino, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3337.
- [21] P. Merino, *Curr. Med. Chem.-Anti-Infective Agents*, 2002, **1**, 389.
- [22] J.M.J. Tronchet, M. Iznaden, F. Barbalat-Rey, H. Dhimane, A. Ricca, J. Balzarini, E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, **27**, 555.
- [23] J.M.J. Tronchet, G. Zosimo-Landolfo, E. Winter-Mihaly, F. Habashi, D. Schwarzenbach, U. Likic, M. Geoffroy, *Helv. Chim. Acta*, 1981, **64**, 610.
- [24] Y. Xiang, J. Chen, R.F. Schinazi, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7193.
- [25] P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Terejo, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6411.
- [26] A. Padwa, W.H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley and Sons, NY, 2002, s. 817.
- [27] K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 863.
- [28] H. Vorbruggen, K. Krolikiewicz, B. Bennua, *Chem. Ber.*, 1981, **114**, 1234.
- [29] Y. Xiang, Hung-Jang Gi, D. Niu, R.F. Schinazi, K. Zhao, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7430.
- [30] Y. Xiang, Y. Gong, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4877.
- [31] U. Chiacchio, G. Gumina, A. Rescifina, R. Romeo, N. Uccella, F. Casuscelli, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 8889.
- [32] A.O. Maslat, M. Bkhaitan, G.A. Sheikha, *Drug Chem. Toxicol.*, 2007, **30**, 41.
- [33] C. Carnovale, D. Iannazzo, G. Nicolosi, A. Piperno, C. Sanfilippo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 425.
- [34] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Procopio, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, **10**, 1893.

- [35] U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9321.
- [36] P. Merino, E.M. Del Alamo, S. Franco, F.L. Merchan, A. Simon, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 1543.
- [37] P. Merino, E.M. Del Alamo, M. Bona, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, O. Vieceli, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9239.
- [38] A. Leggio, A. Liguori, A. Procopio, C. Siciliano, G. Sindona, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 1277.
- [39] E. Colacino, A. Converso, A. Liguori, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 8551.
- [40] R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, G. De Munno, G. Sindona, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 4035.
- [41] U. Chiacchio, A. Rescifina, A. Corsaro, V. Pistarà, G. Romeo, R. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 2045.
- [42] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistarà, A. Procopio, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, C. Siciliano, E. Valveri, *Arkivoc*, 2002, **11**, 159.
- [43] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistarà, A. Rescifina, R. Romeo, V. Valveri, A. Mastino, G. Romeo, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 3696.
- [44] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistarà, A. Rescifina, R. Romeo, G. Sindona, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 2717.
- [45] L. Borrello, U. Chiacchio, A. Corsaro, V. Pistarà, D. Iannazzo, *Arkivoc* 2009, **13**, 112.
- [46] A. Procopio, S. Alcaro, A. De Nino, L. Maiuolo, F. Ortuso, G. Sindona, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 545.
- [47] E. Coutouli-Argyropoulou, C. Xatzis, N.G. Argyropoulos, *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*, 2008, **27**, 84.
- [48] A. Piperno, A. Rescifina, A. Corsaro, M.A. Chiacchio, A. Procopio, R. Romeo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1517.
- [49] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, M.G. Saita, A. Rescifina, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 4758.
- [50] U. Chiacchio, F. Genovese, D. Iannazzo, A. Piperno, P. Quadrelli, A. Corsaro, R. Romeo, V. Valveri, A. Mastino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 3903.
- [51] E. Hýrošová, L. Fišera, M. Medvecký, H.-U. Reissig, A. Al-Harrasi, M. Koóš, *Arkivoc*, 2009, **9**, 122.
- [52] C.S. Yarian, M.M. Basti, R.J. Cain, G. Ansari, R.H. Guenther, E. Sochacka, G. Czerwinska, A. Mal-kiewicz, P.F. Agris, *Nucleic Acids Res.*, 1999, **27**, 3543.
- [53] U. Chiacchio, A. Corsaro, J. Mates, P. Merino, A. Piperno, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, T. Tejero, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 4733.
- [54] E. Coutouli-Argyropoulou, P. Lianis, M. Mitakou, A. Giannoulis, J. Nowak, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 1494.
- [55] K.S. Ramasamy, R. Bandaru, D. Averett, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5849.
- [56] P. Merino, T. Tejero, F.J. Unzurrunzaga, S. Franco, U. Chiacchio, M.G. Saita, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3865.
- [57] U. Chiacchio, A. Rescifina, M.G. Saita, D. Iannazzo, G. Romeo, J.A. Mates, T. Tejero, P. Merino, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 8991.
- [58] N. Hossain, C. Hendrix, E. Lescrinier, A. Van Aerschot, R. Busson, E. De Clercq, P. Herdewijn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 1465.
- [59] E. De Clercq, J. Descamps, G. Verhelst, R.T. Walker, A.S. Jones, P.F. Torrence, D. Shugar, *J. Infect. Dis.*, 1980, **141**, 563.

- [60] U. Chiacchio, F. Genovese, D. Iannazzo, V. Librando, P. Merino, A. Rescifina, R. Romeo, A. Procopio, G. Romeo, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 441.
- [61] U. Chiacchio, M.G. Saita, L. Crispino, G. Gumina, S. Mangiafico, V. Pistarà, G. Romeo, A. Piperno, E. De Clercq, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 1171.
- [62] V. Mannucci, F.M. Cordero, A. Piperno, G. Romeo, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1204.
- [63] B. Richichi, S. Cicchi, U. Chiacchio, G. Romeo, A. Brandi, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 5231.
- [64] S.K. Richardson, A.R. Howell, R. Taboada, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2006, **38**, 101.
- [65] E.J. Prisbe, J. Smejkal, J.P.H. Verheyden, J.G. Moffat, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1836.
- [66] M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, H. Okazaki, M. Shindo, K. Kawakubo, T. Honma, M. Tohjigamori, T. Haneishi, *J. Antibiot.*, 1991, **44**, 293.
- [67] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Rescifina, R. Romeo, G. Romeo, *Tetrahedron Letters*, 2001, **42**, 1777.
- [68] U. Chiacchio, A. Corsaro, V. Pistarà, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, G. Grassi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, **7**, 1206.
- [69] D. Iannazzo, A. Piperno, V. Pistarà, A. Rescifina, R. Romeo, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 581.
- [70] U. Chiacchio, L. Borrello, D. Iannazzo, P. Merino, A. Piperno, A. Rescifina, B. Richichi, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 2419.
- [71] P. Camps, T. Gómez, D. Muñoz-Torrero, J. Rull, L. Sánchez, F. Boschi, M. Comes-Franchini, A. Ricci, T. Calvet, M. Font-Bardia, E. De Clercq, L. Naesens, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 6657.
- [72] U. Chiacchio, E. Balestrieri, B. Macchi, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Rescifina, R. Romeo, M. Saglimbeni, M.T. Sciortino, V. Valveri, A. Mastino, G. Romeo, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 1389.
- [73] U. Chiacchio, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, L. Borrello, M.T. Sciortino, E. Balestrieri, B. Macchi, A. Mastino, G. Romeo, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 3747.
- [74] E. Balestrieri, C. Matteucci, A. Ascolani, A. Piperno, R. Romeo, G. Romeo, U. Chiacchio, A. Mastino, B. Macchi, *Antimicrob. Agents and Chemoter.*, 2008, **52**, 54.
- [75] U. Chiacchio, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, G. Romeo, A. Rescifina, M. Saglimbeni, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 955.
- [76] D.G. Piotrowska, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5363.
- [77] A. Piperno, S.V. Giofrè, D. Iannazzo, R. Romeo, G. Romeo, U. Chiacchio, A. Rescifina, D.G. Piotrowska, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2798.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 lipca 2012