
STRESZCZENIE

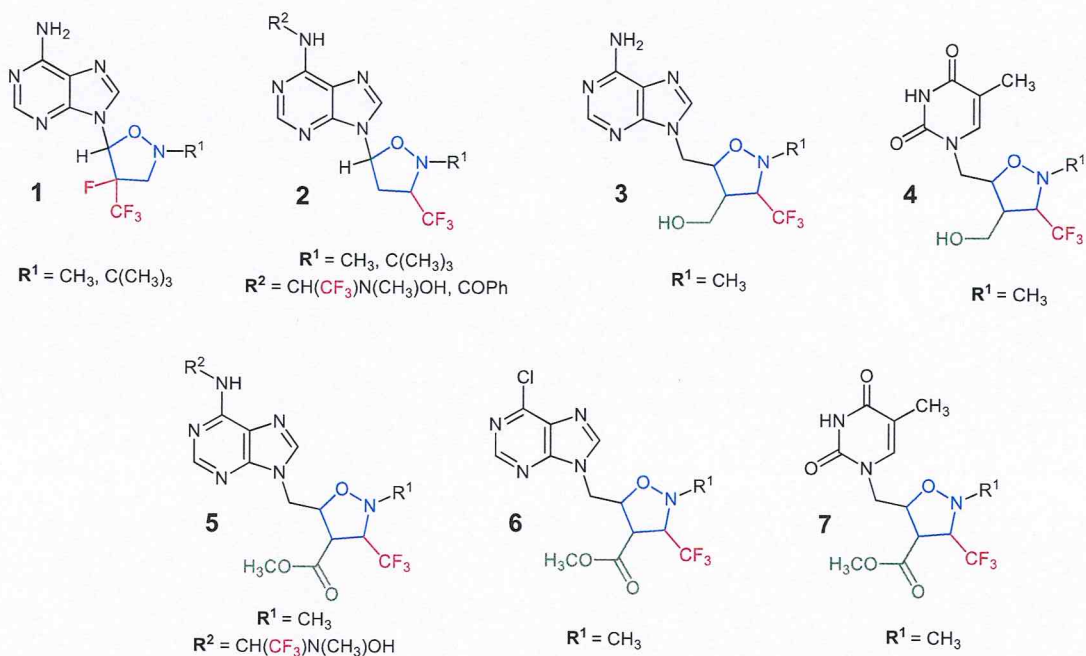
Modyfikowane nukleozydy, nukleotydy, a także zasady kwasów nukleinowych znajdują się obecnie w kręgu zainteresowań wielu grup badawczych. Bezpośrednim powodem tego stanu rzeczy jest niezwykle aktywność biologiczna tego typu związków, która wykorzystywana jest w szerokiej gamie leków, o zróżnicowanym spektrum działania. Modyfikacje o których mowa, polegają na zmianach strukturalnych zarówno w obrębie części cukrowej nukleozydów jak i w obrębie samej nukleozasady i dotyczą zarówno prostej funkcjonalizacji danej cząsteczki jak i bardziej złożonych przekształceń. Bez wątplenia 1,3-dipolarna cykloaddycja jako niezwykle użyteczna metoda syntezy pierścieni heterocyklicznych, często wykorzystywana jest w tego typu modyfikacjach. Również i w przypadku niniejszej pracy tworzenie pięcioczłonowego pierścienia izoksazolidyny w wyniku cykloaddycji nitronów do wiązania podwójnego cząsteczki dipolarofila stanowiło podstawę części syntetycznej. Analogi nukleozydów których pierścień furanozy zastąpiony został pierścieniem izoksazolidyny wzbudzają zainteresowanie głównie za sprawą ich potencjalnych przeciwnowotworowych, cytotoksycznych, a także przeciwwirusowych właściwości. Dodatkowo, wprowadzenie do struktury cząsteczki podstawnika $-F$ lub $-CF_3$ często znacząco modyfikuje jej chemiczne jak i biologiczne właściwości poprzez zwiększenie lipofilowości czy stabilności metabolicznej.

W związku z powyższym jednym z celów badawczych było otrzymanie fluorowanych izoksazolidynowych pochodnych adenozy, w których dodatkowa modyfikacja w postaci podstawienia reszty pseudocukrowej podstawnikiem zawierającym fluor, odbywała się zgodnie z dwoma odrębnymi strategiami syntetycznymi. W pierwszym przypadku wykorzystana została fluorowana *N*-winyłowa pochodna adeniny która reagowała z odpowiednio *N*-podstawionym nitronem, z kolei druga strategia polegała na wykorzystaniu *N*-winylo adeniny w roli dipolarofila oraz fluorowanego nitronu. Pożądane produkty **1** (rysunek 1) otrzymano z całkowitym zachowaniem geometrii użytego dipolarofila, a same reakcje charakteryzowały się pełną regioselektywnością. W przypadku cykloaddycji *N*-winylo adeniny z *N*-alkylotrifluorometylnitronami zaobserwowano tworzenie się z wysoką diastereoselektywnością mieszaniny stereoizomerów *cis* oraz *trans* izoksazolidynowych produktów **2** (rysunek 1). Co ciekawe, obserwowana diastereoselektywność badanego

STRESZCZENIE

procesu jest mocno zależna od efektów sterycznych wywołanych przez *N*-alkilowy podstawnik cząsteczki nitronu.

Jako że aktywność biologiczna syntetycznych analogów nukleozydów często uzależniona jest od możliwości ulegania przez owe związki procesowi wewnątrzcząsteczkowej fosforylacji, w ramach prowadzonych badań syntetycznych postanowiono podjąć próby funkcjonalizacji otrzymanych wcześniej izoksazolidynowych pochodnych adenozyiny. W tym celu przeprowadzono szereg prób syntez mających na celu otrzymanie fosfonianowych analogów adenozyiny dzięki wykorzystaniu literaturowych procedur otrzymywania fosfonianowych nitronów. Jako że reakcje te nie prowadziły do otrzymania cząsteczek posiadających grupę fosfonianową rozszerzono zakres badań o zakończone powodzeniem próby otrzymania C^{2'}-sfunkcjonalizowanych fluorowanych izoksazolidynowych analogów homonukleozydów **3** i **4** (rysunek 1) oraz ich estrowych prekursorów **5**, **6** oraz **7** (rysunek 1), potencjalnie zdolnych po hydrolizie do fosforylacji *in vivo*.

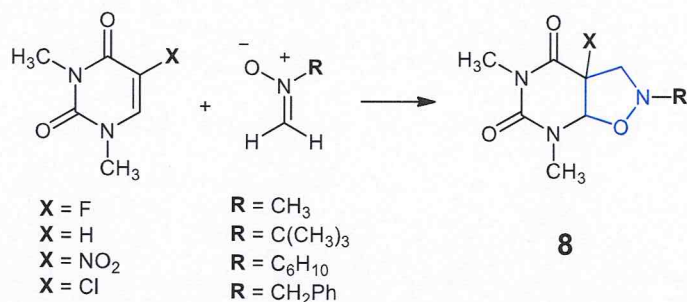


Rysunek 1. Struktury otrzymanych fluorowanych izoksazolidynowych pochodnych nukleozydów

W wyniku realizacji prac badawczych otrzymano również szereg izoksazolidynowych pochodnych C⁵-podstawionych uracyli **8** (rysunek 2), wykorzystując reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów do wiązania C⁵=C⁶ pierścienia sześciocłonowego. Analiza NMR otrzymanych związków wskazuje na występowanie zjawiska zahamowanej inwersji konfiguracji atomu azotu pierścienia izoksazolidyny.

STRESZCZENIE

Widma zarejestrowane zarówno w obniżonych temperaturach jak i z wykorzystaniem kwasu TFA-*d* jako rozpuszczalnika pokazują każdorazowo obecność dwóch inwertomerów danego produktu.



Rysunek 2. Synteza skumulowanych izoksazolidynowych pochodnych C⁵-podstawionych uracyli

Bariery energetyczne inwersji atomu azotu dla *N*-metylowej i *N*-*tert*-butylowej pochodnej 5-fluorouracylu zostały wyznaczone z wykorzystaniem metod obliczeniowych chemii kwantowej. Analiza ta wskazuje, że całkowita zmiana konfiguracji atomu azotu nie jest prostym jednoetapowym procesem pomiędzy dwoma strukturami wykazującymi minimum energetyczne. Pokazano również że badane zjawisko ma charakter cykliczny w którym właściwa inwersja konfiguracji poprzedzona jest zmianą konformacji pierścienia pięcioczłonowego.