

PURINOVÉ 8-*O*- A 8-*S*-CYKLONUKLEOSIDY – SYNTÉZA A VLASTNOSTI

ZLATKO JANEBA

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: janeba@uochb.cas.cz

Došlo dne 5.VIII. 1999

Klíčová slova: nukleosidy, nukleotidy, acyklické analogy nukleosidů, cykлизace

Obsah

1. Úvod
2. Purinové *O*-cyklonukleosidy
3. Purinové *S*-cyklonukleosidy
4. Purinové *Se*-cyklonukleosidy
5. Reakce purinových cyclonukleosidů
6. Transformace purinové báze v cyklonukleosidech
7. Fyzikální vlastnosti purinových cyclonukleosidů
8. Acyklické analogy purinových cyklonukleosidů a cyklonukleotidů
9. Polynukleotidy obsahující purinové cyklonukleosidy

1. Úvod

V oblasti chemie nukleosidů zaujímají význačné místo purinové deriváty modifikované v poloze C-8. Některé z nich mají významné biologické účinky¹, např. 8-aminoadenosin vykazuje výraznou inhibici nádorových buněk sarkomu 180 a rezistenci vůči adenosindeaminase². 8-Aminoderiváty purinových nukleosidů přitahují zájem z důvodu jejich strukturní podobnosti se saxitoxinem, paralytickým toxinem vyskytujícím se u mořských obrněnek (*Dinophyceae*)^{3,4}. 8-Aminoderiváty guaninu významně inhibují purinnukleosidfosforylasu, klíčový enzym katabolismu purinů^{5,6}. 8-Merkapto-guanosin má výrazné imunomodulační účinky, 7-alkyl-8-oxoguanosin (loxoribin) je studován pro svůj aktivizační vliv na proliferaci B-lymfocytů a aktivaci přirozených zabíječů (NK-buněk)^{7,8}.

Cyklonukleosidy se liší od běžných nukleosidů tím, že kromě glykosidické vazby navíc mají kovalentní vazbu (buď přímo vycházející z uhlíkového atomu nebo přes atom jiný, např. kyslík) mezi uhlíkovým atomem 2', 3' nebo 5' cukerné části a uhlíkem nebo dusíkem purinového (popř. pyrimidinového) skeletu.

Na tomto místě je potřeba zmínit se o nomenklatuře 8-cyklonukleosidů. Tak např. 8,5'-*O*-cykloadenosin (*I*, obr. 1), což je triviální název, může být pojmenován jako 8,5'-anhydro-9-(β-D-ribofuranosyl)-8-hydroxyadenin, nebo také (8*R*)-4-amino-8,9,10,11-tetrahydro-7*H*-8*r*,11*c*-epioxido-<1,3>oxazocino-

<3,2-*ec*,10*c*-diol. Z důvodu přehlednosti a srozumitelnosti používám v této práci směsí triviálního názvosloví a názvosloví odvozeného od cukrů, běžně používaného v chemii nukleových kyselin.

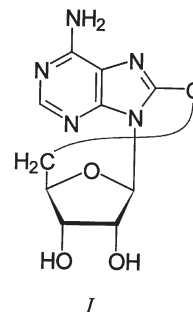
První cyklonukleosid byl připraven roku 1951 Lordem Toddem a jeho kolegy⁹. Následně se cyklonukleosidy staly středem zájmu výzkumu mnoha světových pracovišť. Obecně jsou považovány za univerzální meziprodukty při přípravě biologicky důležitých nukleosidů a pro svou rigidní strukturu také za velmi vhodný nástroj pro jejich konformační studie.

Cílem této práce je podat přehled o syntéze a využití cyklonukleosidů a jejich derivátů. Zaměřil jsem se pouze na purinové 8-cyklonukleosidy, které obsahují v poloze C-8 atom skupiny VI A periodické soustavy prvků, tj. kyslík, síru, popř. selen. Nezabývám se zde purinovými 8-*N*-cyklonukleosidy, jejichž chemie je také dosti bohatá (možnost další substituce na atomu dusíku *N*-cyklonukleosidu)¹⁰⁻¹⁵. Dále se nezabývám 8-*C*-cyklonukleosidy, u nichž je atom uhlíku cukerné části vázán přímo k uhlíku C-8 purinové báze¹⁶⁻²¹.

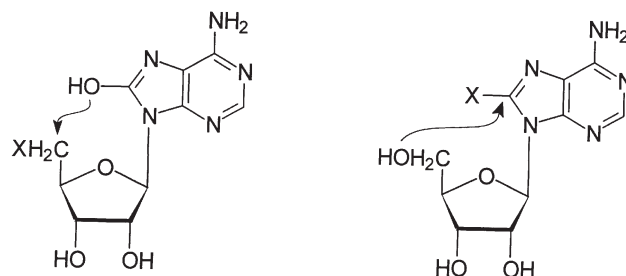
2. Purinové *O*-cyklonukleosidy

Sloučeniny, které zapadají do této kategorie zahrnují 8,2'-, 8,3'- a 8,5'-cyklonukleosidy odvozené od adenosinu, guanosinu a inosinu (popř. dalších derivátů purinu).

Obecně může k tvorbě *O*-cyklonukleosidu dojít dvěma způsoby (obr. 2). Buď hydroxyskupina na bázi v poloze C-8 atakuje elektrofilní uhlík cukerné části molekuly, nebo naopak hydroxyskupina na cukru atakuje elektrofilní uhlík báze.



Obr. 1.



Obr. 2.

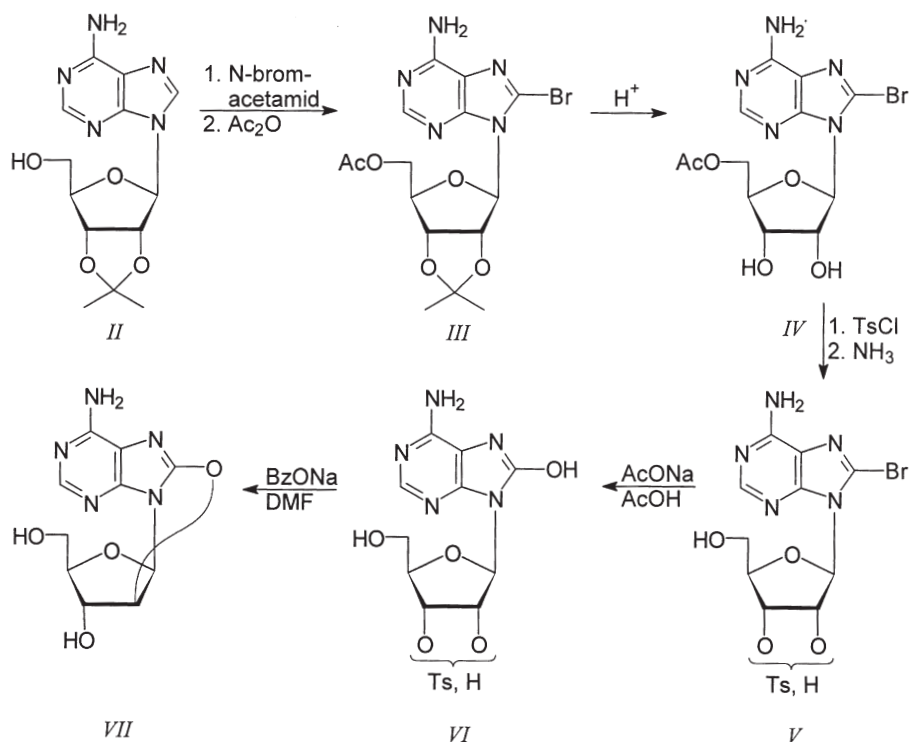


Schéma 1

VII

VI

V

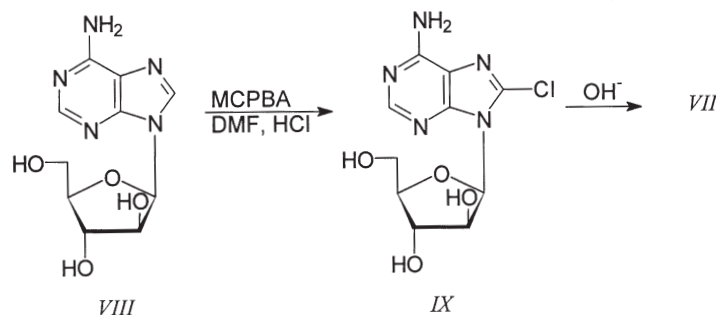


Schéma 2

VIII

IX

Významnou osobností chemie nukleosidů a nukleotidů je Japonec Morio Ikehara, který se také zabýval přípravou a chemickými i fyzikálními vlastnostmi cyklonukleosidů²². Jeho pracovní skupina v roce 1966 připravila 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadenin²³ (VII), první purinový cyklonukleosid obsahující O-anhydro vazbu (schéma 1). 2',3'-O-Isopropylidenadenosin (II) byl bromován N-bromacetamidem v chloroformu²⁴, a po acetylaci, kyselé odstranění isopropylidenové funkce, tosylovaní a následné deacetylaci, byl bromderivát V převeden na hydroxyderivát VI reakcí s octanem sodným v kyselině octové²⁵. Cyklonukleosid VII byl získán zahříváním 8-hydroxyderivátu VI s benzoátem sodným v DMF (cit.²⁶).

Obecně je tedy při syntéze cyklonukleosidů prvním krokem halogenace (převážně bromace) nukleosidu. Bromace může být provedena u derivátů guanosinu bromem v kyselině octové v přítomnosti octanu sodného²⁴, u derivátů adenosinu N-bromacetamidem v chloroformu²⁴, nebo, v případě obou purinových nukleosidů směsí brom-dioxan v přítomnosti uhličitanu vápenatého^{27,28}. Výtěžek bromace byl

podstatně zvýšen použitím vodného acetátového pufru^{29,30}.

Chloraci purinových nukleosidů do polohy 8 lze provést za použití tetrabutylammonium jodtetrachloridu³¹ nebo *tert*-butylhypochloritu³², ačkoliv výtěžky jsou nízké. Lepšího výsledku bylo dosaženo použitím *m*-chlorperoxybenzoové kyseliny v DMF nebo DMA v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové³³. Chlor derivát IX velmi snadno podléhá intramolekulární cyklizaci na 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadenin (VII) v přítomnosti báze nebo i adsorpcí na silikagel a následnou elucí (schéma 2).

8-Hydroxyadenosin, jako výchozí látka pro intramolekulární cyklizaci, může být připraven reakcí 8-bromadenosinu s octanem sodným v kyselině octové²⁵ nebo v acetanhydridu³⁴.

Pro počáteční potíže s cyklizací 8-hydroxy-9-(3-O-tosyl-β-D-ribofuranosyl)adeninu z důvodu velké sterické distorze²³ byl jako výchozí látka použit derivát 2'-deoxyadenosinu³⁴. Jako dobře odstupující skupiny na cukerné části molekuly mohou být použity např. triisopropylbenzensulfonyl^{35,36}, *p*-methylbenzensulfonyl (tosyl)^{28,37,38}, cyklické karbonáty (2',3'-

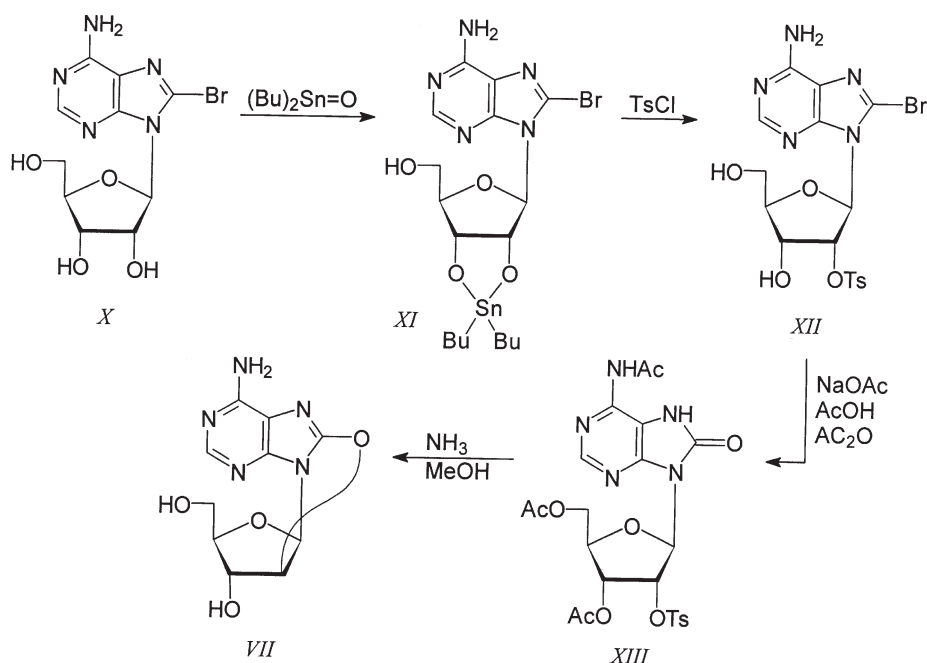


Schéma 3

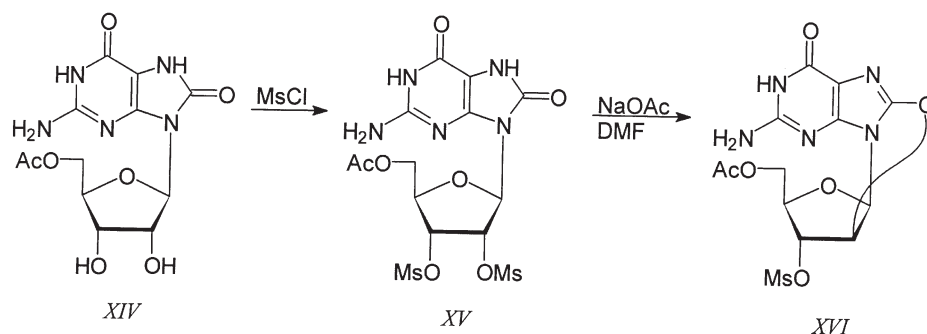


Schéma 4

-karbonát^{39,40}. 8-Bromadenosin (X) (popř. 8-bromguanosen) může být tosylován na 2'-hydroxy přes 2',3'-O-dibutylcín derivát XI (schéma 3) (cit.⁴¹). Následná cyklizace derivátu XIII na cyklonukleosid VII probíhá působením báze (např. hydroxidem sodným, amoniakem). Stejně lze tosylovat i 8-bromderivát 5'-deoxyadenosinu na směs 2'-tosyl- a 3'-tosylderivátu⁴².

Při reakci 8-brom-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-arabinofuranosyl)adeninu s poměrně bazickým nukleofilem, jako je methoxid sodný a amoniak, dochází k intramolekulární výměně bromu za vzniku 8,2'-anhydro-8-hydroxy-9-(β-D-arabinofuranosyl)adeninu⁴³. Je-li k reakci použito méně bazických nukleofilů, např. thiomocoviny nebo azidu sodného, dojde k přímé výměně bromu za nukleofil za vzniku 8-thio- popř. 8-azidoderivátu. V případě 8-brom-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-xylofuranosyl)adeninu dojde k přímé substituci atomu bromu příslušným nukleofilem (neutrálním i bazickým) aniž by došlo k intramolekulární reakci za vzniku 8,3'-cyklonukleosidu.

Syntéza prvního O-cyklonukleosidu guanosinu byla popsána v roce 1967 Ikeharou⁴⁴. Z 9-(5-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-8-hydroxyguaninu (XIV) byl připraven 2',3'-di-O-mesylderivát XV, který zahříváním na 100 °C v DMF s octanem

sodným poskytl derivát 8,2'-O-cykguanosinu XVI (schéma 4). Z toho lze usuzovat, že 2'-O-mesylskupina podléhá cyklizaci snadněji než ta v poloze C-3'. Při pokusu získat tímto postupem derivát 8,5'-cykguanosinu byl zahříváním 8-hydroxy-2',3'-O-isopropyliden-5'-O-mesyguanosen získán N³,5'-cyklonukleosid.

Jednoduchým způsobem přípravy 8,5'-O-cykloadenosinu (I) je cyklizace bromderivátu XVII hydridem sodným v bezvodém dioxanu^{45,46} nebo kyanidem draselným v DMF (cit.⁴⁷) a následně deblokování cukerné části 1 M vodným roztokem kyseliny sírové (schéma 5). Stejně lze cyklizovat 8-brom-2',3'-O-isopropylideninosin a 8-brom-2',3'-O-isopropylidenguanosen⁴⁸. Pokus o cyklizaci nechráněného 8-bromadenosinu (X) stejným způsobem však nebyl úspěšný⁴⁹.

V roce 1992 byla japonskými autory popsána elegantní metoda přípravy derivátu 8,5'-O-cykloadenosinu XVIII oxidační cyklizací 2',3'-O-isopropylidenadenosinu (II) s octanem olovičitým (schéma 5) (cit.⁵⁰). Kromě octanu olovičitého⁵¹ mohou být k cyklizaci použita další oxidační činidla, jako chlorid měďnatý⁵², N-halogensukcinimid⁵³ nebo ozařování 400 W vysokotlakou rtuťovou lampou (> 355 nm) v přítomnosti pyrimido[5,4-g]pteridintetraon N-oxidu^{54,55}. Tato intra-

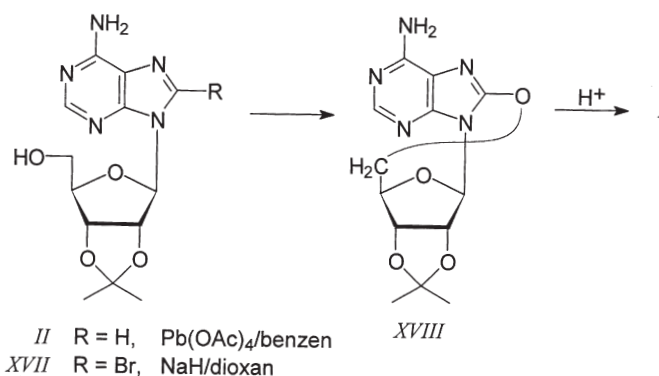


Schéma 5

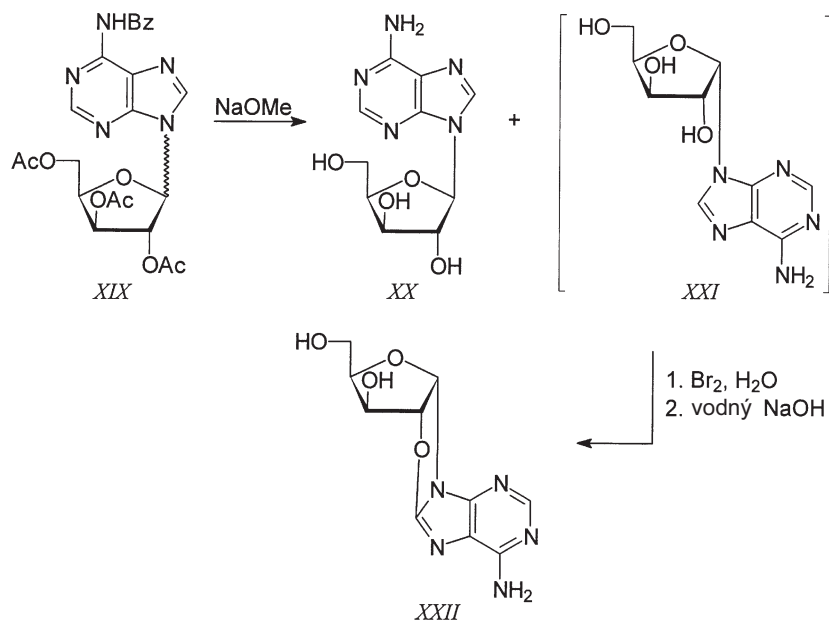


Schéma 6

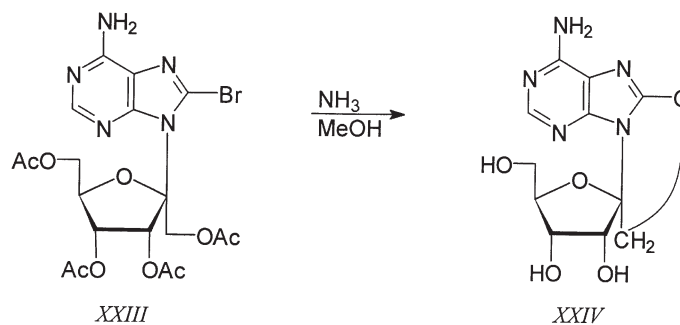


Schéma 7

molekulární reakce poskytuje novou metodu pro chemickou modifikaci derivátů adenosinu.

Pro hladkou konverzi 2',3'-*O*-isopropylidenadenosinu (*II*) na derivát cykloadenosinu *XVIII* je potřeba použít 1,2 ekvivalentu octanu olovičitého. Výtěžek reakce provedené v refluxujícím suchém benzenu pod argonem byl 93 %. Nechráněný adenosin za stejných podmínek neposkytl cyklický produkt. Dále je zřejmý vliv *N*⁶-substituentu na průběh reakce. Snadnost oxidativní cyklizace klesá v řadě 2',3'-*O*-isopropyliden-derivátů *N*⁶-benzoyladenosinu, adenosinu, *N*⁶-methyladenosi-

nu a *N*⁶,*N*⁶-dimethyladenosinu. Výrazný substituční efekt *N*⁶-benzoylskupiny je vysvětlován zvýšením nukleofility dusíku *N*⁷ v imidazolovém kruhu a tím jeho větší koordinační schopnosti vůči olovičitému iontu, jehož koordinace v *N*⁷-poloze je prvním krokem oxidativní cyklizace.

V roce 1968 byla popsána syntéza α -cyklonukleosidu 8,2'-anhydro-8-hydroxy-9-(α -D-xylofuranosyl)adeninu (*XXII*) (cit.⁵⁶), vycházející z 9-(α -D-xylofuranosyl)adeninu (*XXI*), bromací a cyklizací pomocí hydridu sodného (schéma 6) (cit.⁵⁷).

Přes odpovídající 8-bromderivát *XXIII* byl připraven 8,1'-

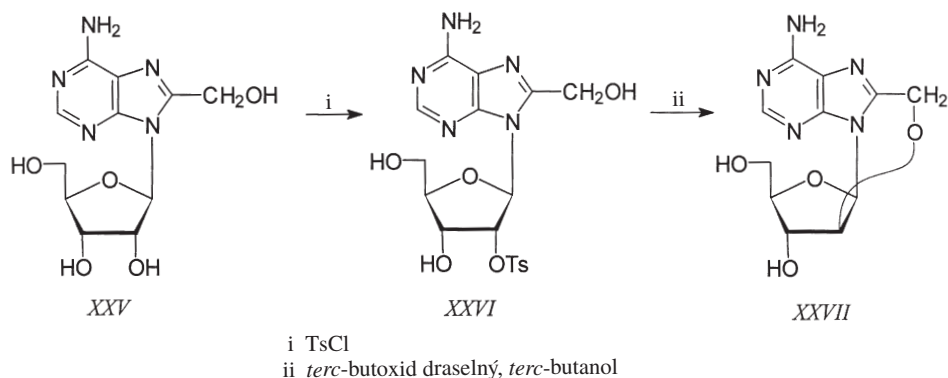


Schéma 8

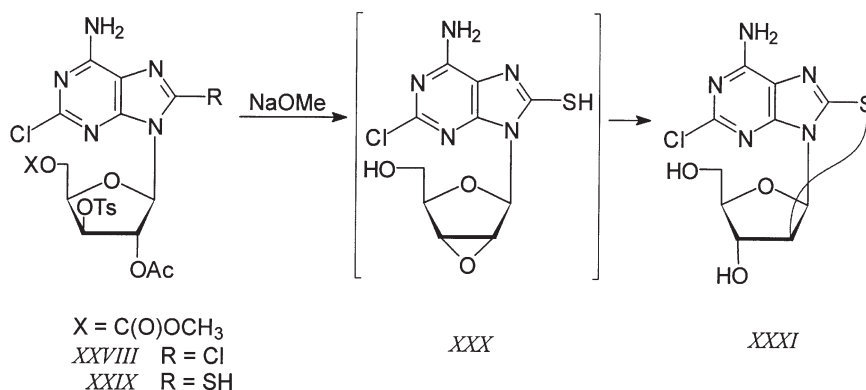


Schéma 9

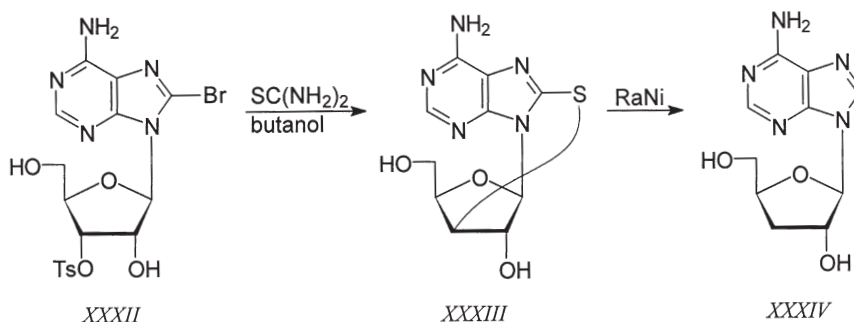


Schéma 10

-anhydro-8-hydroxy-9-(2-β-D-psik ofuranosyl)adenin (XXIV), což je v podstatě typ 8,1'-cyklonukleosidu (schéma 7) (cit.⁵⁸).

O-Cyklonukleosidy odvozené od hypoxanthinu a 6-merkaptopurinu lze kromě derivatizace odpovídajících cykloadenosinů připravit cyklizací příslušných 2'- nebo 3'-TPS-derivátů (2,4,6-triisopropylbenzensulfonylderiváty) 8-hydroxynukleosidů v přítomnosti báze⁵⁹.

Reakcí 8-hydroxymethyl derivátu XXVI s *tert*-butoxidem draselným ve směsi *tert*-butanolu a DMF byl připraven 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxymethyladenin (XXVII, schéma 8) (cit.⁶⁰).

V poslední době byly připraveny anhydroderiváty odvozené od karbocyklických analogů purinových a pyrimidinových nukleosidů⁶¹. Dále byly připraveny cyklonukleosidy, u nichž je pyrimidinový kruh purinového skeletu nahrazen substituo- vaným benzenovým jádrem⁶².

3. Purinové *S*-cyklonukleosidy

S-cyklonukleosidy purinových bází jsou významnými pre- kursory v syntéze nukleosidových analogů a především deoxy- nukleosidů desulfurací Raneyovým niklem.

První cyklonukleosid tohoto typu byl připraven v roce 1963, a to také (jako v př. prvního *O*-cyklonukleosidu) v Ja- ponsku⁶³. Kondenzace báze a cukru Davollovou metodou⁶⁴ poskytla derivát XXVIII, který byl převeden na 8-thioderivát XXIX reakcí s thiomocovinou v *n*-butanolu (schéma 9). 8,2'- -Anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-2-chlor-8-merkptoadenin (XXXI) byl připraven z thioderivátu XXIX za refluxu v me- thanolu v přítomnosti methoxidu sodného. Desulfurace 8,2'- -*S*-cyklonukleosidu XXXI Raneyovým niklem a následná hy- drogenace nad palladiem na uhlí poskytla 2'-deoxyadenosin⁶⁵.

Tosylací 5'-*O*-acetyl-8-bromadenosinu byly po deacetyla-

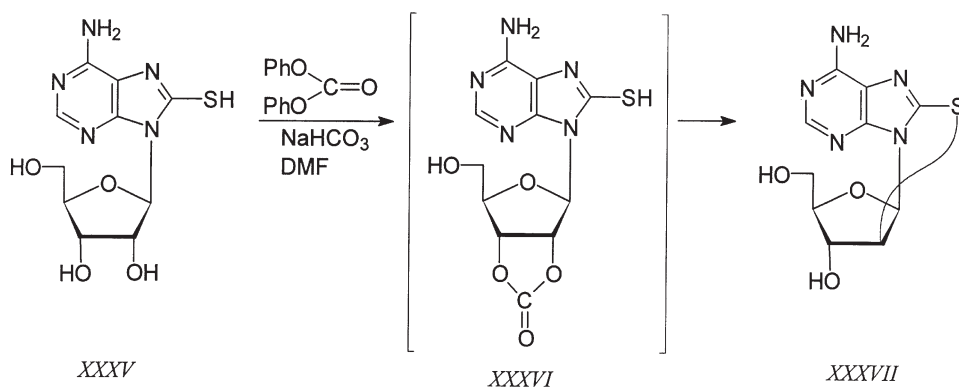


Schéma 11

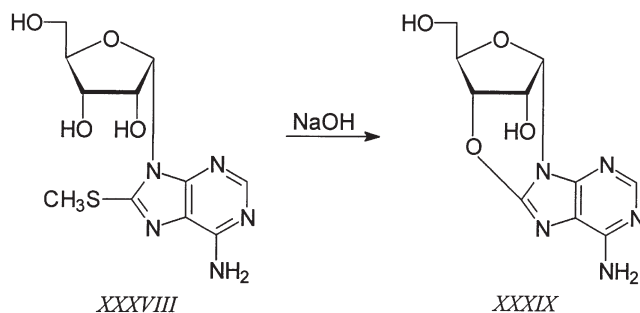


Schéma 12

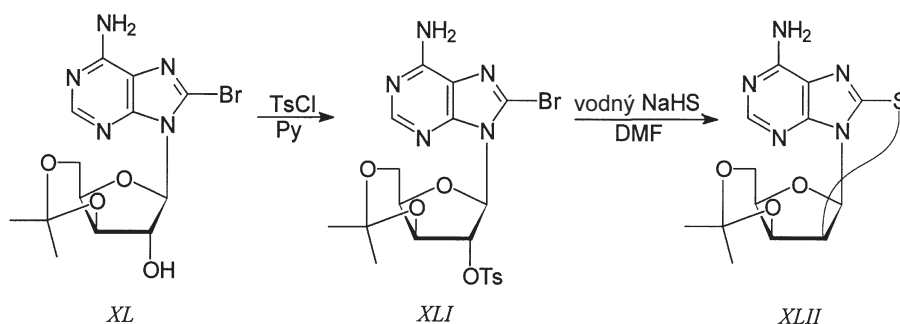


Schéma 13

ci a dělení získány 2'-*O*-tosyl-, 3'-*O*-tosyl- a 2',3'-di-*O*-tosyl-derivát 8-bromadenosinu⁶⁶. Reakce 3'-*O*-tosyl-derivátu XXXIII s thio-močovinou v butanolu (popř. s hydrogensulfidem sodným v DMF (cit.⁶⁷)) poskytla derivát XXXIII a následná desulfurace 3'-deoxyadenosin (Kordycepin, XXXIV, schéma 10), v případě 2'-*O*-tosyl- a 2',3'-di-*O*-tosyl-derivátu byl získán 2'-deoxyadenosin. Vyjde-li se z derivátu 5'-deoxyadenosinu, lze takto připravit 2',5'-dideoxyadenosin a 3',5'-dideoxyadenosin⁴². Jako dobře odstupující skupinu lze také použít 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl (TPS)⁶⁸. Ta byla použita i v případě cyklizací *N*⁶-dimethyl-derivátů adenosinu³⁶.

K syntéze *S*-cyklonukleosidů lze použít také cyklické 2',3'-karbonáty. 8-Merkaptoadenosin (XXXV) poskytne zahříváním s difenylkarbonátem a hydrogenuhličitánem sodným v DMF 8,2'-*S*-cykloadenosin (XXXVII, schéma 11) (cit.³⁹), nebo lze nejprve připravit cyklický 2',3'-karbonát 8-bromadenosinu a ten následně cyklizovat thio-močovinou v butanolu⁶⁹. Stejně lze postupovat i v případě 2',3'-*O*-sulfinyl-derivátů 8-bromadenosinu⁷⁰.

Difenylkarbonát, jako cyklizační činidlo, byl použit k cy-

klizaci dalších nukleosidů, obsahujících jako purinovou bázi 8-merkaptoguanin, 6,8-dimerkaptopurin, 2-amino-6,8-dimerkaptopurin, 8-merkaptoxanthin a 8-merkaptohypoxanthin⁷¹⁻⁷³.

8-Methylthio-derivát α -ribosidu XXXVIII poskytl působením methoxidu sodného nebo hydroxidu sodného 8,3'-cyklonukleosid XXXIX za odštěpení methanthioli (schéma 12). Příslušné β -ribosidy za totožných podmínek cyklonukleosidy netvoří⁷⁴.

Bromací a následným chráněním 9-(β -D-xylofuranosyl)-adeninu byl připraven 3',5'-*O*-isopropylidenderivát XL, který po tosylování poskytl reakci s hydrogensulfidem sodným 8,2'-anhydro-9-(3,5-*O*-isopropyliden- β -D-xylofuranosyl)-8-merkptoadenin (XLII, schéma 13) (cit.⁵⁷).

Adenosin 5'-monofosfát (AMP) a jeho 8-bromderivát XLIII jsou v alkalickém prostředí přednostně tosylovány do 2' polohy^{75,76}. V případě bromderivátu XLIII lze tosylování a následnou reakci se sirovodíkem v pyridinu, popř. s hydrogensulfidem sodným ve směsi voda-DMF připravit 8,2'-*S*-cyklonukleotid XLV, po jehož desulfuraci se získá 2'-deoxyadenosin 5'-monofosfát (XLVI, schéma 14).

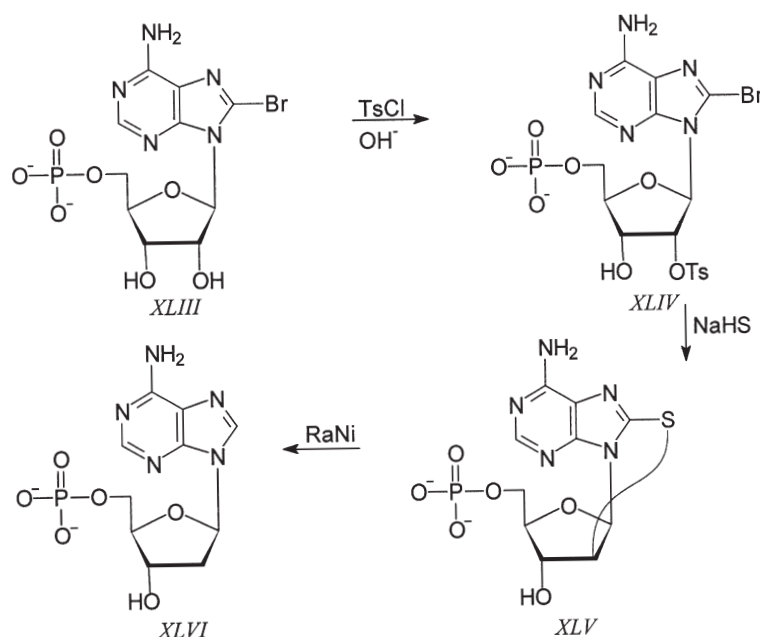


Schéma 14

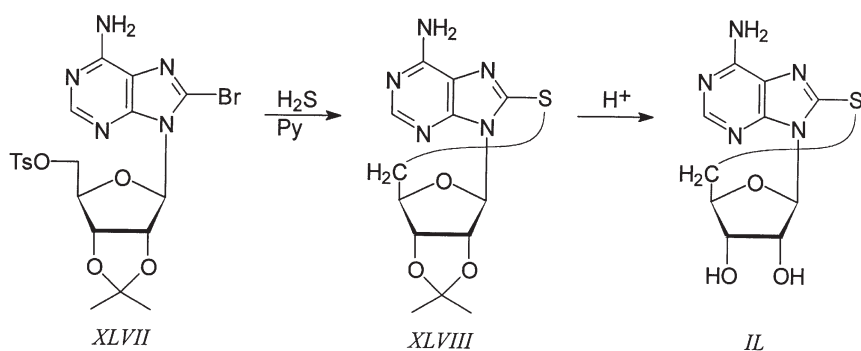


Schéma 15

Podobným způsobem byl připraven 5'-deoxyguanosin²⁷. 8-Bromguanosin byl mesylchloridem v pyridinu převeden na 2',5'-di-*O*-mesylderivát, ten reakcí s thiomocovinou poskytl 8,5'-*S*-cyklonukleosid, který po desulfuraci Raneyovým niklem a po alkalickém štěpení 2'-mesylové skupiny dal 5'-deoxyguanosin. Vhodnější výchozí látkou pro cyklizaci se jeví 8-brom-2',3'-*O*-isopropylidenguanosin⁷⁷.

Z 8-brom-9-(2-mesitylsulfonyl- β -D-ribofuranosyl)guaninu lze reakcí s hydrogensulfidem sodným připravit příslušný 8,2'-*S*-cyklonukleosid a jeho následnou desulfurací 2'-deoxyguanosin⁷⁸.

Pro přípravu 8,5'-*S*-cykloadenosinu (IL) byl jako výchozí látka připraven 8-bromderivát XLVII (schéma 15) (cit.⁷⁹). Ten byl rozpuštěn v pyridinu a sirovořík byl probubláván tímto roztokem za laboratorní teploty. Získaný cyklonukleosid XLVIII poskytl zahříváním v 98 % kyselině mravenčí 8,5'-*S*-cykloadenosin (IL), jehož desulfurací byl připraven 5'-deoxyadenosin. K cyklizaci lze použít také směs pyridinu a vodného roztoku hydrogensulfidu sodného za chlazení⁸⁰. Také lze nejprve reakcí brom derivátu XVII s hydrogensulfidem sodným v ethanolu připravit 8-merkaptoderivát, který následně za podmínek tosylování poskytne příslušný cyklický derivát XLVIII (cit.⁸¹).

8,5'-*S*-Cyklonukleosidy je možno také připravit tak, že se nejprve vytvoří 8,5'-*S*-anhydro vazba reakcí 8-merkptoadenosinu (L), resp. jeho sodné nebo draselné soli s vhodně chráněným cukrem (např. derivát LI), a teprve pak se vytvoří *N*⁹-glykosidická vazba^{82,83}. Takto byl připraven i cyklonukleosid LIV (schéma 16). Tímto postupem se zamezí vzniku *N*³,5'-cyklických derivátů adeninu, které se jinak tvoří poměrně snadno^{9,44,84,85}.

Obecně může být hydroxylová skupina nahrazena širokou řadou nukleofilů za podmínek reakce dle Mitsunoba⁸⁶. 8,5'-Anhydro-9-(2,3-*O*-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-8-merkptoadenosin (XLVIII, 68 %) byl připraven přikapáním 1 ekvivalentu trifenylofosfinu a diethylazodicarboxylátu (DEAD) v suchém DMF k roztoku 8-merkptoderivátu LV v DMF (schéma 17) (cit.⁸⁷). Jelikož aminy za těchto podmínek tvoří *N*-fosfinosfa- λ^5 -azeny (cit.⁸⁸), reaguje vzniklý cyklonukleosid následně s přebytkem trifenylofosfinu na *N*-[8,5'-anhydro-2',3'-*O*-isopropyliden-8-merkptopurin-6-yl]trifenylofosfa- λ^5 -azen (LVI). Ten vzniká ve vysokém výtěžku (87 %), použijí-li se 2 ekvivalenty trifenylofosfinu a diethylazodicarboxylátu.

8,2'-*S*-Cykloadenosin (XXXVII) lze připravit reakcí 3',5'-*O*-(tetraisopropylidisiloxan-1,3-diyl)derivátu LVII s trifenylofosfinem a diethylazodicarboxylátem (DEAD) v THF za pod-

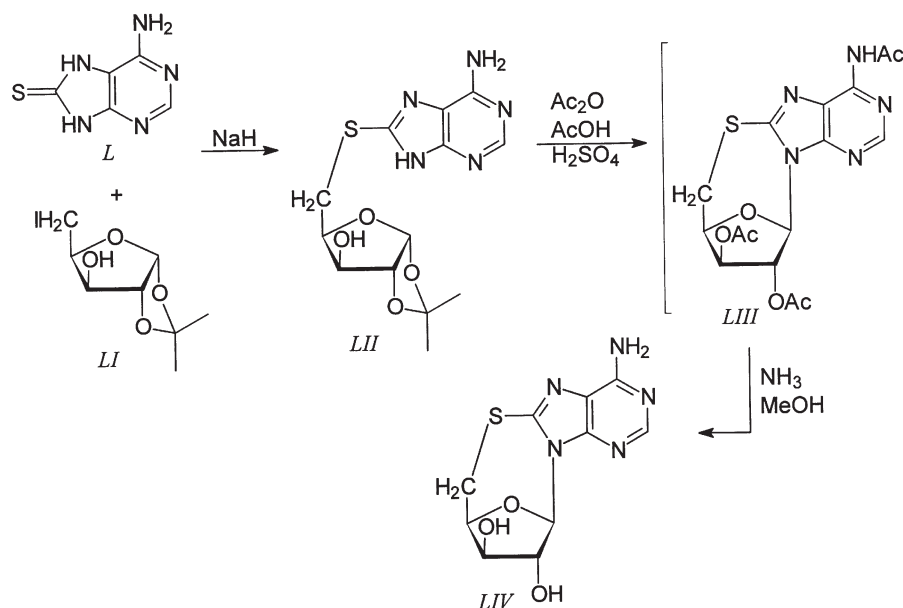


Schéma 16

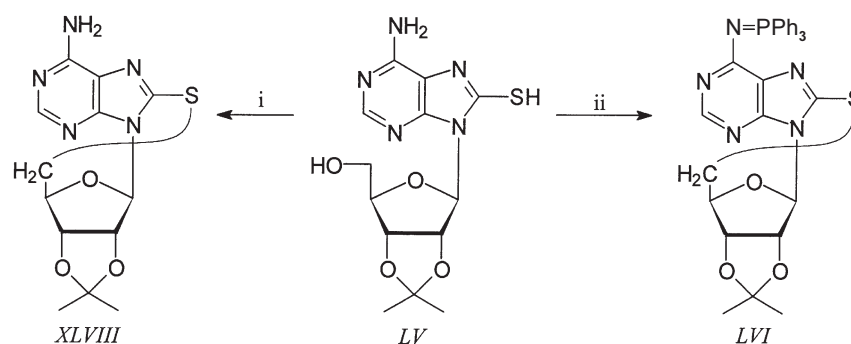
i DEAD a PPh₃ (1 ekvivalent), DMFii DEAD a PPh₃ (2 ekvivalent), DMF

Schéma 17

mínek dle Mitsunoba⁸⁹ a následným odchráněním tetrabutylammonium fluoridem (TBAF) (schéma 18) (cit.⁸⁹).

4. Purinové Se-cyklonukleosidy

Chemie purinů substituovaných v poloze 8 atomem selenu není příliš bohatá. Přes analogické prvky chemie síry a selenu je třeba se sloučeninami obsahujícími selen zacházet velmi opatrně z důvodu jejich značné toxicity. Jako první cyklonukleosid obsahující atom selenu byl připraven 2,2'-cyklo-2-selenocytidin⁹⁰.

8-Selenoadenosin (*LIX*) může být připraven reakcí 8-bromderivátu *X* s diselenidem sodným Na₂Se₂ v ethanolu v přítomnosti ethoxidu sodného⁹¹ nebo se selenomocovinou v absolutním ethanolu (schéma 19) (cit.⁹²). 8-Selenoadenosin (*LIX*) reakcí s 2-acetoxyisobutyrylchloridem v acetonitrilu za laboratorní teploty a následnou reakcí s methanolickým roztokem chlorovodíku poskytl 8,2'-Se-cykloadenosin (*LX*) v 54 % výťažku⁹².

5. Reakce purinových nukleosidů

Jak již z výše uvedeného částečně vyplynulo, cyklonukleosidy mohou být výhodně použity jako meziproducty k přípravě různě modifikovaných derivátů nukleosidů a nukleotidů, např. transformace ribonukleosidů na deoxynukleosidy nebo arabinonukleosidy atd.

S-Cyklonukleosidy mohou být snadno desulfurovány použitím Raneyova niklu na odpovídající deoxynukleosidy⁹³. Na základě těchto pozorování byl vysloven i předpoklad o možné transformaci ribonukleosidů na příslušné deoxyderiváty v živých buňkách⁹⁴.

Desulfurace tedy poskytuje alternativní syntézu přírodního antibiotika Kordycepinu (3'-deoxyadenosinu, XXXIV) (cit.^{68,95,96}), připraveného několika jinými postupy⁹⁷⁻¹⁰⁰.

Použije-li se jako výchozí látka 2'-deoxyadenosin, lze připravit 8,3'-S-cykloderivát, který po desulfuraci poskytne 2',3'-dideoxyadenosin²⁸. Reakce lze provádět i s adenosin-5'-monofosfátem⁷⁵.

Purinové S-cyklonukleosidy jsou stále vůči mírně kyselé

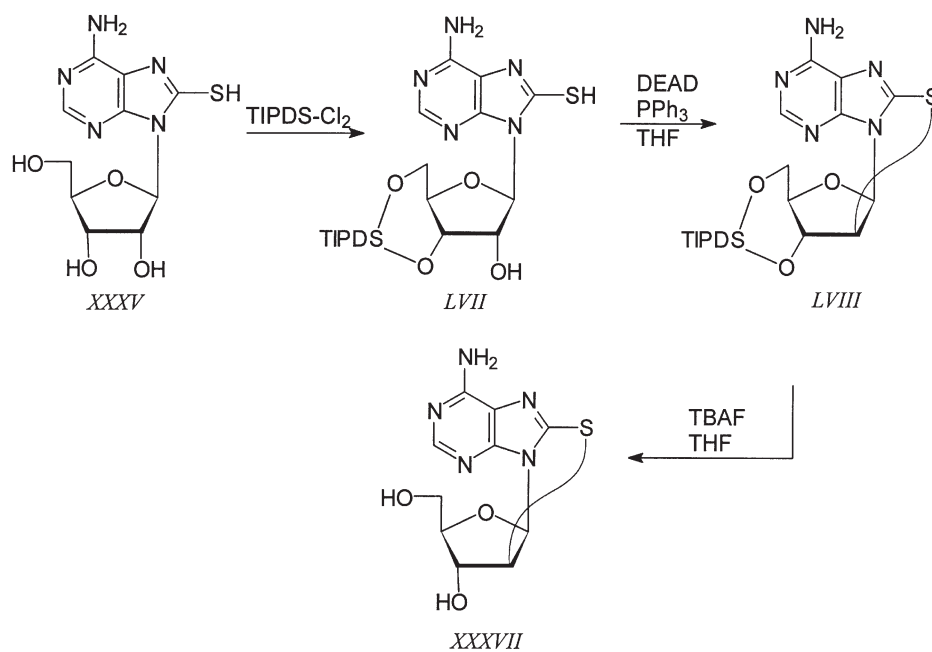


Schéma 18

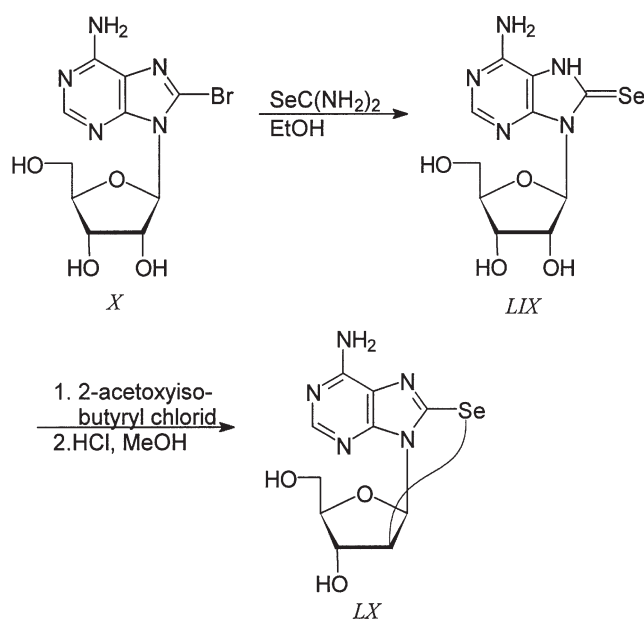


Schéma 19

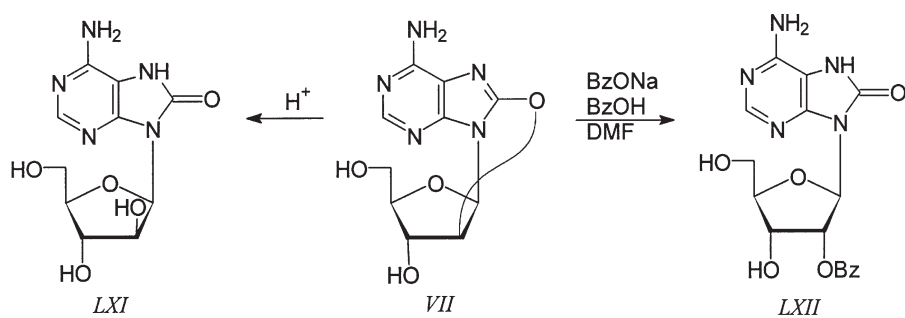


Schéma 20

i bazické hydrolyze^{65,96,101}, kdežto silná kyselá nebo bazická hydrolyza vede ke štěpení jak *S*-anhydro vazby, tak i glykosidické vazby, popř. i k destrukci purinového kruhu. Naproti tomu ke štěpení *O*-anhydro vazby purinových nukleosidů

dické vazby, popř. i k destrukci purinového kruhu. Naproti tomu ke štěpení *O*-anhydro vazby purinových nukleosidů

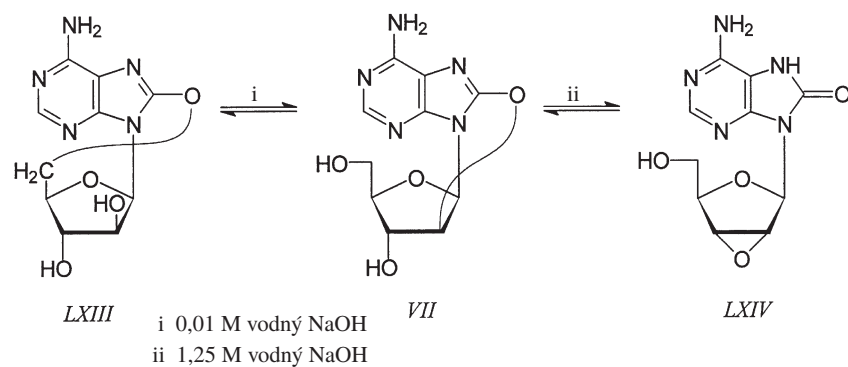


Schéma 21

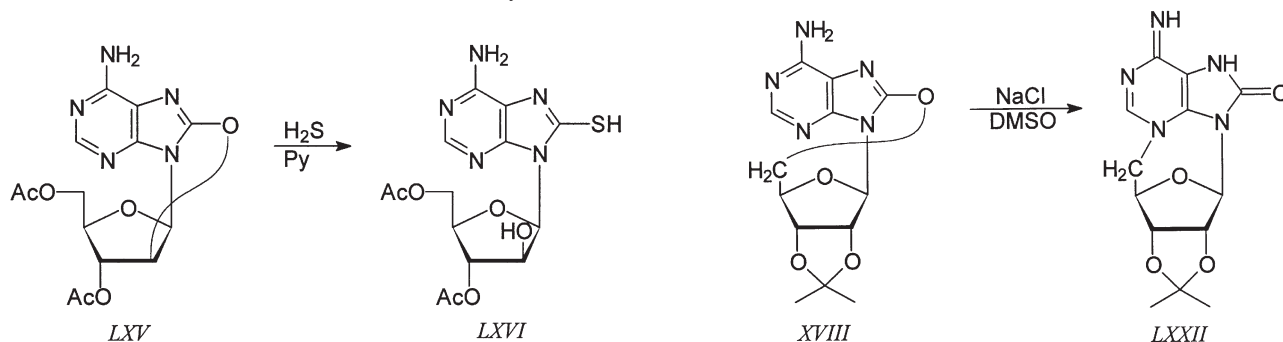


Schéma 22

Schéma 24

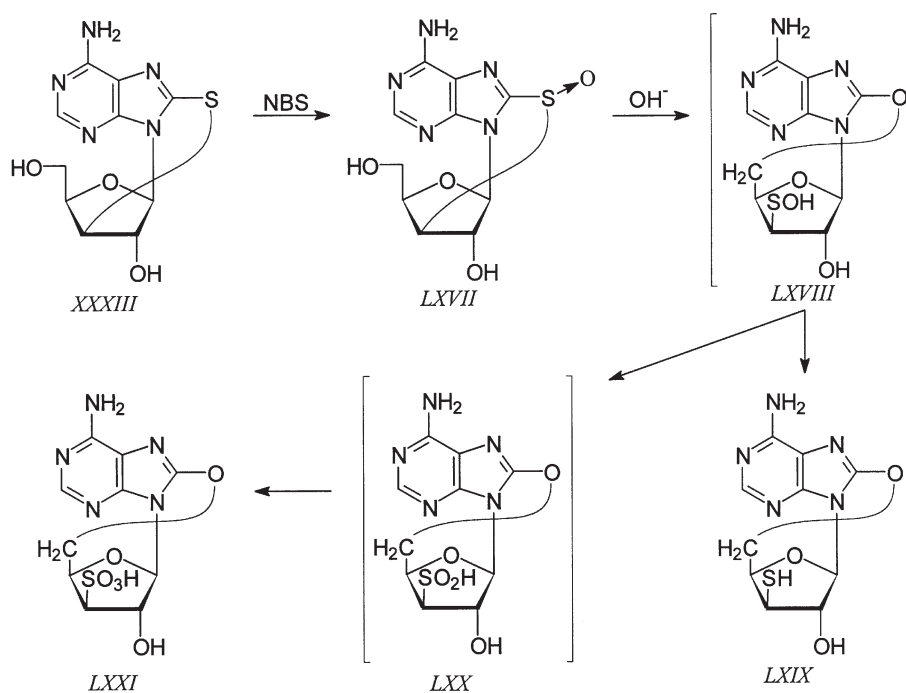


Schéma 23

dochází snadno za mírných podmínek^{17,22,25,27}. Např. kyselá hydrolyza 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadeninu (VII) poskytne 8-hydroxyderivát arabinofuranosyladeninu LXI, reakcí s benzoátem sodným v DMF se získá derivát 8-hydroxyadenosinu (LXII, schéma 20). Tedy kyselé katalyzovaná reakce zachovává konfiguraci na C-2' uhlíku,

atakem benzoátovým aniontem dochází k inverzi konfigurace.

V případě *S*- a *N*-cyklonukleosidů dochází při kyselá hydrolyze převážně ke štěpení *N*-glykosidické vazby, zatímco u *O*-cyklonukleosidů jsou štěpení *N*-glykosidické vazby a 5',8'-anhydro vazby reakcemi konkurenčními¹⁰².

Zahříváním 8,2'- (VII) nebo 8,5'-anhydro-9-(β-D-arabino-

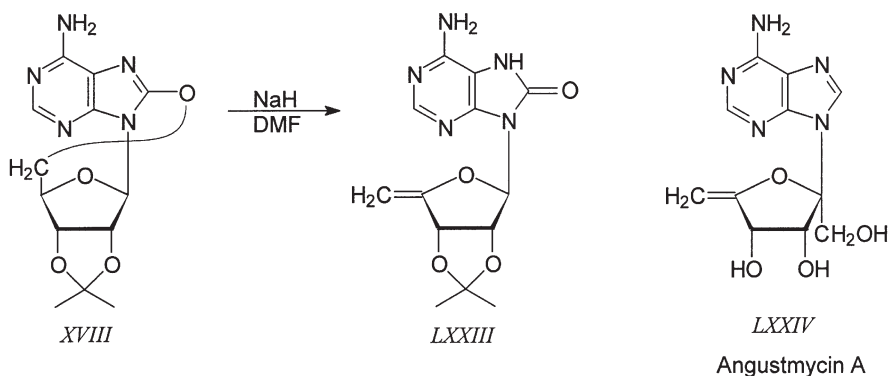


Schéma 25

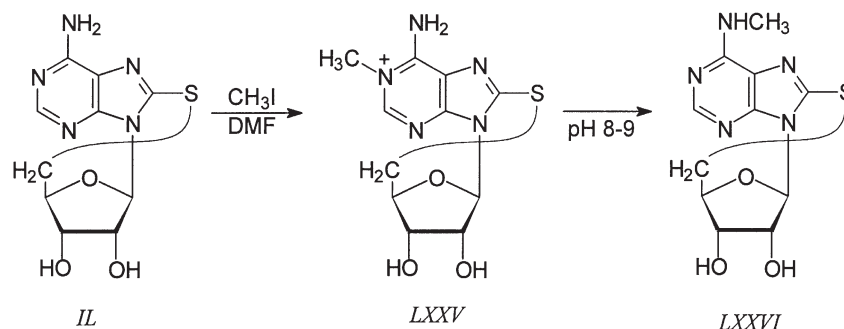


Schéma 26

furanosyl)-8-hydroxyadeninu (*LXIII*) ve vodném 0,01 M roztoku hydroxidu sodného dochází k vytvoření rovnovážné směsi obou, tj. směsi 8,2'- a 8,5'-cyklonukleosidů (*VII:LXIII*, 3:2, schéma 21) (cit.¹⁰³). 8,2'-Cykloadenosin (*VII*) působením 1,25 M roztoku hydroxidu sodného ve směsi DMSO a voda poskytuje 2',3'-anhydroderivát *LXIV* (cit.¹⁰⁴). Za mírně alkalických podmínek lze opět získat výchozí 8,2'-cykloadenosin (*VII*).

Při zahřívání ochráněného 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadeninu *LXV* v pyridinu s přebytkem sirovočím byl připraven 8-merkaptoderivát arabinofuranosyladeninu *LXVI* (schéma 22) (cit.¹⁰⁵), při jeho zahřívání ve směsi pyridinu a kapalného amoniaku v autoklávu vzniká směs 8-amino-9-(β-D-arabinofuranosyl)adeninu a 8,5'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadeninu^{106,107}. 8,2'- a 8,3'-*O*-Cyklonukleosidy adeninu mohou být tosylovány na 5'-hydroxylu a tyto tosylderiváty poskytnou zahříváním s hydrogensulfidem sodným v DMF příslušné 8,5'-*S*-cyklonukleosidy¹⁰⁸.

Je-li 8,2'-*O*-cykloadenosin zahříván s různými aminy popř. s hydrazinem, poskytne příslušné 8-amino, popř. 8-hydrazino deriváty 9-(β-D-arabinofuranosyl)adeninu^{38,109}.

Byla také popsána přeměna *S*- na *O*-cyklonukleosid, konkrétně 8,3'-anhydro-8-merkapt-9-(β-D-xylofuranosyl)adeninu (*XXXIII*) na 8,5'-*O*-cyklonukleosidy *LXIX* a *LXXI* přes sulfoxidový meziprodukt *LXVII* (schéma 23) (cit.¹¹⁰). Oxidace cyklonukleosidů na cyklické 8-sulfoxidy se provádí *N*-bromosukcinimidem nebo kyselinou peroxymravenčí¹¹¹. Štěpení *S*-anhydro vazby cyklonukleosidu může také probíhat přes sulfoniový meziprodukt¹¹².

Při zahřívání ochráněného 8,5'-*O*-cykloadenosinu *XVIII* s chloridem sodným v DMSO na 130–140 °C pod dusíkem dojde k přesmyku na *N*³,5'-cyklonukleosid *LXXII* (schéma 24) (cit.⁸⁵).

Reakce 8,5'-anhydro-8-hydroxy-9-(2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)adeninu (*XVIII*) s přebytkem hydridu sodného v DMF poskytne sloučeninu *LXXIII* (schéma 25), která obsahuje exocyklickou dvojnou vazbu²². Tato sloučenina se strukturně podobá antibiotiku angustmycinu A (decoyinin, *LXXIV*) (cit.^{113,114}).

Podobně jako byly při tvorbě internukleotidové vazby použity pyrimidinové cyklonukleosidy^{115–119}, bylo v roce 1968 popsáno využití derivátu 8,5'-cyklonukleosidu k přípravě dinukleosidfosfátu⁴⁶. Dochází k ataku nukleosidfosfátového aniontu na uhlík C-5' cyklonukleosidu. Tak byl za refluxu 2',3'-*O*-isopropylidenderivátu 8,5'-*O*-cykloadenosinu s tri-*n*-butylammonium-3'-uridyátem v DMF připraven uridyl-(3'-5')-8-hydroxy-2',3'-*O*-isopropylidenadenosin.

Metoda pro fosforylaci přirozených ribonukleosidů, vyvinutá v roce 1969 Yoshikawou¹²⁰, byla využita k syntéze 5'-mono a 5'-difosfátů 8,2'-*S*-cyklonukleosidů použitých pro enzymové studie¹²¹. Chemickou fosforylací byly dále připraveny 5'-monofosfáty 8,2'- a 8,3'-*O*-cyklonukleosidů, taktéž použité ke studiu substrátové specifity některých enzymů^{122,123}.

6. Transformace purinové báze v cyklonukleosidech

Reakcí 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxy-6-merkaptopurinu s methyljodidem lze připravit příslušný cyklonukleosid 6-methylmerkaptopurinu a ten desulfurací Raneyovým niklem převést na cyklonukleosid purinu⁵⁹.

Cykloinosiny a jejich deriváty mohou být kromě přímé cyklizace připraveny také deaminací příslušných cykloadenosinů kyselinou dusitou v 80 % kyselině octové při 40 °C

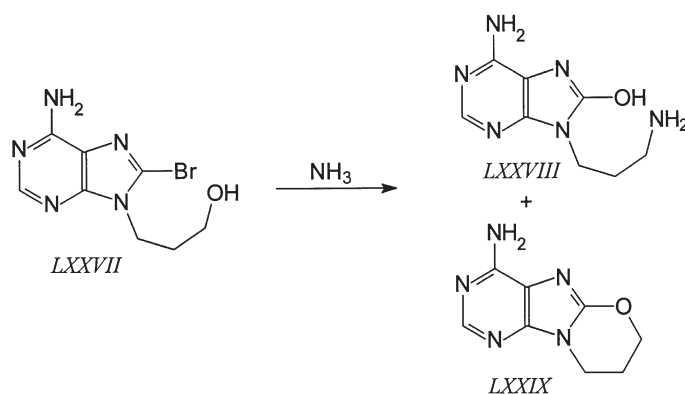


Schéma 27

(cit.^{46,59}). Podobně byly deaminací 8,2'-anhydro-9-(β-D-abinofuranosyl)-8-merkaptoadeninu, 8,3'-anhydro-8-merkapto-9-(β-D-xylofuranosyl)adeninu a 8,5'-anhydro-8-merkapto-9-(β-D-ribofuranosyl)adeninu s dusitanem barnatým v kyselině octové získány odpovídající *S*-cykloinosiny. Ty byly dále transformovány na příslušné 8-*S*-cyklonukleosidy 6-merkaptopurinribosidu pomocí sulfidu fosforečného v pyridinu¹²⁴, popř. na *S*-cyklonukleosidy odvozené od nebularinu [9-(β-D-ribofuranosyl)purinu] buď cestou zahrnující katalytickou redukci 6-chlorderivátů, nebo oxidativní desulfuraci 6-thiorderivátů¹²⁵.

K modifikaci cyklonukleosidů lze využít i Dimrothova přesmyku¹²⁶. 8,5'-*S*-Cykloadenosin (*IL*) byl nejdříve methylován do polohy *N*¹ adeninu přebytkem methyljodidu v DMF za laboratorní teploty a získaný methylderivát LXXV za podmínek Dimrothova přesmyku (vodný roztok o pH 8–9) poskytl *N*⁶-methylderivát 8,5'-*S*-cykloadenosinu LXXVI (schéma 26) (cit.¹⁰¹).

Oxidací 8,2'-, 8,3'- a 8,5'-*S*-cykloadenosinu kyselinou monoperoxyftalovou byly připraveny příslušné *N*¹-oxidy cykloadenosinu¹²⁷.

7. Fyzikální vlastnosti purinových cyklonukleosidů

Byly studovány chiroptické vlastnosti cyklonukleosidů^{128–130}. U β-cyklonukleosidů odvozených od adeninu vzrůstá hodnota rotační síly v řadě 8,2'- < 8,3'- < 8,5'- jak u *O*-cyklonukleosidů, tak i u jejich *S*-analogů¹³¹. Všechny tyto látky vykazují v absorpčním maximu pozitivní Cottonův efekt. U α-cyklonukleosidů platí totéž, pokud jde o hodnoty rotační síly, ale Cottonův efekt je negativní.

8,5'-Anhydro-9-(2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-8-merkaptoadenin (*XLVIII*) byl krystalován ze směsi butanol-voda a poskytl bezbarvé jehlicovité krystaly, hexagonální, patřící do *P*₆ prostorové grupy¹³². Atom síry je lokalizován na protilehlé straně atomu kyslíku furanosy (na straně 2'- a 3'-vodíkových atomů). Tento *S*-cykloadenosin má také fixovanou *anti* konformaci a torzní úhel cukr – báze je kolem 60°.

Hmotová spektra purinových 8-cyklonukleosidů jsou charakteristická nejen přítomností intenzivního píku molekulového iontu, ale také píků odpovídajících 8-hydroxy- popř. 8-merkaptoadeninu a jejich protonovaných forem¹³³.

8. Acyklické analogy purinových cyklonukleosidů a cyklonukleotidů

Analogy nukleosidů, které mají cukerný zbytek nahrazen řetězcem nesoucím hydroxylové funkce, tzv. acyklické analogy nukleosidů, přitahují velký zájem proto, že se v této skupině vyskytují sloučeniny s vysokým biologickým účinkem, např. virostatika acyclovir (Zovirax)^{134,135} nebo ganciclovir (Cytovene)¹³⁶. Pro svůj protivirový účinek i další efekty na proliferujících systémech byl studován další ze skupiny acyklických analogů, 9-(*S*)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin (DHPA) (cit.¹³⁷).

Většina nukleofilních reakcí v imidazolovém kruhu adeninové báze substituované bromem v poloze C-8 provedených u derivátů s blokovanými hydroxylovými funkcemi probíhá stejně jako u nukleosidů, tj. se vznikem sloučenin substituovaných v poloze C-8 příslušným nukleofilem. Tak probíhají i reakce s amoniakem za vzniku 8-aminoderivátu. Ukázalo se však, že u látek s volnými hydroxyskupinami má tato reakce anomální průběh. Reakce s amoniakem nebo primárním aminem probíhá za vzniku 8-hydroxyadeninového derivátu nesooucího amino (popř. substituovanou amino) skupinu na postranním řetězci^{138,139}. Tato reakce je spojena se vznikem acyklického analogu nukleosidu, který se otevře nukleofilním atakem ze strany acyklického řetězce a poskytne 8-hydroxyderivát s nukleofilní skupinou na postranním řetězci. Tak byla např. amonolýzou 9-(3-hydroxypropyl)-8-bromadeninu (*LXXVII*) získána směs 8-hydroxyderivátu *LXXVIII* a cyklického derivátu *LXXIX* (schéma 27) (cit.¹³⁹).

Jako model pro intramolekulární cyklizaci acyklických analogů cyklonukleosidů byla zvolena skupina 9-(2,3,4-trihydroxybutyl)derivátů 8-bromadeninu *LXXXI* (schéma 28), specificky blokovaných v polohách 2 a 3 postranního řetězce tvorbou 1,3-dioxolanu (isopropylidenderivátu). K cyklizacím byla použita různá činidla, jako vodný amoniak, *tert*-butoxid draselný, hydrid sodný a 1,8-diazabicyklo(5,4,0)undec-7-en (DBU) (cit.¹⁴⁰). Podobně jako u nukleosidů lze také přímo cyklizovat 9-(2,3,4-trihydroxybutyl)adeniny *LXXX* pomocí octanu olovičitého v benzenu nebo toluenu⁵⁰. Byly studovány chiroptické vlastnosti všech čtyř opticky aktivních stereoizomerů *LXXXII*.

Pro své farmakochemické účinky byla studována skupina acyklických analogů *S*-cyklonukleosidů, kde atom síry je do polohy 8 purinové báze vázán přes alkylový můstek¹⁴¹.

Bylo připraveno množství derivátů, u nichž je *N*⁹-poloha (popř. *N*⁷) purinové báze spojena s atomem kyslíku, síry nebo

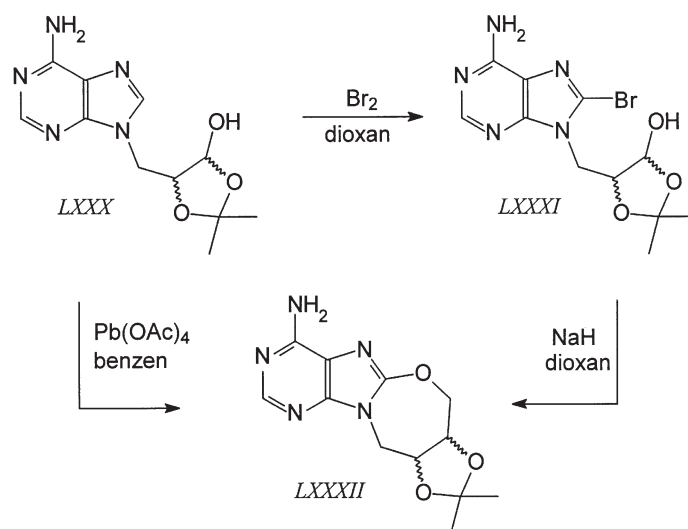


Schéma 28

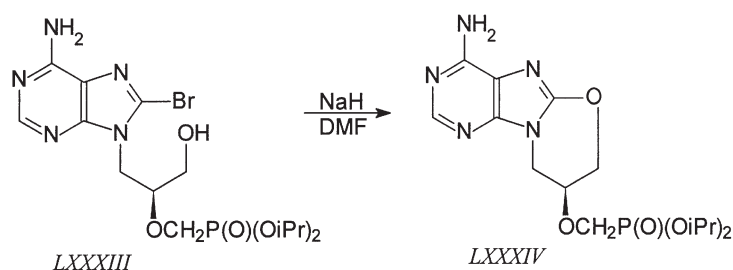


Schéma 29

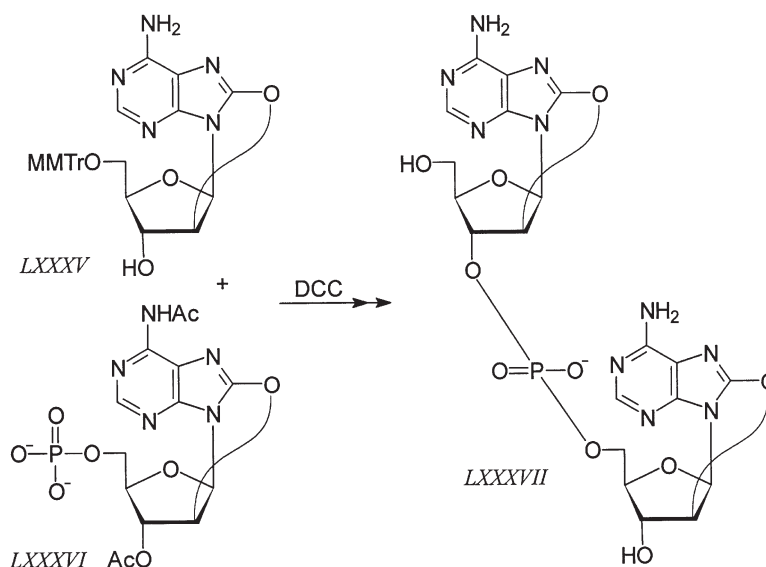


Schéma 30

i dusíku v poloze C-8 spojena alkylem, který nenes žádnou hydroxyskupinu^{142-146,8}. Takové sloučeniny však již nelze považovat za analogy nukleosidů v pravém slova smyslu, neboť i případná jediná hydroxyskupina v řadě *O*-cyklických látek je vázána anhydro vazbou.

Bylo připraveno mnoho acyklických analogů nukleotidů. Dvě výrazné skupiny látek byly detailně studovány pro své

antivirové *in vitro* a *in vivo* účinky: *N*-(2-fosfonomethoxyethyl) (PME) a (*S*)-*N*-(3-hydroxy-2-fosfonomethoxypropyl) (HPMP) deriváty heterocyklických bází^{147,148}. Z diisopropylesteru (*S*)-8-brom-9-(3-hydroxy-2-fosfonomethoxypropyl)adeninu LXXXIII byl reakcí s hydridem sodným v DMF připraven příslušný cyklický HPMPA derivát LXXXIV (schéma 29) (cit.¹⁴⁹).

9. Polynukleotidy obsahující purinové cyklonukleosidy

Podle úmluvy se polynukleotidové sekvence kreslí svým 5'-koncem vlevo, 3'-koncem vpravo. Triplet adenylyl-3',5'-uridylyl-3',5'-guanodin může být zkráceně zapsán jako ApUpG (nebo jen AUG) (cit.¹⁵⁰). Strategie chemické syntézy oligonukleotidů je podobná syntéze polypeptidů. Vhodně chráněný nukleotid je připojen k rostoucímu konci oligonukleotidového řetězce, odstraní se chránicí skupina a děj se opakuje.

Tak například dinukleosidmonofosfát *O*-cykloadenosinu, 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadeninfosforil-(3',5')-8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadenin (*LXXXVII*, zkráceně A^OpA^O, horní index O značí, že se jedná o *O*-cyklonukleosid), byl připraven z 5'-monomethoxytritylderivátu 8,2'-*O*-cykloadenosinu *LXXXV* a vhodně ochráněného 8,2'-anhydro-9-(β-D-arabinofuranosyl)-8-hydroxyadenin-5'-fosfátu *LXXXVI* za použití *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) jako kondenzačního činidla (schéma 30) (cit.¹⁵¹).

Byla připravena a studována řada dalších dinukleosidfosfátů obsahujících 8,2'-*O*-cykloadenosin¹⁵², 8,2'-*S*-cykloadenosin^{153,154} (jeho desulfurací Ra-Ni lze připravit dinukleosidfosfát odvozený od 2'-deoxyadenosinu¹⁵⁵), dinukleosidfosfáty A^SpU^O a U^OpA^S (horní index S značí, že se jedná o *S*-cyklonukleosid)¹⁵⁶, dinukleosidfosfáty obsahující 8,2'-*S*-cykloadenosin a 8,2'-*S*-cykloinosin¹⁵⁷ a mnoho dalších¹⁵⁸ a byly studovány jejich chemické a fyzikální vlastnosti¹⁵⁹.

Syntetizována byla dále řada trinukleotidů a dalších oligo- a polynukleotidů^{160,169} obsahujících cyklonukleosidy a bylo studováno jejich tvoření komplexů s různými polynukleotidy¹⁶¹⁻¹⁶⁴.

Již bylo zmíněno, že konformace molekuly v purinových cyklonukleosidech je do značné míry fixována. Totéž platí o cyklonukleosidech tvořících součást oligonukleotidového řetězce. To umožňuje studovat vztah mezi konformací a biologickou funkcí. Např. byly připraveny analogy tripletu AUG, který je rozeznáván jako iniciační nebo vnitřní kodon aminokyseliny methioninu při proteosyntéze¹⁶⁵, kde adenosin byl nahrazen 8,2'-*O*-cykloadenosinem¹⁶⁶, 8,5'-*O*-cykloadenosinem¹⁶⁷, 8,2'-*S*-cykloadenosinem, 8,5'-*S*-cykloadenosinem (popř. formycinem a dalšími nukleosidy s modifikovanou adeninovou bází¹⁶⁸). Tyto analogy se liší torzními úhly modifikovaných adeninovýchází kolem glykosidické vazby, čehož bylo využito při studiu simulace vazby Met-tRNA k ribosomu¹⁶⁹.

LITERATURA

1. Doskočil J., Holý A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 42, 370 (1977).
2. Bloch A., Mihich E., Nichol C. A., Robins R. K., Whistler R. H.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 7, 7 (1966).
3. Rapoport H.: Science 151, 860 (1966).
4. Scheuer P. J.: Acc. Chem. Res. 10, 33 (1977).
5. Shewach D. S., Chern J.-W., Pillote K. E., Townsend L. B., Daddona P. E.: Cancer Research 46, 519 (1986).
6. Sircar J. C., Kostlan C. R., Pinter G. W., Suto M. J., Bobovski T. P., Capiris T., Schwender C. F., Dong M. K., Scott M. E., Bennett M. K.: Agents Action 21, 253 (1987).

7. Bonnet P. A., Robins R. K.: J. Med. Chem. 36, 635 (1993).
8. Reitz A. B., Goodman M. G., Pope A. L., Argentieri D. C., Bell S. C., Burr L. E., Chourmouzis E., Come J., Goodman J. H., Klaubert D. H., Maryanoff B. E., McDonnell M. E., Rampulla M. S., Schott M. R., Chen R.: J. Med. Chem. 37, 3561 (1994).
9. Clark V. M., Todd A. R., Zussman J.: J. Chem. Soc. 1951, 2952.
10. Kaneko M., Shimizu B.: Tetrahedron Lett. 33, 3113 (1971).
11. Ogilvie K. K., Slotin L. A., Westmore J. B., Lin D. C. K.: J. Heterocycl. Chem. 9, 1179 (1972).
12. Sasaki T., Minamoto K., Itoh H.: J. Org. Chem. 43, 2320 (1978).
13. Sasaki T., Minamoto K., Itoh H.: Tetrahedron 36, 3509 (1980).
14. Belmont P., Alarcon K., Demeunynck M., Lhomme J.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 233 (1999).
15. Minamoto K., Fujiki Y., Shiomi N., Uda Y., Sasaki T.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1985, 2337.
16. Harper P. J., Hampton A.: J. Org. Chem. 37, 795 (1972).
17. Duong K. N. V., Gaudemer A., Johnson M. D., Quillivic R., Zylber J.: Tetrahedron Lett. 1975, 2997.
18. Matsuda A.: Nucleic Acid Res., Special Issue 2, s13 (1976).
19. Matsuda A., Tezuka M., Ueda T.: Tetrahedron 34, 2449 (1978).
20. Gani D., Johnson A. W.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1982, 1197.
21. Romieu A., Gasparutto D., Cadet J.: Chem. Res. Toxicol. 12, 412 (1999).
22. Ikehara M.: Acc. Chem. Res. 2, 47 (1969).
23. Ikehara M., Tada H., Muneyama K., Kaneko M.: J. Am. Chem. Soc. 88, 3165 (1966).
24. Holmes R. E., Robins R. K.: J. Am. Chem. Soc. 86, 1242 (1964).
25. Ikehara M., Tada H., Muneyama K.: Chem. Pharm. Bull. 13, 1140 (1965).
26. Ikehara M., Tada H., Kaneko M.: Tetrahedron 24, 3489 (1968).
27. Ikehara M., Muneyama K.: Chem. Pharm. Bull. 13, 639 (1965).
28. Ikehara M., Kaneko M.: Chem. Pharm. Bull. 18, 2441 (1970).
29. Ikehara M., Uesugi S., Kaneko M.: Chem. Commun. 1968, 7.
30. Ikehara M., Kaneko M.: Tetrahedron 26, 4251 (1970).
31. Brentnall H. J., Hutchinsosn D. W.: Tetrahedron Lett. 25, 2595 (1972).
32. Ikehara M., Ogiso Y., Maruyama T.: Chem. Pharm. Bull. 25, 575 (1977).
33. Ryu E. K., MacCoss M.: J. Org. Chem. 46, 2819 (1981).
34. Ikehara M., Kaneko M.: Chem. Pharm. Bull. 15, 1261 (1967).
35. Ikehara M., Kaneko M.: Chem. Pharm. Bull. 18, 2401 (1970).
36. Ikehara M., Morisawa H.: Chem. Pharm. Bull. 19, 2593 (1971).
37. Mian A. M., Harris R., Sidwell R. W., Robins R. K., Khwaja T. A.: J. Med. Chem. 17, 259 (1974).
38. Kaneko M., Kimura M., Nishimura T., Shimizu B.: Chem. Pharm. Bull. 25, 2482 (1977).
39. Ogilvie K. K., Slotin L.: J. Org. Chem. 36, 2556 (1971).
40. Ikehara M., Tezuka S.: Tetrahedron Lett. 12, 1169 (1972).
41. Ikehara M., Maruyama T.: Tetrahedron 31, 1369 (1975).
42. Ikehara M., Miki H., Hasegawa A.: Chem. Pharm. Bull. 27, 2647 (1979).

43. Reist E. J., Calkins D. F., Fisher L. V., Goodman L.: J. Org. Chem. 33, 1600 (1968).
44. Ikehara M., Muneyama K.: J. Org. Chem. 32, 3039 (1967).
45. Ikehara M., Kaneko M.: J. Am. Chem. Soc. 90, 497 (1968).
46. Nagpal K. L., Dhar M. M.: Tetrahedron Lett. 1, 47 (1968).
47. Naka T., Honjo M.: Chem. Pharm. Bull. 24, 2052 (1976).
48. Srivastava P. C., Nagpal K. L., Dhar M. M.: Indian J. Chem. 7, 1 (1969).
49. Ikehara M., Kaneko M., Okano R.: Tetrahedron 26, 5675 (1970).
50. Kitade Y., Makino T., Hirota K., Maki Y.: Nucleosides Nucleotides 11, 365 (1992).
51. Kameyama K., Sako M., Hirota K., Maki Y.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1658.
52. Kitade Y., Nakanishi R., Sako M., Hirota K., Maki Y.: Chem. Pharm. Bull. 39, 1902 (1991).
53. Maki Y., Sako M., Saito T., Hirota K.: Heterocycles 27, 347 (1988).
54. Sako M., Shimada K., Hirota K., Maki Y.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986, 1704.
55. Sako M., Makino T., Kitade Y., Hirota K., Maki Y.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1992, 1801.
56. Ikehara M., Kaneko M., Nakahara Y.: Tetrahedron Lett. 45, 4707 (1968).
57. Ikehara M., Nakahara Y., Yamada S.: Chem. Pharm. Bull. 19, 538 (1971).
58. Zavgorodny S. G.: Tetrahedron Lett. 31, 3003 (1981).
59. Ikehara M., Muraoka M.: Chem. Pharm. Bull. 24, 672 (1976).
60. Ueda T., Nomoto Y., Matsuda A.: Chem. Pharm. Bull. 33, 3263 (1985).
61. Urata H., Miyagoshi H., Yumoto T., Akagi M.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 1833.
62. Zou R., Drach J. C., Townsend L. B.: J. Med. Chem. 40, 811 (1997).
63. Ikehara M., Tada H.: J. Am. Chem. Soc. 85, 2344 (1963).
64. Davoll J., Lowy B. A.: J. Am. Chem. Soc. 73, 1650 (1951).
65. Ikehara M., Tada H.: J. Am. Chem. Soc. 87, 606 (1965).
66. Ikehara M., Tada H.: Chem. Pharm. Bull. 15, 94 (1967).
67. Ikehara M., Maruyama T., Miki H.: J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides 4, 409 (1977).
68. Ikehara M., Kaneko M.: Tetrahedron 26, 4251 (1970).
69. Ogilvie K. K., Slotin L.: J. Chem. Soc. D. 16, 890 (1971).
70. Sowa T., Tsunoda K., Iizuka K., Sako K.: Ger. Offen. 2, 351, 555; Chem. Abstr. 81, 25909 (1974).
71. Kaneko M., Kimura M., Shimizu B.: Chem. Pharm. Bull. 20, 635 (1972).
72. Ogilvie K. K., Slotin L., Westmore J. B., Lin D.: Can. J. Chem. 50, 2253 (1972).
73. Ogilvie K. K., Slotin L., Westmore J. B., Lin D.: J. Heterocyclic Chem. 9, 1179 (1972).
74. Rokos H., Hakspiel B., Harzer G.: Nucleic Acid Res., Special Issue 1, s13 (1975).
75. Ikehara M., Uesugi S.: Tetrahedron Lett. 10, 713 (1970).
76. Ikehara M., Uesugi S.: Tetrahedron 28, 3687 (1972).
77. Ikehara M., Muneyama K.: J. Org. Chem. 32, 3042 (1967).
78. Ogilvie K. K., Slotin L., Westmore J. B., Lin D.: Can. J. Chem. 50, 1100 (1972).
79. Ikehara M., Kaneko M., Sagai M.: Chem. Pharm. Bull. 16, 1151 (1968).
80. Ikehara M., Kaneko M., Sagai M.: Tetrahedron 26, 5757 (1970).
81. Nagpal K. L., Srivastava P. C., Dhar M. M.: Indian J. Chem. 9, 183 (1971).
82. Mizuno Y., Kaneko Ch., Oikawa Y., Ikeda T., Itoh T.: J. Am. Chem. Soc. 94, 4737 (1972).
83. Mizuno Y., Kaneko Ch., Oikawa Y.: J. Org. Chem. 39, 1440 (1974).
84. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G.: J. Am. Chem. Soc. 86, 2093 (1964).
85. Ikehara M., Tanaka S.: Tetrahedron Lett. 6, 497 (1974).
86. Mitsunobu O.: Synthesis 1981, 1.
87. Chern J.-W., Kuo Ch.-Ch., Chang M.-J., Liu L.-T.: Nucleosides Nucleotides 12, 941 (1993).
88. Bittner S., Assaf Y., Krief P., Pomerantz M., Ziemnicka B. T., Smith C. G.: J. Org. Chem. 50, 1712 (1985).
89. Tenenaka K., Tsuji T., Muraoka M.: Nucleosides Nucleotides 17, 869 (1998).
90. Wise D. S., Townsend L. B.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 24, 271 (1979).
91. Engels J., Jäger A.: Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) 4, 368 (1982).
92. Wise D. S., Milne G. H., Townsend L. B.: Heterocycles 15, 345 (1981).
93. Ikehara M., Tada H.: Chem. Pharm. Bull. 15, 94 (1967).
94. Ikehara M., Tada H., Nomura A.: Nature 202, 900 (1964).
95. Ikehara M., Tada H., v knize: *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* (Zorbach W. W., Tipson R. S., ed.), sv. I, str. 188. Wiley, New York 1968.
96. Ikehara M., Yano J.: Nucleic Acids Res. 1, 1783 (1974).
97. Todd A. R., Ulbricht T. L. V.: J. Chem. Soc. 1960, 3275.
98. Lee W. W., Benitez A., Anderson C. D., Goodman L., Baker B. R.: J. Am. Chem. Soc. 83, 1906 (1961).
99. Walton E., Nutt R. F., Jenkins S. R., Holley F. W.: J. Am. Chem. Soc. 86, 2952 (1964).
100. Murray D. H., Prokop J., v knize: *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* (Zorbach W. W., Tipson R. S., ed.), sv. I, str. 193. Wiley, New York 1968.
101. Ikehara M., Matsuda Y.: Chem. Pharm. Bull. 22, 1313 (1974).
102. Karpeisky A., Zavgorodny S., Hotokka M., Oivanen M., Lönnberg H.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1994, 741.
103. Ikehara M., Kaneko M., Ogiso Y.: Tetrahedron Lett. 53, 4673 (1970).
104. Chattopadhyaya J. B., Reese C. B.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 21, 860 (1976).
105. Ikehara M., Maruyama T., Miki H.: Tetrahedron 34, 1133 (1978).
106. Ikehara M., Ogiso Y.: Tetrahedron 28, 3695 (1972).
107. Kaneko M., Kimura M., Shimizu B., Yano J., Ikehara M.: Chem. Pharm. Bull. 25, 1892 (1977).
108. Ikehara M., Ogiso Y.: Chem. Pharm. Bull. 23, 1114 (1975).
109. Chattopadhyaya J. B., Reese C. B.: Nucleic Acids Res., Spec. Issue 4, s67 (1978).
110. Ikehara M., Ogiso Y., Matsuda Y., Morii T.: Tetrahedron Lett. 31, 2965 (1971).
111. Ikehara M., Ogiso Y., Morii T.: Tetrahedron 32, 43 (1976).
112. Ikehara M., Ogiso Y.: J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides 2, 121 (1975).
113. Yüntsen H., Yonehara H., Ui H.: J. Antibiotics 7, 113 (1954).

114. Hoeksema H., Slomp G. S., van Tamelen E. E.: *Tetrahedron Lett.* 27, 1787 (1964).
115. Zemlička J., Smrt J.: *Tetrahedron Lett.* 31, 2081 (1964).
116. Nagyvary J., Roth J. S.: *Tetrahedron Lett.* 11, 617 (1965).
117. Agarwal K. L., Dhar M. M.: *Tetrahedron Lett.* 1965, 2541.
118. Mizuno Y., Sasaki T., Kanai T., Igarashi H.: *J. Org. Chem.* 30, 1533 (1965).
119. Mizuno Y., Sasaki T.: *Tetrahedron Lett.* 50, 4579 (1965).
120. Yoshikawa M., Kato T., Takenishi T.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42, 3505 (1969).
121. Ogilvie K. K., Slotin L. A.: *Can. J. Chem.* 51, 2397 (1973).
122. Hampton A., Sasaki T.: *Biochemistry* 12, 2188 (1973).
123. Khwaja T. A., Boswell K. H., Robins R. K., Miller J. P.: *Biochemistry* 14, 4238 (1975).
124. Ikehara M., Muraoka M.: *Chem. Pharm. Bull.* 20, 550 (1972).
125. Ikehara M., Muraoka M.: *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* 4, 1 (1977).
126. Fujii T., Itaya T.: *Heterocycles* 48, 359 (1998).
127. Ikehara M., Ogiso Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 23, 2534 (1975).
128. Ikehara M., Kaneko M., Munezama K., Tanaka H.: *Tetrahedron Lett.* 1967, 3977.
129. Elder D. L., Bunnenberg E., Djerassi C., Ikehara M., Voelter W.: *Tetrahedron Lett.* 10, 727 (1970).
130. Ikehara M., Uesugi S., Yoshida K.: *Biochemistry* 11, 830 (1972).
131. Ikehara M., Kaneko M., Nakahara Y., Yamada S., Uesugi S.: *Chem. Pharm. Bull.* 19, 1381 (1971).
132. Tomita K., Nishida T., Fujiwara T., Ikehara M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 41, 1043 (1970).
133. Ikeda M., Tamura Y., Ikehara M.: *J. Heterocyclic Chem.* 7, 1377 (1970).
134. Schaeffer H. J., Beauchamp L., De Miranda P., Elion G. B., Bauer D. J., Collins P.: *Nature* 272, 583 (1978).
135. Chu Ch. K., Cutler S. J.: *J. Heterocycl. Chem.* 23, 289 (1986).
136. Martin J. C., Dvorak Ch. A., Smee D. F., Matthews T. K., Verheyden J. P. H.: *J. Med. Chem.* 26, 759 (1983).
137. De Clercq E., Descamps J., De Somer P.: *Science* 200, 563 (1978).
138. Holý A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 48, 1910 (1983).
139. Holý A., Kohoutová J., Merta A., Votruba I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 51, 459 (1986).
140. Janeba Z., Holý A., Votavová H., Masojídková M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 61, 442 (1996).
141. Hideg K., Hankovszky O., Palosi E., Hajos G., Szporny L.: *Ger. Offen.* 2 429 290; *Chem. Abstr.* 82, 156 307 (1975).
142. Balsiger R. W., Fikes A. L., Johnston T. P., Montgomery J. A.: *J. Org. Chem.* 26, 3446 (1961).
143. Uno H., Irie A., Hino K.: *Chem. Pharm. Bull.* 21, 34 (1973).
144. Hino K., Irie A., Uno H.: *Chem. Pharm. Bull.* 23, 1696 (1975).
145. Maruyama T., Sato Y., Horii T., Shiota H., Nitta K., Shirasaka T., Mitsuya H., Honjo M.: *Chem. Pharm. Bull.* 38, 2719 (1990).
146. Madre M., Geita L., Zhuk R., Koomen G.-J.: *Chin. Pharm. J.* 47, 469 (1995).
147. De Clercq E., Baba M., Pauwels R., Balzarini J., Rosenberg I., Holý A.: *Antiviral Res.* 8, 261 (1987).
148. Balzarini J., Naesens L., Herdewijn P., Rosenberg I., Holý A., Pauwels R., Baba M., Johns D. G., De Clercq E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 332 (1989).
149. Janeba Z., Holý A.: *XXII. Conference of Organic Chemists on Advances in Organic Chemistry, Častá – Paper-nička 1997.*
150. IUPAC–IUB combined commission: *J. Biol. Chem.* 241, 531 (1966).
151. Ikehara M., Uesugi S., Yano J.: *J. Am. Chem. Soc.* 96, 4966 (1974).
152. Ikehara M., Uesugi S., Yano J.: *Nature, New Biol.* 240, 16 (1972).
153. Ikehara M., Uesugi S., Yasumoto M.: *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4735 (1970).
154. Ikehara M., Tezuka T.: *Nucleic Acids Res.* 2, 1539 (1975).
155. Uesugi S., Yasumoto M., Ikehara M., Fang K. N., Ts'o P. O. P.: *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5480 (1972).
156. Ikehara M., Uesugi S., Shida T.: *Chem. Pharm. Bull.* 28, 189 (1980).
157. Uesugi S., Shida T., Ikehara M.: *Chem. Pharm. Bull.* 28, 3621 (1980).
158. Uesugi S., Yano J., Yano E., Ikehara M.: *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2313 (1977).
159. Dhingra M. M., Sarma R. H., Uesugi S., Ikehara M.: *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4669 (1978).
160. Ikehara M., Uesugi S.: *J. Am. Chem. Soc.* 94, 9189 (1972).
161. Ikehara M., Tezuka T.: *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4055 (1973).
162. Ikehara M., Tezuka T.: *Nucleic Acids Res.* 1, 479 (1974).
163. Ikehara M., Tezuka T.: *Nucleic Acids Res.* 1, 907 (1974).
164. Uesugi S., Tezuka T., Ikehara M.: *J. Am. Chem. Soc.* 98, 969 (1976).
165. Lucas-Lenard J., Lipman F.: *Ann. Rev. Biochem.* 40, 409 (1971).
166. Ikehara M., Nagura T., Ohtsuka E.: *Chem. Pharm. Bull.* 22, 2578 (1974).
167. Ikehara M., Nagura T., Ohtsuka E.: *Chem. Pharm. Bull.* 22, 123 (1974).
168. Uesugi S., Nagura T., Ohtsuka E., Ikehara M.: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 1884 (1976).
169. Ohtsuka E., Nagura T., Shimokawa K., Nishikawa S., Ikehara M.: *Biochim. Biophys. Acta* 383, 236 (1975).

Z. Janeba (*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*): **Purine 8-O- and 8-S-cyclonucleosides – Synthesis and Properties**

8-Cyclonucleosides derived from purine bases can be prepared by a number of reactions starting from appropriately modified nucleosides or their 8-substituted (most frequently bromo, hydroxy and sulfanyl) derivatives. The 8-cyclonucleosides are compounds suitable for studying configurations and conformations of purine nucleosides, also useful as intermediates in the synthesis of many biologically interesting compounds. Although the interest in 8-cyclonucleosides culminated in the sixties and seventies, many papers return to them at present and utilize them in various syntheses.