

# **2'-Deoksi-C-nukleosidien synteesi**

Pro gradu-tutkielma

Harri Räisälä

Turun yliopisto

Kemian laitos

2019

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkistettu TurnitinOriginalityCheck-järjestelmällä.

Turun yliopisto

Kemian laitos / Luonnontietiden ja tekniikan tiedekunta

Räisälä, Harri: 2`-Deoksi-C-nukleosidien synteesi

Pro gradu tutkielma, 42 s.

Orgaaninen kemia

Toukokuu 2019

Hiilinnukleosidit ovat nukleosidejä, joissa anomeerinen sidos on luonnossa yleisemmin esiintyvän typpi-hiilisisidoksen sijaan hiili-hiilisisidos. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää erilaisiin lääkinällisiin ja biologisiin sovelluksiin. Tämä tutkielma käy läpi yleisimmät käyttötarkoitukset, sekä erilaisia synteesistrategioita näiden yhdisteiden valmistamiseen.

Kokeellisessa osassa valmistettiin C-nukleosidi, mikä liitettiin osaksi oligonukleotidiä. Saatu yhdiste käytettiin myöhemmin Pd(II)-välitteisen emäspariutumisen tutkimiseen.

Asiasanat: C-nukleosidi, emäspariutuminen

## Contents

1. Johdanto .....	6
2. C-nukleosidien synteesistrategiat.....	13
2.1 Emäsosan rakentaminen valmiiseen sokeriosaan .....	13
2.1.1 Nitriiliryhmän liittäminen ja heterosyklisaatio .....	13
2.1.2 Sykloadditiot.....	15
2.2 Sokeriosan rakentaminen valmiiseen emäsosaan .....	17
2.3 Valmiin sokeriosan suora yhdistäminen valmiiseen emäsosaan. ....	19
2.3.1 Nukleofiilinen additio sokeriosan aldehydifunktioon.....	19
2.3.2 Nukleofiilinen additio 1,2-anhydrofuranoseihin.....	21
2.3.3 Nukleofiilinen kytkentä halogenaasien kanssa .....	22
2.3.4 Nukleofiilinen additio furanolaktoneihin.....	23
2.3.5 Heckin kytkentä .....	25
2.3.6 Lewisin hapon välittämä elektrofiilinen substituutio .....	28
2.3 C-Nukleosidien modifiointi .....	30
2.4 Modulaariset lähestymistavat.....	31
3.1 Kirjallisuusosan loppupäätelmät.....	34
<b>II Kokeellinen osa .....</b>	<b>35</b>
<b>1. Johtanto .....</b>	<b>35</b>
<b>2. Yleiset menetelmät .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 2-Jodibentsamidometyylimodifioidun oligonukleotidin synteesi .....</b>	<b>35</b>
4,6-di-O-toluoyyli-2,5-Anhydro-3-deoksi-D-riboheksanonitriili ( <b>2b</b> ).....	36
4,6-di-O-toluoyyli-1-(2-jodibentsoyyliamino)-2,5-anhydro-1,3-dideoksi-D-riboheksitoli ( <b>3</b> ) .....	37
N-(((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide .....	38
N-(((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide .....	38
N-(((2R,4S,5R)-5-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide.....	38
N-(((2R,4S,5R)-4-((((12-azaneylidene)methylene)amino)oxy)(diisopropylamino)phosphaneyloxy)-5-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide .....	39

<b>3.2 <i>N,N</i>-Dibentsyyliaminometyylinukleosidifosforamidiitin synteesi</b> .....	40
(2R,3S,5R)-5-(aminomethyl)-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol .....	40
(2R,3S,5R)-5-((dibenzylamino)methyl)-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol .....	41
<b>4.1 Yhteenveto</b> .....	41
<b>III Lähteet</b> .....	42

### Lyhenneluettelo:

Bz = Bentsyyli

Bn= Bentsyyli

Bu<sub>3</sub>N = Tributyyliamiini

DCM = Dikloorimetaani

dpa = Difenyyliamiini

DIBAL-H = Di-isobutyylialumiinihydridi

DNA = Deoksiribonukleiinihappo

DMF = Dimetyyliformamidi

Et<sub>3</sub>N = Trietyyliamiini

IMF-dehydrogenaasi = Inosiini-5'-monofosfaattidehydrogenaasi

iPr<sub>2</sub>NEt = Di-isopropylietyyliamiini

MeCN = Asetonitrili

Ph<sub>3</sub>As = Trifenyyliarseeni

Pro = Suojaryhmä

TBDPS = Tertbutyylidifenyylisilyyli

TBS = Tertbutyylisilyyli

TBu = Tertbutyyli

TF = Triflaatti

THF = Tetrahydrofuraani

Tol = Toluoyyli

TMS = Trimetyylisilaani

## 1. Johdanto

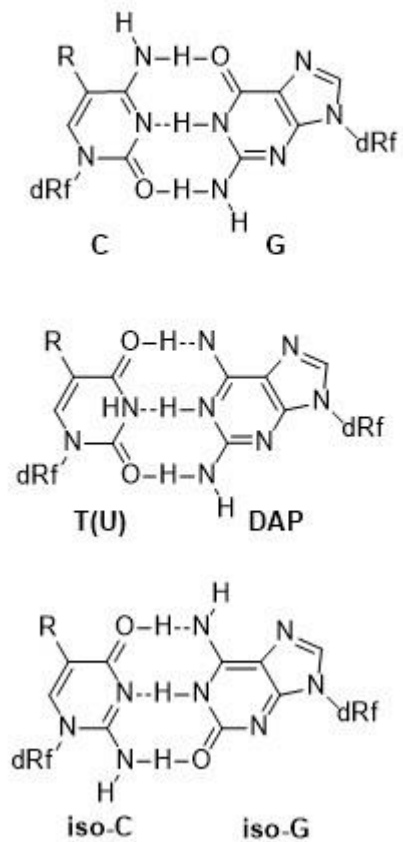
N-nukleosidit toisin kuin C-nukleosidit ovat herkkiä nukleosidisen sidoksen entsyymaattiselle ja hapon katalysoimalle hydrolysoitumiselle, mikä tekee hiilnukleosideista vakaampia. Esimerkkejä luonnossa esiintyvistä C-nukleosideista ovat mm. pseudouridiini ja antibiootti showdomysiini. C-nukleosidien valmistamiseen on kehitetty useita synteesisstrategioita ja näitä yhdisteitä käytetään mm. puriininukleosidi fosforylaasien tai IMF-dehydrogenaasien inhibiittoreina. Useita  $\pi$ -pinoutumiseen kykeneviä hiilnukleosideja tutkitaan kemiallisen biologian sovelluksina.

Nukleosideja tutkitaan esimerkiksi jotta voitaisiin (1) valmistaa stabiiloituja kaksoiskierteitä<sup>1</sup>, (2) universaalien nukleosidien valmistamiseen, jotka pystyvät pariutumaan minkä tahansa nukleosidin kanssa<sup>2</sup>, sekä (3) geneettisen aakkoston laajentamiseen.<sup>3</sup> Nukleosideja voidaan myös käyttää entsyymien vaikutustavan tutkimiseen.

DNA:n laajentaminen kolmeen emäspariin lisäisi erilaisten kombinaatioiden määrää huomattavasti. Uuden parin luomisessa suurin ongelma on replikaation tarkkuus, kun taas transkriptio ja translaatio eivät ole niin vaativia tarkkuuden puolesta.<sup>4</sup> Useita emäspareja on kehitetty, jotka ovat vakaita DNA:n kaksoikierteessä, mutta vain harvat näistä ehdokkaista kykenevät DNA:n replikaatioon luotettavasti. Uudet emäsparit voivat perustua vastaavanlaisiin muotoihin,<sup>5</sup> hydrofoobisiin vuorovaikuksiin,<sup>6</sup> metallivälitteiseen pariutumiseen,<sup>7</sup> tai kovalenttiseen verkkositoutumiseen.<sup>8</sup>

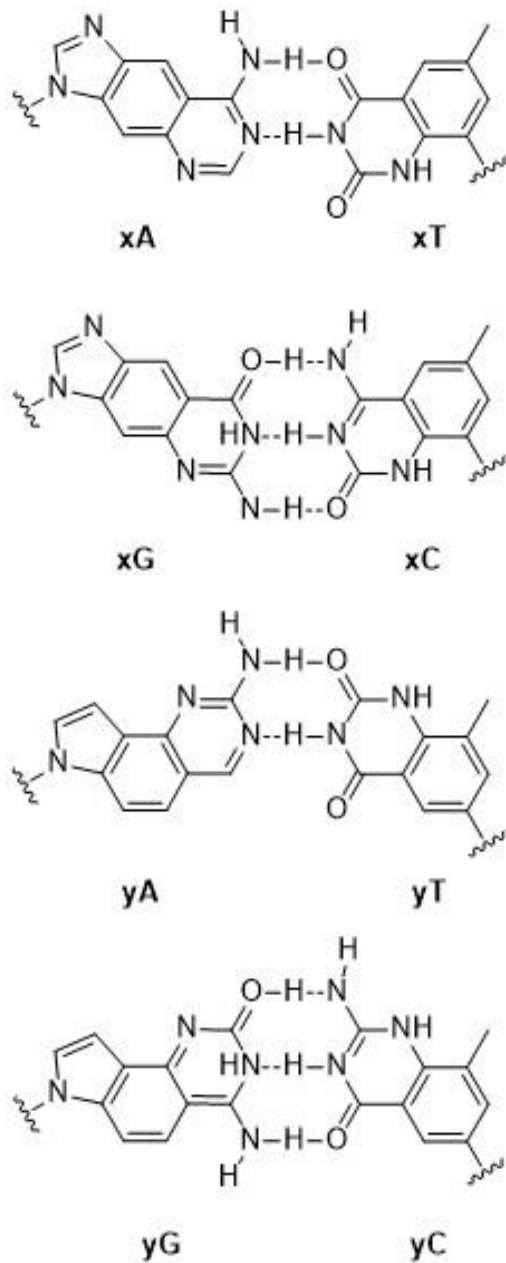
Vetysitoutumiseen perustuvissa emäspareissa emäkset sitoutuvat toisiinsa kolmella (joissakin erikoistapauksissa neljällä) vetysidoksella. Jokainen vetysidos koostuu donori-akseptoripareista (D-A). Yleisimmässä muodossa pyrimidiini tai pyrimidiinianalogi (6-rengas, heterosykli) yhdistyy kolmella vetysidoksella puriiniin tai puriinianalogiin (Yhdistynyt 5- ja 6-rengas). Kaksi vetysidosta muodostuu eksosyklisen substituenttien välillä ja kolmas vetysidos muodostuu renkaiden välille<sup>9</sup> (**Kuva 1**).

**Kuva 1** Vetysitoutumiseen perustuvat emäsparit



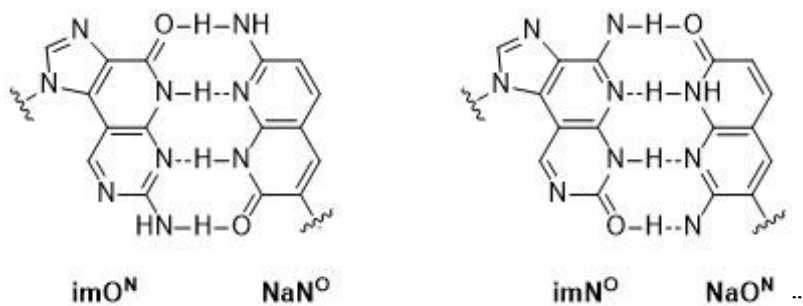
**Kuva 1** Vetysitoutumiseen perustuvat emäsparit

Uusia emäspareja voi myös luoda laajentamalla heterosykliä yhdellä renkaalla<sup>10, 11</sup> (**Kuva 2**).



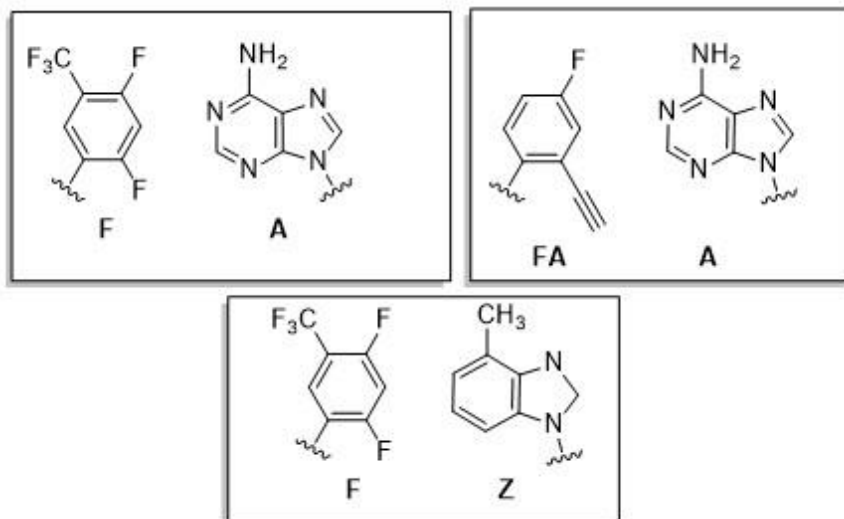
**Kuva 2** Vetysitoutumiseen perustuvat laajennetut emäsparit

Myös lisäämällä neljäs vetysidos saadaan aikaan uudenlaisia emäspareja <sup>12</sup> (**Kuva 3**).



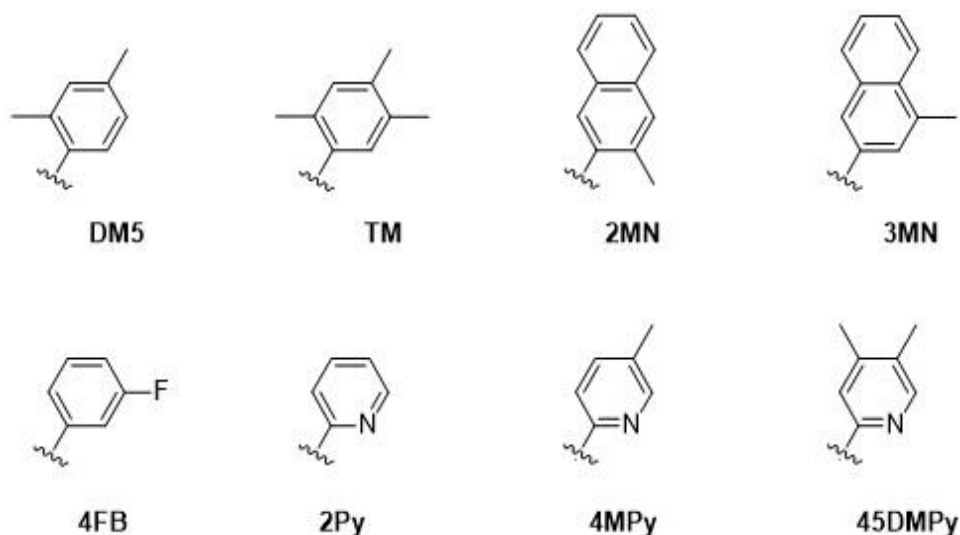
**Kuva 3** Neljän vetysidoksen emäsparit

Vetysidokset eivät ole silti välttämättömiä emäsparien muodostamiseen.<sup>6, 13</sup> Esimerkki tällaisesta emäksestä on difluoritolueeni **F**.<sup>14</sup> Myöskin samankaltainen nukleosidi **FA** kykenee sitoutumaan adensiinin kanssa.<sup>15</sup> Tutkimalla emäsparia **F/Z** huomattiin myös, että pelkkä muotojen yhteensopivuus riittää emäsparin muodostamiseen, ilman hydrofobisia vuorovaikutuksia.<sup>16</sup> (**Kuva 4**)



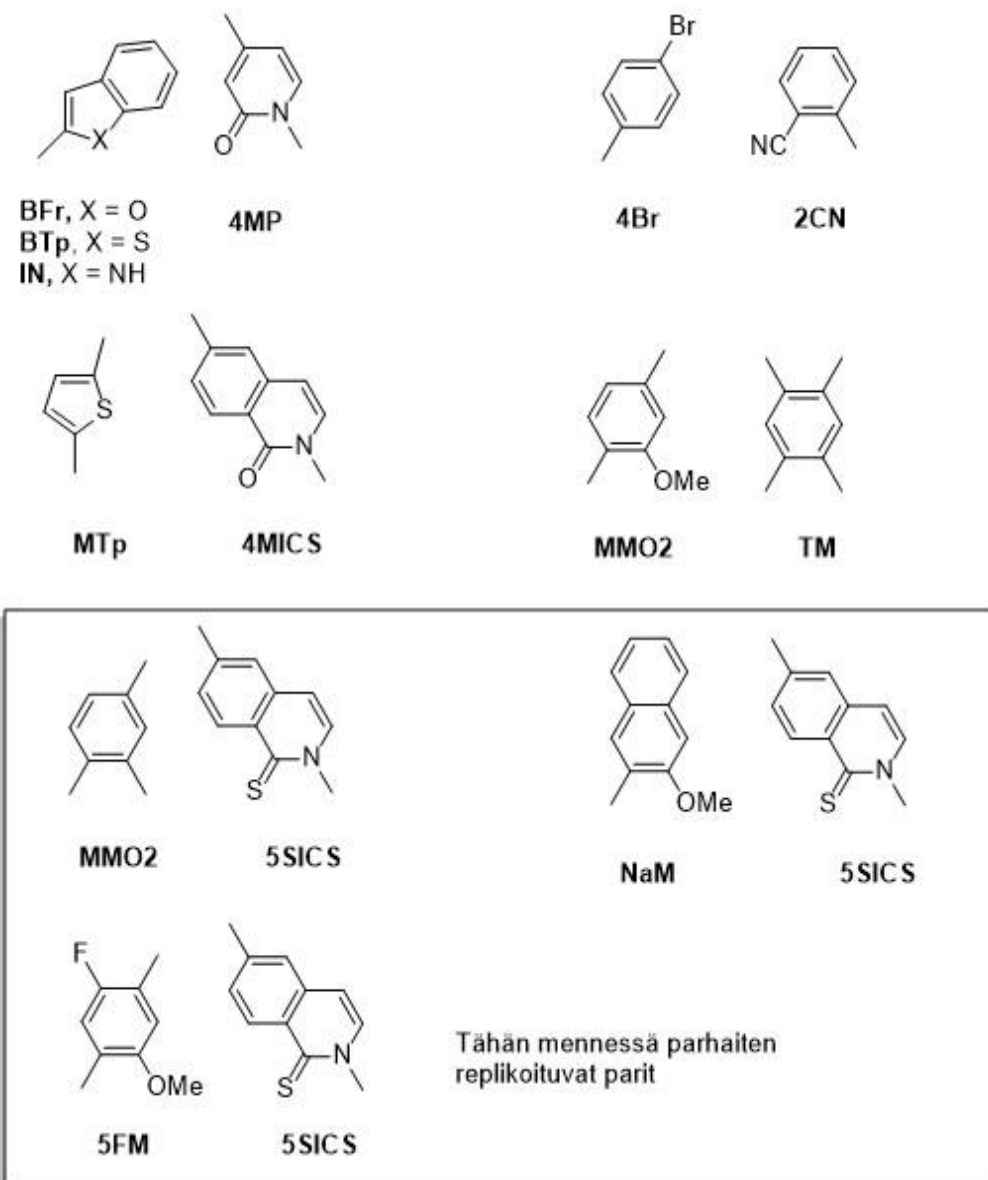
**Kuva 4** Ensimmäisen sukupolven hydrofobisiin vuorovaikutuksiin perustuvat parit

Romesberg jatkoi hydrofobisiin vuorovaikutuksiin perustuvien nukleosidien tutkimista ja kehitti suuren määrän sekä itsensä kanssa pariutuvia emäksiä, että emäspareja. Näihin emäksiin lisättiin yksi tai useampia metyyliryhmiä, mikä estää pariutumisen luonnollisten emästen kanssa. Ensin näissä tutkimuksissa keskityttiin vakaiden parien löytämiseen, minkä jälkeen etsittiin pareja, jotka pystyvät replikoitumaan. Ensimmäiset hydrofobiset parit olivat itsensä kanssa pariutuvia isokarbostyriili ja atsaindoleja.<sup>17</sup> Toisen sukupolven emäsparit olivat pieniä metyloituja tai fluorattuja bentseenejä (**DM5**, **TM**, **2MN**, **3MN** tai **4FB**). Nämä yhdisteet muodostivat vakaita kaksoiskierteitä hydrofobisilla vuorovaikutuksilla sekä pinoutumalla viereisen emäsparin kanssa.<sup>18</sup> Oligonukleotidiketjun jatkaminen vastaavilla nukleosiditriposfaateilla ei kuitenkaan onnistunut, mahdollisesti johtuen heikosta sitoutumisesta pieneen uurteeseen. Tämän takia seuraavan sukupolven emäsparit olivat heterosykkejä, joiden aromaattisessa renkaassa oli ylimääräisiä H-sidoksen vastaanottavia funktionaalisia ryhmiä. **2Py**,<sup>19</sup> **4MPy**, **34DMPy**<sup>20</sup>. Nämä yhdisteet kykenevät sekä replikaatioon että ekstensioon varsin hyvällä tarkkuudella ja hyötysuhteella. (**Kuva 5**)



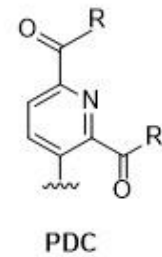
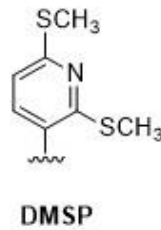
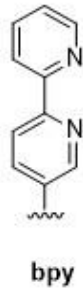
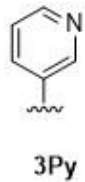
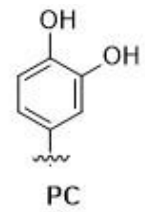
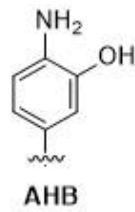
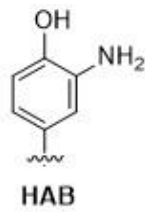
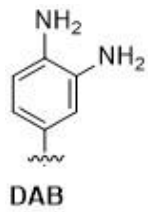
**Kuva 5** Keinotekoiset itsensä kanssa pariutuvat emäsosat

Uusia pareja on löydetty lisää kuten bentsofuraani (**BFr**) bentsofiofeeni (**BTp**) ja indoli (**IN**) pyridonin (**4MP**) kanssa.<sup>21</sup> Bromibentseeni (**4Br**) bentsonitriilin (**2CN**) kanssa<sup>22</sup>, metyyliitiofeeni (**MTp**) isokarbostyriilin (**4MICS**) kanssa<sup>23</sup>, sekä metoksitolueeni (**MMO2**) **TM**:n kanssa.<sup>24</sup> (Kuva 6) Nämä parit replikoituivat hyvin, mutta ketjun jatkaminen onnistui huomattavasti huonommin. Viimeisimmät emäsparit, kuten **MMO2/5SICS** replikoituivat hyvin ja myös ketjun jatkaminen modifioidun emäsparin jälkeen oli ongelmattonta<sup>25</sup> Tätä paria paranneltiin lisäämällä fluoriatomi tai laajentamalla rengasta. **5FM** ja **NaM** olivat parhaat parit **5SICS**:lle. Näiden parien replikaatio ja transkriptio muistutti tarkkuudeltaan ja hyötysuhteeltaan luonnollisia emäspareja.<sup>26</sup>



**Kuva 6** Kolmannen sukupolven parit

Nukleosidit jotka kykenevät sitoutumaan metalli-ionien kanssa voivat korvata luonnollisten nukleosidien parit. Koordinatiivinen sidos on noin 2-3 kertaa voimakkaampi kuin vetysidos. Kaksoiskierrteen vuorovaikutusta metallisuolojen ja –kompleksien kanssa on tutkittu paljon, sekä miten tämä vaikuttaa kaksoiskierrteen vakauteen.<sup>27</sup> Ensimmäinen keinotekoinen metalliin koordinoituva nukleosidi oli **DAB (Kuva 7)**. Tämän jälkeen on valmistettu useita erilaisia metallin kanssa koordinoituvia nukleosidejä.<sup>28-40</sup>

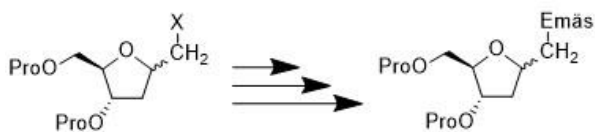


R = OH, NH<sub>2</sub> tai NHMe

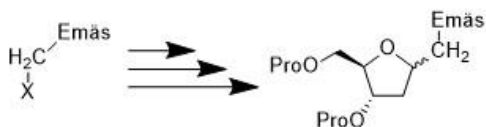
**Kuva 7** Esimerkkejä C-nukleosideistä, jotka muodostavat emäspareja metallin koordinoimana

Hiilnukleosidien synteesistrategioista kolme yleisintä ovat emäsosan rakentaminen sokeriosaan, sokeriosan rakentaminen emäsosaan ja emäs- ja sokeriosan suora yhdistäminen. Emäsosan rakentamisessa sokeriosaan valmiiseen sokeriosaan kiinnitetään sopiva funktionaalinen ryhmä, johon haluttu emäs voidaan rakentaa. Sokeriosan rakentamisessa valmiiseen emäsosaan taas funktionaalinen ryhmä on kiinni halutussa emäsosassa, johon haluttu sokeriosa voidaan rakentaa. Suorassa yhdistämisessä sekä emäs-, että sokeriosa ovat halutussa muodossa ja nämä osat yhdistetään suoraan toisiinsa. Muita synteesistrategioita ovat valmiiden hiilnukleosidien modifiointi ja modulaariset lähestymistavat.

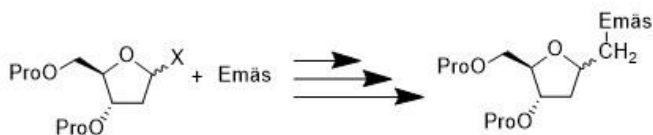
### 1. Emäsosan rakentaminen sokeriosaan



### 2. Sokeriosan rakentaminen emäsosaan



### 3. Emäs- ja sokeriosan yhdistäminen



**Kaavio 1** Synteesistrategiat

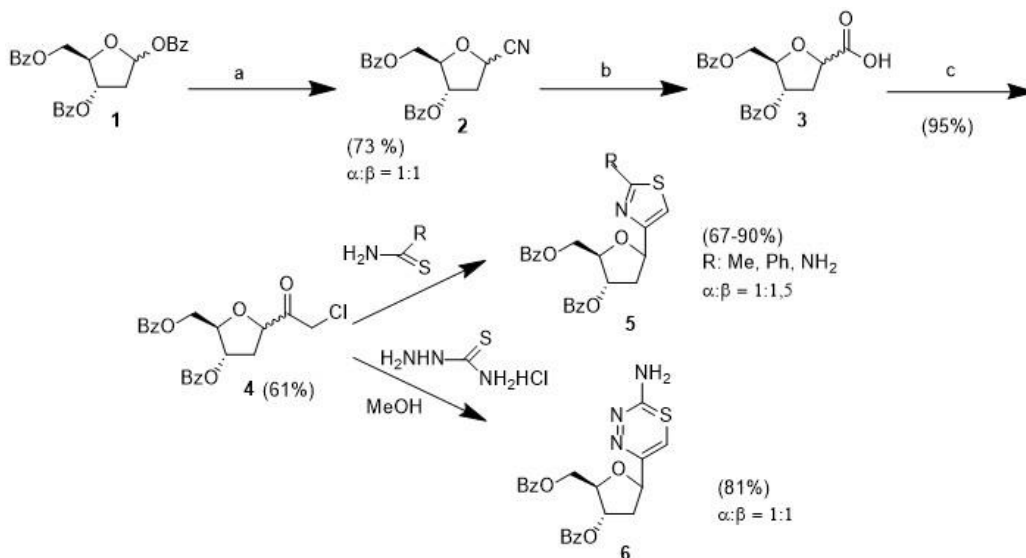
## 2. C-nukleosidien synteesistrategiat

### 2.1 Emäsosan rakentaminen valmiiseen sokeriosaan

Tässä strategiassa glykosidiseen asemaan kiinnitetään ryhmä, johon voidaan rakentaa emäsosa. Emäsosan syntetisoimiseen tarvitaan yleensä monta vaihetta.

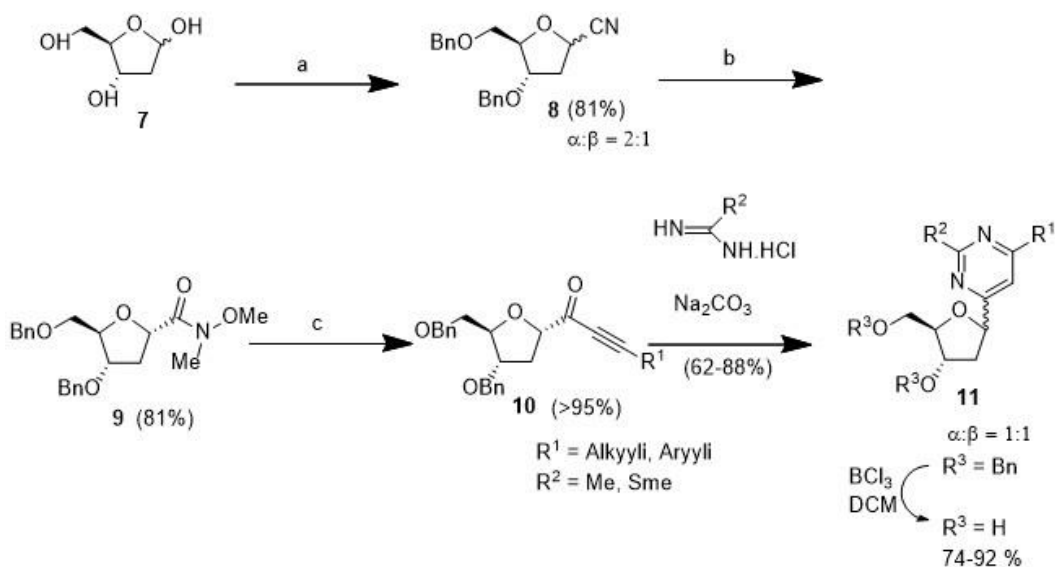
#### 2.1.1 Nitriiliryhmän liittäminen ja heterosyklisaatio

Nitriiliryhmä on esimerkki funktionaalisesta ryhmästä, johon voidaan rakentaa heterosykli. Esimerkiksi CN-ryhmä voidaan kiinnittää täysin bentsyloituun sokeriin **1** käyttämällä trimetyylisyanidia.<sup>41</sup> Saatu nitriiliin **2** anomeerien seos hydrolysoitiin karboksyylihapoksi, joka muutettiin klooriasetyyli johdannaiseksi käyttämällä  $\alpha$ - $\alpha$ -dikloorimetyylimetyylietteriä, diatsometaania ja vetykloridia. Saatu tuote **4** syklisoitiin tioamiininukleofiliin kanssa saaden aikaan substituoituja tioatsoleita **5** kohtalaisella saannolla. Syklisaatio semitiokarbatsiinin kanssa sai aikaan aminotiodiatsolia **6** hyvällä saannolla (**Kaavio 2**).



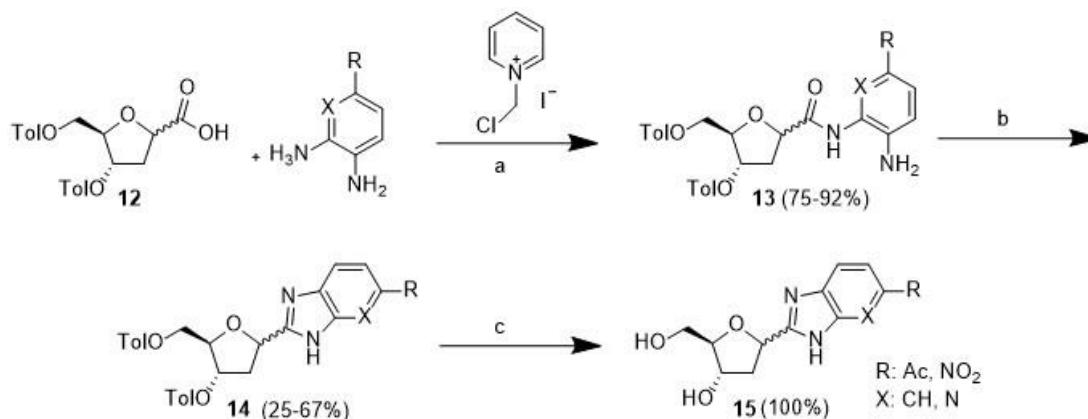
**Kaavio 2** Nitriiliryhmän liittäminen ja heterosyklisaatio. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) TMSCN ja  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ , b)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  c)  $\text{MeOHCl}_2$  2.  $\text{CH}_2\text{N}_2$  3.  $\text{HCl}$ -kaasu

2'-deoksiriboosiin **7** voidaan kiinnittää syanoryhmä paremmalla saannolla kuin edellisessä reaktiossa, sekä osaksi stereoselektiivisesti, jonka jälkeen saatu anomeerien seos voidaan bentsyloida ilman välituotteen eristämistä. Tämän jälkeen anomeerit erotettiin toisistaan. Nitriili **8a** hydrolysoitiin ja saatu happo muunnettiin Weinreb amidiksi **9a**, jonka reaktio litumiasetylidin kanssa tuotti propargyyliketonia **10a**. Tämän yhdisteen käsittely amidoimidaateilla tuotti pyrimidiini-C-nukleosidin **11** 1:1  $\alpha$ : $\beta$ -seoksena hyvällä saannolla (**Kaavio 3**).<sup>42</sup>



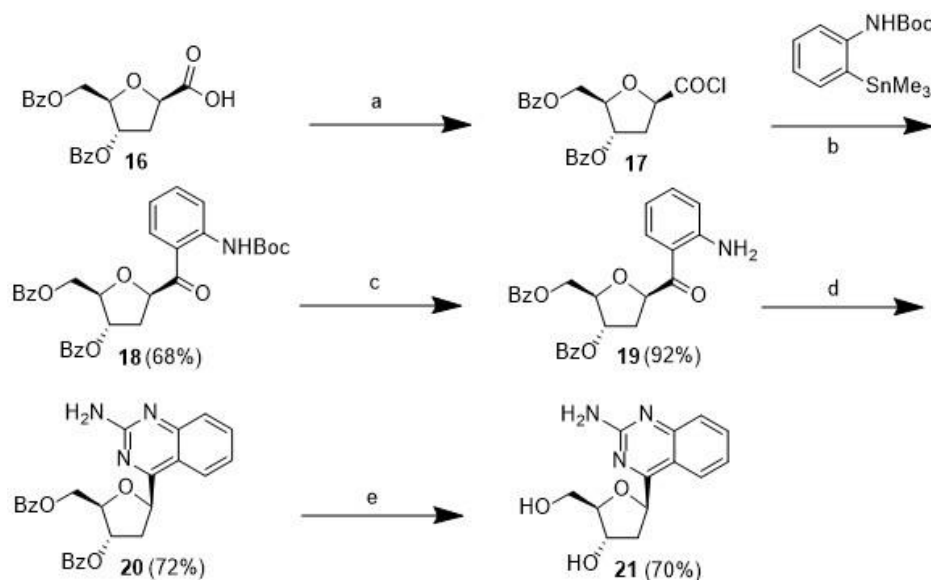
**Kaavio 3** Nitriiliryhmän liittäminen ja heterosyklisaatio II. Reaktio-olosuhteet ja reagenssit: a)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  2.  $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaH}$  3.  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{TMSCN}$  b) 1.  $\text{HCl}$ , 1,4-dioksaani 2.  $\text{MeOCHCl}_2$  3.  $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH.HCl}$  c)  $\text{R}^1\text{CCLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  THF

Benhida kehitti lähestymistavan, missä toluoyylisuojattu happo **12** reagoi diamiinien ja Mukayaman reagenssin (kloorimetyylypyridiumjodidi) kanssa. Tästä saadut amidit **13** syklisoitiin matalassa pH:ssa vastaaviksi bents- ja pyridoimidatsoleiksi. Toluoyylisuojarahmät poistettiin natriummetoksidilla (**Kaavio 4**).<sup>43-44</sup>



**Kaavio 4** Bentsimidatsolirenkaan rakentaminen. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) DCM, b) AcOH c) MeONa, MeOH

Gold *et al*<sup>45</sup> raportoivat synteessin puhtaalla  $\beta$ -hapolla **16**. Ensin happo muunnettiin vastaavaksi happokloridiksi, jonka jälkeen saadulle yhdisteelle tehtiin palladiumin katalysoima Stille-reaktio trimetyylistannylianiiniin kanssa. Boc-suojarahmän poistamisen jälkeen syklisaatio syanamidin kanssa ja bentsyyლისuojaryhmien poistaminen onnistui hyvällä saannolla (**Kaavio 5**).

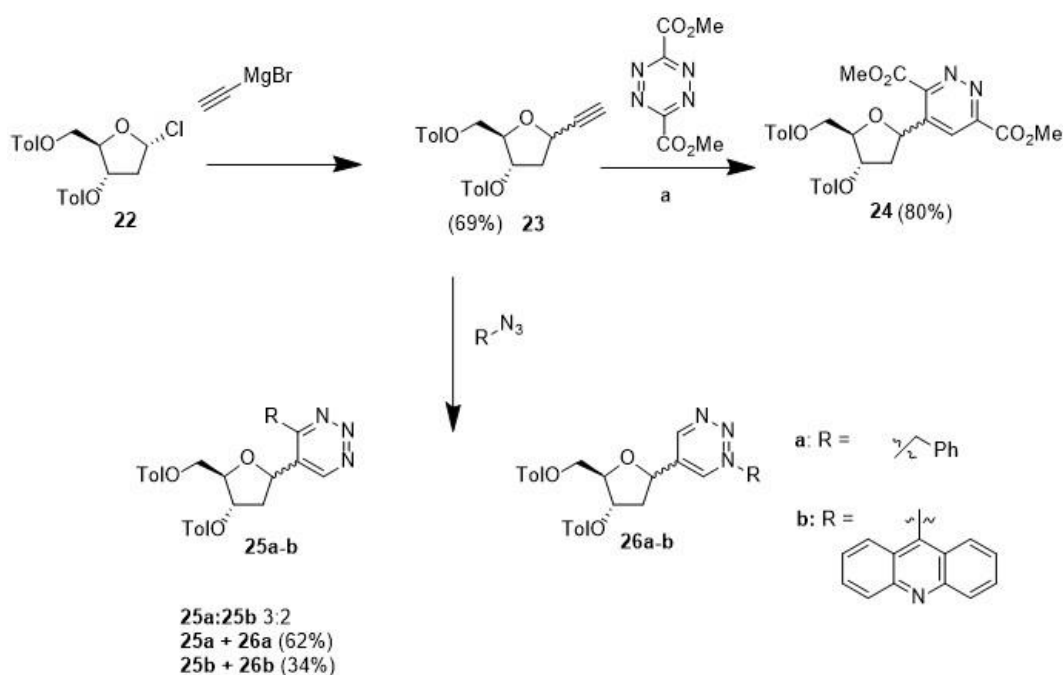


**Kaavio 5**  $\beta$ -Bentspyridiinin rakentaminen. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a)  $\text{SOCl}_2$  b)  $\text{Pd}_2(\text{dppf})_3$ ,  $\text{PhCH}_3$  c) TFA d) 1. HCl 2.  $\text{H}_2\text{NCN}$  e) MeONa, MeOH

### 2.1.2 Sykloadditiot

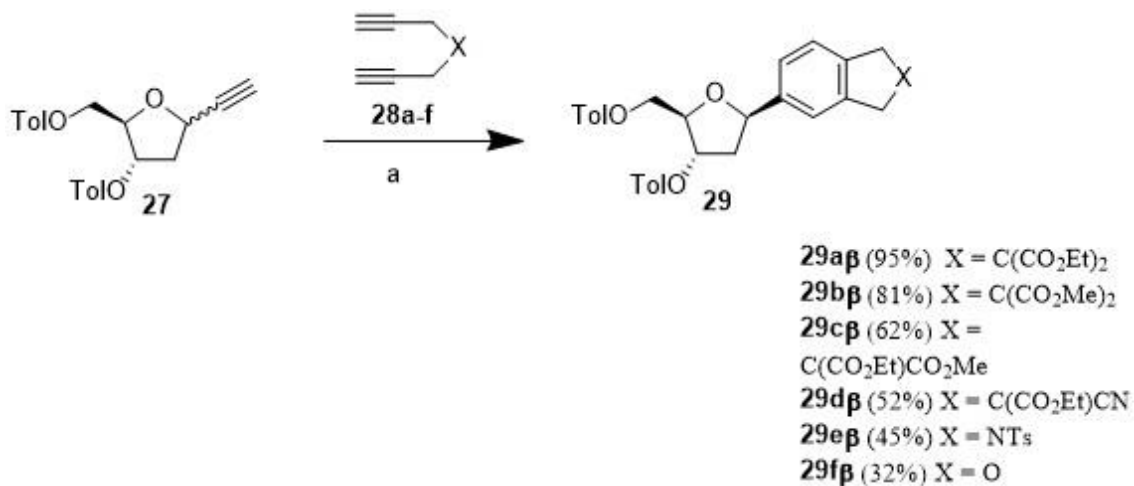
Ensimmäiset sykloadditioon perustuvat aglykonisynteetit tehtiin showdomysiinin kokonaissynteeseissä, missä sokeriosa rakennettiin käyttämällä Diels-Alder-reaktiota.<sup>46</sup> Samana vuonna Kozikowski käytti 1,3-dipolaarista sykloadditiota keinotekoisien nukleosidien synteesiin.<sup>47</sup>

Etyyniryhmää anomeerisessä asemassa voidaan hyödyntää nukleosidien synteesissä (**Kaavio 6**). Ribofuranosyletyyni **22** voidaan syntetisoida erilaisilla stereoselektiivisillä suhteilla, mutta  $\alpha$ -anomeeri on päätuote kaikissa synteeseissä. Warmhoff raportoi pyridatsiini- ja triatsoli-C-nukleosidien synteesin.<sup>48</sup> Suojatun klooririboosin **22**  $\alpha$ -anomeeri reagoi etyynimagnesiumbromidin kanssa tuottaen tolyylisuojatun ribofuraanietyynin **23** anomeerien seoksena. Kun suojaryhmät olivat estereitä,  $\beta$ -anomeerin saanto oli parempi, mutta  $\alpha$ -anomeeri oli silti päätuote. Anomeerien seokselle **23** tehtiin sykloadditio Diels-Alder-reaktiolla käyttämällä dimetyyli[1,2,4,5]-tetratsiini-3,6-dikarboksylaattia. Saatu tuote hajosi spontaanisti Diels-Alder-reaktio-olosuhteissa tuottaen pyridatsiiniä **24**. Lähtöaineen **23** anomeerien seokselle tehtiin myös sykloadditio atsiinin kanssa, josta saatiin lähes sama suhde molempia regiomeerejä **25ab** ja **26ab** keskinkertaisella saannolla. Tässä reaktiossa suojaryhmät eivät vaikuttaneet anomeerien suhteeseen.



**Kaavio 6** Pyridatsiinin ja triatsolien valmistaminen sykloadditiolla. Reaktio-olosuhteet ja reagenssit: a) 120 °C, 18h,  $-\text{N}_2$

Hiilinnukleosidejä voi valmistaa myös syklotrimerisoinnilla.<sup>49</sup> Anomeerien seos yhdistettä tolyylisuojatun ribofuranosyletyyni **27** reagoi erilaisten diyyynien **28a-f** kanssa tuottaen syklotrimerisoituja tuotteita **29** (**Kaavio 7**). Puhdas  $\beta$ -lähtöaine tuotti anomeerien seosta. Yamata raportoi samankaltaisen lähestymistavan hiilinnukleosidien valmistamiseen.<sup>50</sup>

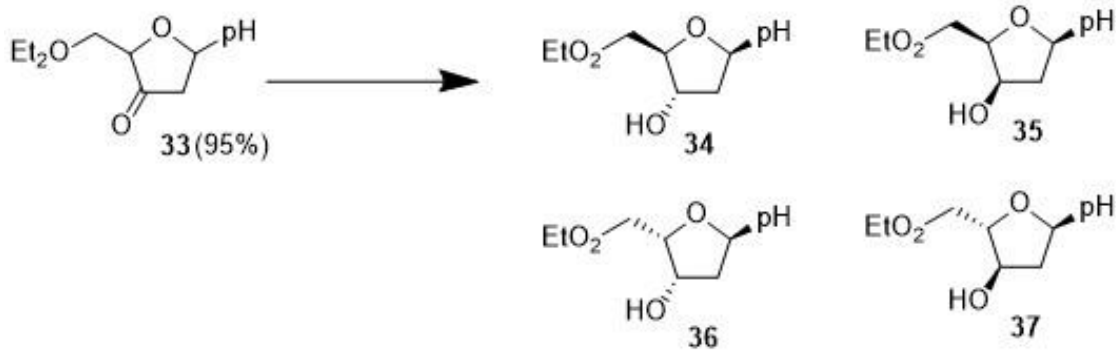
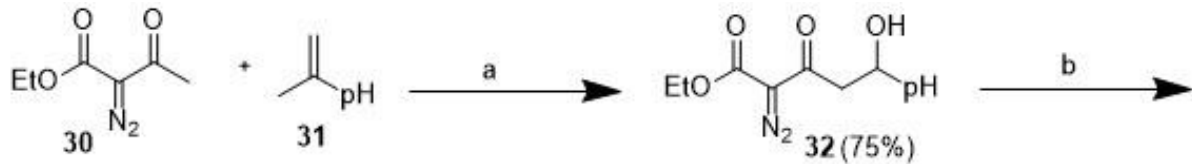


**Kaavio 7** C-Aryylliribosidien valmistaminen syklotrimerisoinnilla. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) Katalyytti, 20 °C

## 2.2 Sokeriosan rakentaminen valmiiseen emäsosaan

Tässä synteesistrategiassa rakennetaan sokeriosa valmiiseen emäsosaan, eli toisinpäin kuin edellisessä synteesistrategiassa. Tämä tapa on hankalampi kuin edellinen, koska tässä strategiassa täytyy ottaa huomioon jopa neljä kiraliakeskusta.

Calter raportoi ensimmäisen karbeenikemiaa käyttävän lähetymistavan tällä synteesistrategialla.<sup>51</sup> Ensin yhdisteelle **30** tehtiin aldolireaktio aryyli-aldehydin **31** kanssa. Tämän. Tuote **32** syklisoitiin Rh:n katalysoimana tuottaen ketoesteriä **33**. Pelkistys ei tuottanut haluttua 2`-deoksi- $\beta$ -d-ribofuranosidiä. Ketoesteriä **33** saatiin eristettyä puhtaana diastereomeerinä, mutta ei ollut stereomeerisesti vakaa (**Kaavio 8**).

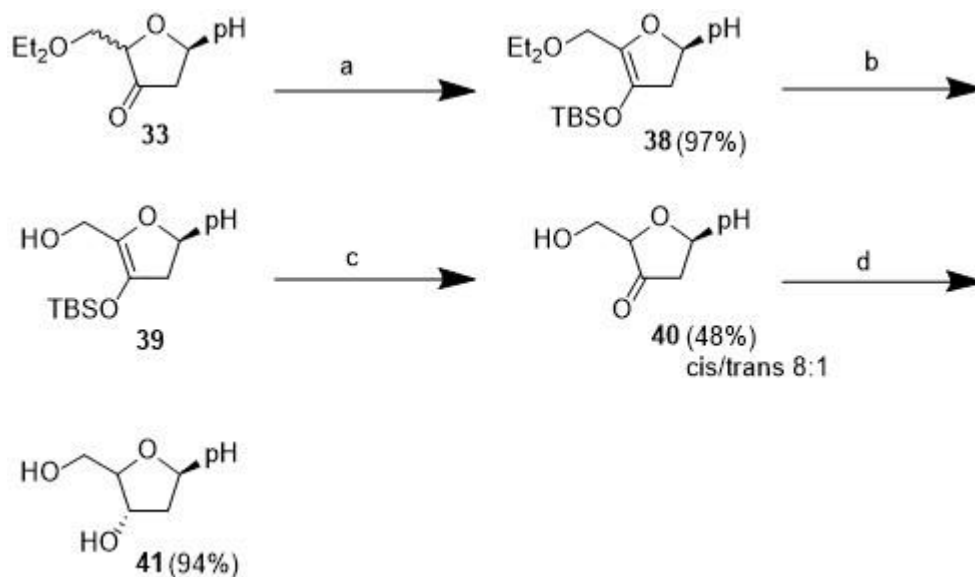


Pelkistysolosuhteet	34	35	36	37
NaBH <sub>4</sub> , MeOH, 0 °C	0	1	0,1	1
L-Selektridi, -78 °C	0	2	1,0	0
L-Selektridi, Et <sub>3</sub> N, -78 °C	0	1	1,7	0

Raseemiset diastereomeerit

**Kaavio 8** Karbeenin käyttö sokerin rakentamisessa ja ei-selektiivisessä pelkistyksessä. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) TiCl<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, DCM, -78 °C, b) 1% Rh(OAc)<sub>4</sub>, Refluksointi bentseenissä.

Myös ketoesterin **33** pelkistystä tutkittiin.<sup>51b</sup> Ensin ketoesteri **33** muutettiin vastaavaksi silyylieniolieetteriksi, jonka jälkeen esteri pelkistettiin DIBAL-H:llä primääriseksi alkoholiksi. Diastereoselektiivinen silyylieniolieetteriryhmän poistaminen trietyyliammoniumfluoridilla tuotti ketonia **40** kohtuullisella saannolla ja hyvällä diastereoselektiivisyydellä (77%). Lopullinen pelkistys yhdisteelle **40** natriumtriasetoksiborohydridillä tuotti diolia **41** 2'-deoksi-β-ribonofuranosi konfiguraatiolla (**Kaavio 9**).



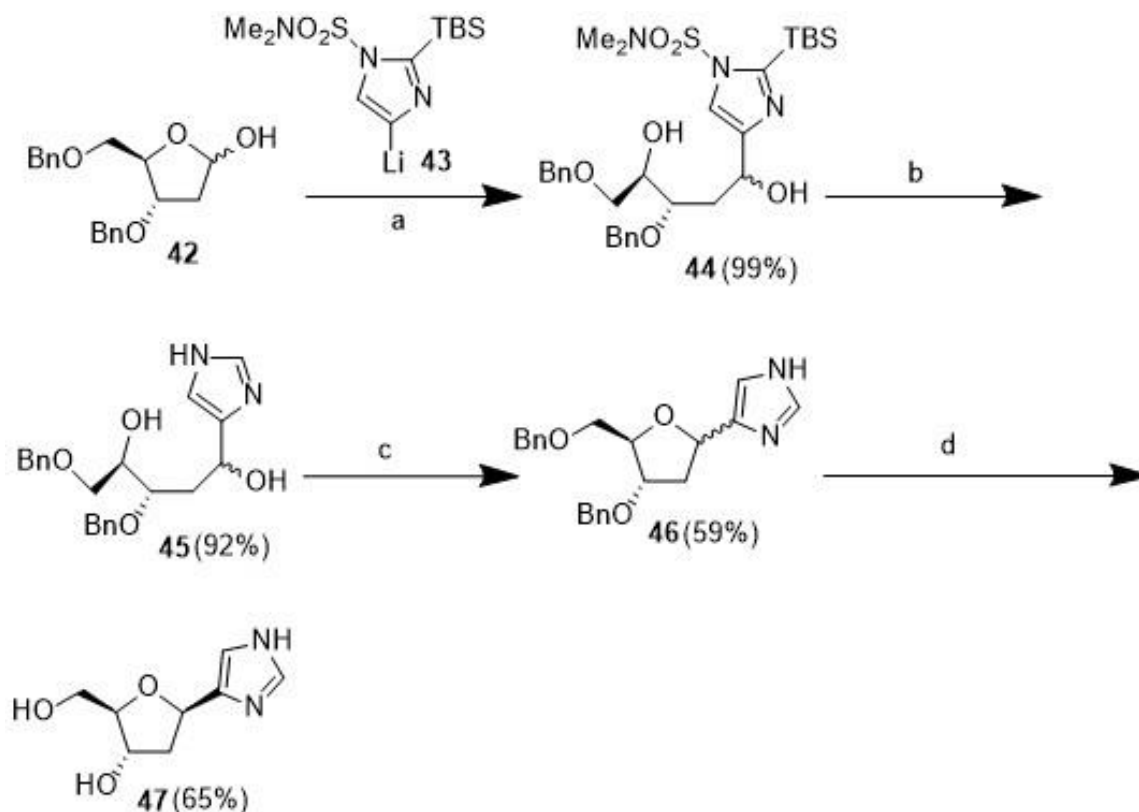
**Kaavio 9** Karbeenin käyttö sokerin rakentamisessa, kaksi peräkkäistä pelkistystä. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) TBSCl, Et<sub>2</sub>N, b) DIBAL, -78 °C, c) Et<sub>2</sub>N.HF 0 °C, d) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C

### 2.3 Valmiin sokeriosan suora yhdistäminen valmiiseen emäsosaan.

Tämä synteesistrategia on kaikista yleisin tapa tehdä hiilnukleosidejä.<sup>52</sup> Nämä strategiat voidaan jakaa kuuteen alaryhmään; (1) nukleofiilinen additio sokeriosan aldehydifunktioon; (2) nukleofiilinen additio 1,2-anhydrofuranoseihin; (3) nukleofiilien yhdistäminen halogenaaseihin; (4) nukleofiilinen additio furanolaktoneihin; (5) Heckin reaktio; ja (6) Lewis-hapon katalysoima elektrofiilinen substituutio.

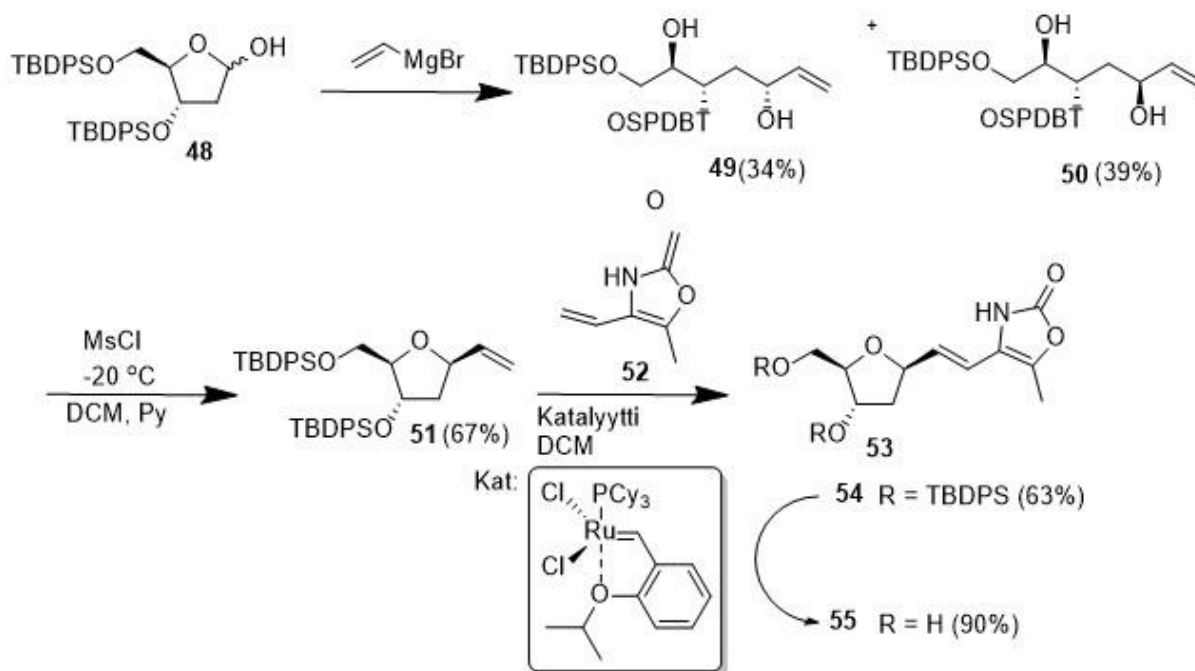
#### 2.3.1 Nukleofiilinen additio sokeriosan aldehydifunktioon

Välituote dioli **45** valmistettiin suojatusta deoksiriboosista **42**. **45** Syklisoitiin Mitsunobu-olosuhteissa, mistä tuotteena saatiin anomeerien seos yhdistettä **46**. Typen suojaaminen, anomeerien erotus ja typen suojaryhmän poistaminen onnistui 34 %:n kokonaissaannolla.<sup>53</sup> Paremmiin optimoituun olosuhteissa Mitsunobon syklistaatio saatiin onnistumaan jopa 92 %:n saannolla (**Kaavio 10**).<sup>54</sup>



**Kaavio 10** Suojatun 2'-deoksiriboosin yhdistäminen organolitiumnukleofiiliin. Reagenssin ja reaktio-olosuhteet a) -78 °C, THF, b) HCl, c) TMAD, Bu<sub>3</sub>P d) 1. ClCO<sub>2</sub>Et, Py 2. Anomeerien erotus 3. H<sub>2</sub>, Pd/C, 4. NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

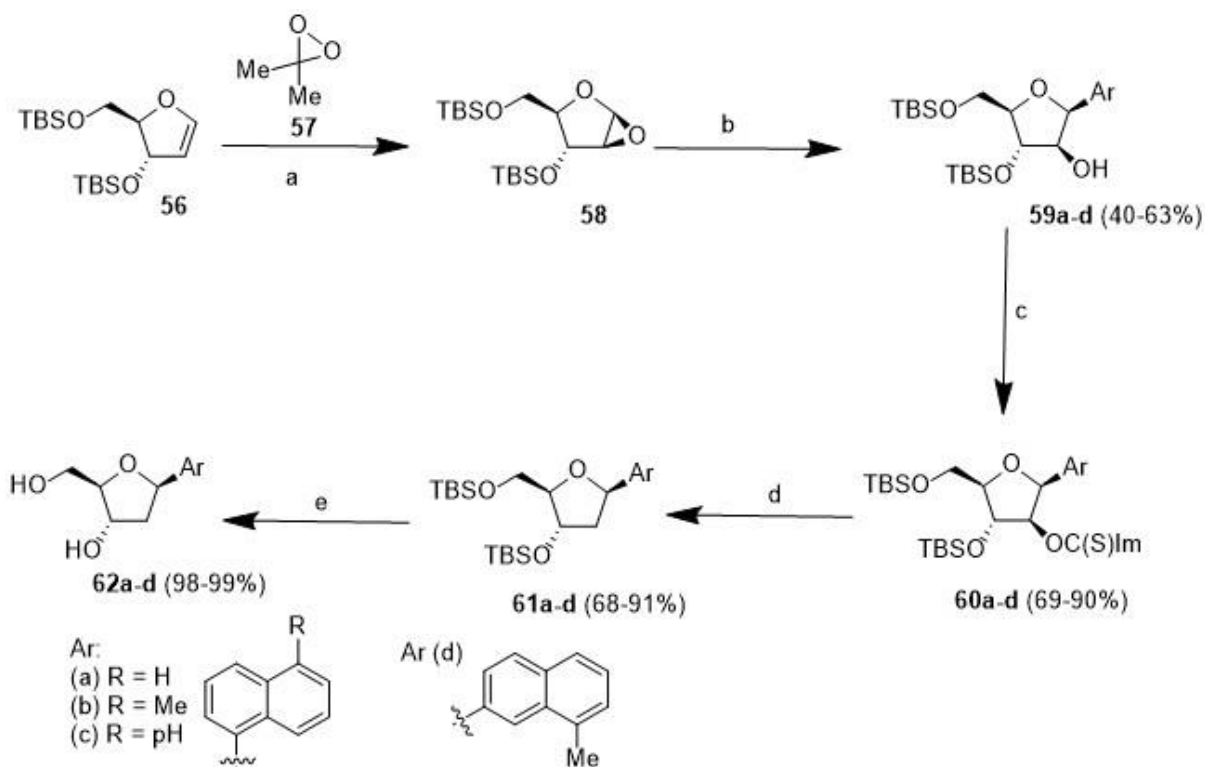
Rothman raportoi uudenlaisen lähestymistavan tässä strategiassa syntetisoimalla oxazolonieteenihiilnukleosidejä.<sup>55</sup> Suojattu deoksiribofuranosidi **48** muunnettiin anomeerien seokseksi reaktiossa vinyylimagnesiumbromidin kanssa, joka voitiin erottaa kromatografisesti. (R)-Diastereomeerin mesylaation jälkeen yhdiste syklisoitui spontaanisti ja diastereoselektiivisesti. Sokeriosan ulkopuolella oleva kaksoissidokseen liitettiin yhdiste **52** käyttämällä ensimmäisen sukupolven Hoveyda-Grubbs katalyyttiä. Suojaryhmien poistamisen jälkeen β-anomeeria saatiin aikaan 15 % kokonaissaannolla ja α-anomeeria 11 % kokonaissaannolla (**Kaavio 11**)



**Kaavio 11** Vinyyliryhmän lisäys 2'-deoksiriboosiin ja toisiintuminen. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) Vinyylimagnesumbromidi b) MsCl, -20 °C, DCM, Py c) Katalyytti, DCM,

### 2.3.2 Nukleofiilinen additio 1,2-anhydrofuraanooseihin

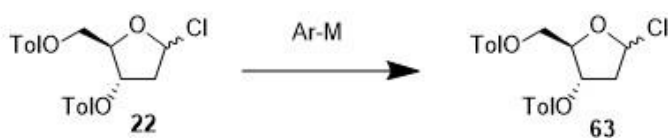
Heitz kehitti uudenlaisen synteesilähestymistavan<sup>56</sup>, missä furanoosiglykaali **56** epoksoidaan demityyliidioksilla. Tämän jälkeen yhdisteen **58** oksidirengas avattiin stereoselektiivisesti erilaisilla tryarylaaleilla, josta tuotteena saatiin arabinofuranooseja **59**. Triarylaanit antoivat parempia saantoja kuin aryylidimetylaatit. Arabinofuranoosit **59** hapetettiin 2'-kohdasta käyttämällä Barton-menetelmää. Suojaryhmien poistaminen tuotti 2'-deoksiribofuranaasi-C-nukleosidejä **62** kohtuullisella saannolla ja loistavalla diastereoselektiivisyyllä. Tarve käyttää kolmea ekvivalenttia aryyliyhdistettä saattaa olla este monimutkaisimpien aryyliyhdisteiden valmistamiseen (**Kaavio 12**).



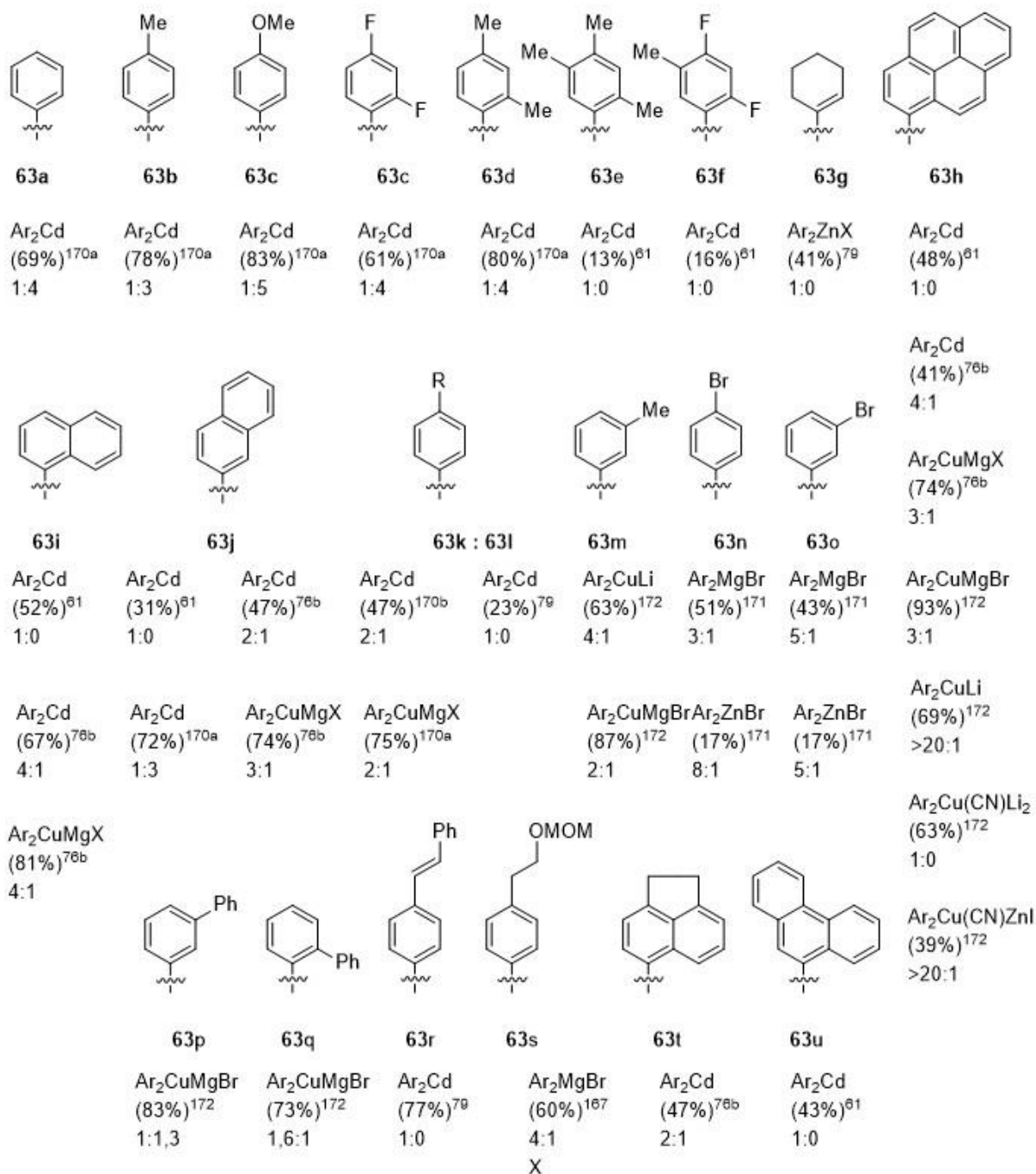
**Kaavio 12** Nukleofiilinen additio suojattuun 1,2-anhydrofuranosiin. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) DCM, 0 °C b) Ar<sub>3</sub>Al, THF, DCM, c) TCDI d) (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH, AIBN e) TBAF, THF

### 2.3.3 Nukleofiilinen kytkentä halogenaasien kanssa

Kytkentäreaktio suojattujen sokerien ja pehmeiden organometallien kanssa on vanhin tapa C-glykosididisidoksen tekemiseen ja siitä on tullut tärkeä lähestymistapa myös C-nukleosidien valmistamiseen.<sup>57</sup> Sekä ribosyylijä sekä 2-deoksiribosyylibromideja ja 2-deoksiribosyyliklorideja voidaan käyttää lähtöaineina tässä lähestymistavassa. Hofferin kloorisokerista on tullut yksi eniten käytetyistä lähtöaineista.<sup>58</sup> Reaktiossa käytetään yleensä halogenaasia, jolle tehdään kytkentäreaktio organometallin kanssa, kuten kadmium-,<sup>59, 60</sup> sinkki-, elohopea-, magneesium-<sup>61, 62</sup> tai litiumyhdisteen<sup>63</sup> kanssa. Saannot näissä reaktiossa ovat yleensä alhaisia, riippuen organometallista (**Kaavio 13**).<sup>64, 65</sup> α-Anomeeri on päätuote joka reaktiossa, riippumatta metallista, liuottimesta, lämpötilasta tai reaktio-olosuhteista. β-Anomeerin aikaansaamiseksi yhdiste joudutaan epimerisoidaan hapon katalysoimana, mikä tuottaa synteisiin ylimääräisen askeleen. Seitz raportoi myös luonnolle ystävällisen organometallireagenssin (Normantin kupraatti) käyttämiseen perustuvan lähestymistavan. Tämän organometallin käyttäminen lisäsi anomeerien seoksen saantoa sekä diastereoselektiivisyyttä (77%).



Saanto suluissa, viite yläindeksissä ja  $\alpha$ : $\beta$ -suhde  
X = Br, I



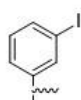
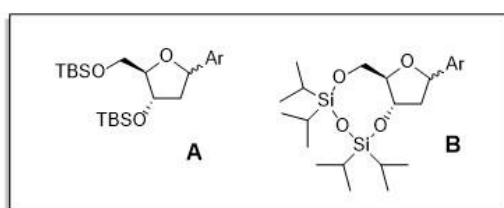
**Kaavio 13** Hofferin kloorisokerin reagoiminen erilaisten organometallien kanssa.

### 2.3.4 Nukleofiilinen additio furanolaktoneihin

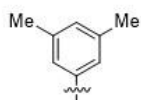
Tämä strategia on yleisin tapa muodostaa hiili-hiili-sidos anomeeriseen asemaan C-ribonukleosidien tapauksessa ja yleinen lähestymistapa myös 2'-deoksi-C-ribonukleosidien valmistamisessa. Suojattu laktoni **64** voidaan muuntaa hemiketaliksi **65** käyttämällä aryyli- tai heteroaryylilitiumreagenssia matalassa lämpötilassa. Saatu tuote voidaan muuntaa halutuksi hiilinnukleosidiksi hapettamalla hemiasetaali Lewisin hapolla, kuten booritrifluorideteraattilla. Tämän jälkeen oksoniumväliaine pelkistetään, yleensä trietyylisilaanilla. Yleensä tämä pelkistys antaa haluttua tuotetta hyvällä tai jopa erinomaisella saannolla, sekä  $\beta$ -anomeeri on päätuote.<sup>66-70</sup> Stereoselektiivisyys riippuu aglykonista, sekä etenkin sokeriosan suojarahmistä.  $\alpha$ -Anomeeria muodostui ainoastaan joissakin pyridiiniorganometallien tapauksessa. Merkittävä sivureaktio 2'-deoksiribolaktonien reaktioissa on tuplaelimiatio, mikä tuottaa furanijohdannaisia (Kaavio 14).



R = Suojaryhmä, saanto suluisa, yläindeksissä viite, jonka jälkeen  $\alpha$ : $\beta$ -suhte



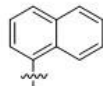
(B) (I)Li  
(32%)<sup>48</sup>  
1:5.6



(B) (Br)Li  
(34%)<sup>181</sup>  
1:11



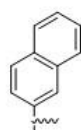
(B) (Br)Li  
(56%)<sup>181</sup>  
1:11



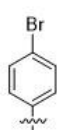
(B) (Br)Li  
(34%)<sup>181</sup>  
1:11



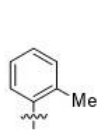
(A) (Br)Li  
(32%)<sup>182</sup>  
1:>99



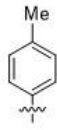
(A) (Br)Li  
(16%)<sup>181</sup>  
n.a



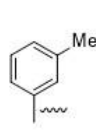
(A) (Br)Li  
(19%)<sup>178b</sup>  
1:>99



(B) (Br)Li  
(17%)<sup>181</sup>  
1:6.5



(A) (Br)Li  
(10%)<sup>181</sup>  
n.a



(A) (Br)Li  
(8%)<sup>181</sup>  
1:5.6

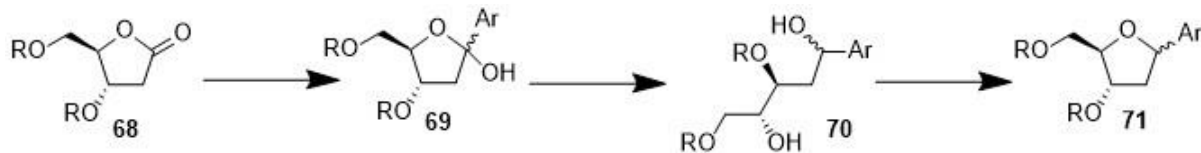
(B) (Br)Li  
(38%)<sup>181</sup>  
1:10

(B) (Br)Li  
(24%)<sup>181</sup>  
1:28

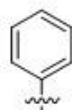
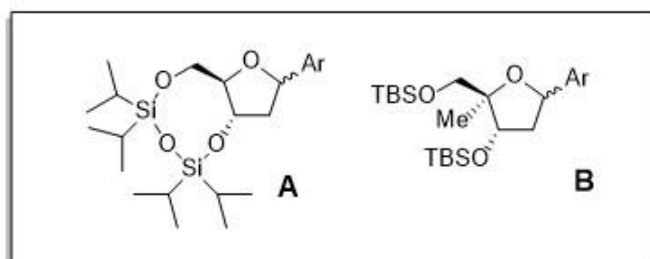
(B) (Br)Li  
(35%)<sup>181</sup>  
1:15

#### Kaavio 14 Nukleofiilinen additio ja silaanipelkistys.

Hemiketaleita voi pelkistää vastaaviksi dioleiksi, minkä voi syklistoida eetteriksi..Hemiketali **69** pelkistettiin hydriidikompleksilla dioliksi **70**, mikä syklistoitiin Mitsunobun olosuhteissa nukleosidiksi **71** (Kaavio 15).<sup>71-72</sup>



R = Suojaryhmä, Saanto suluissa, viite yläindeksissä,  
pelkistysolosuhteet, saanto,  $\alpha$ : $\beta$ -suhde,  
syklisaatio-olosuhteet, saanto ja  $\alpha$ : $\beta$ -suhde



(B) (57%)<sup>74</sup>

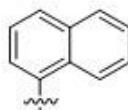
a. CeCl<sub>3</sub>

Me<sub>4</sub>(OAc)<sub>3</sub> (70%)

1: >99

Spontaani syklisaatio

1: >99



(B) (91%)<sup>74</sup>

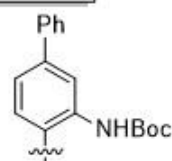
a. CeCl<sub>3</sub>

Me<sub>4</sub>(OAc)<sub>3</sub> (92%)

1: >99

Spontaani syklisaatio

1: >99



(A) (17%)<sup>75</sup>

I-Selektridi (88%)

n.a

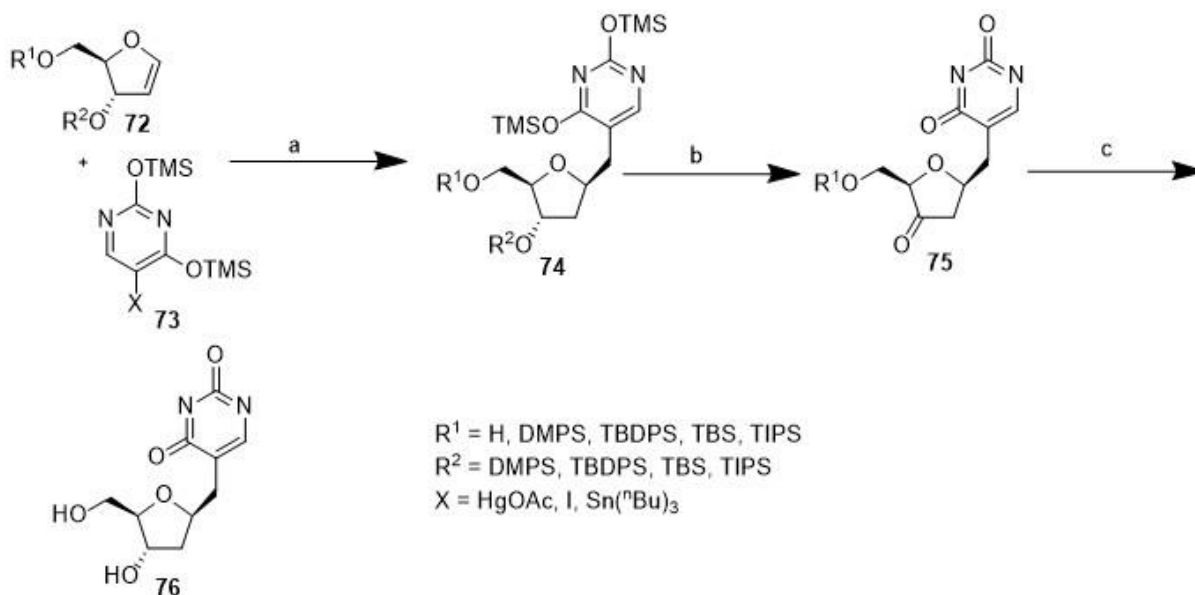
DIAD, Ph<sub>3</sub>P (67%)

1: 5

**Kaavio 15** Nukleofiilinen additio furanolaktoneihin ja Mitsunobu syklisaatio.

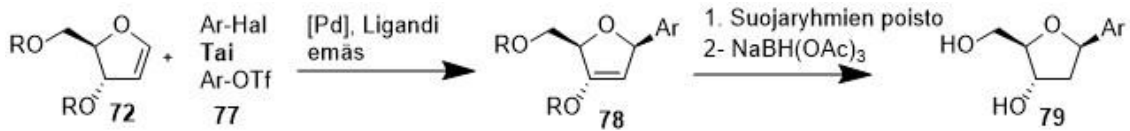
### 2.3.5 Heckin kytKentä

Heckin kytKentä sokerin anomeerisen hiilen ja aromaattisen yhdisteen välillä on kehittynyt 30 vuoden aikana yhdeksi tärkeimmäksi 2-deoksi-C-nukleosidien synteesitavaksi. Daves<sup>73</sup> raportoi ensimmäisen Heckin kytKentään perustuvan synteesin vuonna 1978. Kun Heck-reaktio tehdään glykolin elektronirikkaaseen kaksoissidokseen, uusi glykosidinen sidos muodostuu anomeeriseen hiileen. Ensimmäinen hyökkäys tapahtuu vähemmän estyneeltä puolelta. Tämän takia haluttua  $\beta$ -anomeeria voidaan saada enemmän aikaan suojaamalla 3-happi kookaalla suojaryhmällä, kuten Ph<sub>3</sub>As. Suojaamaton 3-happi taas lisää  $\alpha$ -anomeerin saantoa (**Kaavio 16**).<sup>74</sup>

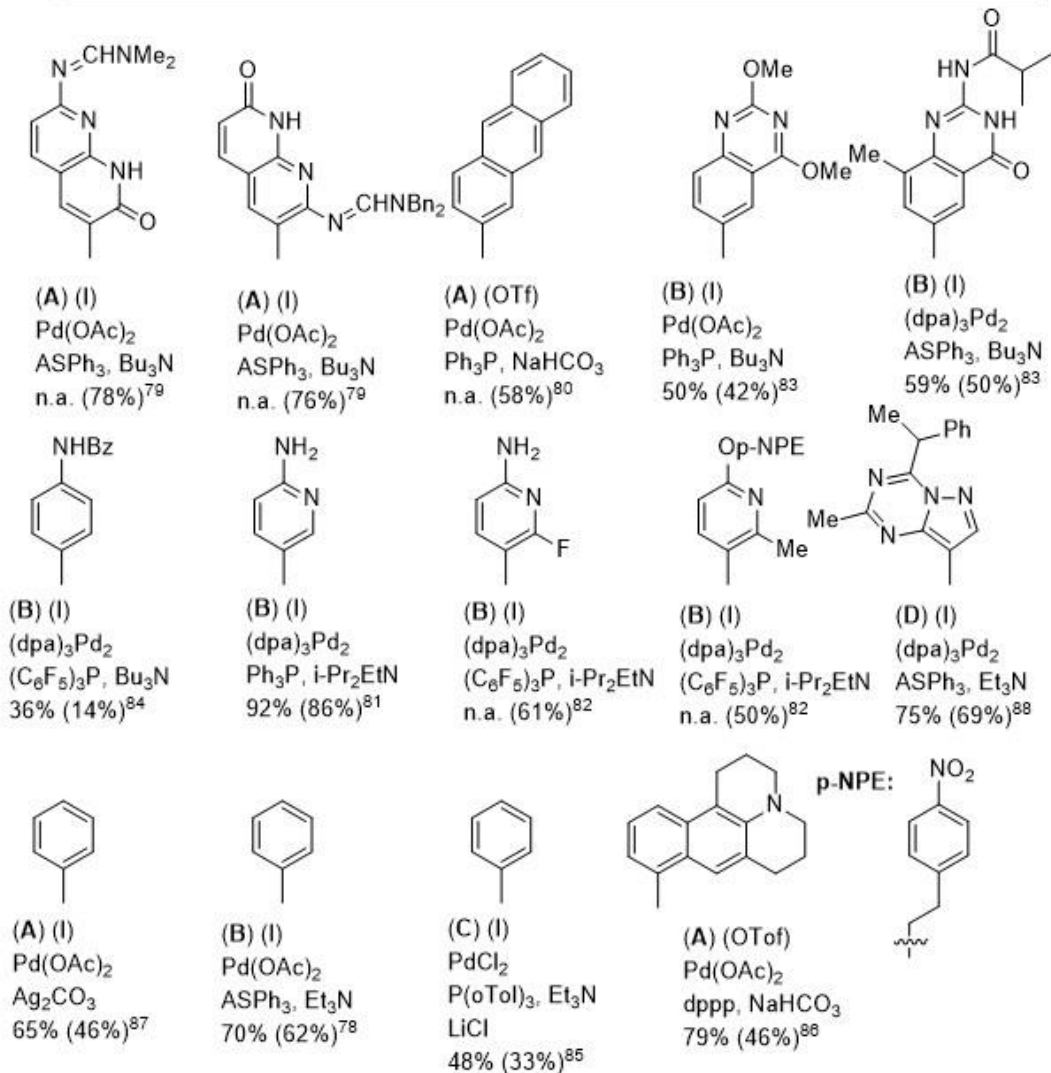
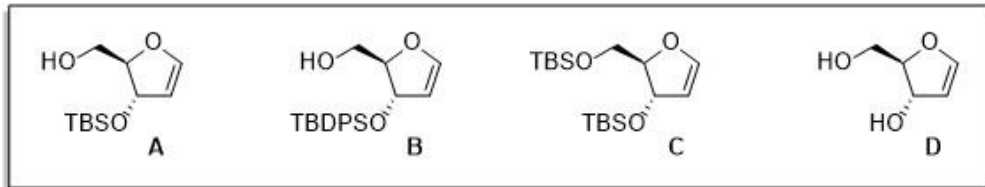


**Kaavio 16** Furanoidiglykalin Heck-kytkentä. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a)  $Pd(OAc)_2$ ,  $AsPh_3$ , emäs b)  $F^-$  c)  $NaBH(OAc)_3$

Yleensä glykalit joissa 5` on suojaamaton ja 3` on suojattu antavat parhaat saannot ja  $\beta$ -selektiivisyydet. Karbonyylifunktio poistetaan (**155** $\rightarrow$ **156**) fluorivälitteisellä desilylaatiolla, jonka jälkeen yhdiste pelkistetään natriumtriasetoksiboorihydridillä, josta saadaan haluttua 2`deoksi-C-nukleosidiä hyvällä stereoselektiivisyydellä. Viimeaikaisista Heckin reaktioista on tehty yhteenveto kaavioon 17.<sup>75-84</sup> Raboisson käytti lähtöaineena suojaamatonta glykalia **72D**, josta tuotteena saatiin ainoastaan haluttua  $\beta$ -anomeeria.<sup>85</sup>  $Ag_2CO_3$ :n vaikutus Heckin reaktion tehokkuuteen raportoitiin viime aikoina jodipyridiinille **77** (**Kaavio 17**).



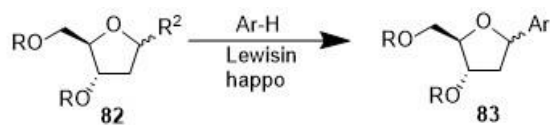
R = H, suojarahmä, Heck-kytkennän reaktio-olosuhteet, Heck-reaktion saanto, Kokonaissaanto suluissa, viite yläindeksissä



### Kaavio 17 Esimerkkejä Heckin kytkennästä, suojarahmien poisto sekä pelkistys

C-Nukleosidejä voidaan valmistaa siirtymämetallivälitteisellä kytkentäreaktiolla glykaleista, jodiglykaleista ja stynnyiliglykaleista. Platinavälitteinen Heckin kytkentä furanoglykaleille aryylihalidien tai triflaattien kanssa tuotti β-aryyliyglykosidejä hyvällä saannolla (**Kaavio 18**).<sup>86-93</sup>



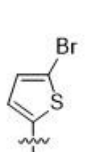


R<sup>2</sup> = Ome, Cl.

Lewisin happo, saanto suluissa, viite yläindeksissä ja lopussa  $\alpha:\beta$ -suhte



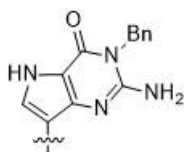
Ar:



(A)  
BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O  
(44%)<sup>98</sup>  
1:1

(A)  
AgBF<sub>4</sub>  
(68%)<sup>98</sup>  
1:4

(B)  
SnCl<sub>4</sub>, AgOTfa  
(85%)<sup>98</sup>  
1:2,4



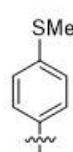
(B)  
SnCl<sub>4</sub>  
(33%)<sup>99</sup>  
1:3



(A)  
BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O  
(54%)<sup>99</sup>  
1:2

(A)  
AgBF<sub>4</sub>  
(57%)<sup>99</sup>  
1:3

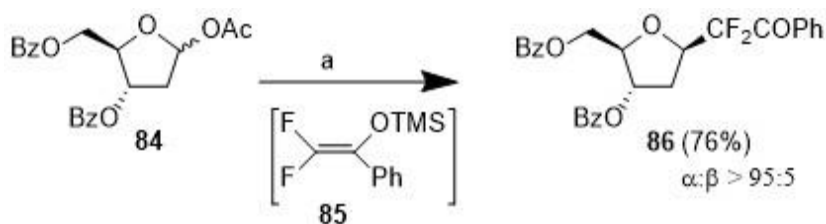
(B)  
SnCl<sub>4</sub>  
(61%)<sup>99</sup>  
1:3



(B)  
SnCl<sub>4</sub>, AgOTfa  
(33%)<sup>100</sup>  
1:2

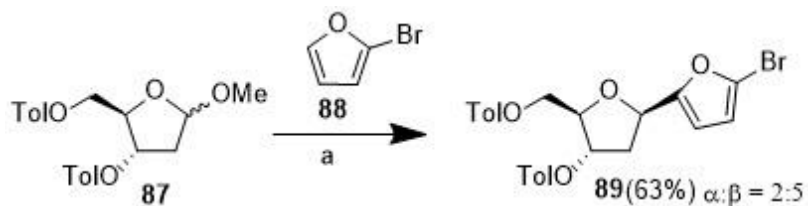
**Kaavio 19** Lewin hapon katalysoima elektrofiilinen substituoitio. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) Lewisin happo Ar-H

2'-Deoksifuranosyliasettaatti **84** tuottaa  $\alpha$ -difluori-C-furanosidiä **86** 76 %:n saannolla ( $\alpha:\beta > 95:5$ ) kuvatekstin mukaisissa olosuhteissa (**Kaavio 20**).<sup>100-101</sup>



**Kaavio 20** Difluorinukleosidin synteesi glykosyyliasettaatista. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) 1. SnCl<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. **85**

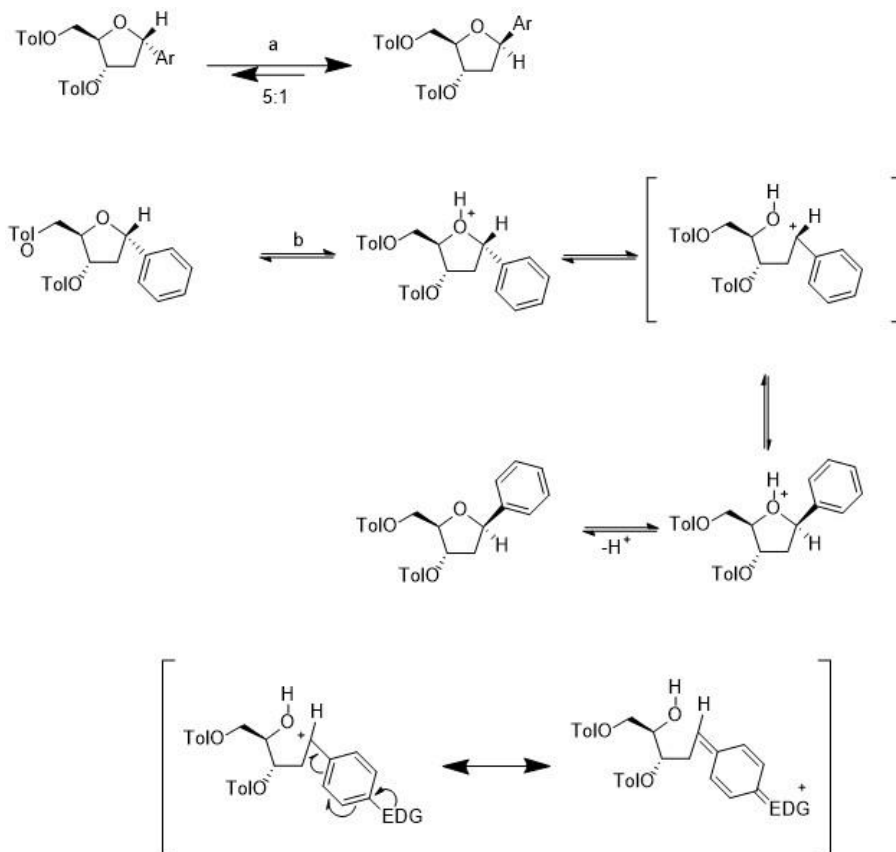
Metyyli-2-deoksiriboosi **87** voidaan C-glykosyloida 2-bromofuraanin **88** kanssa käyttämällä BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> reaktion edistäjänä lyhyen ajan (5 min). Reaktio tuottaa C-glykosidia **89** 63 %:n saannolla ( $\alpha:\beta = 1:2.5$ ) (**Kaavio 21**).<sup>102</sup>



**Kaavio 21** 1-O-Metyylisokerin C-arylaatio a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 20 °C

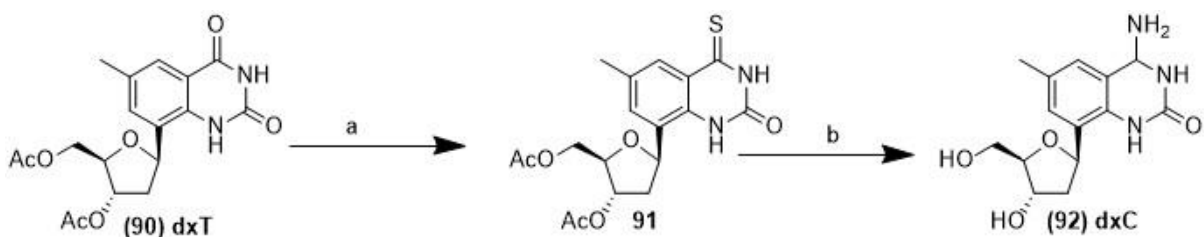
### 2.3 C-Nukleosidien modifiointi

Useimmat anomeerisen hiili-hiili-sidoksen synteesimenetelmät ovat vain kohtuullisen stereoselektiivisiä, yleinen menetelmä epimerisoimiseen on erittäin hyödyllinen. C-nukleosideilla on raportoitu epimerisointimenetelmiä sekä elektroneja luovuttaville ryhmille (EDG), elektron donating groups), sekä elektroneja puoleensävetäville ryhmille (electron-with-drawing groups, EWG).<sup>103, 104</sup> Stivers on kehittänyt kaksi tapaa epimerisoida C-nukleosideja. Glykosidit joilla on elektroneja luovuttavia ryhmiä voidaan epimerisoida trifluorihapolla (TFA, 5%), kun taas elektroneja puoleensävetäviä ryhmiä sisältävien glykosidien epimerisoimiseen tarvitaan vahvempaa happoa, kuten sekoitus katalyyttinen määrä trifluorihappoa ja bentseenirikkihappoa. **(Kaavio 22)**



**Kaavio 22** C-Nukleosidien epimerisointi. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) TFA/PhSO<sub>3</sub>H, DCM b) H<sup>+</sup>, DCM

Viimeaikoina C-nukleosidin modifiointistrategiaa käytettiin dxC syntetisoimiseen yhdisteestä dxT:stä. Lähtöaine dxT muutettiin 4-tio-analogiksi, jonka jälkeen tehty aminolyysi tuotti dxC:tä 74 % kokonaissaannolla (**Kaavio 23**).<sup>105</sup>

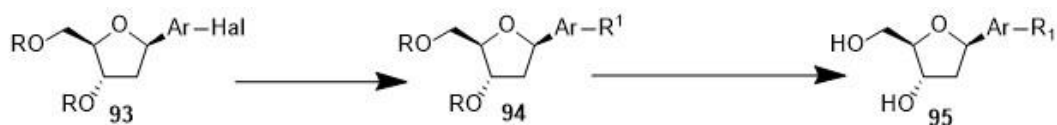


**Kaavio 23** DxC:n synteesi. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, Pyridiini, b) NH<sub>3</sub>/MeOH 100 °C

## 2.4 Modulaariset lähestymistavat

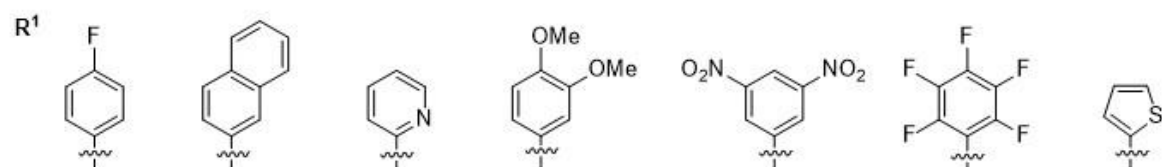
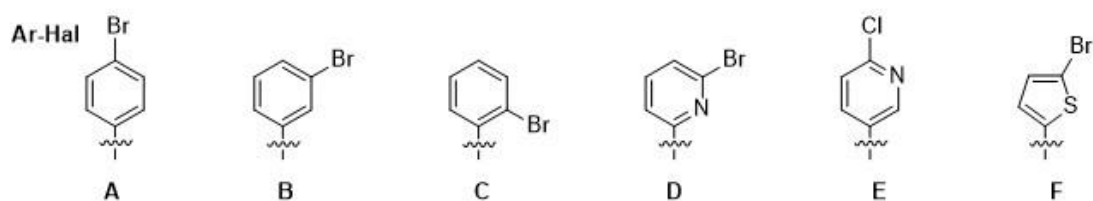
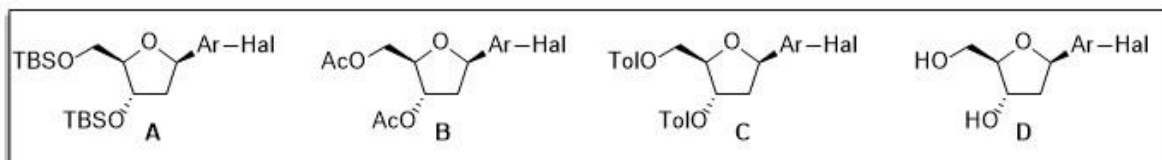
Tässä lähestymistavassa pyritään paljon erilaisia yhdisteitä niin, ettei jokaisessa synteesissä tarvitse tehdä hiili-hiili-glykosididista erikseen. Kolme yleistä moduloitavaa kohtaa ovat sokeriosa, aromaattinen osa, sekä funktionaaliset ryhmät.

Hocek kehitti modulaarisen synteesistrategian, missä valmistetaan ensin haloaryyli-C-nukleosidi, jolle tehdään modifikaatio funktionaaliseen ryhmään. Suojatuille 2'-deoksi-C-nukleosideilla, jotka sisälsivät brominoituja bentseenejä,<sup>106, 107</sup> bromi- ja klooripyridiinejä,<sup>108, 109</sup> tai 2-bromitiofeenejä<sup>110</sup> tehtiin useita palladiumin katalysoimia reaktioita. Reaktiotyyppejä oli mm. hydrogenolyysi, kytkentäreaktio trietylaanin tai trymetylaanin kanssa Suzuki-Miyaura-kytkentä erilaisten boorihappojen kanssa, Negishi-kytkentä bentsyylisinkkikloridin kanssa, Stille-kytkentä aryylitributyylitannaanien kanssa, Hartwig-Buchwald aminaatio litiumbistrimetyylisilyyliamidin, metyyliaminin ja demetyyliaminin kanssa, Hartwig-Buchwald eetteröinti natriumtertbutoksidin kanssa. Suojaryhmien poisto tuotti 2'-deoksi-C-nukleosideja useilla erilaisilla substituentteilla. Myös Leumann<sup>111</sup> käytti samanlaista lähestymistapaa bifenyyl-C-nukleosidien synteesissä, sekä Romesberg<sup>112</sup> bentsntriili-C-nukleosidien synteesissä (**Kaavio 24**).



R = Suojaryhmä tai H, R<sup>1</sup> = alkyyli, aryyli, CN, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>2</sup>

Kytännän saanto suluissa, viite yläindeksissä ja lopussa saanto suojaryhmien poiston jälkeen



B(OH) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (CB) (67%) <sup>109</sup> 83%	B(OH) <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (CA) (71%) <sup>109</sup> 81%	SnBu <sub>3</sub> (AE) Cl <sub>2</sub> (dppf)Pd (65%) <sup>110</sup> 90%	B(OH) <sub>2</sub> (BA) (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (93%) <sup>109</sup> n.a.	(DA) (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (41%) <sup>114</sup> n.a.	(AA) H Pd(OAc) <sub>2</sub> TBu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub> (64%) <sup>112</sup> 75%	(CA) SnBu <sub>3</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (79%) <sup>109</sup> 78%		
N(TMS) <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	CN	OTBu	Ph
Li (dpa) <sub>3</sub> Pd <sub>2</sub> (AD) (83%) <sup>111</sup> 68%	(AD) H (dpa) <sub>3</sub> Pd <sub>2</sub> (48%) <sup>111</sup> 57%	H Pd/C (AD) (81%) <sup>111</sup> 84%	AlMe <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (AD) (78%) <sup>111</sup> 80%	AlEt <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (CA) (74%) <sup>109</sup> 95%	ZnCl (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (CA) (75%) <sup>109</sup> 81%	Cu (dpa) <sub>3</sub> Pd <sub>2</sub> (DA) (76%) <sup>115</sup> n.a.	(AE) Na (dpa) <sub>3</sub> Pd <sub>2</sub> (51%) <sup>110</sup> n.a.	B(OH) <sub>2</sub> (AD) (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Pd (72%) <sup>109</sup> 56%
(AE) (90%) <sup>110</sup> 90%	(CF) (49%) <sup>113</sup> n.a.	(AA) (70%) <sup>112</sup> 84%	(AE) (90%) <sup>110</sup> 90%	(AD) (90%) <sup>111</sup> 74%	(AD) (77%) <sup>111</sup> 66%	(DB) (90%) <sup>115</sup> n.a.	(DF) (Pd(OAc) <sub>2</sub> , TPPTS (72%) <sup>113</sup> N.a.	(AE) (dpa) <sub>3</sub> Pd <sub>2</sub> (60%) <sup>110</sup> 80%
	(AA) (87%) <sup>110</sup> n.a.					(DC) (73%) <sup>115</sup> n.a.		

**Kaavio 24** Emäsosan modifiointi. Reagenssit ja reaktio-olosuhteet: a) R<sup>1</sup>-M, (Pd) b) Suojaryhmien poisto

### 3.1 Kirjallisuusosan loppupäätelmät

Vaikka hiilinukleosidien synteesistrategioita on paljon, ei yksikään niistä ole täysin stereoselektiivinen ja hyötysuhteeltaan korkea kaikille yhdisteille. Emäs- tai sokeriosan rakentamisessa tarvitaan useita reaktioita, jolloin kokonaissaanto on usein matala. Emäs- ja sokeriosan suorassa yhdistämisessä ongelma on stereoselektiivisyys, eikä mikään näistä menetelmistä ole soveltuva kaikkien aromaattisten ja heteroaromaattisten yhdisteiden kanssa. Aryyliorganometallin yhdistäminen halogenaasin kanssa tuottaa  $\alpha$ -anomeeria päätuotteena, sekä antaa sivutuotteena aryyliifuraaneita. Myöskin parhaat lähtöaineet tässä reaktiossa ovat erittäin myrkyllisiä diaryylikadmiumyhdisteitä. Organometallien additio laktoneihin tai laktoleihin taas vaativat ylimääräisen askeleen. Laktoneiden tapauksessa hemiasetaali täytyy pelkistää, kun taas laktoleiden tapauksessa dioli täytyy tehdä Mitsunobun syklistaatio. Friedel-Craft menetelmän on hyvä elektronirikkaille areeneille, mutta kärsii stereoselektiivisyyden regioselektiivisyyden puutteesta, sekä sivureaktioista. Heckin reaktio on toimii useille yhdisteille ja ei vaadi vaativia reaktio-olosuhteita, mutta katalyyttisen systeemin ja reaktio-olosuhteiden optimoiminen on aikaa vievää. Oikean strategian löytäminen on myös hankala prosessi, joten nukleosidien modifiointi on myös hyvä lisä erilaiin valmistusmenetelmin.

## **II Kokeellinen osa**

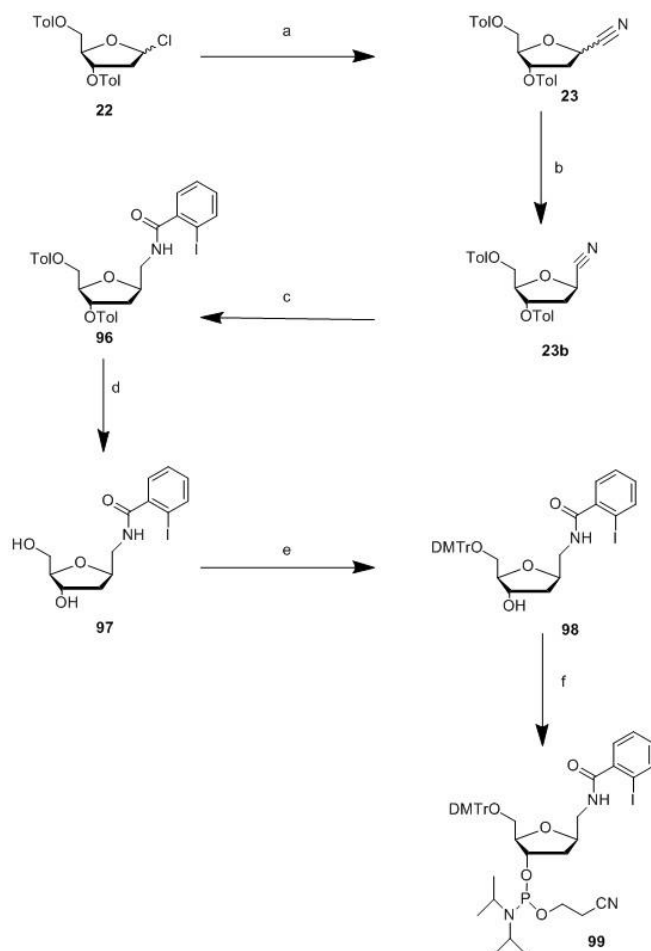
### **1. Johtanto**

Työssä valmistettiin 2-iodibentsamidometyylimodifioitu nukleotidi, joka tullaan käyttämään Pd(II)-välitteisen emäspariutumisen tutkimiseen. Pd(II)-välitteisellä emäspariutumisella tarkoitetaan emäspareja, joissa parien välissä on silloittava Pd(II). Näitä yhdisteitä voidaan käyttää sovelluksina DNA-teknologiassa tai syöpälääkkeinä.

### **2. Yleiset menetelmät**

$^1\text{H}$ - ja  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrit ajettiin Bruker 500 MHz NMR-spektrometrillä. Massaspektrit ajettiin HR-MAS Bruker 400 massaspektrometrillä. Liuottimet kuivattiin molekyyliseuloilla. Astiat kuivattiin liekillä, minkä jälkeen asioiden annettiin jäähtyä eksikaattorissa, jonka pohjalla oli kuivausainetta.

#### **3.1 2-Jodibentsamidometyylimodifioidun oligonukleotidin synteesi**



**Kaavio 25** a) 1.5 Ekvivalenttia trimetyylisyanidia sekä 2 ekvivalenttia boorifluorieteraattia. Liuottimena käytettiin dikloorimetaania. Reaktioaika 4h b) Anomeerian erotus silikageelipylväällä ajoliuksena 1:3 heksaani:etyyliasettaatti. c) Liuotin 25 ml tetrahydrofuraania. Liuokseen lisättiin 3 ekvivalenttia NaBH<sub>4</sub>:ä ja 1,5 ekvivalenttia trifluoretikkahappoa. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin 1 ekvivalentti 2-jodibentsoyylikloridia ja liuoksen annettiin reagoida 4 h. d) Suojaryhmien poisto käyttäen 0,1 ekvivalenttia natriummetoksidia. Reaktioliuos lämmitettiin 40 °C:een ja annettiin reagoida 1 h. e) Liuotin pyridiini. Liuokseen lisättiin ensin 0,8 ekv dimetoksitrytyylikloridia, jonka jälkeen dimetoksitrietyylikloridia lisättiin pieniä määriä ja reaktion etenemistä seurattiin massaspektrometrin avulla. f) 9 Mikrolitraa fosfitylointireagenssia pipetoitiin 1 ml:aan dikloorimetaania, johon oli lisätti 100 mikrolitraa trietyyliamiinia. Reaktio tehtiin typpiatmosfäärissä ja reaktiossa kului aikaa 1 h.

4,6-di-O-toluoyyli-2,5-Anhydro-3-deoksi-D-riboheksononitriili (**2b**)

3 g (7,72 mmol) Lähtöainetta **22** liuotettiin 40 ml:an kuivaa dikloorimetaania ja liuokseen lisättiin 1,5 ekvivalenttia (1,04 g, 10,5 mmol) trimetyylisilyylisyanidia sekä 2 ekvivalenttia (1,98 g, 14 mmol) booritrifluorieteraattia. Reaktio lopetettiin 24 tunnin päästä ja liuos pestiin 40 ml:lla NaHCO<sub>3</sub> 5x150 ml:la dikloorimetaania. Tämän jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla. Saatu tuoteseos puhdistettiin silikageelipylväällä eluentina 1:3 heksaani/EtoAc ja β-tuotetta saatiin talteen 0,97g. Saantoprosentti 32 %.

**Yhdiste 23b:** <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,44 (s, 3H, TolCH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 4H, TolCH<sub>3</sub>), 2,67 (ddd, J = 13,9 Hz, 6,6 Hz, 2,1 Hz, 1H, 3H'), 2,77 (ddd, J = 13,9 Hz, 9,2 Hz, 5,9 Hz, 1H, H3'')4,51-4,65 (m, 2H, H6' & H6'')4,55 (m, 1H, H5') 4,94(dd, mJ = 9,1 Hz, 6,5 Hz, 1H, H2')5,62 (m, 1H, H4') 7,28 (m, 4H, Tol-H3 & H5) 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Tol-H2 & H6), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Tol-H2 & H6). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 21,7 (Tol-CH<sub>3</sub>) 37,9 (3'), 63,8 (6' ja 6''), 65,9 (2') 75,4 (4') 83,9 (5') 117,9 (1'), 129,3 ( Tol 2, 3, 5, 6) 144,6 ( Tol 1) 165.7-166.2 (Tol CO) HRMS: havaittu: 402,1300 (M + Na)<sup>+</sup> Laskettu C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na: 402,1312

#### 4,6-di-O-toluoyyli-1-(2-jodibentsoyyliamino)-2,5-anhydro-1,3-dideoksi-D-riboheksitoli (**96**)

2,5-Anhydro-3-deoksi-4,6-di-O-toluoyyli-D-riboheksanonitriiliä **23b** punnittiin 0,5 g (1,31 mmol) pelkistystä varten ja liuotettiin 25 ml:aan THF:a. Liuokseen lisättiin 3 ekvivalenttia (0,15 g, 3,93 mmol) NaBH<sub>4</sub>:ä ja 1,5 ekvivalenttia (0,224 g, 1,97 mmol) trifluorietikkahappoa. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin 1 ekvivalentti (0,35g, 1,31 mmol) 2-jodibentsoyylikloridia ja liuoksen annettiin reagoida 4 h . Tämän jälkeen liuos pestiin 3x25 ml:lla natriumvetykarbonaatilla ja orgaaninen faasi kuivattiin natriumvetysulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla. Saatu tuoteseos puhdistettiin silikageelikromatografisesti eluentina 1:3 heksaani/EtOAc-seos. Suojattua pelkistystuotetta saatiin talteen 0,33 grammaa

**Yhdiste 96:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,23 (ddd, J = 13,9 Hz, 10,5 Hz, 6,2 Hz, 1H, H3'), 2,31 (ddd, J = 13,9 Hz, 5,4 Hz, 1,5 Hz, 1H, H3''), 2,42 (s, 3H, TolCH<sub>3</sub>), 2,44 (s, 3H, TolCH<sub>3</sub>), 3,61 (m, 1H, H1'), 3,86 (ddd, J = 14,1 Hz, 5,7 Hz, 3,2 Hz, 1H, H1''), 4,41 (m, 1H, H5'), 4,54 (m, 3H, H2' & H6' & H6''), 5,51 (m, 1H, H4'), 6,49 (t, 1H, H = 5,7 Hz, NH), 7,09 (m, 1H, H4), 7,20 (m, 2H, Tol-H3 & H5), 7,28 (m, 2H, Tol-H3 & H5), 7,34 (dt, J = 7,4 Hz, 1,1 Hz, 1H, H5), 7,40 (dd, J = 7,6 Hz, 1,8 Hz, 1H, H6), 7,85 (dd, J = 8,0 Hz, 0,9 Hz, 1H, H3), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Tol-H2 & H6), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Tol-H2 & H6). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21,7 (TolCH<sub>3</sub>) 35,3 (3'), 42,5 (1') 64,5 (6') 76,6 (2') 77,9 (4') 83,1 (5') 92,6 (2) 128,1-128,2 (6 ja 5), 129,7-129,2 (Tol 2, 3, 5, 6), 131,1 (4) 139,9 (3), 142,0 (1), 143,9 ( Tol 1, 4), 144,2 ( Tol 1, 4) 166.5 (CO<sub>2</sub>), 169,7 (Tol CO<sub>2</sub>) HRMS: Havaittu: 636,0815 (M<sup>+</sup> +Na) Laskettu: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>INO<sub>6</sub>Na 636,44

## N-(((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide

Tämän jälkeen tuotteen suojaryhmät poistettiin käyttäen 0,1 ekvivalenttia (4,1 mg, 0,131 mmol) natriummetoksidia. Reaktioliuos lämmitettiin 40 °C:een. Kun reaktio oli mennyt loppuun yhden tunnin päästä, liuos neutraloitiin Dowex H<sup>+</sup> 50 -hartsilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuoteseos puhdistettiin silikageelipylväällä ajoliuksena dikloorimetaanin ja metanolin 99:1 seos. Puhdasta tuotetta saatiin talteen 100 milligrammaa. Saantoprosentti 21 %.

### Yhdiste 97

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,94 (m, 2, 3', 3''), 3,42-3,5 (m, 4, 1', 1'', 6', 6'') 3,72 (dd, 1, 5') 4,2 (Pent, 1, 4'), 4,3(m, 1, 2') 7,09 (t, 1, 4), 7,34(d, 1, 5) 7,4 (t, 1, 6), 7,90 (d, 1, 3). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 37,8 (3'), 43,3 (1'), 62,4 (6') 72,4 (4'), 76,9 (2') 87,1 (5'), 92,3 (2), 128,2 (6,5) 130,9 (4), 139,6 (3), 142,8 (1), 169,9(C=O)

## N-(((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide

Tuotetta **97** punnittiin 100 milligrammaa (0,262 mmol) trityloitiin käyttämällä 1 ekvivalenttia (90 mg, 0,262 mmol) dimetoksitrietyylikloridia, liuottimena pyridiini (10 ml). Reaktio ei mennyt läheskään loppuun neljässä tunnissa ja reaktioliuokseen lisättiin pieniä määriä dimetoksitrietyylikloridia useita kertoja. Reaktion kulkua seurattiin HPLC-massaspektrometrillä. Lopulta tuotetta saatiin talteen 18 milligrammaa. Saantoprosentti 10 %.

**Yhdiste 98:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,99 (m, 2H, H3' & H3''), 3,35 – 3,85 (m, 4H, H1' & H1'' & H6' & H6''), 3,80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (m, 1H, H5'), 4,35 (m, 1H, H4'), 4,40 (m, 1H, H2'), 6,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH), 6,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 4H, Tr), 7,06 (m, 1H, H4), 7,13 – 7,47 (m, 11H, Tr & H5 & H6), 7,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H3). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 38,0 (3'), 43,5 (1') 55,2-55,3 (DMTr-CH<sub>3</sub>) 64,6 (6') 74,6 (4') 77,1 (2') 85,8 (5') 92,5 (2), 113,1 (Tr), 126,8-130,0 (5,6, Tr), 131,1 (4), 139,8 (3) 158,4 (Tr) 169,6 (C=O)

HRMS: Havaittu: 702,1305 (M + Na)<sup>+</sup> Laskettu: C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>INO<sub>6</sub>Na 702.1323

## N-(((2R,4S,5R)-5-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide

Tritylointituote **98** (18 mg, 0,026 mmol) liuotettiin seuraavaksi 1 ml:aan kuivaa dikloorimetaania, johon oli lisätty 100 (0,072 mmol) µl kuivaa trietyyliamiinia. Liuokseen lisättiin 9 µl fosfitylointireagenssia ja annettiin reagoida noin 1 h typpiatmosfäärissä. Tämän jälkeen liuos laimennettiin 20 ml:lla dikloorimetaania ja pestiin 20 ml:lla kylläistä

natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Reaktiosta saatiin fosfitylointituotetta 20 mg.  
Saantoprosentti 67 %.

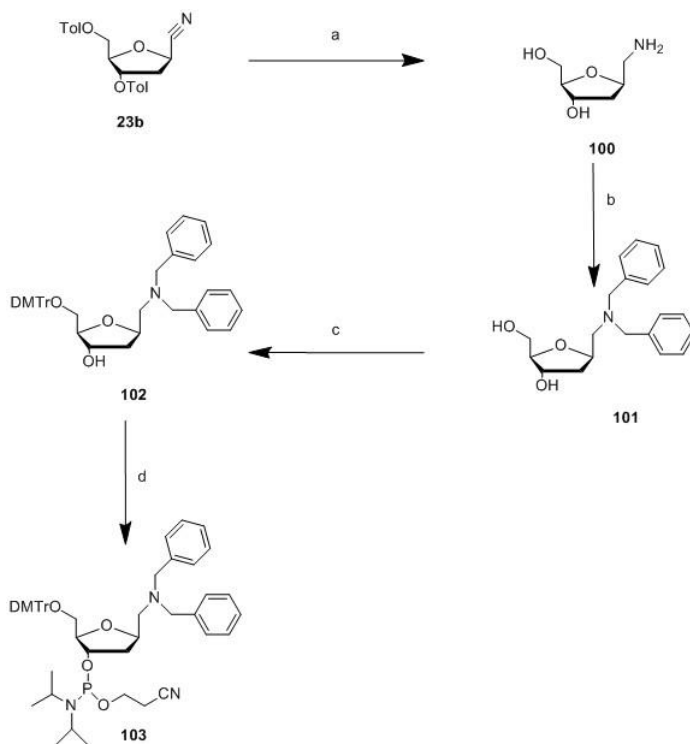
**Yhdiste 99:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,07 – 1,23 (m, 12H, isopropyyli- $\text{CH}_3$ ), 1,92 – 2,22 (m, 2H,  $\text{H3}'$  &  $\text{H3}''$ ), 2,46 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,62 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3,14 (m, 1H,  $\text{H6}'$ ), 3,17 (m, 1H,  $\text{H6}''$ ), 3,42 – 3,64 (m, 3H,  $\text{H1}'$  & isopropyyli- $\text{CH}$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,88 (m, 1H,  $\text{H1}''$ ), 4,12 (m, 1H,  $\text{H5}'$ ), 4,13 – 4,27 (m, 2H,  $\text{POCH}_2$ ), 4,41 (m, 1H,  $\text{H2}'$ ), 4,48 (m, 1H,  $\text{H4}'$ ), 6,16 (br, 1H, NH), 6,80 (m, 4H, Tr), 7,07 (m, 1H, H4), 7,22 – 7,36 (m, 9H, Tr), 7,38 – 7,45 (m, 2H,  $\text{H5}$  &  $\text{H6}$ ), 7,86 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, H3).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 22,9 (d,  $J$  = 2,8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 23,0 (d,  $J$  = 2,7 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 24,48 (d,  $J$  = 3,6 Hz, isopropyyli- $\text{CH}_3$ ), 24,54 (d,  $J$  = 3,5 Hz, isopropyyli- $\text{CH}_3$ ), 24,57 (d,  $J$  = 2,7 Hz, isopropyyli- $\text{CH}_3$ ), 24,63 (d,  $J$  = 2,9 Hz, isopropyyli- $\text{CH}_3$ ), 37,2 (d,  $J$  = 4,5 Hz,  $\text{C3}'$ ), 37,3 (d,  $J$  = 3,8 Hz,  $\text{C3}''$ ), 43,1 ( $\text{C1}'$ ), 43,2 ( $\text{C1}''$ ), 43,3 (d,  $J$  = 6,9 Hz, isopropyyli- $\text{CH}$ ), 45,3 (d,  $J$  = 6,4 Hz, isopropyyli- $\text{CH}$ ), 55,2 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 58,3 (d,  $J$  = 19,2 Hz,  $\text{POCH}_2$ ), 64,1 ( $\text{C6}'$ ), 64,2 ( $\text{C6}''$ ), 75,4 (d,  $J$  = 17,5 Hz,  $\text{C4}'$ ), 75,8 (d,  $J$  = 16,6 Hz,  $\text{C4}''$ ), 77,1 ( $\text{C2}'$ ), 77,2 ( $\text{C2}''$ ), 85,5 (d,  $J$  = 5,7 Hz,  $\text{C5}'$ ), 85,7 (d,  $J$  = 4,3 Hz,  $\text{C5}''$ ), 86,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}3}$ ), 92,4 (C2), 92,6 (C2), 113,1 (Tr), 113,2 (Tr), 116,7 (CN), 117,5 (CN), 126,78 (Tr), 126,82 (Tr), 127,78 (Tr), 127,85 (C6), 128,1 (Tr), 128,2 (Tr), 129,1 (C5), 130,0 (Tr), 130,1 (Tr), 131,0 (C4), 131,1 (C4), 135,9 (Tr), 136,0 (Tr), 139,8 (C3), 139,9 (C3), 142,09 (C1), 142,14 (C1), 144,7 (Tr), 144,8 (Tr), 158,5 (Tr), 158,6 (Tr), 169,5 (CONH).

HRMS: Havaittu: 902,2429 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup> Laskettu:  $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{IN}_3\text{O}_7\text{PNa}$  902.2402

N-(((2R,4S,5R)-4-((((12-azaneylidene)methylene)amino)oxy)(diisopropylamino)phosphaneyl)oxy)-5-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2-iodobenzamide

Fosforamidiitti **99** liuotettiin 200  $\mu\text{l}$ :aan asetonitriiliä, joka pipetoitiin kiinteään kantajaan sidotun oligonukleotidin päälle typpiatmosfäärissä, mihin lisättiin 200  $\mu\text{l}$  aktivaattoria (0,25M bentsyyliotetratsoli/MeCN), jonka jälkeen liuosta ravisteltiin 30 min. Liuos pestiin 20 ml:lla asetonitriiliä ja capattiin 2 ml:lla  $\text{Ac}_2\text{O}$ /lutidiini/THF-seosta (10:10:80) sekä 2 ml:lla N-MeIm/THF-seosta (16:84). Tämän jälkeen liuos pestiin 20 ml:lla THF:a ja MeCN:a ja hapetettiin 0,02 M  $\text{I}_2$ -liuoksella (1,01g  $\text{I}_2$  212,72 ml THF + 21,27 ml  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,964 ml pyridiiniä reaktioaika noin 3 min). Saantoprosentti 61 %. Tämän jälkeen oligonukleotidi siirrettiin syntetisaattoriin, missä synteesi vietiin loppuun. Oligonukleotidi irrotettiin kantajalta 3 % dikloorietikkahappo/dikloorimetaani-seoksella ja puhdistettiin HPLC-kromatografisesti käyttäen hypersil ODS C18 kolumnia (250  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); virtausnopeus = 1.0 mL min<sup>-1</sup>; gradientti (5% - 30% 25 minuutissa) MeCN 50 mM aq. trietyyliammoniumasetaatissa.

## 3.2 *N,N*- Dibentsyyliaminometyyylinukleosidifosforamidiitin synteesi



**Kaavio 2** a) 20 ekvivalenttia litiumalumiinihydriä liottimena dikloorimetaani tyypiatmosfäärissä. b) Liottimena 20 ml:a asetonitriliä 267 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Liuokseen lisättiin 2 ekvivalenttia butyylibromidia, joka oli liuotettu 20 ml:an asetonitriliä. c) Liottimena pyridiini, johon lisätty 5 % TEA. Liuokseen lisättiin >1 ekvivalentti trityylikloridia. d) Fosfitylointi kuivassa dikloorimetaani:TEA 98:2 seoksessa.

(2R,3S,5R)-5-(aminomethyl)-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol

0,600 g (1,57 mmol) 2,5-anhydro-3-deoksi-4,6-di-*O*-toluoyyli-*D*-riboheksosonitriliä liuotettiin 18 ml:an tetrahydrofuraania, jonka jälkeen liuokseen lisättiin 2 ml 2M litiumalumiinihydriä (20 ekv) reaktioaikana 4 h. Tästä reaktiosta tuotetta saatiin talteen 168 mg. Saantoprosentti 49 %. Tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti käyttäen 50:50 (v/v) MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-seosta, johon oli lisätty 5 % ammoniakkaa.

**Yhdiste 100:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ = 1,81-1,95 (m, 2H, H3' & H3''), 2,77 (dd, *J* = 13,1 Hz, 6,9 Hz 1H, H1'), 2,94 (dd, *J* = 12,9 Hz, 3,0 Hz, 1H, H1''), 3,56 (dd, *J* = 11,7 Hz, 5,1 Hz, 1H, H6'), 3,63 (dd, *J* = 11,7 Hz, 4,2 Hz, 1H, H6''), = 3,83 (m, 1H, H5'), 4,24 (m, 2H, H2' & H4'). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 37,5 (3'), 44,5 (1'), 62,4 (6'), 72,5 (4'), 77,6 (2'), 87,3 (5')

## (2R,3S,5R)-5-((dibenzylamino)methyl)-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol

130 mg (0,884 mmol) pelkistystuotetta **100** liuotettiin 20 ml:aan asetonitriiliä ja liuokseen lisättiin 267 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Butyylibromidia liuotettiin 1 ekvivalentti 20 ml:aan asetonitriiliä ja näin saatu liuos lisättiin tipoitain reaktioliuokseen. Liuokseen pipetoitiin vahingossa liikaa butyylibromidia, minkä takia tyypen kiinnittyi kaksi bentsyyli-ryhmää. Puhdistuksen jälkeen tuotetta saatiin talteen 125 mg. Saantoprosentti 42 %.

**Yhdiste 101:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ = 1,68 (ddd, *J* = 13,2 Hz, 9,9 Hz, 6,4 Hz, 1H, H3'), 1,87 (ddd, *J* = 13,2 Hz, 5,7 Hz, 2,2 Hz, 3''), = 2,66 (m, 2H, H1' & H1''), 3,48 (m, 2H, H6' & H6''), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H, bentsyyli-CH<sub>2</sub>), 3,78 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H, bentsyyli-CH<sub>2</sub>), 3,81 (m, 1H, H5'), 4,13 (m, 1H, H4'), 4,39 (m, 1H, H2'), 7,25 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, bentsyyli-H4), 7,32 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H, bentsyyli-H3 & H5), 7,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H, bentsyyli-H2 & H6). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 39,1 (3'), 57,2 (1'), 58,6 (CH<sub>2</sub>N), 62,7 (6') 72,4 (4') 76,7 (2') 87,4 (5') 127,0 (Bentsyyli-4), 128,0 (Bentsyyli-3,5) 129,0 (Bentsyyli-2,6), 138,4 (Bentsyyli-1) HRMS: Havaittu: 328,1909 (M + H)<sup>+</sup> Laskettu: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Na 328.1907.

## (2R,3S,5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-5-((dibenzylamino)methyl)tetrahydrofuran-3-ol

Lähtöainetta **101** punnittiin 69 mg:a ja dimetoksitrietyylikloridia lisättiin 1 ekvivalentti (0,211 mmol, 72 mg). Reaktiota seurattiin HPLC-massaspektrometrisesti ja trityylikloridia lisättiin useita eriä, kunnes reaktio oli mennyt lähelle loppua. Tuote puhdistettiin silikageelikromatografisesti käyttäen eluenttina 5:5:90 (v/v) MeOH:TEA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -seosta ja puhdasta tuotetta saatiin talteen 6,7 mg. Saantoprosentti 2,7 %. Tämä erä yritettiin fosfityloida, mutta tämä reaktio ei onnistunut, luultavasti ilman kosteuden ja lähtöaineen pienen määrän takia.

**Yhdiste 102:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,71 (dd, *J* = 13,2 Hz, 9,7 Hz, 5,9 Hz, 1H, H3'), 1,82 (dd, *J* = 13,2 Hz, 5,9 Hz, 2,2 Hz, 1H, H3''), 2,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, H1' & H1''), 3,03 (m, 2H, H6' & H6''), 3,60 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H, bentsyyli-CH<sub>2</sub>), 3,73 (d, *J* = 13,6, 2H, bentsyyli-CH<sub>2</sub>), 3,77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (m, 1H, H5'), 4,14 (m, 1H, H4'), 4,39 (m, 1H, H2'), 6,81 (m, 4H, Tr), 7,17 – 7,44 (m, 19H, Tr + bentsyyli). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 38,77(3'), 54,3 (OCH<sub>3</sub>), 57,3 (1'), 58,7 (Bentsyyli CH<sub>2</sub>), 64,3(6'), 72,8 (4'), 77,5(2'), 86,1 (5') 112,6 (Tr 4) 126-130 (Tr ja bentsyyli) HRMS: Havaittu: 630,3169 (M + H)<sup>+</sup> Laskettu C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>5</sub> 630.3214.

## 4.1 Yhteenveto

2-Jodibentsamidometyylimodifioidun oligonukleotidin synteesi meni muuten hyvin, mutta trityloinnin saanto oli heikohko. Fosfitylointi pienellä määrällä lähtöainetta aiheutti N,N-

dibentsyyliminometyylinukleosidifosforamidiitin synteesissä ongelmia. Lähtöainetta oli tässä tämän yhdisteen fosfityloinnissa vain 6,7 milligrammaa. Vaikka reaktio tehtiin typpi-atmosfäärissä on mahdollista että ilmankosteus sai reaktion epäonnistumaan. Myös reagenssien käsittely ja tarkka mittaaminen on erittäin hankalaa näin pienillä määrillä. Tritylointi osoittautui varsin hankalaksi ja saannot näissä reaktioissa olivat varsin pieniä.

### III Lähteet

- (1) Harki, D. A.; Graci, J. D.; Korneeva, V. S.; Ghosh, S. K. B.; Hong, Z.; Cameron, C. E.; Peterson, B. R. *Biochemistry* **2002**, *41*, 9026.
- (b) Seela, F.; Jawalekar, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1857.
- (2) Wang, L.; Schultz, P. G. *Chem. Commun.* **2002**, 1.
- (3) (a) Brain, J. D.; Schwitzer, C.; Chamberlin, A. R.; Benner, S. A. *Nature* **1992**, *356*, 537. (b) Tor, Y.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4461
- (4) Henry, A. A.; Romesberg, F. E. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *7*, 727
- (5) Switzer, C.; Moroney, S. E.; Benner, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8322
- (6) Schweitzer, B. A.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1863
- (7) For reviews, see: (a) Clever, G. H.; Kaul, C.; Carell, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6226. (b) Shionoya, M.; Tanaka, K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 592. (c) Müller, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *24*, 3749
- (8) (a) Li, H.-Y.; Qiu, Y.-L.; Moyroud, E.; Kishi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1471. (b) Nagatsugi, F.; Kawasaki, T.; Usui, D.; Maeda, M.; Sasaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6753. (c) Bhat, B.; Leonaed, N. J.; Robinson, H.; Wang, A. H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10744. (d) Havelkova, M.; Dvořák, D.; Hocek, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7431
- (9) Voegel, J. J.; Benner, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6929
- (10) Liu, H.; Gao, J.; Lynch, S. R.; Saito, D.; Maynard, L.; Kool, E. T. *Science* **2003**, *302*, 868
- (11) (a) Marx, A.; Summerer, D. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1653. (b) Liu, H.; Gao, J.; Maynard, L.; Saito, D. Y.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1102
- (12) (a) Minakawa, N.; Kojima, N.; Hikishima, S.; Sasaki, T.; Kiyosue, A.; Atsumi, N.; Ueno, Y.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9970. (b) Hikishima, S.; Minakawa, N.; Kuramoto, K.; Ogata, S.; Matsuda, A. *Chembiochem* **2006**, *7*, 1970
- (13) (a) Kool, E. T. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2001**, *30*, 1 (b) Kool, E. T. *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, *71*, 191
- (14) (a) Schweitzer, B. A.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7238. (b) Schweitzer, B. A.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 737.
- (15) Griesang, N.; Richert, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8755.
- (16) Morales, J. C.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2323
- (17) (a) Ogawa, A. K.; Wu, Y.; McMinn, D. L.; Liu, J.; Schultz, P. G.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3274. (b) Wu, Y.; Ogawa, A. K.; Berger, M.; McMinn, D. L.; Schultz, P. G.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7621. (c) Berger, M.; Ogawa, A. K.; McMinn, D. L.; Wu, Y.; Schultz, P. G.; Romesberg, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2940.
- (18) (a) Ogawa, A. K.; Wu, Y.; Berger, M.; Schultz, P. G.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8803. (b) Matsuda, S.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14419. (c) Matsuda, S.; Henry, F. E. *Chemical Reviews*, 2009, Vol. 109, No. 12 *tambasky* et al. A. A.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6369. (d) Henry, A. A.; Olsen, A. G.; Matsuda, S.; Yu, C.; Geierstanger, B. H.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6923.
- (19) Kim, Y.; Leconte, A. M.; Hari, Y.; Romesberg, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7809.
- (20) Hari, Y.; Hwang, G. T.; Leconte, A. M.; Joubert,
- (21) Matsuda, S.; Henry, A. A.; Schultz, P. G.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6134
- (22) Hwang, G. T.; Romesberg, F. E. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 2037
- (23) Berger, M.; Luzzi, S. D.; Henry, A. A.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 1222
- (24) Matsuda, S.; Leconte, A. M.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5551.
- (25) Leconte, A. M.; Hwang, G. T.; Matsuda, S.; Capek, P.; Hari, Y.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2336.
- (26) (a) Seo, Y. J.; Hwang, G. T.; Ordoukhanian, P.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3246. (b) Seo, Y. J.; Matsuda, S.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5046.
- (27) For a review, see: Sundquist, W. I.; Lippard, S. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 293.
- (28) Robertson, N.; McGowan, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 96.
- (29) Blundell, S. J.; Pratt, F. L. *J. Phys.: Condens. Matter* **2004**, *16*, R771.
- (30) For a review, see: Sundquist, W. I.; Lippard, S. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 293.
- (31) (a) Tanaka, K.; Shionoya, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5002. (b) Shionoya, M.; Tanaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1945.
- (32) (a) Clever, G. H.; So'ltl, Y.; Burks, H.; Spahl, W.; Carell, T. *Chem. sEur. J.* **2006**, *12*, 8708. (b) Clever, G. H.; Polborn, K.; Carell, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7204.
- (33) (a) Tanaka, K.; Clever, G. H.; Takezawa, Y.; Yamada, Y.; Kaul, C.; Shionoya, M.; Carell, T. *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 190. (b) Clever, G. H.; Carell, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 250.
- (34) (a) Tanaka, K.; Yamada, Y.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8802. (b) Zimmermann, N.; Meggers, E.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13684. (c) Polonius, F.-A.; Müller, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5602.
- (35) (a) Shin, D.; Switzer, C. *Chem. Commun.* **2007**, 4401. (b) Heuberger, B. D.; Shin, D.; Switzer, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1091.
- (36) Cao, H.; Tanaka, K.; Shionoya, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1745.
- (37) (a) Switzer, C.; Shin, D. *Chem. Commun.* **2005**, 1342. (b) Switzer, C.; Sinha, S.; Kim, P. H.; Heuberger, B. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1529.

- (38) (a) Tanaka, K.; Tengeji, A.; Kato, T.; Toyama, N.; Shiro, M.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12494. (b) Meggers, E.; Holland, P. L.; Tolman, W. B.; Romesberg, F. E.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10714. (c) Atwell, S.; Meggers, E.; Spraggon, G.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12364. (d) Zimmermann, N.; Meggers, E.; Schultz, P. G. *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 13. (e) Weizman, H.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3375. (f) Tanaka, K.; Tengeji, A.; Kato, T.; Toyama, N.; Shionoya, M. *Science* **2003**, *299*, 1212. (g) Zhang, L.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4174.
- (39) Miyake, Y.; Togashi, H.; Tashiro, M.; Yamaguchi, H.; Oda, S.; Kudo, M.; Tanaka, Y.; Kondo, Y.; Sawa, R.; Fujimoto, T.; Machinami, T.; Ono, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2172.
- (40) (a) Tanaka, K.; Tasaka, M.; Cao, H.; Shionoya, M. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 77. (b) Tasaka, M.; Tanaka, K.; Shiro, M.; Shionoya, M. *Supramol. Chem.* **2001**, *13*, 671. (c) Tanaka, K.; Tasaka, M.; Cao, H.; Shionoya, M. *Supramol. Chem.* **2002**, *14*, 255.
- (41) Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Day, A. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 841.
- (42) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Spencer, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 575.
- (43) Adelfinskaya, O.; Wu, W.; Davisson, V. J.; Bergstrom, D. E. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1919.
- (44) Jazouli, M.; Guianvarc'h, D.; Soufiaoui, M.; Bougrin, K.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5807.
- (45) Li, J.-S.; Gold, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8764.
- (46) Ohno, M.; Ito, Y.; Arita, M.; Shibata, T.; Adachi, K.; Sawai, H. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 145.
- (47) Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2762.
- (48) Wamhoff, H.; Warnecke, H. *ARKIVOC* **2001**, 95.
- (49) Nova'k, P.; Pohl, R.; Katora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051.
- (50) Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.
- (51) (a) Yamamoto, Y.; Saigoku, T.; Ohgai, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2004**, 2702. (b) Yamamoto, Y.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; Ohgai, T.; Itoh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1768. (c) Yamamoto, Y.; Hashimoto, T.; Hattori, K.; Kikuchi, M.; Nishiyama, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3565. (d) Yamamoto, Y.; Yamashita, K.; Hotta, T.; Hashimoto, T.; Kuikuchi, M.; Nishiyama, H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1388.
- (52) Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *70*, 163.
- (53) Harusawa, S.; Murai, Y.; Moriyama, H.; Imazu, T.; Ohishi, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4405.
- (54) Harusawa, S.; Matsuda, C.; Araki, L.; Kurihara, T. *Synthesis* **2006**, 793.
- (55) Rothman, J. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 925.
- (56) Singh, I.; Seitz, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4319.
- (57) Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1972.
- (58) Hoffer, M. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2777.
- (59) (a) Klein, R. S.; Kotick, M. P.; Watanabe, K. A.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4113. (b) Sharma, R. A.; Bobek, M.; Bloch, A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 473. (c) Pirrung, M. C.; Zhao, X.; Harris, S. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2067. (d) Singh, I.; Hecker, W.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Seitz, O. *Chem. Commun.* **2002**, 500.
- (60) Griesang, N.; Richert, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8755.
- (61) Chen, D. W.; Beuscher, A. E.; Stevens, R. C.; Wirsching, P.; Lerner, R. A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1725.
- (62) (a) Adamo, M. F. A.; Pergoli, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4443. (b) Heinrich, D.; Wagner, T.; Diederichsen, U. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5311. (c) Chiba, J.; Takeshima, S.; Mishima, K.; Maeda, H.; Nanai, Y.; Mizuno, K.; Inouye, M. *Chem. Commun.* **2007**, *13*, 8124. (d) Lubin-Garmain, N.; Baltaze, J.-P.; Coste, A.; Hallonet, A.; Laure'ano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Auge', J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 725.
- (63) Shapiro, R.; Chambers, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3920.
- (64) Reagents based on Li, Mg, Zn, Hg, and mostly on Cd, see: (a) Chaudhuri, N. C.; Kool, E. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1795. (b) Ren, R. X.-F.; Narayan, C.; Chaudhuri, P. L.; Rumney, S. I. V.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7671. (c) Straussler, C.; Davis, N. E.; Kool, E. T. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2160.
- (65) Reagents based on Mg and Zn, see: Hocek, M.; Pohl, R.; Klepeta'rova', B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4525.
- (66) Tawarada, R.; Seo, K.; Sekine, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 383.
- (67) (a) Brotschi, C.; Haberli, A.; Leumann, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3012. (b) Brotschi, C.; Mathis, G.; Leumann, C. J. *Chem. Commun.* **2005**, *11*, 1911. (c) Zahn, A.; Brotschi, C.; Leumann, C. J. *Chem. Commun.* **2005**, *11*, 2125.
- (68) Zahn, A.; Leumann, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6174.
- (69) Wichai, U.; Woski, S. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1173.
- (70) Urban, M.; Pohl, R.; Klepeta'rova', B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7322.
- (71) Enders, D.; Hieronymi, A.; Ridder, A. *Synlett* **2005**, 2391.
- (72) Stoop, M.; Zahn, A.; Leumann, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3440.
- (73) (a) Arai, I.; Daves, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 287. (b) Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2870. (c) Cheng, J. Y. G.; Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3093.
- (74) (a) Cheng, J. C.-Y.; Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3093. (b) Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4690.
- (75) Yang, Z.; Hutter, D.; Sheng, P.; Sismour, A. M.; Benner, S. A. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 6095.
- (76) Hikishima, S.; Minakawa, N.; Kuramoto, K.; Fujisawa, Y.; Ogawa, M.; Matsuda, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 596.
- (77) Coleman, R. S.; Mortensen, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1215.
- (78) Fraley, A. W.; Chen, A.; Johnson, K.; McLaughlin, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 616.
- (79) Sun, Z.; Ahmed, S.; McLaughlin, L. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2922.
- (80) Lee, A. H. F.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 132.
- (81) Reese, C. B.; Wu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3160.
- (82) Oda, H.; Hanami, T.; Iwashita, T.; Kojima, M.; Itoh, M.; Hayashizaki, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12747.
- (83) Coleman, R. S.; Berg, M. A.; Murphy, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3450.
- (84) Joubert, N.; Pohl, R.; Klepeta'rova', B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6797.
- (85) Raboisson, P.; Baurand, A.; Cazenave, J. P.; Gachet, C.; Schultz, D.; Spiess, B.; Bourguignon, J. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8063.
- (86) Hutter, D.; Benner, S. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9839-9842.
- (87) Liu, H.; Gao, J.; Maynard, L.; Saito, Y. D.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1102-1109.
- (88) Li, J.-S.; Fan, Y.-H.; Zhang, Y.; Marky, L. A.; Gold, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2084-2093.
- (89) Wang, Z.-X.; Wiebe, L. I.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9214-9219.
- (90) Coleman, R. S.; Berg, M. A.; Murphy, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3450-3456.
- (91) Kim, H.-J.; Leal, N. A.; Benner, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3728-3732.
- (92) Gudmundsson, K. S.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1449-1455.
- (93) Lee, A. H. F.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 132-140.
- (94) Tingoli, M.; Panunzi, B.; Santacrose, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9329

- (95) Bařta, J.; Pohl, R.; Klepetarova, B.; Ernsting, N. P.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3798.
- (96) Liu, M. C.; Luo, M. Z.; Mozdziejcz, D. E.; Sartorelli, A. C. *Nucleosides, Nukleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 45
- (97) Hainke, S.; Arndt, S.; Seitz, O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4233
- (98) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, H. N.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829.
- (99) (a) Inoue, T.; Kuwajima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 251. (b) Girgis, N. S.; Michael, M. A.; Smee, D. F.; Alaghamandan, H. A.; Robins, R. K.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2750. (c) Farr, R. N.; Kwok, D. I.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2093. (d) Patil, S. A.; Otter, B. A.; Klein, R. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 509. (e) Mumper, M. W.; Aurenge, C.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2847. (f) Hatano, A.; Makita, S.; Kirihara, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1723. (g) Chen, J. J.; Wei, Y.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1417.
- (100) Berber, H.; Brigaud, T.; Lefebvre, O.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Chem. - Eur. J.* **2001**, *7*, 903–909.
- (101) Portella, C.; Brigaud, T.; Lefebvre, O.; Plantier-Royon, R. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 193–198.
- (102) Barta, J.; Slavetinska, L.; Klepetarova, B.; Hocek, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5432–5443.
- (103) Chaudhuri, N. C.; Ren, R. X. F.; Kool, E. T. *Synlett* **1997**, 341.
- (104) (a) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4051. (b) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 85.
- (105) Liu, H.; Gao, J.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 639. (d) Gao, J.; Liu, H.; Kool, E. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**,
- (106) Reagents based on Mg and Zn, see: Hocek, M.; Pohl, R.; Klepetarova, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4525.
- (107) Joubert, N.; Urban, M.; Pohl, R.; Hocek, M. *Synthesis* **2008**, *12*, 1918.
- (108) Urban, M.; Pohl, R.; Klepetarova, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7322
- (109) Joubert, N.; Pohl, R.; Klepetarova, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 6797
- (110) Bařta, J.; Pohl, R.; Klepetarova, B.; Ernsting, N. P.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3798.
- (111) Zahn, A.; Leumann, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6174.
- (112) Hwang, G. T.; Romesberg, F. E. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 2037.