

Tổng hợp các dẫn xuất nucleoside mới

Ngô Ngọc Thắng

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

Luận văn ThS Chuyên ngành: Hóa hữu cơ; Mã số: 60 44 27

Người hướng dẫn: GS. TSKH. Đặng Như Tại

Năm bảo vệ: 2011

Abstract: Giới thiệu về các dẫn xuất nucleoside với hoạt tính chống virus; định hướng nghiên cứu; phương pháp tổng hợp; định hướng tổng hợp. Kết quả và thảo luận: tổng hợp hợp chất trung gian chìa khóa azide; tổng hợp các dẫn xuất cyclobutane nucleoside; các đặc trưng cấu trúc của các cyclobutane nucleoside. Đưa ra kết quả thực nghiệm.

Keywords: Hóa hữu cơ; Hóa học; Nucleoside

Content

Từ khi con người hiểu biết về các cơ chế sinh học chi phối quá trình trao đổi chất của tế bào, lợi ích của việc tìm ra các hợp chất có khả năng ngăn chặn hoặc biến đổi quá trình này không ngừng tăng lên. Rất nhiều dãy chất đã được nghiên cứu nhằm mục đích tìm ra cách điều trị hiệu quả chống lại các bệnh khác nhau. Tuy nhiên, hiện nay, dù với các tiến bộ vượt bậc của y học hiện đại, vẫn còn tồn tại một số bệnh ở người chưa có phương pháp điều trị. Sự tăng lên không ngừng số lượng các ca ung thư cũng như các bệnh mới do virus gây ra, ví dụ như virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV), đã trở thành mối lo ngại lớn đối với cộng đồng.

Các phương pháp hóa trị liệu đang được sử dụng tồn tại hai nhược điểm chính: sự kháng thuốc của các khối u ung thư và các virus, và độc tính của các hợp chất hóa học đối với các tế bào khỏe mạnh. Vì thế, hiện nay, việc phát hiện các hợp chất mới có hoạt tính sinh học luôn luôn cần thiết.

Trong số rất nhiều các hợp chất có hoạt tính sinh học, các dẫn xuất nucleoside là nhóm chất đặc biệt quan trọng trong cuộc chiến chống lại sự nhiễm bệnh do virus gây ra, như AIDS (HIV), viêm gan B (VHB) hay Herpes (HSV). Đồng thời nhóm chất này cũng

đóng một vai trò đáng kể trong các nghiên cứu về hóa trị liệu chống ung thư.

Trong số đó, oxetanocin1 (**1**) và các dẫn xuất carbocyclic của hợp chất này là cyclobut-A và cyclobut-G2 (**2**) là những ví dụ tiêu biểu nhất thuộc dãy nucleoside vòng 4 có chứa hai nhóm hydroxyl có hoạt tính chống HIV, herpes hoặc cytomegalovirus. Mặt khác, một số N- và C-nucleoside có chứa dị vòng trong phân tử là những tác nhân kháng virus và khối u, tiêu biểu là Showdomycin3 (**3**), Tiazofurin4 (**4**), Pyranomycin5 (**5**) và Ribavirin6 (**6**).

Trong báo cáo này chúng tôi trình bày về các kết quả nghiên cứu tổng hợp các Ncyclobutane

trihydroxyl nucleoside dẫn xuất của ribavirin (**A**, **B**).

Kết quả:

- Hợp chất trung gian chìa khóa azide **1** (((1R,4S)-4-(azidomethyl)cyclobut-2-enyl)methoxy)(tert-butyl)diphenylsilane) được tổng hợp từ chất đầu sau 9 giai đoạn với hiệu suất cao (37,82%) và chọn lọc lập thể, hợp chất này chưa được công bố trong tài liệu tham khảo.
- Từ hợp chất trung gian azide **1**, tổng hợp được 5 hợp chất cyclobutene trung gian mới, từ đó tổng hợp được 12 dẫn xuất cyclobutane nucleoside mới được đưa ra ở bảng 2.2.
- Cấu trúc của các chất mới được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại.
- Các dẫn xuất đang được gửi đi thử hoạt tính chống virus và chống ung thư.

Summary of thesis:

Nucleoside analogues are a class of biologically active compounds; several of them show significant antiviral activity. Particularly, when the oxygen in the sugar moiety is replaced by a methylene unit, the obtained nucleoside analogues are highly resistant to phosphorylase enzyme, which cleaves the glycosidic linkage. Many substances containing cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, and cyclohexane ring were synthesized. Some of them have potent bioactivity, for example, aristeromycin A, neplanocin A, abacavir, baracloclade and lobucavir are used as antiviral drugs.

Baraclude Loducavir (Cyclobut-G)

Cyclobutyl nucleoside analogues have been of interest since oxetanocin A was reported as a potential antiviral agent. This direction leads to the discovery of cyclobut-A and cyclobut-G, which inhibit the replication of HIV *in vitro*.

When the base moiety of nucleoside is modified, many analogues have been reported having potential bioactivities, and many of them are used as drugs: Bredinin - an imidazole nucleoside used as an immunosuppressive agent, Ribavirin – an antiviral drugs, and 1,2,3-triazole TSAO analogues – are used in the treatment of hepatitis C and HIV (3, 50).

Brevidin Ribavirin 1,2,3-triazole TSAO

In this context, we propose to synthesize new cyclobutane analogues as follows:

- Key mediate azide compound **1** (((1R,4S)-4-(azidomethyl)cyclobut-2-enyl)methoxy)(tert-butyl)diphenylsilane) is synthesized via 9 stage with high yield (37,82%), this compound has not reported in any literature.
- From azide **1**, we have synthesized 5 new cyclobutene nucleoside, then 12 new cyclobutane nucleosides
- Structures of new compounds are confirmed by modern methods such as NMR, MS.
- New cyclobutane nucleoside are sending to bioassay tests.

References

1. Alexandre C., Pichon C. (2000), "Enzymatic acylation of cyclobutene and cyclobutane meso-diols at low temperature", *Science* 11, pp. 2429-2434.
2. Alibe R, March PD, Figueredo M, Font J, and Racamonde M. (2003), "Photocycloaddition of (Z) -1 , 2-dichloroethylene to enantiopure 2 (5H) -furanones: an efficient strategy for the diastereoselective synthesis of cyclobutane and cyclobutene derivatives", *Synthesis* 44, pp. 69-71.
3. Alvarez R, Velázquez S, San-Félix A, Aquaro S, De Clercq E, Perno CF, Karlsson A, Balzarini J, and Camarasa MJ. (1994), "1,2,3-Triazole-[2',5'-bis-

- O-(tert-butyldimethylsilyl)-beta-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1''-2''-oxathiole 2''-2''-dioxide) (TSAO) analogues: synthesis and anti-HIV-1 activity", *Journal of medicinal chemistry* 37(24), pp. 4185-94.
4. Arts EJ and Wainberg MA. (1996), "Mechanisms of nucleoside analog antiviral activity and resistance during human immunodeficiency virus reverse transcription", *Antimicrobial agents and chemotherapy* 40(3), pp. 527-40.
 5. Bach T, Bergmann H, and Harms K. (2001), "Enantioselective Photochemical Reactions of 2-Pyridones in Solution", *Organic Letters* 3(4), pp. 601-603.
 6. Baschang G and Inderbitzin W. (1992), "The enantiomers of 1 β -adenyl-2 α -hydroxy-3 β -hydroxymethyl-cyclobutane", *Tetrahedron: Asymmetry* 3(2), pp. 193-196.
 7. Besada P, Terán C, Santana L, Teijeira M, and Uriarte E. (1999), "Nucleoside Analogues of Purine with a 1,2-Disubstituted Cyclopentene Ring", *Nucleosides and Nucleotides* 18(4-5), pp. 725-726.
 8. Borchardt RT, Keller BT, and Patel-Thombre U. (1984), "Neplanocin A. A potent inhibitor of S-adenosylhomocysteine hydrolase and of vaccinia virus multiplication in mouse L929 cells", *The Journal of biological chemistry* 259(7), pp. 4353-8.
- 55
9. Boren BC, Narayan S, Rasmussen LK, Zhang L, Zhao H, Lin Z, Jia G, and Fokin VV. (2008), "Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism", *Journal of the American Chemical Society* 130(28), pp. 8923-30.
 10. Chittepu P, Sirivolu VR, and Seela F. (2008), "Nucleosides and oligonucleotides containing 1,2,3-triazole residues with nucleobase tethers: synthesis via the azide-alkyne "Click" reaction", *Bioorganic & medicinal chemistry* 16(18):8427-39.
 11. Chênevert R, Pelchat N, and Morin P. (2009), "Lipase-mediated enantioselective acylation of alcohols with functionalized vinyl esters: acyl

- donor tolerance and applications", *Tetrahedron: Asymmetry* 20(10), pp. 1191-1196.
12. De Clercq E. (2004), "Antiviral drugs in current clinical use", *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 30(2), pp. 115-33.
13. De Clercq E. (2007), "The design of drugs for HIV and HCV", *Nature reviews. Drug discovery* 6(12), pp. 1001-18.
14. Crimmins M. (1998), "New developments in the enantioselective synthesis of cyclopentyl carbocyclic nucleosides", *Tetrahedron* 54(32), pp. 9229-9272.
15. Cucarull-González JR, Hernando J, Alibés R, Figueredo M, Font J, Rodríguez-Santiago L, and Sodupe M. (2010), "[2 + 2] Photocycloaddition of 2(5H)-furanone to unsaturated compounds. insights from first principles calculations and transient-absorption measurements", *The Journal of organic chemistry* 75(13), pp. 4392-401.
16. Du J and Yoon TP. (2009), "Crossed intermolecular [2+2] cycloadditions of acyclic enones via visible light photocatalysis", *Journal of the American Chemical Society* 131(41), pp. 14604-5.
17. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA, Lehrman SN, Bolognesi DP, Broder S, and Mitsuya H. (1986), 56
"Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83(21), pp. 8333-7.
18. Gauvry N, Comoy C, Lescop C, and Huet F. (1999), "A New Synthesis of cis-Cyclobut-3-ene-1,2-dicarboxylic Anhydride", *Synthesis* 1999(04), pp. 574-576.
19. Grimes KD, Gupte A, and Aldrich CC. (2010), "Copper(II)-Catalyzed Conversion of Aryl/Heteroaryl Boronic Acids, Boronates, and

Trifluoroborates into the Corresponding Azides: Substrate Scope and Limitations", *Synthesis*, pp. 1441-1448.

20. Guan HP, Ksebati MB, Kern ER, and Zemlicka J. (2000), "Approaches to unsaturated analogues of nucleosides comprising four- and six-membered rings", *The Journal of organic chemistry* 65(17), pp. 5177-84.
21. Halvas EK, Svarovskaia ES, Freed EO, and Pathak VK. (2000), "Wild-Type and YMDD Mutant Murine Leukemia Virus Reverse Transcriptases Are Resistant to 2',3'-Dideoxy-3'-Thiacytidine", *Journal of Virology* 74(14), pp. 6669-6674.
22. Hansen SG and Jensen HH. (2009), "Microwave Irradiation as an Effective Means of Synthesizing Unsubstituted N-Linked 1,2,3-Triazoles from Vinyl Acetate and Azides", *Synlett*, pp. 3275-3278.
23. Hara P, Mikkola J-P, Murzin DY, and Kanerva LT. (2010), "Supported ionic liquids in *Burkholderia cepacia* lipase-catalyzed asymmetric acylation", *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 67(1-2), pp. 129-134.
24. Hayashi S, Norbeck DW, Rosenbrook W, Fine RL, Matsukura M, Plattner JJ, Broder S, and Mitsuya H. (1990), "Cyclobut-A and cyclobut-G, carbocyclic oxetanocin analogs that inhibit the replication of human immunodeficiency virus in T cells and monocytes and macrophages in vitro", *Antimicrobial agents and chemotherapy* 34(2), pp. 287-94.
- 57
25. Hewlett G, Hallenberger S, and Rübsamen-Waigmann H. (2004), "Antivirals against DNA viruses (hepatitis B and the herpes viruses)", *Current opinion in pharmacology* 4(5), pp. 453-64.
26. Hilt G, Paul A, and Treutwein J. (2010), "Cobalt catalysis at the crossroads: cobalt-catalyzed Alder-ene reaction versus [2 + 2] cycloaddition", *Organic letters* 12(7), pp. 1536-9.
27. Himo F, Lovell T, Hilgraf R, Rostovtsev VV, Noodleman L, Sharpless KB, and Fokin VV. (2005), "Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates", *Journal of the American*

Chemical Society 127(1), pp. 210-6.

28. Hu Z and Kuritzkes DR. (2011), "Interaction of reverse transcriptase (RT) mutations conferring resistance to lamivudine and etravirine: effects on fitness and RT activity of human immunodeficiency virus type 1", *Journal of virology* 85(21), pp. 11309-14.

29. Hughes W, McDowell JA, Shenep J, Flynn P, Kline MW, Yogev R, Symonds W, Lou Y, and Hetherington S. (1999), "Safety and single-dose pharmacokinetics of abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus type 1-infected children", *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43(3), pp. 609-15.

30. Huisgen R. (1961), *Proceedings of the Chemical Society*(October), pp. 357.

31. Humble RW, Middleton DF, Banoub J, Ewing DF, Boa AN, and Mackenzie G. (2011), "A synthesis of bredinin (Mizoribine®) from an acyclic precursor", *Tetrahedron Letters* 52(47), pp. 6223-6227.

32. Ichikawa E and Kato K. (2001), "Sugar-modified nucleosides in past 10 years, a review", *Current medicinal chemistry* 8(4), pp. 385-423.

33. Ischay MA, Anzovino ME, Du J, and Yoon TP. (2008), "Efficient visible light photocatalysis of [2+2] enone cycloadditions", *Journal of the American Chemical Society* 130(39), pp. 12886-7.

58

34. Ishikawa H. (1980), "A new clinically useful immunosuppressive drug, bredinin", *International Journal of Immunopharmacology* 2(3), pp. 219.

35. Ito H, Toyoda T, and Sawamura M. (2010), "Stereospecific synthesis of cyclobutylboronates through copper(I)-catalyzed reaction of homoallylic sulfonates and a diboron derivative", *Journal of the American Chemical Society* 132(17), pp. 5990-2.

36. Jiang Y, Kuang C, and Yang Q. (2009), "The Use of Calcium Carbide in the Synthesis of 1-Monosubstituted Aryl 1,2,3-Triazole via Click Chemistry", *Synlett*, pp. 3163-3166.

37. Kaiwar V, Reese CB, Gray EJ, and Neidle S. (1995), "Synthesis of 9-[cis-3-(hydroxymethyl)cyclobutyl]-adenine and -guanine", *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*(18), pp. 2281.
38. López-Carrillo V and Echavarren AM. (2010), "Gold(I)-catalyzed intermolecular [2+2] cycloaddition of alkynes with alkenes", *Journal of the American Chemical Society* 132(27), pp. 9292-4.
39. Meijere D. (1997), *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry: Carbocyclic Four-Membered Ring Compounds*. Thieme: Stuttgart.
40. Qui YL, Ksebati MB, and Zemlicka J. (2000), "Synthesis of (Z)- and (E)-9-[(2-hydroxyethylidene)cyclopropyl]adenine--new methylenecyclopropane analogues of adenosine and their substrate activity for adenosine deaminase", *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 19(1-2), pp. 31-7.
41. Rasmussen LK, Boren BC, and Fokin VV. (2007), "Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes", *Org. Lett.* 9, pp. 5337-5339.
42. Reddy KR, Nelson DR, and Zeuzem S. (2009), "Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C", *Journal of hepatology* 50(2), pp. 402-11.
43. Robinson DM, Scott LJ, and Plosker GL. (2006), "Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B", *Drugs* 66(12), pp. 1605-22.
- 59
44. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, and Sharpless KB. (2002), "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes", *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 41(14), pp. 2596-9.
45. Rustullet A, Alibés R, de March P, Figueredo M, and Font J. (2007), "Stereoselective route to oxetanocin carbocyclic analogues based on a [2 + 2] photocycloaddition to a chiral 2(5H)-furanone", *Organic letters* 9(15), pp. 2827-30.
46. Shealy YF and Clayton JD. (1966), "9-[β-DL-2α,3α-Dihydroxy-4β-

(hydroxymethyl)-cyclopentyl]adenine, the Carbocyclic Analog of Adenosine_{1,2}", *J. Am. Chem. Soc.* 88(16), pp. 3885-3887.

47. Shimada N, Hasegawa S, Harada T, Tomisawa T, Fujii A, and Takita T. (1986), "Oxetanocin, a novel nucleoside from bacteria", *The Journal of antibiotics* 39(11), pp. 1623-5.

48. Stellbrink H-J. (2007), "Antiviral drugs in the treatment of AIDS: what is in the pipeline", *European journal of medical research* 12(9), pp. 483-95.

49. Tisdale M. (1993), "Rapid in vitro Selection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistant to 3'-Thiacytidine Inhibitors Due to a Mutation in the YMDD Region of Reverse Transcriptase", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90(12), pp. 5653-5656.

50. Velázquez S, Alvarez R, Pérez C, Gago F, De Clercq E, Balzarini J, Camarasa M-j J, and Clercq ED. (1998), "Regiospecific synthesis and anti-human immunodeficiency virus activity of novel 5-substituted N-alkylcarbamoyl and N,N-dialkylcarbamoyl 1,2,3-triazole-TSAO analogues", *Antiviral chemistry & chemotherapy* 9(6), pp. 481-9.

51. Vite GD, Tino JA, Zahler R, Goodfellow V, Tuomari AV, McGeever-Rubin B, and Field AK. (1993), "Differences in antiviral activities for isomers of a fluorinated cyclobutane nucleoside analog", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 3(6), pp. 1211-1214.

60

52. Wang B-L, Shi Y-X, Ma Y, Liu X-H, Li Y-H, Song H-B, Li B-J, and Li Z-M. (2010), "Synthesis and biological activity of some novel trifluoromethylsubstituted 1,2,4-triazole and bis(1,2,4-triazole) Mannich bases containing piperazine rings", *Journal of agricultural and food chemistry* 58(9), pp. 5515-22.

53. Wang J, Busson R, Blaton N, Rozenski J, and Herdewijn P. (1998), "Enantioselective Approach to the Synthesis of Cyclohexane Carbocyclic Nucleosides", *The Journal of Organic Chemistry* 63(9), pp. 3051-3058.

54. Weiss RA. (2001), "Gulliver's travels in HIVland", *Nature* 410(6831), pp. 963-7.
55. Xu M, Kuang C, Wang Z, Yang Q, and Jiang Y. (2011), "A Novel Approach to 1-Monosubstituted 1,2,3-Triazoles by a Click Cycloaddition/Decarboxylation Process", *Synthesis*, pp. 223-228.
56. Zhu XF. (2000), "The latest progress in the synthesis of carbocyclic nucleosides", *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 19(3), pp. 651-90.
57. Özçubukçu S, Ozkal E, Jimeno C, and Pericàs MA. (2009), "A Highly Active Catalyst for Huisgen 1,3-Dipolar Cycloadditions Based on the Tris(triazolyl)methanol-Cu(I) Structure", *Org. Lett.* 11, pp. 4680-4683.
58. 2007 AIDS epidemic update.
59. "Tình hình nhiễm HIV/AIDS đến hết ngày 31/3/2009", <http://203.162.71.9/ubcvdxh/default.aspx?tabid=362&ID=845>.