

Spis treści

1.	Wprowadzenie i cel pracy	1
2.	Studia literaturowe. Struktura oraz preferencje konformacyjne nukleozydów i ich analogów w ciele stałym	6
2.1.	Ogólna charakterystyka właściwości strukturalnych nukleozydów	6
2.1.1.	Geometria części zasadowej	6
2.1.2.	Pofałdowanie części cukrowej-koncepcja pseudorotacji	9
2.1.3.	Orientacja zasady względem części cukrowej	14
2.1.4.	Orientacja wokół wiązania C4'-C5'	17
2.2.	Preferencje konformacyjne niemodyfikowanych nukleozydów	19
2.3.	Wymuszanie konformacji nukleozydów przez modyfikacje struktury cząsteczki	24
2.3.1.	Wpływ modyfikacji części zasadowej na preferencje konformacyjne nukleozydów	24
2.3.1.1.	Pochodne nukleozydów purynowych	25
2.3.1.2.	Pochodne nukleozydów pirymidynowych	41
2.3.2.	Wpływ modyfikacji części cukrowej na preferencje konformacyjne nukleozydów	57
2.3.3.	Wpływ obecności dodatkowych wiązań kowalencyjnych na preferencje konformacyjne nukleozydów	81
2.3.3.1.	Wiązanie pomiędzy częścią zasadową a cukrową nukleozydów	81
2.3.3.2.	Wiązania w obrębie części cukrowej	90
3.	Badania własne	100
3.1.	Synteza C2 podstawionych pochodnych wyozyzny	100
3.1.1.	Uwagi wstępne	100
3.1.2.	Synteza 2-metylowyozyzny	101
3.1.3.	Synteza nowych C2 podstawionych pochodnych wyozyzny	105
3.2.	Badania strukturalne	114
3.2.1.	Omówienie danych spektroskopowych NMR C2 podstawionych trycyklicznych pochodnych guanozyny	114
3.2.1.1.	Widma ¹ H, ¹³ C NMR pochodnych N4-dezmetylwyozyzny	115
3.2.1.2.	Widma ¹ H, ¹³ C i ¹⁵ N NMR pochodnych wyozyzny	123
3.2.2.	Analiza konformacyjna wokół wiązania glikozydowego C2 podstawionych trycyklicznych pochodnych guanozyny metodami NMR	139

3.2.3.	Analiza konformacyjna β -D-rybofuranozy metodami NMR. Podstawy teoretyczne oraz metodyka obliczeń z użyciem programu PSEUROT	146
3.2.3.1.	Analiza konformacyjna części cukrowej C2 podstawionych pochodnych wyozyzny	149
3.2.3.2.	Analiza konformacyjna części cukrowej C2 podstawionych pochodnych wyozyzny w formie triacetylowanej	156
3.2.3.3.	Analiza konformacyjna części cukrowej C2 podstawionych pochodnych N4-dezmetylowyozyzny	167
3.2.3.4.	Analiza konformacyjna części cukrowej C2 podstawionych pochodnych N4-dezmetylowyozyzny w formie triacetylowanej	171
3.2.4.	Orientacja wokół wiązania C4'-C5' w C2 podstawionych tricyklicznych pochodnych guanozyzny	177
3.3.	Badanie trwałości wiązania glikozydowego C2 podstawionych pochodnych wyozyzny	179
4.	Podsumowanie i wnioski	183
5.	Część doświadczalna	190
5.1.	Uwagi ogólne	190
5.2.	Otrzymywanie związków pomocniczych i substratów	191
	N-Metylo-N-nitrozomocznik	191
	Bromoaceton	191
	8-Bromoguanozyna 6 (8-BrG)	191
	Roztwór diazometanu w eterze dietylowym	191
	4,9-Dihydro-9-okso-4,6-dimetylo-3-(β -D-rybofuranozylo)imidazo [1,2- <i>a</i>] puryna 5 W	192
	2-Bromo-3,9-Dihydro-6-metylo-9-okso-3-(β -D-rybofuranozylo)-5 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 10 2-BrV	192
	2-Bromo-3,9-Dihydro-6-metylo-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozylo)-5 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>] puryna 14 2-BrVac₃	192
5.3.	Badania własne. Dane eksperymentalne	193
	8-Metyloguanozyna 6 (8-MeG)	193
	2',3',5'-Triacetylo-8-metyloguanozyna 8 (8-MeGac ₃)	193
	3,9-Dihydro-2,6-dimetylo-9-okso-3-(β -D-rybofuranozylo)-5 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 9 2-MeV	194
	3,9-dihydro-2,6-dimetylo-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozylo)-5 <i>H</i> -imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 11 2-MeVac₃	195
	4,9-Dihydro-9-okso-2,4,6-trimetylo-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozylo)imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 15 2-MeWac₃	195
	4,9-Dihydro-9-okso-2,4,6-trimetylo-3-(β -D-rybofuranozylo)imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 15 2-MeW	196
	8-Metoksyguanozyna 18 (8-MeOG)	196
	8-Benzyloksyguanozyna 19 (8-BnOG)	196
	3,9-Dihydro-2-metoksy-6-metylo-9-okso-3-(β -D-rybofuranozylo)-5 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 23 2-MeOV	197
	2-Benzyloksy-3,9-dihydro-6-metylo-9-okso-3-(β -D-rybofuranozylo)-5 <i>H</i> -imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 21 2-BnOV	198

8-Tioksoguanozyna 24 (8-HSG)	199
8-Metylotioguanozyna 20 (8-MeSG)	200
3,9-Dihydro-2-metylotio-6-metylo-9-okso-3-(β -D-rybofuranozyl)-5 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 22 2-MeSV	200
3,9-Dihydro-2-metoksy-6-metylo-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozyl)-5 <i>H</i> -imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 27 2-MeOVac ₃	201
2-Benzylkso-3,9-dihydro-6-metylo-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozyl)-5 <i>H</i> -imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 28 2-BnOVac ₃	201
3,9-Dihydro-6-metylo-2-metylotio-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozyl)-5 <i>H</i> -imidazo [1,2- <i>a</i>] puryna 26 2-MeSVac ₃	202
4,9-Dihydro-4,6-dimetylo-2-metoksy-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozyl)imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 30 2-MeOWac ₃	202
2-Benzylkso-4,9-dihydro-4,6-dimetylo-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 31 2-BnOWac ₃	203
4,9-Dihydro-4,6-dimetylo-2-metylotio-9-okso-3-(2',3',5'-tri-O-acetylo- β -D-rybofuranozyl)imidazo [1,2- <i>a</i>]puryna 29 2-MeSWac ₃	203
4,9-Dihydro-4,6-dimetylo-2-metoksy-9-okso-3-(β -D-rybofuranozyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 30 2-MeOW	204
2-Benzylkso-4,9-dihydro-4,6-dimetylo-9-okso-3-(β -D-rybofuranozyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 36 2-BnOW	204
4,9-dihydro-2,9-diokso-3-(β -D-rybofuranozyl)-1,4,6-trimetylo-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>] puryna 37 N1-Me-2-OW	204
4,9-Dihydro-4,6-dimetylo-2,9-diokso-3-(β -D-rybofuranozyl)-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 38 2-OW	204
4,9-Dihydro-4,6-dimetylo-2-metylotio-9-okso-3-(β -D-rybofuranozyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]puryna 34 2-MeSW	205
Nieprzewidziany tok reakcji prowadzący do 2-metylotio-N4-dezmetylwozyny	205
5.4. Opis metodyki udokładniania preferencji konformacyjnych części cukrowej z użyciem programu PSEUROT	206
6. Widma 2D	209
7. Spis schematów	225
8. Spis tabel	226
9. Spis rysunków	227
10. Spis wykresów	229
11. Literatura	230