

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

KATEDRA ORGANICKÉ A JADERNÉ CHEMIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Syntéza nových konformačně uzamčených
karbocyklických nukleosidů odvozených od 2-
(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptanu

Milan Dejmek

Praha 2007

Tato diplomová práce byla vypracována v Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd ČR v Praze v letech 2006-2007 pod vedením ing. Huberta Hřebabeckého, CSc.

Prohlašuji, že tuto diplomovou práci jsem vypracoval samostatně a že v ní řádně cituji veškerá převzatá data a skutečnosti.

V Praze dne 28. dubna 2007

.....
Milan Dejmek

Obsah

1. Úvod.....	6
2. Přehled současného stavu problematiky	7
2.1. Definice a názvosloví karbocyklických nukleosidů.....	7
2.2. Biologická aktivita karbocyklických nukleosidů a příklady.....	8
2.3. Metody přípravy karbocyklických N-nukleosidů	10
2.3.1. Metody přípravy karbocyklických nukleosidů založené na přímé reakci heterocyklické baze s pseudosacharidem.....	10
2.3.1.1. Substituce alylového esteru nebo karbonátu katalyzovaná paladiem	11
2.3.1.2. Mitsunobuova reakce	12
2.3.1.3. Nukleofilní substituce halogenu nebo aktivovaného alkoholu	12
2.3.1.4. Otevírání epoxidového nebo sulfátového kruhu	13
2.3.1.5. Michaelova adice na aktivovaný olefin.....	13
2.3.2. Metody přípravy karbocyklických nukleosidů založené na výstavbě heterocyklické baze.....	14
2.3.2.1. Výstavba pyrimidinového skeletu.....	14
2.3.2.2. Výstavba purinového skeletu	15
3. Cíl diplomové práce	17
4. Výsledky a diskuse.....	18
4.1. Příprava výchozích norbornylalkoholů	18
4.2. Určení struktury klíčových meziproductů - NMR.....	20
4.3. Příprava karbocyklických nukleosidů s purinovou bazí	21
4.4. Příprava karbocyklických nukleosidů s pyrimidinovou bazí.....	26
5. Experimentální část.....	29
6. Závěr	52
7. Literatura.....	53

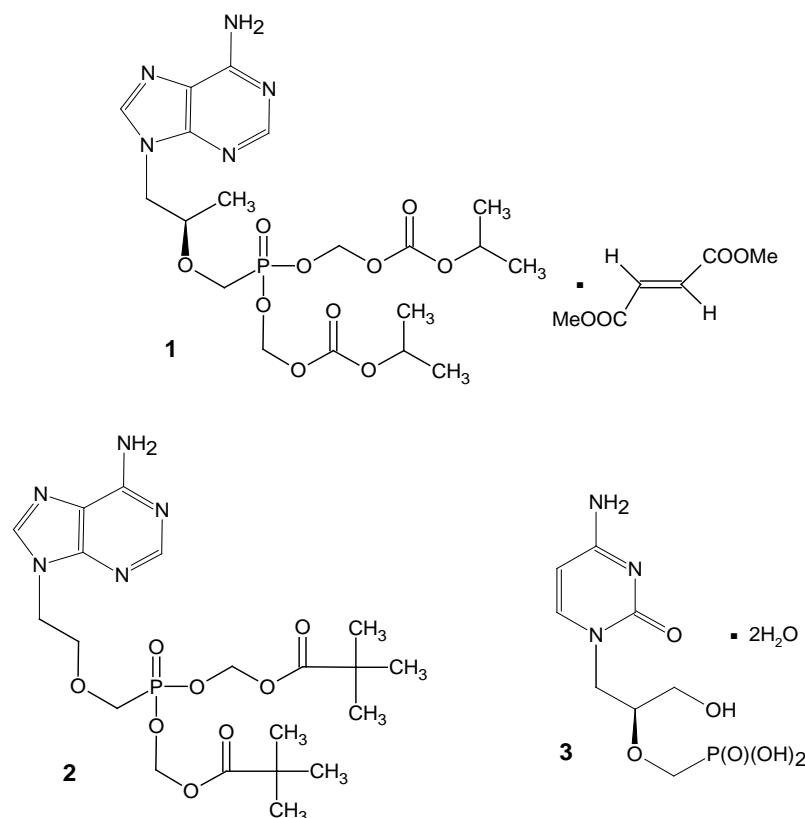
Seznam zkratek

Ac	Acetyl
b	široký (broad) signál v NMR
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
d	dublet
DIAD	Diizopropylazodikarboxylát
DIBAL-H	Diizobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
Et	Ethyl
i-Pr	Izopropyl
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Me	Methyl
Ms	Methansulfonyl
PDC	Pyridiniumdichromát
Ph	Fenyl
py	pyridin
s	singlet
t	triplet
TBDPS	Tercbutyldifenylsilyl
t-Bu	Tercbutyl
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TsOH	Kyselina p-toluensulfonová

1. Úvod

Nukleosidy jsou základními stavebními jednotkami biologických systémů. Jejich fosforylací enzymy kinázami vznikají mono-, di- a trifosfáty a z vzniklých nukleotidů jsou následně syntetizovány nukleové kyseliny působením enzymů polymeráz¹. První poznatky o nukleosidových analogích se datují do padesátých let 20. století, syntéza takových analogů nukleosidů, které by působily jako selektivní inhibitory kináz a polymeráz a zároveň vykazovaly minimální toxicitu, se stala cílem mnoha chemiků^{2,3}. Pro přípravu terapeutik jsou důležité zejména látky fungující jako dobré substráty buněčných kináz, ale zároveň jako inhibitory ostatních enzymů, např. fosforyláz, které štěpí nukleosidovou vazbu. Řada chemoterapeutik používaných v léčbě rakoviny a virových onemocnění jsou analoga nukleosidů⁴. Např. ze 128 kancerostatik schválených úřadem pro kontrolu potravin a léčiv USA (FDA) je 7 nukleosidových analogů.

Rovněž protivirová léčiva tenofovir disoproxil fumarát (Viread[®]) **1**⁵, adefovir dipivoxil (Hepsera[®]) **2**⁵ a cidofovir (Vistide[®]) **3**⁵ vyvinutá na UOCHB AV ČR a nedávno schválená FDA jsou analoga nukleotidů.

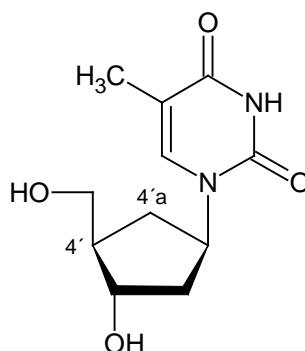


Obr. 1

2. Přehled současného stavu problematiky

2.1. Definice a názvosloví karbocyklických nukleosidů

Karbocyklické nukleosidy jsou analoga nukleosidů, které mají poloacetálový kyslík nahrazen methylenovou skupinou. Tato substituce zvyšuje chemickou a biologickou stabilitu, vzhledem k absenci acidolabilního hemiacetalového uskupení⁶. Pojmenování vychází z názvu přírodního nukleosidu nebo jeho analoga. Záměna poloacetálového kyslíku se v názvu karbocyklického analoga vyjádří neodlučitelnou předponou 'karba-' a uhlíku, který nahradil poloacetálový kyslík, se přisoudí lokant sousedního neanomerního skeletálního atomu doplněný písmenem 'a', například:



4'a-karbatymidin nebo
1-(2-deoxy-4a-karba- β -D-*erythro*-pentofuranosyl)thymín

Obr. 2

Pro analoga, která mají cukernou složku nahrazenou substituovaným norbornanovým skeletem (methylenem přemostěná karbahexopyranóza nebo karbapentofuranóza s ethylénovým můstkem), je klasické cukerné názvosloví nepraktické, a proto budeme pro tyto látky používat systematické názvosloví.

2.2. Biologická aktivita karbocyklických nukleosidů a příklady

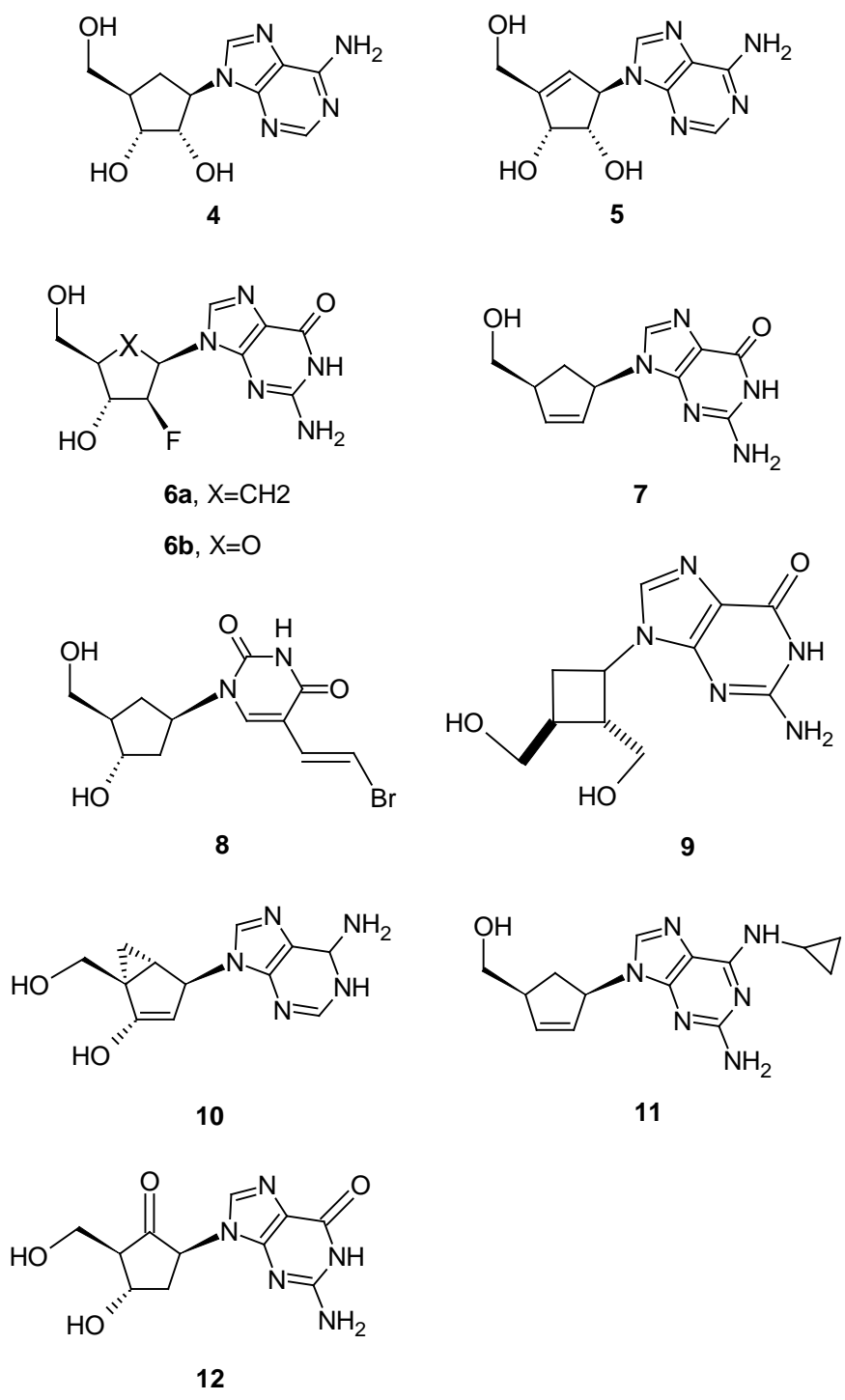
V roce 1966 popsal Shealy⁷ první přípravu racemického karbocyklického nukleosidu – analogu adenosinu **4**. Samotný enantiomer (-) byl izolován o dva roky později ze *Streptomyces citricolor*⁸. Dalším izolovaným analogem byl také neplanocin A **5**⁹. Protože tyto látky vykazovaly značnou antibiotickou a cytostatickou aktivitu, bylo v dalších letech syntetizováno velké množství karbocyklických nukleosidů. Přechod od klasických nukleosidů ke karbocyklickým je často doprovázen diametrální změnou biologické aktivity látky, kdy např. karbocyklický 2'-ara-fluoroguanosin **6a**¹⁰ je velmi účinný proti herpes simplex viru, zatímco furanózový nukleosid **6b** vykazuje pouze slabou aktivitu¹¹.

Významnou protivirovou aktivitu vykazuje např. carbovir **7**¹² nebo (-)-BCA **8**¹³ (inhibice viru HIV), Lobucavir **9**¹⁴ (inhibice herpes simplex viru typu 1 (HSV-1) a typu 2 (HSV-2) varicella-zoster viru (VZV) a lidského cytomegaloviru (HCMV)). Látka **10**¹⁵ je silný inhibitor Epstein-Barr viru a HCMV a její thyminový analog¹⁶ inhibuje replikaci HSV-1 a HSV-2.

Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA (US Food and Drug Administration) schválil pro léčbu infekce HIV-1 virem používání abacaviru **11** (ZiagenTM)¹⁷ a pro léčbu chronické hepatitidy B použití entecaviru **12** (BaracludeTM)¹⁸.

Karbocyklické nukleosidy **5**, **7**, **8** a **10** jsou konformačně bráněná analoga přírodních nukleosidů. Např. lobucavir **9** je konformačně uzamčený analog acyklického nukleosidu gancicloviru¹⁴.

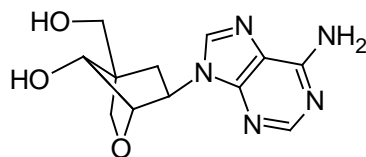
Biologická aktivita respektive toxicita antivirotik a cytostatik je běžně uváděna indexy EC₅₀ resp TC₅₀. Index EC₅₀ uvádí koncentraci léčiva, která docílí 50% maximální odezvy systému¹⁹.



Obr. 3

Dalším popsaným uzamčeným systémem byly karbocyklické nukleosidy s oxabicyklo[2.2.1]heptanovým skeletem²⁰, což jsou zároveň prekurzory pro tzv. karbocyklické uzamčené nukleové kyseliny (cLNA), které je možné zaměnit za komplementární RNA a zároveň tvoří termálně stabilnější komplexy²¹. Příkladem je

látka 6-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4-(hydroxymethyl)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol
13²⁰.



13

Obr. 4

Rovněž některé nedávno popsané karbocyklické nukleosidy s norbornanovým (bicyklo[2.2.1]heptanovým) skeletem vykazují určitou aktivitu proti HIV-1 a HIV-2 v lidských T-lymfocytech (CEM)²².

2.3. Metody přípravy karbocyklických N-nukleosidů

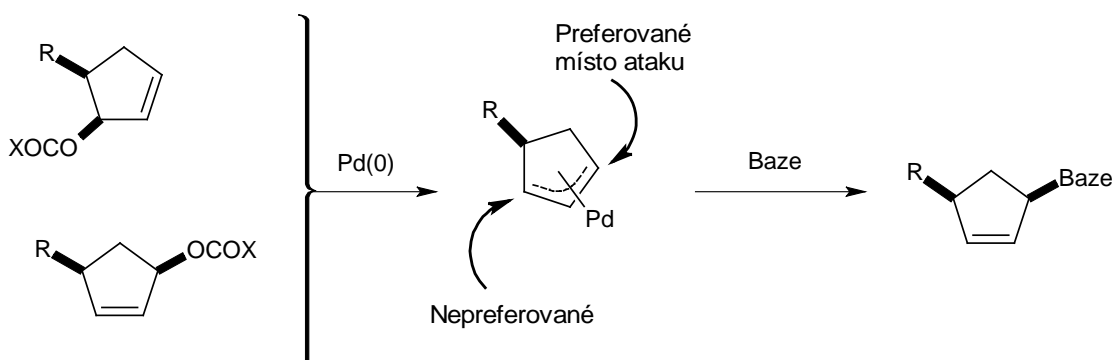
Pro přípravu karbocyklických N-nukleosidů se používají převážně dva odlišné syntetické přístupy. Prvním je přímá reakce heterocyklické baze s karbocyklickým pseudosacharidem a druhým je výstavba baze vycházející z příslušného aminocykloalkanu. Dále budou detailněji popsány oba postupy. Některé z uvedených sloučenin byly připraveny jako racemáty a jiné jako čisté enantiomery. Rozlišení těchto případů bude provedeno užitím dvojitého klínku pro racemát, respektive klasického klínku pro čistý enantiomer.

2.3.1. Metody přípravy karbocyklických nukleosidů založené na přímé reakci heterocyklické baze s pseudosacharidem

Tato metoda je nejpřímější cestou vedoucí ke karbocyklickým nukleosidům. Jedná se o paladiem katalyzovanou substituci alylového esteru nebo karbonátu, Mitsunobuovu reakci, nukleofilní substituci halogenu nebo aktivovaného hydroxyly, otevírání epoxidového kruhu a Michaelovu adici na aktivovaný olefin nebo jinou elektronově akceptorní skupinu. Mohou zde ovšem nastat problémy s regioselektivitou, např. purin může být vzhledem k charakteru baze a sterickým efektům připojen dusíkem v poloze N-7 i N-9. Dále budou podrobněji popsány jednotlivé typy reakcí včetně příkladů.

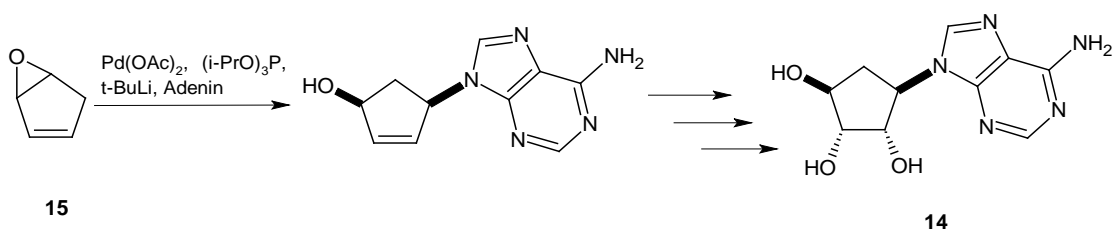
2.3.1.1. Substituce alylového esteru nebo karbonátu katalyzovaná paladiem

Substitucí alylového esteru nebo karbonátu za přítomnosti paladia (0) byla připravena hlavně dideoxy analoga (Abacavir)²³. V první fázi reakce vzniká jako intermediát paladiový komplex, který dále reaguje s deprotonovanou nukleotidovou bazí. Oba regioizomerní substráty přitom mohou vést ke stejnému paladiovému komplexu.



Schema 1

Reakce probíhá s retencí konfigurace (kov nahrazuje alylový ester a nukleofil poté nahrazuje kov), ale může docházet také k allylovému přesmyku. Preferovaný atak nukleofilu je vzhledem k jeho objemnosti na méně stericky bráněnou pozici. Hlavním průkopníkem této metody je Trost ve své syntéze arysteromycinu **14**²⁴, vycházející z 6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-enu **15**.



Schema 2

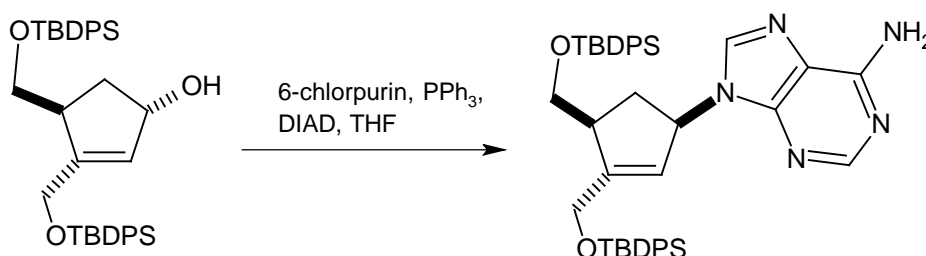
Případný enantioselektivní přístup spočívá buď v rozdělování směsi enantiomerů (chromatografické dělení, enzymatické dělení *meso*-intermediátů nebo

enzymatické dělení racemické směsi) nebo přímo v asymetrické syntéze (asymetrická cykloadice²⁵, katalytická asymetrická desymetrizace).

Příprava norbornanových analog tímto způsobem nebyla zatím zaznamenána.

2.3.1.2. Mitsunobuova reakce

Asi nejužívanější metodou přípravy karbocyklických nukleosidů je Mitsunobuova reakce, která je založená na aktivaci volného hydroxyly komplexem vzniklým reakcí azodikarboxylátu s trifenylfosfinem²⁶. Relativně vysoká kyselost vodíku NH skupiny baze v kombinaci s aktivací hydroxyskupiny umožňuje její přímou substituci²⁷. Při reakci dochází k inverzi konfigurace.

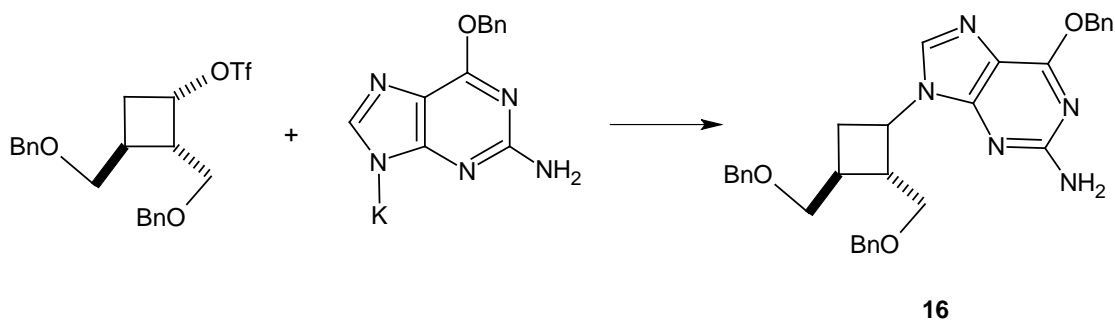


Schema 3

Příprava nukleosidů odvozených od norbornanového skeletu tímto způsobem nebyla dosud publikována.

2.3.1.3. Nukleofilní substituce halogenu nebo aktivovaného alkoholu

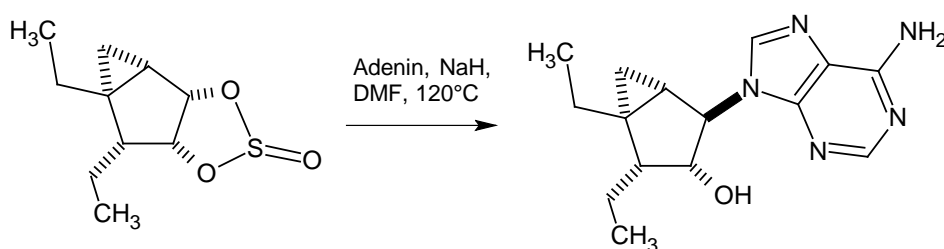
Tato substituce halogenů, tosylátů, mesylátů nebo triflátů probíhá S_N2 mechanismem. Reakci může konkurovat eliminace a to hlavně kvůli relativně vysokým teplotám, které jsou pro substituci potřeba. Tato situace je ilustrována přípravou karbocyklického analoga oxetanocinu **16**²⁸, podíl eliminace je zde 7 %.



Schema 4

2.3.1.4. Otevírání epoxidového nebo sulfátového kruhu

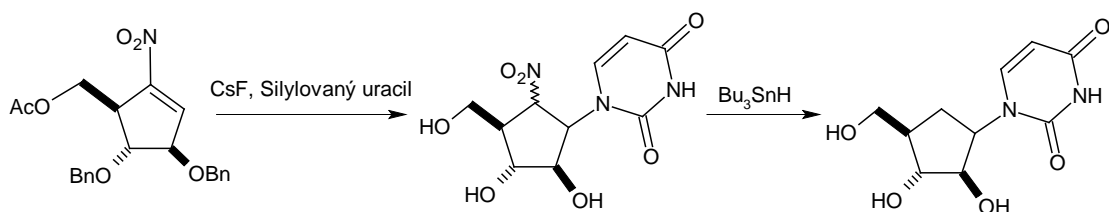
V této reakci je použito elektrofilních vlastností oxiranů respektive cyklických sulfátů na jedné straně a nukleofilních vlastností solí heterocyklických bazí na straně druhé²⁹.



Schema 5

2.3.1.5. Michaelova adice na aktivovaný olefin

V tomto syntetickém přístupu je využito konjugované adice na α, β nenasycený systém aktivovaný kupř. nitro- nebo karbonylovou skupinou. Aktivace dvojné vazby cyklopentenu nitroskupinou popisuje schema³⁰.



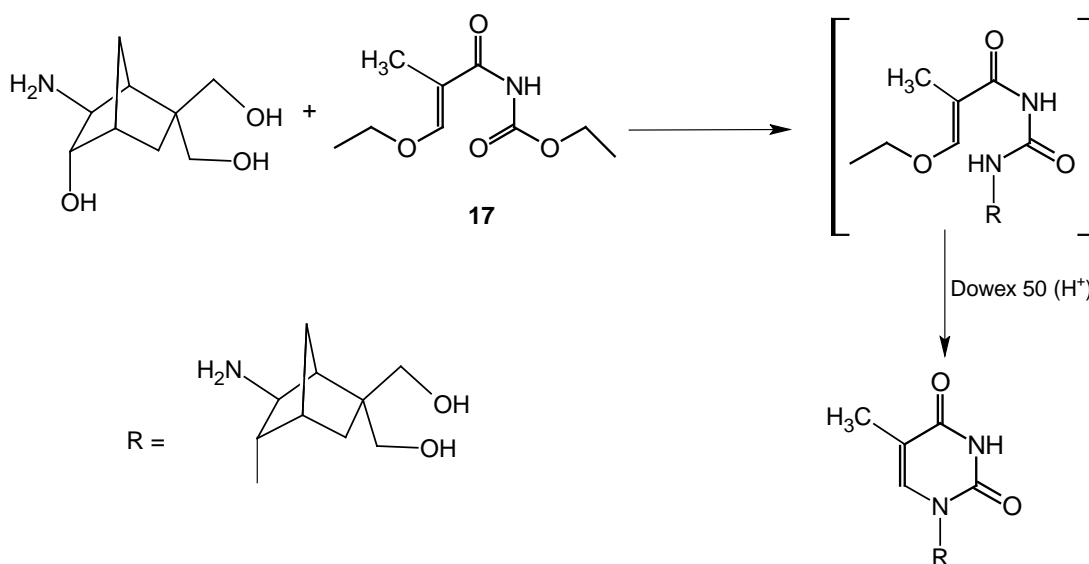
Schema 6

2.3.2. Metody přípravy karbocyklických nukleosidů založené na výstavbě heterocyklické baze

Výstavba heterocyklické baze se týká jak pyrimidinových, tak purinových derivátů a je to velmi univerzální způsob přípravy karbocyklických nukleosidů. Vychází se z aminocykloalkanu a aminoskupina se stává dusíkem N-1 pyrimidinu nebo N-9 purinu.

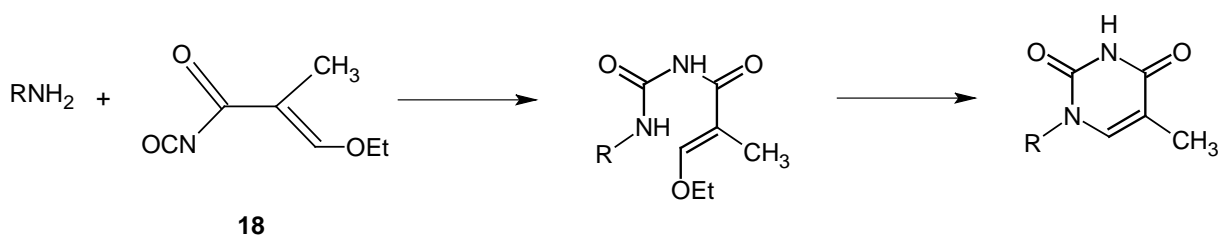
2.3.2.1. Výstavba pyrimidinového skeletu

Výstavba je založena na reakci aminocykloalkanu s ethyl [(2E)-3-ethoxy-2-methylprop-2-enoyl]karbamátem **17** a následném kysele katalyzovaném uzavření kruhu²².



Schema 7

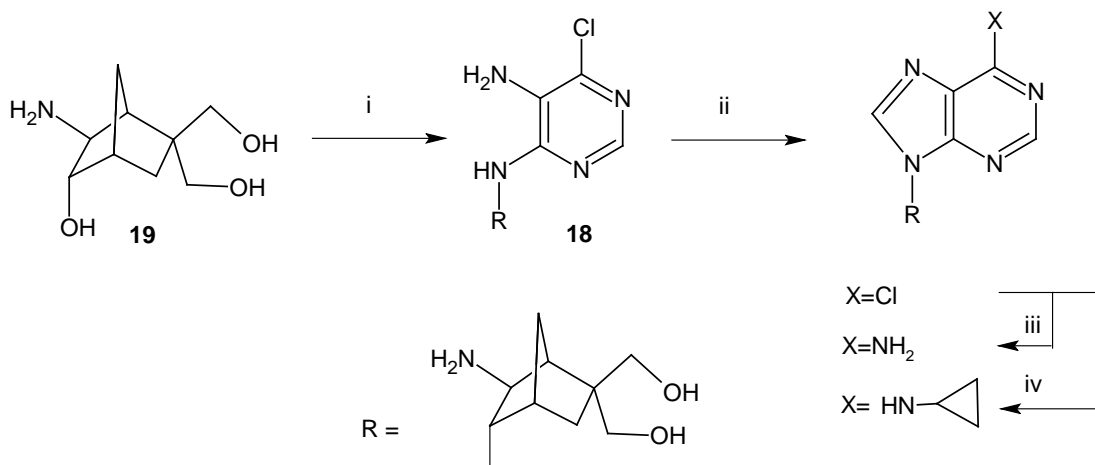
Jiný možný přístup spočívá v reakci s izokyanátem **18**, který poskytuje stejný meziprodukt jako reakce výše a je tedy následně stejným způsobem uzavřen³¹.



Schema 8

2.3.2.2. Výstavba purinového skeletu

Výstavba purinového skeletu je založena na tzv. Traubeho syntéze, kdy meziprodukt **18** je připraven reakcí aminocykloalkanu **19** s 5-amino-4,6-dichlorpyrimidinem a uzavření pětičlenného purinového kruhu je provedeno reakcí s triethylorthoformátem²². Příkladem je schema.



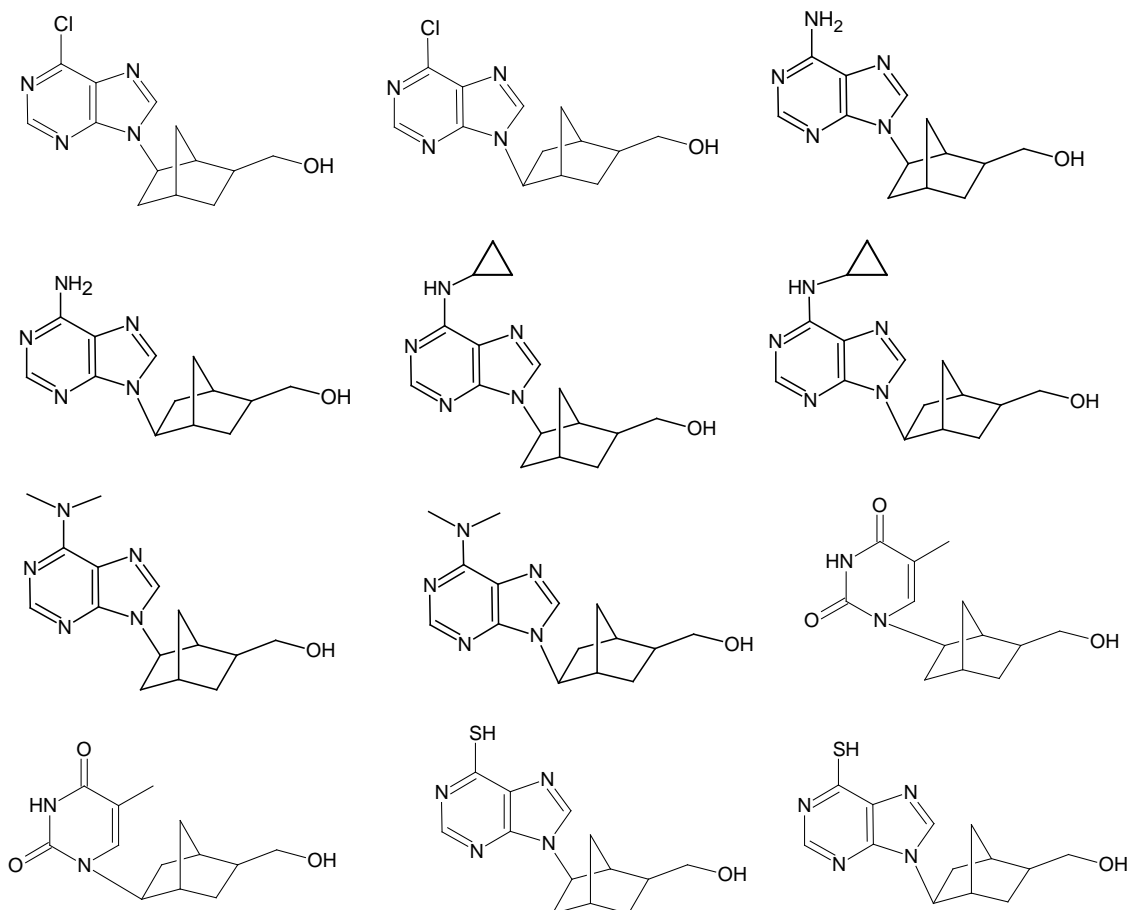
Schema 9

i) 4,6-dichlorpyrimidin-5-amin, TEA, EtOH, 100°C; ii) CH(OEt)₃, HCl; iii) NH₃, MeOH; iv) cyklopropylamin

Z chlorpurinového analoga lze nukleofilní substitucí chlorového atomu připravit řadu dalších purinových derivátů, jako například adeninový, 6-(cyklopropylamino)purinový, 1,9-dihydro-6*H*-purin-6-thionový a další.

3. Cíl diplomové práce

Cílem diplomové práce byla syntéza racemických konformačně uzamčených karbocyklických analogů nukleosidů odvozených od bicyklo[2.2.1]hept-2-ylmethanolu. Finální látky jsou vyobrazeny v následujícím obrázku.



Obr. 5

Realizace práce zahrnuje:

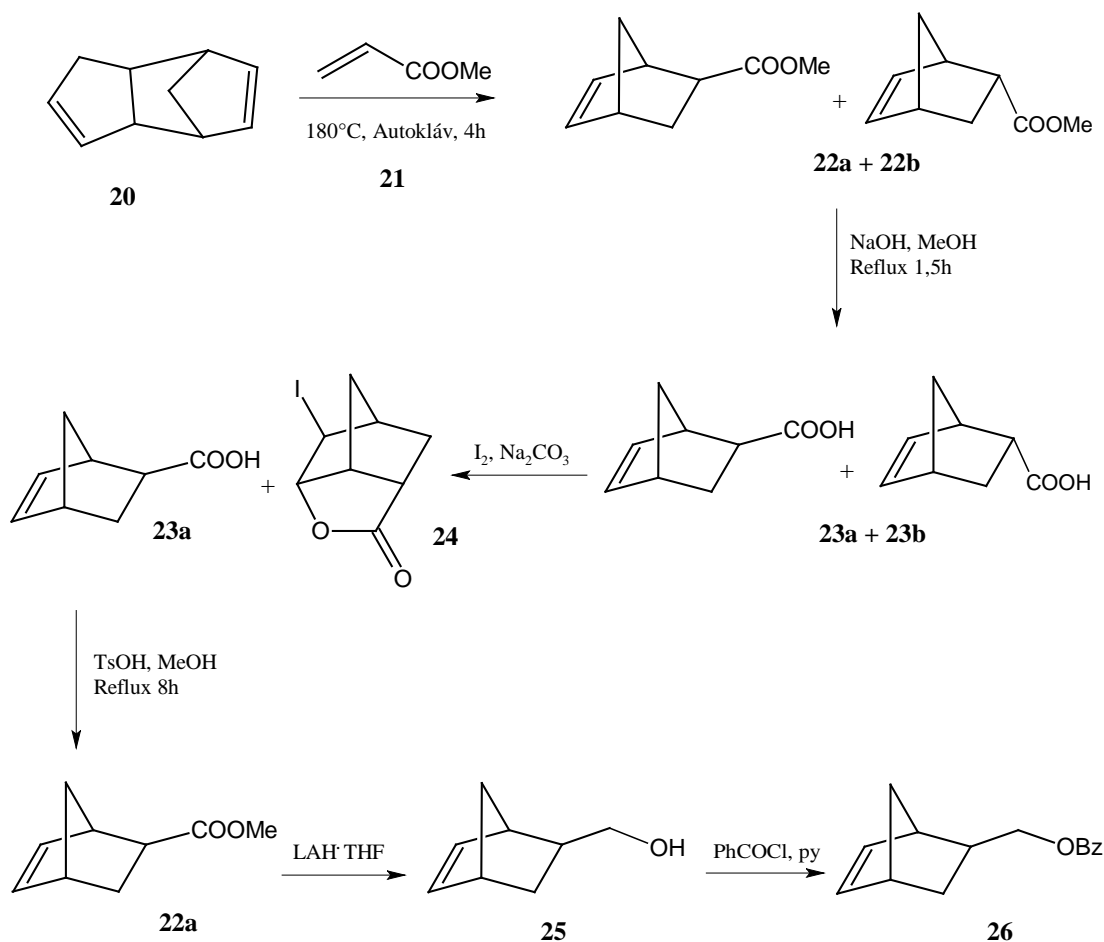
- vypracování syntéz vhodně substituovaných bicyklo[2.2.1]hept-2-ylmethanolů jako klíčových syntonů pro syntézy cílových nukleosidových analogů,
- syntéza nukleosidových analogů s purinovou bází a charakterizace připravených látek,
- syntéza a charakterizace nukleosidových analogů s thyminovou bází.

Připravené cílové látky budou testovány na cytostatickou a protivirovou aktivitu.

4. Výsledky a diskuse

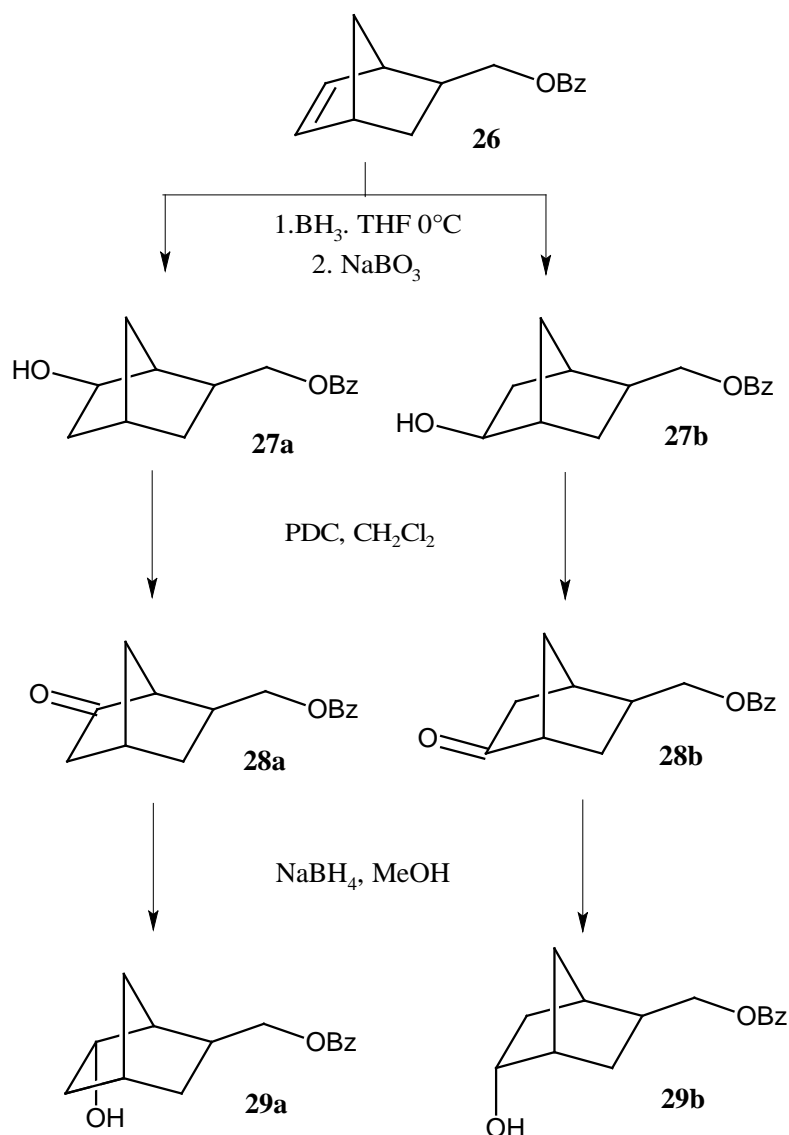
4.1. Příprava výchozích norbornylalkoholů

Výchozí látka pro další syntézy, bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethanol, byla připravena devítistupňovou syntézou z komerčně dostupných surovin dicyklopentadienu **20** a metylakrylátu **21**. Prvním krokem je modifikovaná Diels-Alderova reakce³² cyklopentadienu s metylakrylátem, provedená v autoklávu za zvýšené teploty. Za těchto podmínek dochází ke krakování dicyklopentadienu a vzniklý cyklopentadien reaguje s dienofilem **21** za vzniku směsi *exo*-**22a** a *endo*-**22b** v poměru 1:1. Hydrolyzou této směsi hydroxidem sodným v methanolu byla získána směs kyselin **23a** a **23b**.



Schema 10

Pro rozdělení těchto kyselin bylo využito schopnosti kyseliny **23b** vytvářet reakcí s jodem iodlakton **24**, zatímco kyselina **23a** zůstává nedotčena³³. Pro redukci karboxylové skupiny byl použit postup spočívající v esterifikaci methanolem v kyselém prostředí na methylester **22a** a následné redukci esteru lithiualuminiumhydridem v THF na nenasycený alkohol **25**. Pokus o přímou redukci karboxylu lithiualuminiumhydridem nebyl úspěšný. Jako alternativní způsob redukce by bylo možno použít cestu, která spočívá v převedení kyseliny na směsný anhydrid reakcí s triethylaminem a chlormravenčanem ethylnatým a následná redukce tohoto anhydridu natriumborohydridem³⁴. Pro svou jednoduchost byla však upřednostněna redukce methylesteru **22a**.

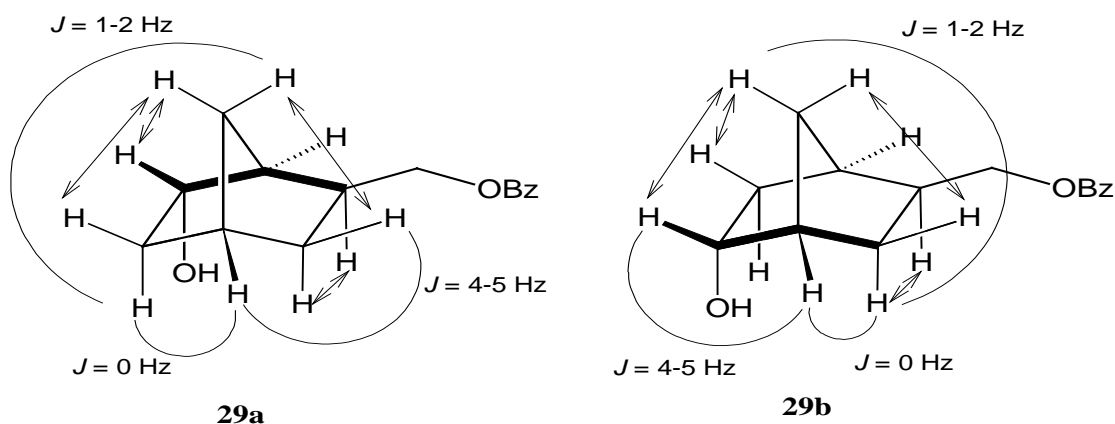


Schema 11

Alkohol **25** byl reakcí s benzoylchloridem v pyridinu převeden na benzoát **26** a hydroborací této sloučeniny boranem v THF byla získána směs izomerních sloučenin **27a** a **27b**. Konfigurace hydroxylových skupin těchto dvou látek (*exo*) byla obrácena sledem dvou reakcí: Oxidací alkoholů pyridiniumdichromátem v dichlormethanu byly získány ketony **28a** resp. **28b** a redukcí těchto ketonů natriumborohydridem v methanolu vznikly alkoholy **29a** resp. **29b** s konfigurací *endo*. Tyto alkoholy byly dále využívány jako suroviny pro další syntézy.

4.2. Určení struktury klíčových meziproduktů - NMR

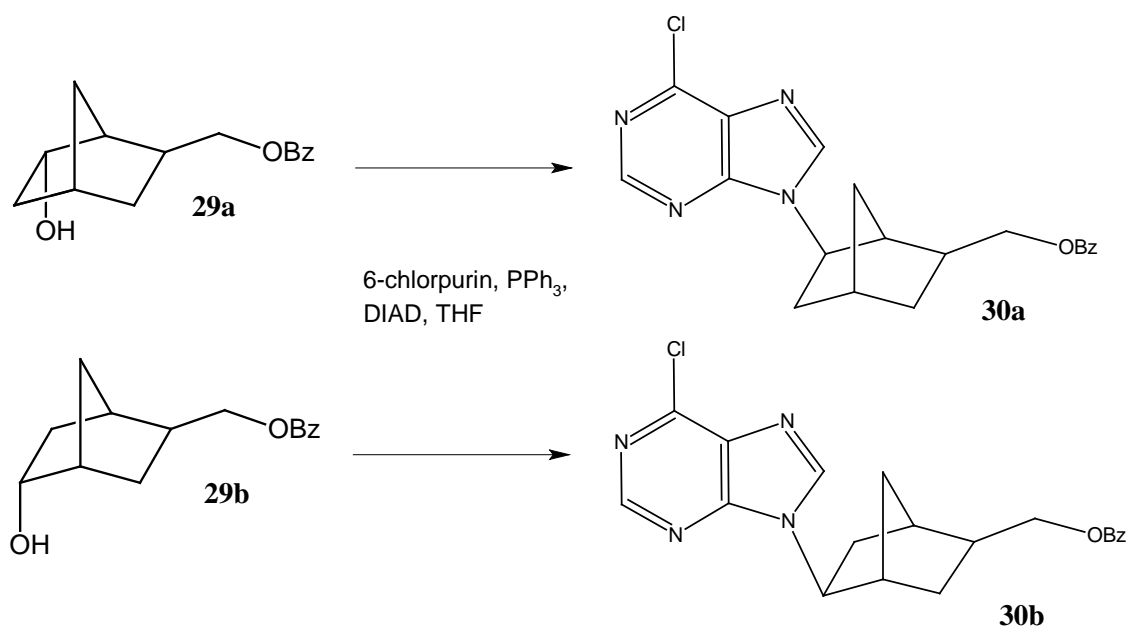
Struktura všech látek byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie. U všech látek bylo provedeno přiřazení všech signálů ¹H a ¹³C atomů kombinací jednodimenzionálních a dvoudimenzionálních (H,H-COSY, H,C-HSQC, H,C-HMBC a ROESY) technik. Poloha hydroxylové skupiny u látek **29a** a **29b** byla určena pomocí HMBC spekter. V případě látky **29a** má signál vodíku v sousedství hydroxylové skupiny krosník přes tři vazby s uhlíkovým atomem v poloze 2, tento vodíkový atom (a tedy i hydroxylová skupina) je v poloze 6. U látky **29b** má signál vodíku v sousedství hydroxylové skupiny krosník přes tři vazby s uhlíkovým atomem v poloze 3, hydroxylová skupina je tedy v poloze 5. Konfigurace na uhlíkových atomech 2, 5 a 6 lze určit z interakčních konstant ve vodíkovém spektru. Pokud je vodíkový atom v *endo*- poloze, má vicinální interakční konstantu s vodíkem v poloze 1 nebo 4 blízkou nule (dihedrální úhel mezi těmito vodíkovými atomy je blízký 90°) a naopak má nenulovou (1 – 2 Hz) interakční konstantu přes čtyři vazby s vodíkem v poloze 7 (tyto vodíky vytváří systém podobný dvojitému W). Vodík v *exo*- poloze má vicinální interakční konstantu s vodíkem v poloze 1 nebo 4 v rozmezí 4 – 5 Hz. U vybraných látek byla konfigurace potvrzena navíc pomocí ROESY spekter. Vodíky 3, 5 a 6, které jsou v *exo*- poloze, mají krosník s vodíky v poloze 7. Vodíky v *endo*- poloze mají krosníky vzájemně mezi sebou. Situaci v obou klíčových intermediátech popisuje obrázek 6, kde interakce přes tři vazby v HMBC spektru je vyznačena tučně, interakce vodíků v ¹H NMR spektru jsou vyznačeny obloučky a interakce přes prostor v ROESY spektru jsou vyznačeny oboustrannou šipkou.



Obr. 6

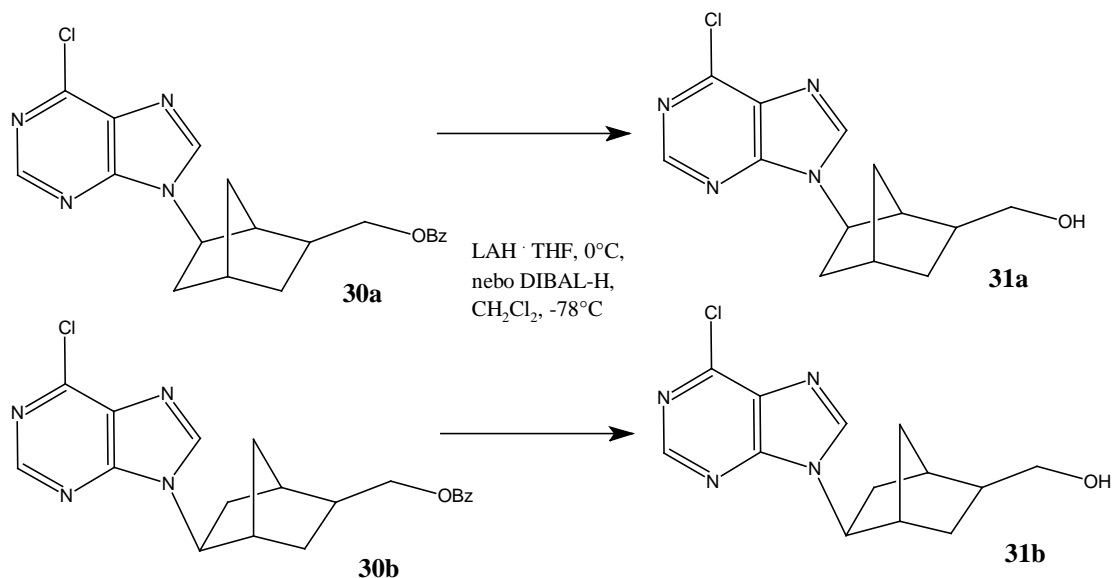
4.3. Příprava karbocyklických nukleosidů s purinovou bází

Pro přípravu karbocyklických nukleosidů s purinovým kruhem bylo použito Mitsunobuovy reakce. Alkohol **29a** resp **29b** poskytuje reakcí s 6-chlorpurinem za účasti trifenylofosfinu a diizopropylazodikarboxylátu karbocyklický nukleosid **30a** resp. **30b**.



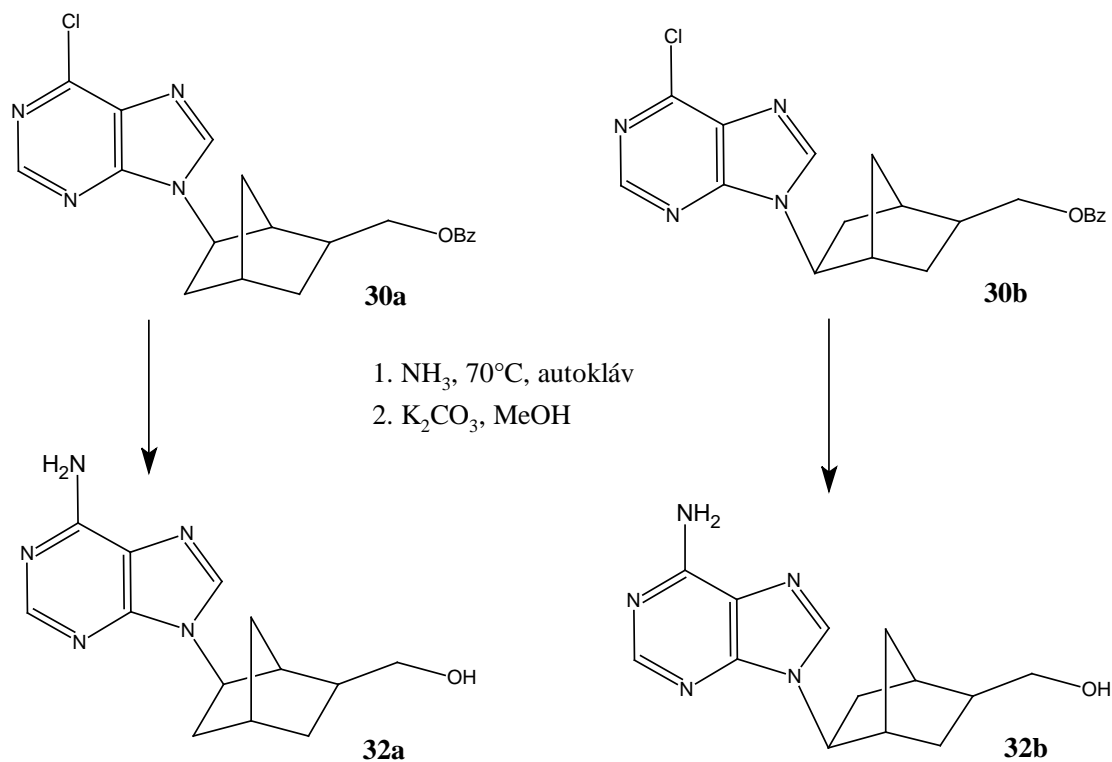
Schema 12

Vzhledem k přítomnosti reaktivního chlorového atomu na purinovém jádře nebylo možné použít k odstranění chránící skupiny klasickou methanolýzu. Benzoylová skupina byla tedy odstraňována redukcí hlinitým hydridovým činidlem. Byl použit lithialuminiumpulchydrid, který poskytoval relativně nízké výtěžky vzhledem ke své značné bazicitě (docházelo k hydrolyze chloru na purinovém kruhu). Použití činidla DIBAL-H poskytovalo lepší výtěžky.



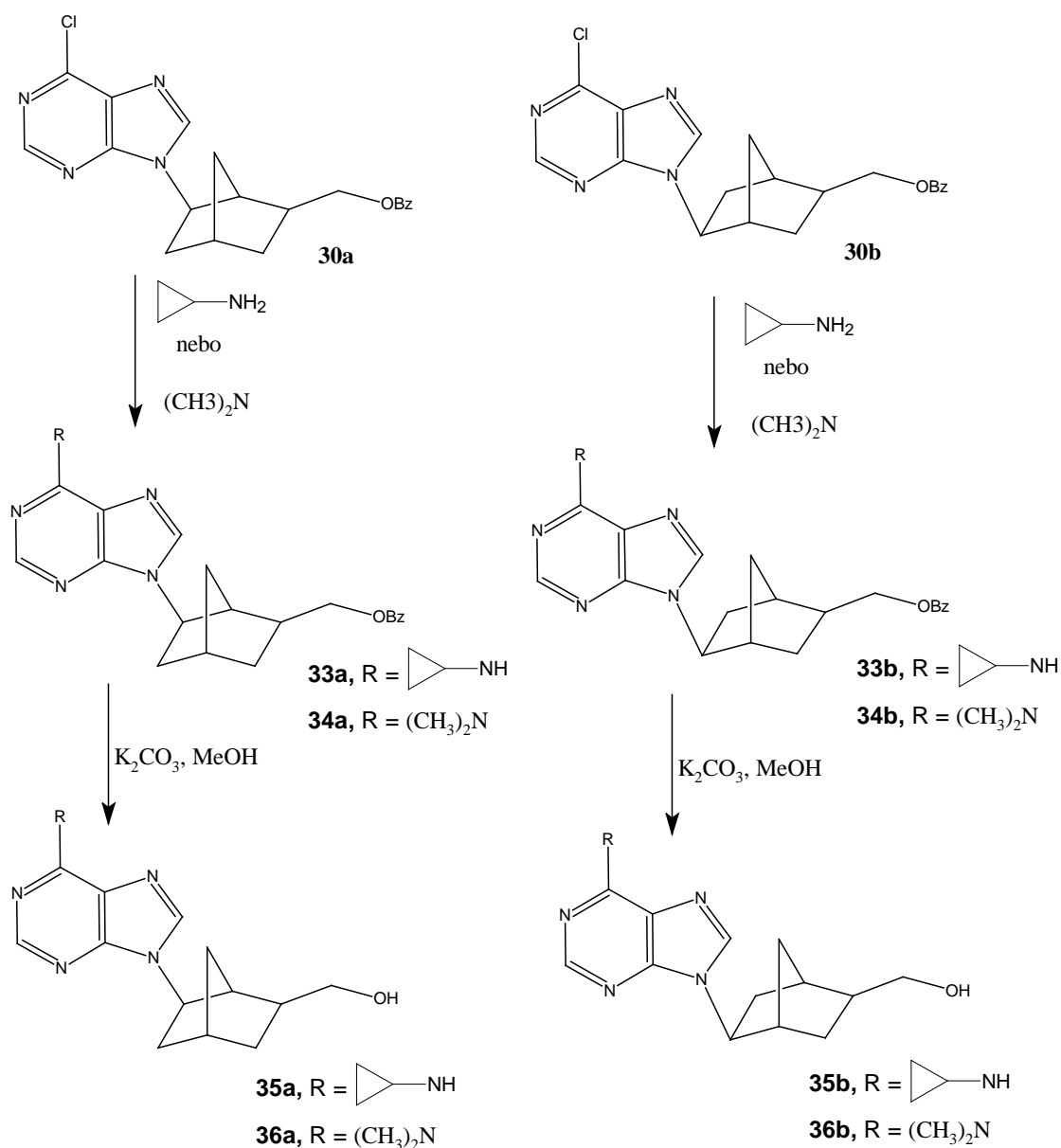
Schema 13

Aminolýza chlorpurinových analogů vedla k N⁶-substituovaným adeninovým karbocyklickým nukleosidům. Adeninový derivát **32a** resp. **32b** byl připraven přímou reakcí látky **30a** resp. **30b** se čpavkem v autoklávu za mírně zvýšené teploty. Benzoylovaný meziprodukt byl bez izolace debenzoylován uhlíčanem draselným v methanolu.



Schema 14

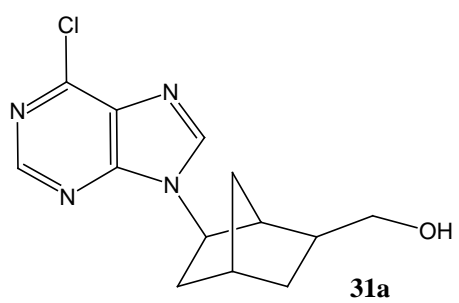
6-Cyklopropylamino derivát byl připraven aminolýzou cyklopropylaminem provedenou stáním roztoku látky **30a** resp **30b** v cyklopropylaminu. Dimethylaminoskupina byla zavedena reakcí stejného substrátu s dimethylamoniovou solí dimethylkarbamové kyseliny. Debenzoylace byla provedena uhličitanem draselným v methanolu.



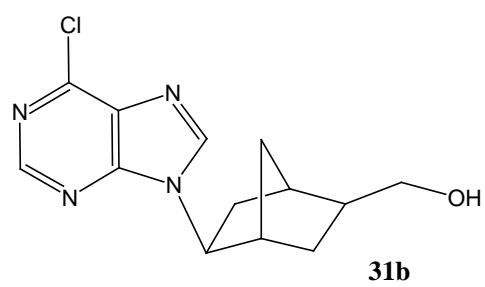
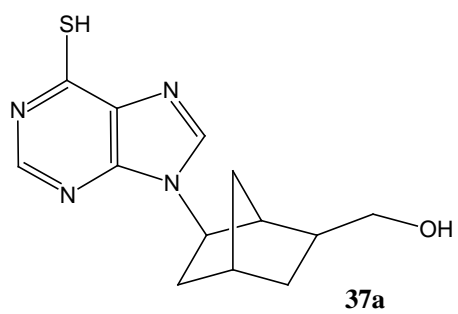
Schema 15

Možnou variantou posledních dvou zmíněných reakcí bylo použití látek **31a** nebo **31b** jako substrátu pro reakci s cyklopropylaminem respektive s dimethylamoniovou solí dimethylkarbamové kyseliny. U této varianty odpadl problém dvojitě krystalizace látek s N-bází v poloze 5 na norbornanovém kruhu, chromatografie látek sází v poloze 6 byla však stále nutná.

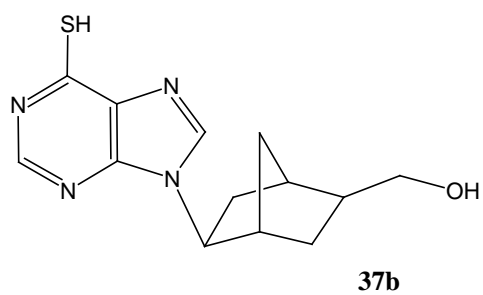
Dalšími deriváty vznikly nahrazením chloru v poloze 6 purinového kruhu byl 5- (**37a**) nebo 6-[6-(methylthio)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl methanol (**37b**), které byly připraveny reakcí 6-chlorpurinových nukleosidů **31a** a **31b** s thiomocovinou v ethanolu.



↓
Thiomočovina,
EtOH, reflux



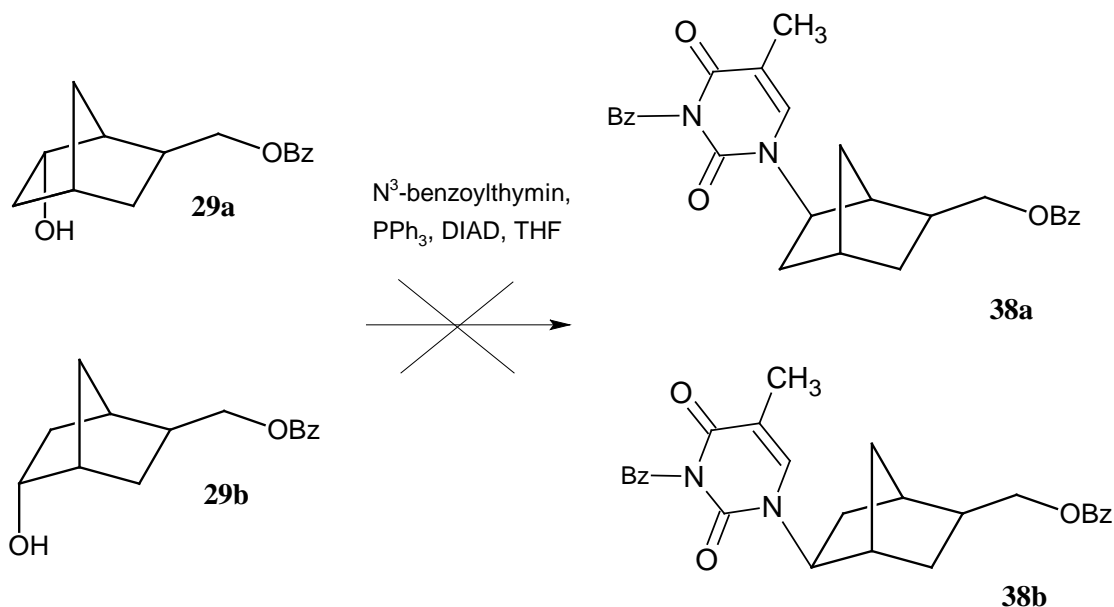
↓
Thiomočovina,
EtOH, reflux



Schema 16

4.4. Příprava karbocyklických nukleosidů s pyrimidinovou bazí

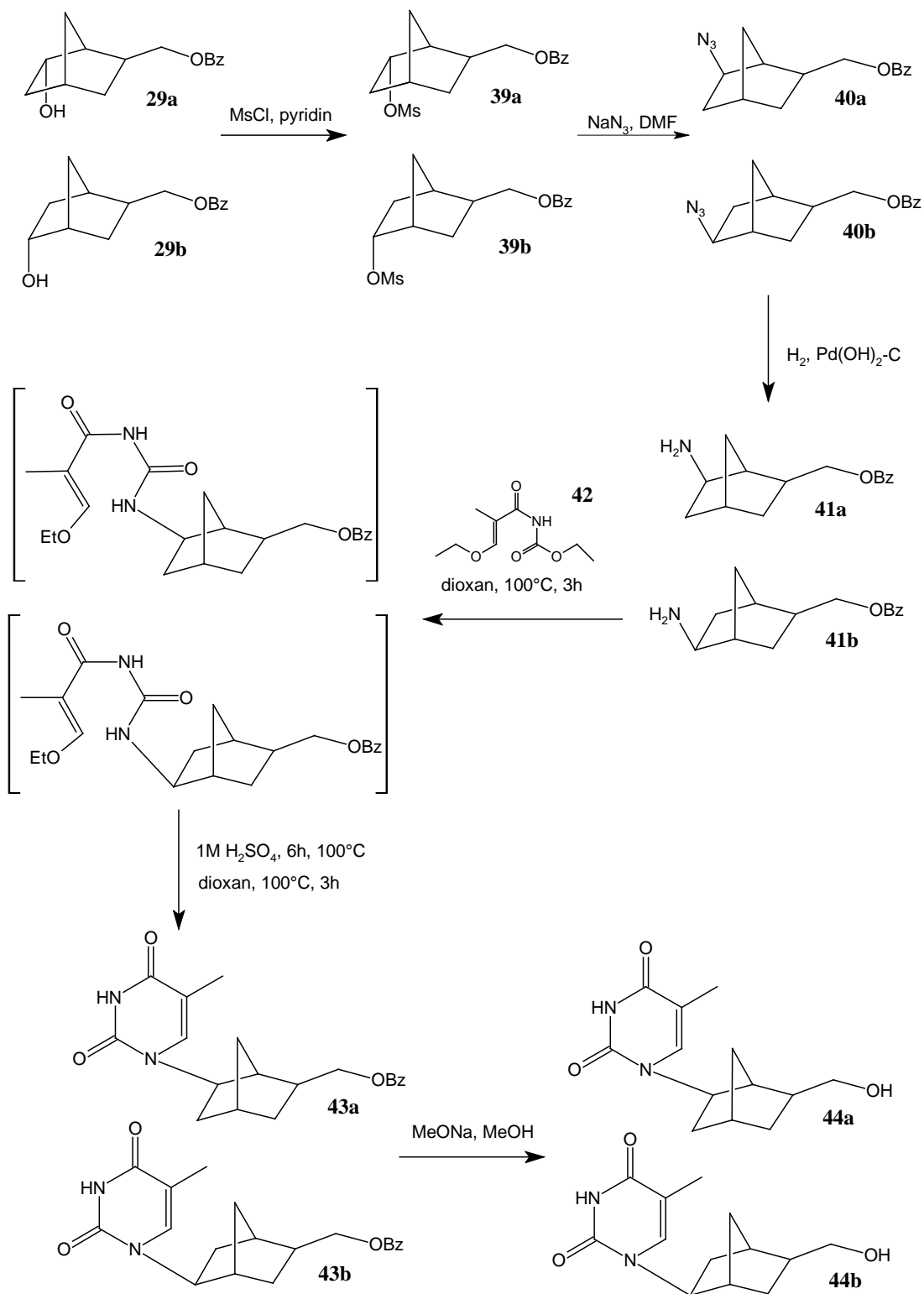
Pokus o přípravu karbocyklických nukleosidů Mitsunobuovou reakcí alkoholu **29a** resp. **29b** s N³-benzoylthyminem za účasti trifenylofosfinu a diizopropylazodikarboxylátu byl neúspěšný. Reakční směs byla na rozdíl od výše popsané reakce s 6-chlorpurinem značně komplikovaná a ¹H NMR spektroskopie sloupcovou chromatografií získaných produktů ukázala, že žádaný 5- (**38a**) resp. 6- (3-benzoylthymin-1-yl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)methylbenzoát (**38b**) reakcí nevzniká.



Schema 17

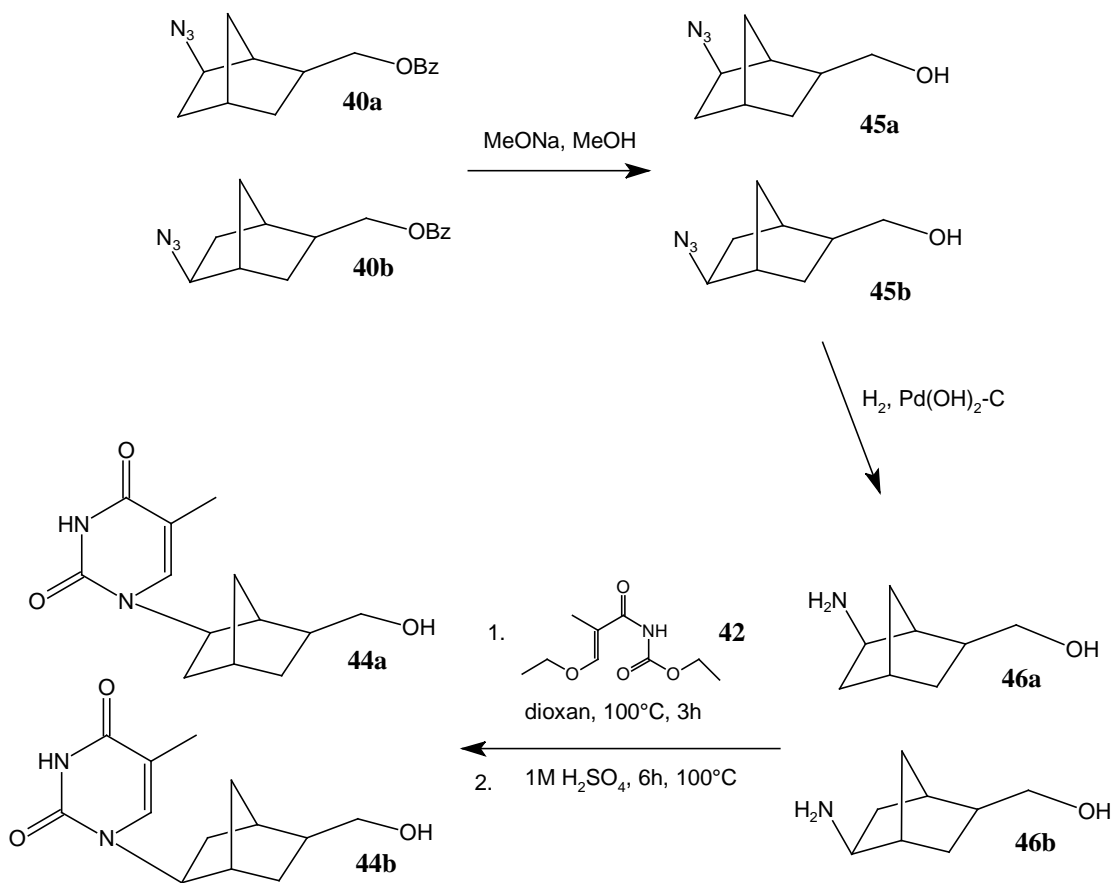
Dalším možným přístupem ke karbocyklickým nukleosidům je výstavba z odpovídajících aminoderivátů, která byla již stručně naznačena v oddíle 2.2.2. Tento postup byl realizován v pěti stupních. Mesylací látky **29a** resp. **29b** mesylchloridem v pyridinu byly připraveny mesylderiváty **39a** resp. **39b**. Substitucí mesylskupiny azidem sodným v dimethylformamidu byly připraveny látky **40a** resp. **40b**, které byly katalyticky hydrogenovány na klíčové aminoderiváty **41a** resp. **41b**. Další reakcí **41a** nebo **41b** s ethyl [(2E)-3-ethoxy-2-methylprop-2-enoyl]karbamátem **42** byl získán neizolovaný meziprodukt, který po přidání 1M kyseliny sírové poskytl thyminový analog **43a** resp. **43b**. V literatuře je popsáno i použití Dowexu 50 jako

kyselého katalyzátoru²². Použitím tohoto postupu se ovšem nepodařilo dosáhnout kvantitativní konverze. Benzoylová chránící skupina byla odstraněna methanolýzou roztokem methoxidu sodného v methanolu.



Schema 18

Dobré výtěžky poskytují také reakce volných aminů **46a** a **46b** s karbamátem **42**. Tyto aminy byly připraveny methanolýzou methanolickým roztokem methoxidu sodného z benzoátů **40a** a **40b** a následnou hydrogenací získaných volných azidů **45a** a **45b**.



Schema 19

5. Experimentální část

Body tání byly měřeny na bodotávku Büchi B-540 s teplotním gradientem 2° za minutu. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) byla prováděna na hliníkových fóliích silikagel 60 F254 společnosti Merck. Detekce zón látek, které absorbují UV záření, byla prováděna pod ultrafialovou lampou, detekce zón látek se skupinami oxidovatelnými manganistanem draselným (dvojná vazba, hydroxyskupina atp.) byla prováděna postříkáním destičky roztokem KMnO_4 v acetonu. Pro preparativní sloupcovou chromatografii (LC) byl použit silikagel 60 (Fluka). Dimethylformamid a pyridin byly sušeny destilací s hydridem vápenatým a dále skladovány nad molekulovými sítí. Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce Heidolph při tlaku 1-20 kPa a teplotě 40-50°C (podle charakteru rozpouštědla). Produkty reakcí byly před analýzami sušeny při tlaku 50 Pa a teplotě 50-60°C. Hmotnostní spektra byla měřena na spektrometru ZAB-EQ (VG Analytical) s FAB ionizací (ionizace Xe, urychlující napětí 8 kV, matrice thioglycerol-glycerol 3:1), ^1H NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance II. 600,13 MHz, ^{13}C NMR spektra byla měřena na stejném spektrometru, ale s pracovní frekvencí 150,92 MHz. Jako rozpouštědlo pro měření NMR spekter byl použit dimethylsulfoxid- d^6 (signál rozpouštědla byl použit jako referentní $\delta = 2,50$ ppm pro ^1H NMR respektive $\delta = 39,70$ ppm) nebo deuteriochloroform s vnitřním standardem TMS. Chemické posuny jsou udány v ppm, interakční konstanty (J) v Hz.

Směs methyl (1*R,2*S**,4*R**)-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboxylátu (22a) a methyl (1*R**,2*R**,4*R**)-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboxylátu (22b)**

Směs dicyklopentadienu (32,5 mL, 242 mmol), methylakrylátu (41 mL, 455 mmol) a hydrochinonu (1,04 g, 9,4 mmol) byla v autoklávu zahřívána na 180°C po dobu 4 hodin. Vznik produktu kondenzace byl indikován snížením tlaku z počátečních 5 atm na 2 atm. Vakuovou destilací (0,2 kPa, 70°C) reakčního produktu bylo získáno 55 mL směsi izomerů ve formě slabě nažloutlého oleje.

Směs (1*R,2*S**,4*R**)-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboxylové kyseliny (23a) a (1*R**,2*R**,4*R**)-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboxylové kyseliny (23b)**

K roztoku směsi esterů **22a** a **22b** (55 mL) v methanolu (120 mL) byl přidán roztok hydroxidu sodného (19,5 g, 488 mmol) ve vodě (110 mL). Reakční směs byla refluxována 1,5 hodiny. Po ochlazení byla směs promyta diethyletherem (2x 100 mL), okyselena přidávkem koncentrované chlorovodíkové kyseliny (cca 60 mL – výsledné pH≈1) a produkt byl extrahován do diethyletheru (3 x 200 mL). Extrakt byl vysušen Na₂SO₄ a odpařen. Hydrolýzou bylo získáno 53 g směsi kyselin **23a** a **23b**.

Rozdělení směsi kyselin 23a a 23b

Směs kyselin (53 g, 384 mmol) byla rozpuštěna ve vodném roztoku uhličitanu sodného (100 g Na₂CO₃, 1,3 L H₂O). K roztoku byl postupně přidáván roztok jodu (70 g) a jodidu draselného (20 g) ve vodě (1 L) až do zhnědnutí reakční směsi. Hnědý roztok byl promyt diethyletherem (4 x 250 mL) a následně okyselen přidávkem koncentrované chlorovodíkové kyseliny (cca 200 mL) na pH≈2. Produkt byl extrahován do diethyletheru (4 x 350 mL), organické extrakty vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny. Reakcí bylo získáno 35 g látky **23a** ve formě čirého oleje. Jodlakton **24** nebyl izolován.

Methyl (1*R,2*S**,4*R**)-Bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-karboxylát (22a)**

K roztoku kyseliny **23a** (35g, 253 mmol) v absolutním methanolu (1,2 L) byla přidána toluensulfonová kyselina (4,5 g, 26 mmol) a reakční směs byla 8 hodin refluxována. Methanol byl odpařen, roztok produktu v diethyletheru promyt 10% vodným roztokem uhličitanu sodného (2 x 200 mL), vysušen Na₂SO₄ a odpařen. Produktem reakce bylo 30,65 g (80%) methylesteru **22a** ve formě čirého oleje.

(1R*,2S*,4R*)-Bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethanol (25)

Roztok methylesteru **22a** (30,65 g, 201 mmol) v THF (200 mL) byl postupně přikapán k roztoku lithiualuminiumhydridu (17,8 g, 470 mmol) v THF (350 mL). Celá procedura byla prováděna pod argonovou atmosférou. Po dvou hodinách byla reakce ukončena pomalým rozložením nezreagovaného lithiualuminiumhydridu vodou, sraženina byla odfiltrována přes křemelinu a promyta methanolem. Odpařením spojených filtrátů bylo získáno 21,9 g (88 %) látky **25** ve formě čirého oleje.

(1R*,2S*,4R*)-Bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethyl benzoát (26)

Alkohol **25** (7,8 g, 63 mmol) byl k destilován s pyridinem (2 x 15 mL) a poté v pyridinu (90 mL) rozpuštěn. Za chlazení ledem byl postupně přidáván benzoylchlorid (10,6 g, 75 mmol) a reakční směs byla ponechána stát přes noc bez přístupu světla. Nezreagovaný benzoylchlorid byl rozložen přidáním vody (cca 10 mL) a směs byla odpařena. Roztok produktu v ethylacetátu byl promyt vodou, 10 % kyselinou chlorovodíkovou, vodou a 10 % vodným roztokem Na₂CO₃. Organická vrstva byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena. Produkt byl dále čištěn sloupcovou chromatografií (1,3 kg silikagelu, toluen), jejímž výsledkem bylo 12,45 g (87 %) látky **26** ve formě čirého oleje.

(1R*,2S*,4R*,6R*)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu (27a) a

(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu (27b)

Alken **26** (14,16 g, 62,11 mmol) byl ochlazen na 0°C, aparatura vyplněna argonem a za stálého míchání a chlazení byl postupně přikapán 1M roztok boranu v THF (34,16 mL, 34,16 mmol). Směs byla míchána 3h při 0°C. Nezreagovaný boran byl poté rozložen několika kapkami vody a k reakční směsi byl přidán roztok peroxoboritanu sodného (28,7g, 186,3 mmol) ve vodě (100 mL). Směs byla za laboratorní teploty míchána přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes křemelinu a nerozpustný podíl byl promyt diethyletherem. Vodná fáze byla promyta diethyletherem (3x 150 mL) a spojené organické extrakty byly vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny. 14,05 g směsi látek **27a** a **27b** bylo chromatografováno na sloupci (1,3 kg silikagelu toluen/ethylacetát 4:1).

(1R*,2S*,4R*,6R*)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (27a), výtěžek 7,22 g (47 %). Pro C₁₅H₁₈O₃ (246,31) vypočteno: 73,15% C, 7,37% H; nalezeno: 73,06%

C, 7,36% H. EI MS m/z (%): 246 (6) [M], 124 (27), 105 (100), 80 (79). ^{13}C NMR (CDCl_3): 31.58 (C-7); 32.54 (C-3); 35.17 (C-4); 36.38 (C-2); 41.47 (C-5); 46.55 (C-1); 67.37 (CH_2O); 74.38 (C-6); 128.26 (C-3 \prime); 129.46 (C-2 \prime); 130.15 (C-1 \prime); 132.86 (C-4 \prime); 166.60 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3): 1.08 dddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$, $J(3\text{ex},2) = 5.4$, $J(3\text{ex},4) = 4.0$, $J(3\text{ex},5\text{ex}) = 3.0$ (H-3exo); 1.28 – 1.37 m, 3 H (H-3endo,5exo and 7a); 1.58 dm, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.4$ (H-7b); 1.68 ddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.3$, $J(5\text{en},6) = 6.8$, $J(5\text{en},7a) = 2.4$ (H-5endo); 1.77 m, 1 H (H-2); 2.03 bs, 1 H (OH); 2.19 m, 1 H (H-1); 2.30 m, 1 H (H-4); 3.83 dm, 1 H, $J(6,5\text{en}) = 6.7$ (H-6endo); 4.07 dd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.8$, $J(\text{CH}_2,2) = 9.1$ (OCH_2a); 4.14 dd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J(\text{CH}_2,2) = 6.4$ (OCH_2b); 7.43 m, 2 H, (H-3 \prime); 7.55 m, 1 H (H-4 \prime); 8.04 m, 2 H (H-2 \prime).

(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**27b**), výtěžek 5,32 g (35 %). Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246,31) vypočteno: 73,15% C, 7,37% H; nalezeno: 73,18% C, 7,47% H. EI MS m/z (%): 246 (0,5) [M], 166 (50), 105 (100), 84 (84). ^{13}C NMR (CDCl_3): 28.72 (C-3); 31.15 (C-7); 37.61 (C-1); 39.78 (C-2); 42.18 (C-6); 44.19 (C-4); 67.84 (CH_2O); 74.17 (C-5); 128.28 (C-3 \prime); 129.46 (C-2 \prime); 130.22 (C-1 \prime); 132.85 (C-4 \prime); 166.62 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3): 1.14 dt, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.1$, $J(3\text{ex},2) = J(3\text{ex},4) = 4.8$ (H-3exo); 1.31 – 1.36 m, 2 H (H-3endo and 7a); 1.38 dm, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.2$ (H-6exo); 1.58 dm, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.5$ (H-7b); 1.74 ddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.2$, $J(6\text{en},5) = 6.9$, $J(6\text{en},7a) = 2.5$ (H-6endo); 1.81 m, 1 H (H-2); 1.95 bs, 1 H (OH); 2.19 bd, 1 H, $J(4,3\text{ex}) = 5.0$ (H-4); 2.28 m, 1 H (H-1); 3.81 dm, 1 H, $J(5,6\text{en}) = 6.9$ (H-5); 4.05 dd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J(\text{CH}_2,2) = 9.2$ (OCH_2a); 4.10 dd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J(\text{CH}_2,2) = 6.5$ (OCH_2b); 7.44 m, 2 H, (H-3 \prime); 7.56 m, 1 H (H-4 \prime); 8.04 m, 2 H (H-2 \prime).

(1*R,4*R**,6*R**)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-on (28a)** a

(1*R,4*R**,5*S**)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-on (28b)**

Suspenze drcených molekulových sít (2,6 g) a pyridiniumdichromátu (2,5 g, 6,6 mmol) v dichlormethanu (25 mL) byla 15 minut míchána a následně byl přidán roztok alkoholu **27a** nebo **27b** (1,05 g, 4,3 mmol). Směs míchána přes noc. Pevné části byly odfiltrovány, dichlormethan byl odpařen a produkt rozpuštěn v ethylacetátu. Vzniklá sraženina (rozklad chromátového komplexu) byla odfiltrována, roztok byl odpařen a odparek chromatografován přes krátkou kolonku (50 g silikagelu, toluen/ethylacetát 24:1).

(1*R**,4*R**,6*R**)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-one (**28a**), výtěžek 0,810 g (78 %). Pro C₁₅H₁₆O₃ (244,29) vypočteno: 73,75% C, 6,60% H; nalezeno: 73,69% C, 6,82% H. EI MS *m/z* (%): 244 (4) [M], 216 (41), 122 (48), 105 (100), 77 (60). ¹³C NMR (CDCl₃): 31.71 (C-3); 34.29 (C-7); 35.15 (C-4); 35.51 (C-2); 44.48 (C-5); 52.07 (C-1); 65.98 (CH₂O); 128.27 (C-3'); 129.47 (C-2'); 129.72 (C-1'); 132.99 (C-4'); 166.29 (C=O-Bz); 216.43 (C-6). ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.8, *J*(3ex,2) = 5.2, *J*(3ex,4) = 4.2, *J*(3ex,5ex) = 2.9 (H-3exo); 1.71 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.9 (H-7a); 1.75 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.8, *J*(3en,2) = 8.6, *J*(3en,7a) = 2.3 (H-3endo); 1.80 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 10.9, *J*(7b,5en) = 4.3, *J*(7b,4) = 2.0, *J*(7b,1) = 1.3 (H-7b); 1.91 dd, 1 H, *J*_{gem} = 17.9, *J*(5en,7b) = 4.3 (H-5endo); 2.11 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 17.9, *J*(5ex,4) = 4.7, *J*(5ex,3ex) = 2.9, *J*(5ex,1) = 1.0 (H-5exo); 2.32 m, 1 H (H-2); 2.67 m, 1 H (H-1); 2.73 m, 1 H (H-4); 4.17 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.0, *J*(CH₂,2) = 9.2 (OCH₂a); 4.25 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.0, *J*(CH₂,2) = 6.1 (OCH₂b); 7.44 m, 2 H, (H-3'); 7.57 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

(1*R**,4*R**,5*S**)-5-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-one (**28b**), výtěžek 0,775 g (74 %), Pro C₁₅H₁₆O₃ (244,29) vypočteno: 73,75% C, 6,60% H; nalezeno: 73,79% C, 6,85% H. EI MS *m/z* (%): 244 (7) [M], 122 (16), 105 (100), 84 (79). ¹³C NMR (CDCl₃): 27.99 (C-3); 34.43 (C-7); 37.40 (C-1); 39.21 (C-2); 45.11 (C-6); 49.56 (C-4); 67.10 (CH₂O); 128.27 (C-3'); 129.39 (C-2'); 129.85 (C-1'); 132.94 (C-4'); 166.32 (C=O-Bz); 216.89 (C-6). ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.3, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.9 (H-3exo); 1.71 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.8 (H-7a); 1.77 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 10.9, *J*(7b,6en) = 4.3, *J*(7b,1) = 2.2, *J*(7b,4) = 1.2 (H-7b); 1.80 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.3, *J*(3en,2) = 8.6, *J*(3en,7a) = 2.3, *J*(3en,4) = 0.7 (H-3endo); 1.90 dd, 1 H, *J*_{gem} = 17.7, *J*(6en,7b) = 4.3 (H-6endo); 2.15 bdd, 1 H, *J*_{gem} = 17.8, *J*(6ex,1) = 4.7 (H-6exo); 2.21 m, 1 H (H-2); 2.63 dm, 1 H, *J*(4,3ex) = 4.7 (H-4); 2.67 dm, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.7 (H-1); 4.22 dd, 1 H, *J*_{gem} = 10.9, *J*(CH₂,2) = 8.7 (OCH₂a); 4.24 dd, 1 H, *J*_{gem} = 10.9, *J*(CH₂,2) = 6.6 (OCH₂b); 7.45 m, 2 H, (H-3'); 7.57 m, 1 H (H-4'); 8.05 m, 2 H (H-2').

(1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**29a**) a

(1*R**,2*R**,4*R**,5*S**)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**29b**)

K roztoku ketonu **28a** nebo **28b** (4,9 g, 20,06 mmol) v methanolu (150 mL) byl při 0°C v několika dávkách přidán natriumborohydrid (455 mg, 12 mmol). Po 30 minutách bylo přidáno několik kapek vody, methanol byl odpařen a reakční směs

rozdělena mezi ethylacetát (250 mL) a solanku (200 mL). Solanka byla poté promyta ethylacetátem (2 x 150 mL) a spojené organické extrakty byly vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny. Oba produkty byly kodestilovány s methanolem (4 x 100 mL).

(1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**29a**), výtěžek 4,09 g (83 %). Pro C₁₅H₁₈O₃ (246,31) vypočteno: 73,15% C, 7,37% H; nalezeno: 73,00% C, 7,70% H. EI MS *m/z* (%): 246 (8) [M], 124 (45), 105 (100), 80 (95). ¹³C NMR (CDCl₃): 30.72 (C-2); 34.44 (C-3); 34.63 (C-7); 37.13 (C-4); 38.39 (C-5); 44.95 (C-1); 68.04 (CH₂O); 72.28 (C-6); 128.24 (C-3'); 129.47 (C-2'); 130.27 (C-1'); 132.79 (C-4'); 166.76 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 0.89 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(5en,6) = *J*(5en,7b) = 3.6 (H-5endo); 1.27 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.3, *J*(3ex,2) = 5.4, *J*(3ex,4) = 4.2, *J*(3ex,5ex) = 2.8 (H-3exo); 1.29 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7a); 1.43 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.62 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.3, *J*(3en,2) = 8.7, *J*(3en,7a) = 2.4 (H-3endo); 1.98 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(5ex,6) = 10.2; *J*(5ex,4) = 4.9, *J*(5ex,3ex) = 2.9 (H-5exo); 2.13 bs, 1 H (OH); 2.22 m, 1 H (H-4); 2.26 m, 1 H (H-1); 2.72 m, 1 H (H-2); 4.16 m, 2 H (CH₂O); 4.27 dt, 1 H, *J*(6,5ex) = 10.2, *J*(6,5en) = *J*(6,1) = 4.1 (H-6); 7.42 m, 2 H, (H-3'); 7.54 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

(1*R**,2*R**,4*R**,5*S**)-5-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**29b**), výtěžek 4,17 g (84 %). Pro C₁₅H₁₈O₃ (246,31) vypočteno: 73,15% C, 7,37% H; nalezeno: 72,88% C, 7,57% H. EI MS *m/z* (%): 246 (1) [M], 123 (50), 105 (99), 84 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 24.64 (C-3); 34.44 (C-7); 39.10 (C-1); 39.78 (C-6); 40.88 (C-2); 42.26 (C-4); 67.96 (CH₂O); 72.05 (C-5); 128.27 (C-3'); 129.47 (C-2'); 130.28 (C-1'); 132.81 (C-4'); 166.71 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 0.94 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(6en,5) = *J*(6en,1) = 3.4 (H-6endo); 1.05 ddt, 1 H, *J*_{gem} = 12.8, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.4, *J*(3ex,5) = 1.5 (H-3exo); 1.30 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7a); 1.46 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.6 (H-7b); 1.96 bs, 1 H (OH); 2.04 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(6ex,5) = 10.1, *J*(6ex,1) = 4.8 (H-6exo); 2.08 m, 1 H (H-2); 2.17 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.8, *J*(3en,2) = 8.8, *J*(3en,7a) = 2.4 (H-3endo); 2.19 m, 1 H (H-1); 2.31 m, 1 H (H-4); 4.10 d, 2 H, *J*(CH₂,2) = 7.7 (CH₂O); 4.27 dddd, 1 H, *J*(5,6ex) = 10.0, *J*(5,6en) = 3.2, *J*(5,4) = 4.6, *J*(5,3ex) = 1.5 (H-5); 7.44 m, 2 H, (H-3'); 7.55 m, 1 H (H-4'); 8.05 m, 2 H (H-2').

[(1*R,2*R**,4*S**,6*S**)-6-(6-Chloro-9*H*-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (30a) a [(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (30b)**

Roztok alkoholu **29a** nebo **29b** (2,41 g, 9,8 mmol), trifenylfosfinu (5,14 g, 19,3 mmol) a chlorpurinu (2,27 g, 14,7 mmol) v THF (100 mL) byl ponechán cca 15 minut míchat. Poté byl k reakční směsi za míchání přikapán roztok diizopropylazodikarboxylátu (2,85 mL, 14,7 mmol) v THF (20 mL). Mícháno přes noc. Roztok byl odpařen, odparek byl adsorbován na silikagel a chromatografován na sloupci silikagelu (400 g, toluen/ethylacetát 1:1). Po chromatografii byl produkt krystalován z ethanolu.

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (30a)*, výtěžek 1,56 g (42 %), b.t. = 132°C. Pro C₂₀H₁₉O₂N₄Cl (382,84) vypočteno: 62,74% C, 5,00% H, 14,63% N; 9,26% Cl; nalezeno: 62,77% C, 5,11% H, 14,35% N, 9,20% Cl. FAB MS *m/z* (%): 383/385 (23/9) [M+H], 105 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 32.43 (C-3); 33.45 (C-7); 36.02 (C-4); 38.20 (C-5); 39.31 (C-2); 44.36 (C-1); 58.53 (C-6); 66.63 (CH₂O); 128.38 (C-3''); 129.53 (C-2''); 129.91 (C-1''); 131.95 (C-5'); 133.10 (C-4''); 142.60 (C-8'); 150.94 (C-6'); 151.64 (C-2'); 151,82 (C-4'); 166.48 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.35 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.7, *J*(3ex,2) = 5.1, *J*(3ex,4) = 4.2, *J*(3ex,5ex) = 3.0 (H-3exo); 1.64-1.72 m, 3 H (H-7a, 7b, 3endo); 2,00 dm, 1H *J*_{gem} = 13.7 (H-5exo); 2.21 ddd, 1H, *J*_{gem} = 13.8, *J*(5en,6) = 8.5, *J*(5en,7a) = 2,2, (H-5endo); 2.27 m, 1 H (H-2); 2.3 m, 1 H (H-4); 2.75 bs, 1 H (H-1); 4.16 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.1, *J*(OCH₂b,2) = 6.0 (OCH₂b); 4.26 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.1, *J*(OCH₂a,2) = 9.4 (OCH₂a); 4.68 ddd 1 H *J*(6,5en) = 8.5, *J*(6,5ex) = 4.0 (H-6); 7.44 m, 2 H (H-3''); 7.57 m, 1 H (H-4''); 8.04 m, 2 H (H-2''); 8.24 s, 1 H, (H-8'); 8.73 s, 1 H (H-2').

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (30b)*, výtěžek 2,03 g (54 %), b.t. = 161-163°C. Pro C₂₀H₁₉O₂N₄Cl (382,84) vypočteno: 62,74% C, 5,00% H, 14,63% N; 9,26% Cl; nalezeno: 62,71% C, 4,97% H, 14,36% N, 9,28% Cl. EI MS *m/z* (%): 382/384 (12/4) [M], 105 (52), 43 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 31.59 (C-3); 33.48 (C-7); 38.49 (C-1); 39.10 (C-6); 39.91 (C-2); 42.35 (C-4); 57.87 (C-5); 67.29 (CH₂O); 128.40 (C-3''); 129.53 (C-2''); 130.03 (C-1''); 131.89 (C-5'); 133.07 (C-4''); 142.60 (C-8'); 150.98 (C-6'); 151.69 (C-2'); 151,79 (C-4'); 166.54 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.44 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.2, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.9, (H-3exo); 1.69 dm, 1 H, *J*_{gem} = 11.0 (H-7a); 1.74 dm, 1 H, *J*_{gem} = 11.1 (H-7b); 1.81 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(3en,2) = 8.7, *J*(3en,7b) = 2,4 (H-3endo); 2,00 dt, 1H *J*_{gem} = 13.6, *J*(6ex,5) = *J*(6ex,1) = 4.6 (H-6exo); 2.15 m, 1H (H-2); 2,25 ddd, 1H, *J*_{gem} = 13.6, *J*(6en,5) = 8.5, *J*(6en,7a) = 2,4, (H-6endo); 2.59 dm, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.3

(H-1); 2.71 dm, 1 H, $J(4,3ex) = 4.6$ (H-4); 4.17 dd, 1 H, $J_{gem} = 11.1$, $J(OCH_2b,2) = 9.0$ (OCH_2b); 4.22 dd, 1 H, $J_{gem} = 11.1$, $J(OCH_2a,2) = 6.3$ (OCH_2a); 4.68 ddd 1 H $J(5,6en) = 8.5$, $J(5,6ex) = 4.6$, $J(5,7a) = 1.2$ (H-5); 7.47 m, 2 H (H-3''); 7.59 m, 1 H (H-4''); 8.06 m, 2 H (H-2''); 8.24 s, 1 H, (H-8'); 8.76 s, 1 H (H-2').

[(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (31a) a **[(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-(6-chloro-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (31b)**

Postup 1: K roztoku benzoylalkoholu **30a** nebo **30b** (0,491 g, 1,29 mmol) v THF (25 mL) byl při 0°C přikapán roztok lithiualuminiumhydridu v THF (1M roztok, 1,25 mL). Směs byla míchána 2 hodiny při 0°C, poté byl několika kapkami vody rozložen nezreagovaný lithiualuminiumhydrid. Vzniklá sraženina byla odfiltrována přes křemelinu a roztok byl odpařen. Surový produkt byl chromatografován na koloně (50 g silikagelu, ethylacetát/toluen/acetone/ethanol 17:4:3:1).

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (31a)* výtěžek 150 mg (42 %), b. t. = 124-125 °C. Pro $C_{13}H_{15}ON_4Cl$ (278,74) vypočteno: 56,02% C, 5,42% H, 20,10% N; 12,72% Cl; nalezeno: 56,00% C, 5,38% H, 19,71% N, 12,52% Cl. FAB MS m/z (%): 279/281 (78/33) [M+H], 154,9 (100). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 32.36 (C-3); 33.30 (C-7); 35.93 (C-4); 38.54 (C-5); 42.71 (C-2); 43.80 (C-1); 58.74 (C-6); 65.39 (CH_2O); 131.87 (C-5'); 142.77 (C-8'); 150.88 (C-6'); 151.63 (C-2'); 151,76 (C-4'). 1H NMR ($CDCl_3$): 1.18 dddd, 1 H, $J_{gem} = 12.6$, $J(3ex,2) = 5.1$, $J(3ex,4) = 4.1$, $J(3ex,5ex) = 2.9$ (H-3exo); 1.54 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.6$, $J(3en,2) = 8.6$, $J(3en,7b) = 2.3$, (H-3endo); 1.56 dm, 1 H, $J_{gem} = 11.0$ (H-7b); 1.63 dm, 1 H, $J_{gem} = 11.0$ (H-7a); 1.94 m, 1H (H-5exo); 1.99 m, 1 H (H-2); 2.12 bt, 1 H, $J(OH,CH_2) = 5.1$ (OH); 2.19 ddd, 1H, $J_{gem} = 13.8$, $J(5en,6) = 8.4$, $J(5en,7a) = 2,3$, (H-5endo); 2.56 tm, 1 H, $J(4,3ex) = J(4,5ex) = 4.1$ (H-4); 2.74 bs, 1 H (H-1); 3.49 ddd, 1 H, $J_{gem} = 10.6$, $J(OCH_2b,2) = 9.2$, $J(CH_2-OH) = 5.2$ (OCH_2b); 3.57 ddd, 1 H, $J_{gem} = 10.7$, $J(OCH_2a,2) = 6.0$ $J(CH_2-OH) = 4.1$ (OCH_2a); 4.64 ddd 1 H $J(6,5en) = 8.4$, $J(6,5ex) = 4.0$, $J(6,7a) = 1,4$ (H-6); 8.25 s, 1 H, (H-8'); 8.75 s, 1 H (H-2').

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-(6-Chloro-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (31b)* výtěžek 167 mg (47 %), b. t. = 154-155 °C. Pro $C_{13}H_{15}ON_4Cl$ (278,74) vypočteno: 56,02% C, 5,42% H, 20,10% N; 12,72% Cl; nalezeno: 55,89% C, 5,29% H, 20,00% N, 12,44% Cl. FAB MS m/z (%): 279/281 (100/37) [M+H], 154,9 (89). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 31.45 (C-3); 33.36 (C-7); 38.04 (C-1); 39.33 (C-6); 42.29 (C-4);

43.35 (C-2); 57.98 (C-5); 65.99 (CH₂O); 131.84 (C-5'); 142.67 (C-8'); 150.92 (C-6'); 151.66 (C-2'); 151,78 (C-4'). ¹H NMR (CDCl₃): 1.28 dt, 1 H, $J_{gem} = 13.0$, $J(3ex,2) = J(3ex,4) = 4.9$, (H-3exo); 1.58 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.9$ (H-7a); 1.67 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.9$ (H-7b); 1.71 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.0$, $J(3en,2) = 8.6$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 1.82 t, 1 H, $J(OH,CH_2) = 4.8$ (OH); 1.87 m, 1 H (H-2); 1,97 dt, 1H $J_{gem} = 13.5$, $J(6ex,5) = J(6ex,1) = 4.5$ (H-6exo); 2,22 ddd, 1H, $J_{gem} = 13.5$, $J(6en,5) = 8.5$, $J(6en,7a) = 2.5$, (H-6endo); 2.56 dm, 1 H, $J(1,6ex) = 4.3$ (H-1); 2.65 dm, 1 H, $J(4,3ex) = 4.5$ (H-4); 3.50 m, 2 H, (OCH₂); 4.65 ddd 1 H, $J(5,6en) = 8.5$, $J(5,6ex) = 4.6$, $J(5,7a) = 1.4$ (H-5); 8.25 s, 1 H, (H-8'); 8.76 s, 1 H (H-2').

Postup 2: Roztok benzoylalkoholu **30a** nebo **30b** (192 mg, 0,5 mmol) v dichlormethanu (8 mL) byl ochlazen na -78 °C, aparatura byla vyplněna argonem a za míchání byl přikapán jednomolární roztok DIBAL-H v dichlormethanu (1,5 mL). Reakční směs byla míchána 45 minut, nezreagované činidlo bylo rozloženo přidávkem methanolu (1 mL) a rozpouštědlo bylo za laboratorní teploty odpařeno. Odparek byl rozpuštěn v methanolu a přefiltrován přes křemelinu. Chromatografií (20 g silikagelu, ethylacetát/toluen/acetón/ethanol 17:4:3:1) bylo získáno 110 mg (79 %) látky **31a** a 91 mg (65 %) látky **31b**.

{(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (33a) a **{(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (33b)**

Roztok chlorpurinového derivátu **30a** nebo **30b** (192 mg, 0,5 mmol) v cyklopropylaminu (3 mL) byl ponechán stát přes noc při laboratorní teplotě. Směs byla odpařena a roztok odparku v ethylacetátu byl promyt vodou (2 x 15 mL). Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄, odpařena a produkt byl krystalován z diethyletheru.

{(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (33a), výtěžek 135 mg (67 %), b. t. = 128-129 °C. Pro C₂₃H₂₅O₂N₅ (403,49) vypočteno: 68,47% C, 6,25% H, 17,36% N; nalezeno: 68,57% C, 6,38% H, 17,20% N. FAB MS *m/z* (%): 404 (70) [M+H], 176 (47), 104,9 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 7.36 (CH₂-cyklop); 23.62 (CH-cyklop); 32.52 (C-3); 33.38 (C-7); 36.03 (C-4); 38.46 (C-5); 39.30 (C-2); 44.39 (C-1); 57.58 (C-6); 66.81 (CH₂O); 120.26 (C-5'); 128.36 (C-3'); 129.57 (C-2'); 130.00 (C-1'); 133.02 (C-4'); 137.17 (C-8'); 149,25 (C-4'); 152.98 (C-2'); 155.73 (C-6'); 166.55 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 0,65 m, 2 H

(CH₂-cyklop); 0,93 m, 2 H (CH₂-cyklop); 1.31 dddd, 1 H, $J_{gem} = 12.7$, $J(3ex,2) = 5.1$, $J(3ex,4) = 4.2$, $J(3ex,5ex) = 2.9$ (H-3exo); 1,61 dm, 1 H, $J_{gem} = 11.0$ (H-7a); 1.63 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.5$, $J(3en,2) = 8.7$, $J(3en,7b) = 2.2$ (H-3endo); 1,69 dm, 1 H, $J_{gem} = 11.0$ (H-7b); 1,94 dm, 1 H, $J_{gem} = 13.6$ (H-5exo); 2.17 ddd, 1H, $J_{gem} = 13.6$, $J(5en,6) = 8.5$, $J(5en,7a) = 2,3$ (H-5endo); 2.25 m, 1 H (H-2); 2.58 tm, 1 H, $J(4,3ex) = J(4,5ex) = 4.1$ (H-4); 2.70 bs, 1 H (H-1); 3,04 bs, 1 H (CH-cyklop); 4.15 dd, 1 H, $J_{gem} = 11.1$, $J(OCH_2b,2) = 9.4$ (OCH₂b); 4.23 dd, 1 H, $J_{gem} = 11.1$, $J(OCH_2a,2) = 6.1$ (OCH₂a); 4.60 ddd 1 H $J(6,5en) = 8.4$, $J(6,5ex) = 4.1$, $J(6,7a) = 0.9$ (H-6); 6.00 bs, 1 H (NH); 7.44 m, 2 H (H-3''); 7.56 m, 1 H (H-4''); 7.86 s, 1 H, (H-8'); 8.05 m, 2 H (H-2''); 8.50 s, 1 H (H-2').

{(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(Cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (**33b**), výtěžek 128 mg (63 %), b. t. = 125-126 °C. Pro C₂₃H₂₅O₂N₅ (403,49) vypočteno: 68,47% C, 6,25% H, 17,36% N; nalezeno: 68,54% C, 6,26% H, 17,39% N. FAB MS m/z (%): 404 (86) [M+H], 176 (65), 104,9 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 7.37 (CH₂-cyklop); 23.66 (CH-cyklop); 31.63 (C-3); 33.38 (C-7); 38.48 (C-1); 39.26 (C-6); 39.98 (C-2); 42.40 (C-4); 56.89 (C-5); 67.43 (CH₂O); 120.19 (C-5'); 128.38 (C-3''); 129.54 (C-2''); 130.14 (C-1''); 133.00 (C-4''); 137.16 (C-8'); 149,19 (C-6'); 153.03 (C-2'); 155.77 (C-6'); 166.57 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 0,66 m, 2 H (CH₂-cyklop); 0,93 m, 2 H (CH₂-cyklop); 1.38 dt, 1 H (H-3exo); 1.63 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.9$ (H-7a); 1.72 dm, 1 H $J_{gem} = 10.9$ (H-7b); 1.79 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.0$, $J(3en,2) = 8.7$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 1.94 dt, 1 H, $J_{gem} = 13.5$, $J(6ex,5) = J(6ex,1) = 4.5$ (H-6exo); 2.11 m, 1 H (H-2); 2.20 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.5$, $J(6en,5) = 8.5$, $J(6en,7a) = 2.4$ (H-6endo); 2.54 dm, 1 H, $J(1,6ex) = 4.3$ (H-1); 2.65 dm, 1 H, $J(4,3ex) = 4.4$ (H-4); 3,04 bs, 1 H (CH-cyklop); 4.15 dd, 1 H, $J_{gem} = 11.1$, $J(OCH_2b,2) = 9.0$ (OCH₂b); 4.19 dd, 1 H, $J_{gem} = 11.1$, $J(OCH_2a,2) = 6.4$ (OCH₂a); 4.59 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 8.5$, $J(5,6ex) = 4.6$, $J(5,7a) = 1.2$ (H-5); 6.01 bd, 1 H, $J(NH,CH) = 2.7$ (NH); 7.46 m, 2 H (H-3''); 7.58 m, 1 H (H-4''); 7.87 s, 1 H (H-8'); 8.06 m, 2 H (H-2''); 8.50 s, 1 H, (H-2').

{(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (**34a**) a {(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (**34b**)

Roztok chlorpurinového derivátu **30a** nebo **30b** (192 mg, 0,5 mmol) v dimethylamoniové soli dimethylkarbamové kyseliny (3 mL) byl míchán přes noc

při laboratorní teplotě. Směs byla odpařena a roztok odparku v ethylacetátu promyt vodou (2 x 15 mL), vysušen Na₂SO₄, odpařen a krystalován z diethyletheru.

{(1R,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (34a)*, výtěžek 121 mg (62 %), b. t. = 118-119 °C. Pro C₂₂H₂₅O₂N₅ (403,49) vypočteno: 67,50% C, 6,44% H, 17,89% N; nalezeno: 67,21% C, 6,27% H, 17,61% N. FAB MS *m/z* (%): 392 (100) [M+H], 164 (63), 104,9 (88). ¹³C NMR (CDCl₃): 32.54 (C-3); 33.40 (C-7); 36.04 (C-4); 38.54 (C-5); 39.31 (C-2); 44.27 (C-1); 57.29 (C-6); 68.86 (CH₂O); 120.48 (C-5'); 128.36 (C-3'); 129.57 (C-2'); 130.02 (C-1'); 133.00 (C-4'); 135.33 (C-8'); 150,57 (C-4'); 152.17 (C-2'); 154.89 (C-6'); 166.56 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.31 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.7, *J*(3ex,2) = 5.1, *J*(3ex,4) = 4.2, *J*(3ex,5ex) = 2.9 (H-3exo); 1.61 m 1 H (H-7a); 1.63 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.6, *J*(3en,2) = 8.7, *J*(3en,7b) = 2.2 (H-3endo); 1.67 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.9 (H-7b); 1.89 dm, 1 H, *J*_{gem} = 13.6 (H-5exo); 2.17 ddd, 1H, *J*_{gem} = 13.6, *J*(5en,6) = 8.5, *J*(5en,7a) = 2,3 (H-5endo); 2.26 m, 1 H (H-2); 2.57 tm, 1 H, *J*(4,3ex) = *J*(4,5ex) = 4.2 (H-4); 2.67 bs, 1 H (H-1); 3,5 bs, 6 H (N-CH₃); 4.14 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.1, *J*(OCH₂b,2) = 9.4 (OCH₂b); 4.23 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.1, *J*(OCH₂a,2) = 6.2 (OCH₂a); 4.60 ddd 1 H *J*(6,5en) = 8.4, *J*(6,5ex) = 4.1, *J*(6,7a) = 1.2 (H-6); 7.43 m, 2 H (H-3'); 7.55 m, 1 H (H-4'); 7.83 s, 1 H, (H-8'); 8.04 m, 2 H (H-2'); 8.36 s, 1 H (H-2').

{(1R,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(Dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (34b)*, výtěžek 144 mg (73 %), b. t. = 143-144 °C. Pro C₂₂H₂₅O₂N₅ (403,49) vypočteno: 67,50% C, 6,44% H, 17,89% N; nalezeno: 67,13% C, 6,47% H, 17,62% N. FAB MS *m/z* (%): 392 (71) [M+H], 164 (90), 104,9 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 31.16 (C-3); 32.70 (C-7); 37.87 (C-6); 39.28 (C-1); 39.75 (C-2); 42.42 (C-4); 56.58 (C-5); 67.56 (CH₂O); 119.83 (C-5'); 129.05 (C-3'); 129.36 (C-2'); 130.02 (C-1'); 133.59 (C-4'); 137.53 (C-8'); 150.53 (C-4'); 151.82 (C-2'); 154,46 (C-6'); 166.01 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.27 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.8 (H-3exo); 1.50 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.7 (H-7a); 1.62-1.68 m, 2 H (H-3endo,7b); 2.00-2.06 m, 3 H (H-2,6endo,6exo); 2.39 m, 1 H (H-1); 2.44 dm, 1 H, *J*(4,3ex) = 4.4 (H-4); 3,43 bs, 6 H (N-CH₃); 4.11 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.0, *J*(OCH₂b,2) = 8.6 (OCH₂b); 4.13 dd, 1 H, *J*_{gem} = 11.0, *J*(OCH₂a,2) = 6.8 (OCH₂a); 4.49 m, 1 H (H-5); 7.54 m, 2 H (H-3'); 7.67 m, 1 H (H-4'); 7.98 m, 2 H (H-2'); 8.21 s, 1 H, (H-2'); 8.29 s, 1 H (H-8').

{(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (35a) a **{(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (35b)**

Postup 1: K roztoku benzoátu **33a** nebo **33b** (166 mg, 0,41 mmol) v methanolu (20 mL) byl přidán uhličitan draselný (90 mg, 0,65 mmol) a směs byla míchána přes noc. Poté byla odpařena a produkt **35b** byl krystalován nejprve z diethyletheru a poté z vody, produkt **35a** byl chromatografován (20 g silikagelu, ethylacetát/acetón/ethanol/voda 36:6:5:3) a krystalován z diethyletheru.

{(1R,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (35a)*, výtěžek 45 mg (37 %) látky, b. t. = 101,5-103 °C. Pro C₁₆H₂₁ON₅ (299,38) vypočteno: 64,19% C, 7,07% H, 23,39% N; nalezeno: 63,99% C, 7,38% H, 23,01% N. FAB MS *m/z* (%): 300,1 (86) [M+H], 176 (100), 79 (50). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 6.62 (CH₂-cyklop); 32.52 (C-3); 32.60 (C-7); 35.65 (C-4); 37.53 (C-5); 42.65 (C-2); 44.41 (C-1); 57.52 (C-6); 64.41 (CH₂O); 119.65 (C-5'); 138.70 (C-8'); 152,36 (C-2'); 155.72 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 0.60 m, 2 H (CH₂-cyklop); 0,71 m, 2 H (CH₂-cyklop); 1.01 m, 1 H (H-3exo); 1,36 m, 2 H (H-3endo,7a); 1,59 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.77 m, 1 H (H-2); 1.93 ddd, 1H, *J*_{gem} = 13.2, *J*(5en,6) = 8.4, *J*(5en,7a) = 1.8 (H-5endo); 2.00 m, 1 H (H-5exo); 2.37 m, 1 H (H-4); 2.40 bs, 1 H (H-1); 3,04 bs, 1 H (CH-cyklop); 3.20 m, 2 H (OCH₂); 4.43 bdd 1 H *J*(6,5en) = 8.3, *J*(6,5ex) = 4.3 (H-6); 4.60 t, 1 H *J*(OH,CH₂) = 5.4, 7.83 bs, 1 H (NH); 8.23 bs, 1 H, (H-2'); 8.26 s, 1 H (H-8').

{(1R,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(Cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (35b)*, výtěžek 84 mg (68 %), b. t. = 151-152 °C. Pro C₁₆H₂₁ON₅ · 0,5 H₂O (308,38) vypočteno: 62,38% C, 7,25% H, 11,19% N; nalezeno: 62,35% C, 7,37% H, 11,01% N. FAB MS *m/z* (%): 300 (69) [M+H], 176 (100), 79 (43). ¹³C NMR (CDCl₃): 6.57 (CH₂-cyklop); 31.33 (C-3); 32.51 (C-7); 37.83 (C-1); 38.08 (C-6); 42.50 (C-4); 43.49 (C-2); 56.90 (C-5); 64.81 (CH₂O); 119.67 (C-5'); 138.60 (C-8'); 149.12 (C-4'); 152,33 (C-2'); 155.72 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃): 0,60 m, 2 H (CH₂-cyklop); 0,70 m, 2 H (CH₂-cyklop); 1.05 dt, 1 H, *J*_{gem} = 12.6, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.8 (H-3exo); 1.34 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7a); 1.49 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.5, *J*(3en,2) = 8.6, *J*(3en,7b) = 2.4 (H-3endo); 1.59 dm, 1 H *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.65 m, 1 H (H-2); 1.92 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(6en,5) = 8.5, *J*(6en,7a) = 2.3 (H-6endo); 2.01 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(6ex,5) = *J*(6ex,1) = 4.6 (H-6exo); 2.35 bd, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.4 (H-1); 2.37 bd, 1 H, *J*(4,3ex) = 4.5 (H-4); 2.99 bs, 1 H (CH-cyklop); 3.19 m, 2 H

(OCH₂); 4.43 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 8.5$, $J(5,6ex) = 4.8$, $J(5,7a) = 0.9$ (H-5); 4.60 bs, 1 H (OH); 7.86 bs, 1 H, (NH); 8.23 bs, 1 H, (H-2'); 8.27 s, 1 H (H-8').

Postup 2: Roztok chlorpurinového derivátu **31a** (140 mg, 0,5 mmol) v cyklopropylaminu byl ponechán při laboratorní teplotě stát přes noc. Reakční směs byla poté odpařena a chromatografována (20 g silikagelu, ethylacetát/acetone/ethanol/voda 36:6:5:3). Krystalizace z diethyletheru poskytla 129 mg (86 %) produktu ve formě bílé krystalické látky.

{{(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (36a) a {{(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (36b)

Postup 1: K roztoku benzoátu **34a** resp. **34b** (135 mg, 0,47 mmol) v methanolu (20 mL) byl přidán uhličitan draselný (80 mg, 0,58 mmol) a směs byla míchána přes noc. Směs byla odpařena, produkt **36b** byl krystalován nejprve z diethyletheru a poté z vody, produkt **36a** byl chromatografován (50 g silikagelu, ethylacetát/acetone/ethanol/voda 36:6:5:3) a krystalován z diethyletheru.

{{(1R,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (36a)*, výtěžek 33 mg (27 %), b. t. = 113-114 °C. Pro C₁₅H₂₁ON₅ (287,36) vypočteno: 62,69% C, 7,37% H, 24,37% N; nalezeno: 62,59% C, 7,25% H, 24,20% N. FAB MS m/z (%): 288,1 (100) [M+H], 164 (45). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 32.49 (C-3); 32.59 (C-7); 35.64 (C-4); 37.62 (C-5); 42.65 (C-2); 44.26 (C-1); 57.41 (C-6); 64.37 (CH₂O); 119.77 (C-5'); 137.58 (C-8'); 150,52 (C-4'); 151.79 (C-2'); 155.43 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 1.01 m, 1 H (H-3exo); 1,34 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.7$ (H-7a); 1.37 ddd, 1H, $J_{gem} = 12.2$ $J(3en,2) = 8.6$, $J(3en,7b) = 2.2$ (H-3endo); 1,56 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.7$ (H-7b); 1.76 m, 1 H (H-2); 1.94 m, 2 H (H-5exo,5endo); 2.37 m, 1 H (H-4); 2.39 m, 1 H (H-1); 3.20 m, 2 H (OCH₂); 3.40 m, 6 H (N-CH₃); 4.44 m 1 H (H-6); 8.21 s, 1 H (H-2'); 8.27 s, 1 H (H-8').

{{(1R,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(Dimethylamino)-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (36b)*, výtěžek 84 mg (70 %), b. t. = 161,5-163 °C. Pro C₁₅H₂₁ON₅ · 0,5 H₂O (296,37) vypočteno: 60,79% C, 7,48% H, 23,63% N; nalezeno: 60,82% C, 7,35% H, 23,24% N. FAB MS m/z (%): 288,1 (100) [M+H], 164 (32). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 31.33 (C-3); 32.48 (C-7); 37.83 (C-1); 38.07 (C-6); 42.44 (C-4); 43.47 (C-2); 56.80 (C-5); 64.80 (CH₂O); 119.81 (C-5'); 137.53 (C-8'); 150.53 (C-4'); 151,79 (C-2'); 154.43 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 1.05 dt, 1 H,

$J_{gem} = 12.7$, $J(3ex,2) = J(3ex,4) = 5.0$ (H-3exo); 1.34 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.4$ (H-7a); 1.49 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.5$, $J(3en,2) = 8.5$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 1.56 dm, 1 H $J_{gem} = 10.5$ (H-7b); 1.65 m, 1 H (H-2); 1.93 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.0$, $J(6en,5) = 8.4$, $J(6en,7a) = 2.3$ (H-6endo); 1.98 dt, 1 H, $J_{gem} = 13.2$, $J(6ex,5) = J(6ex,1) = 4.8$ (H-6exo); 2.35 m, 2 H (H-4,1); 3.18 m, 2 H (OCH₂); 3.40 bs, 6 H (N-CH₃); 4.44 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 8.4$, $J(5,6ex) = 4.9$, $J(5,7a) = 1.1$ (H-5); 4.60 bs, 1 H (OH); 8.20 s, 1 H (H-2'); 8.28 s, 1 H (H-8').

Postup 2: Roztok chlorpurinového derivátu **31a** (140 mg, 0,5 mmol) v dimethylamoniové soli dimethylkarbamové kyseliny (3 mL) byl míchán přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla poté odpařena a odparek chromatografován (50 g silikagelu, ethylacetát/acetón/ethanol/voda 36:6:5:3). Krystalizace produktu z diethyletheru poskytla 122 mg (85 %) látky ve formě bílých krystalů.

[(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-(6-Amino-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (32a) a [(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (30b)

Roztok chlorpurinového derivátu **30a** resp. **30b** (268 mg, 0,7 mmol) v kapalném čpavku (20 mL) byl v autoklávu zahříván na 70°C 24 hodin. Čpavek byl poté odpařen a k roztoku odparku v methanolu (20 mL) byl přidán uhličitán draselný (140 mg, 1 mmol). Směs byla míchána přes noc. Produkt reakce byl odpařen a krystalován z ethanolu a poté z diethyletheru.

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-(6-Amino-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (32a)*, výtěžek 97 mg (53 %), b. t. = 204-205,5 °C. Pro C₁₃H₁₇ON₅ · 0,5 H₂O (268,33) vypočteno: 58,19% C, 6,76% H, 26,10% N; nalezeno: 58,03% C, 6,72% H, 25,79% N. FAB MS *m/z* (%): 260 (100) [M+H], 135,9 (85). ¹³C NMR (CDCl₃): 32.51 (C-3); 32.60 (C-7); 35.64 (C-4); 37.51 (C-5); 42.64 (C-2); 44.42 (C-1); 57.53 (C-6); 64.40 (CH₂O); 119.27 (C-5'); 138.85 (C-8'); 149.76 (C-4'); 152.44 (C-2'); 156,17 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃): 1.00 dm, 1 H, $J_{gem} = 12.2$ (H-3exo); 1.35 m, 2 H, (H-7a,3endo); 1.59 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.4$ (H-7b); 1.76 m, 1 H (H-2); 1.92 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.2$, $J(5en,6) = 8.5$, $J(5en,7a) = 1.9$, (H-5endo); 2.00 dm, 1H, $J_{gem} = 13.2$ (H-5exo); 2.37 bt, 1 H, $J(4,3ex) = J(4,5ex) = 4.2$ (C-4); 2.39 bs, 1 H (H-1); 3.20 m, 2 H (OCH₂); 4.42 bdd 1 H $J(6,5en) = 8.3$, $J(6,5ex) = 4.1$ (H-6); 4.63 bs, 1H (OH); 7.19 bs, 2 H (NH₂); 8.13 s, 1 H, (H-2'); 8.26 s, 1 H (H-8').

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-(6-Amino-9H-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol* (**32b**), výtěžek 75 mg (41 %), b. t. = 209-212 °C. Pro C₁₃H₁₇ON₅ · 0,5 H₂O (268,33) vypočteno: 58,19% C, 6,76% H, 26,10% N; nalezeno: 58,22% C, 6,62% H, 25,89% N. FAB MS *m/z* (%): 260 (100) [M+H], 135,9 (64). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 31.34 (C-3); 32.52 (C-7); 37.83 (C-1); 38.07 (C-6); 42.50 (C-4); 43.49 (C-2); 56.92 (C-5); 64.81 (CH₂O); 119.30 (C-5'); 138.77 (C-8'); 149.76 (C-4'); 152.43 (C-2'); 156.17 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 1.05 dt, 1 H, *J*_{gem} = 12.7, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.8, (H-3exo); 1.35 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.4 (H-7a); 1.49 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.5, *J*(3en,2) = 8.6, *J*(3en,7b) = 2,4 (H-3endo); 1.60 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.65 m, 1 H (H-2); 1.92 ddd, 1H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(6en,5) = 8.5, *J*(6en,7a) = 2.3 (H-6endo); 2,02 dt, 1H *J*_{gem} = 13.1, *J*(6ex,5) = *J*(6ex,1) = 4.6 (H-6exo); 2.35 bd, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.1 (H-1); 2.38 bd, 1 H, *J*(4,3ex) = 4.4 (H-4); 3.19 m, 2 H, (OCH₂); 4.42 bdd 1 H, *J*(5,6en) = 8.5, *J*(5,6ex) = 4.7 (H-5); 4.57 t, 1 H, *J*(OH,CH₂) = 5.3 (OH); 7.19 bs, 2 H (NH₂); 8.13 s, 1 H (H-2'); 8.27 s, 1 H (H-8').

{(1R*,2R*,4R*,6R*)-6-[(Methylsulfonyl)oxy]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (39a) a {(1R*,2S*,4R*,5R*)-5-[(methylsulfonyl)oxy]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (39b)

K roztoku alkoholu **29a** nebo **29b** (3,33 g, 13,54 mmol) v pyridinu (120 mL) byl při 0°C přidán mesylchlorid (2,1 mL, 27 mmol). Po 1h byl nezreagovaný mesylchlorid rozložen přidávkem 10 mL vody, směs byla odpařena, produkt rozpuštěn v ethylacetátu a promyt 10% HCl, vodou, 10% NaHCO₃ a vodou. Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena. Chromatograficky čistý produkt byl použit pro další reakci. Vzorky pro analýzu byly získány chromatografií (silikagel, toluen/ethylacetát 4:1).

{(1R,2R*,4R*,6R*)-6-[(Methylsulfonyl)oxy]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (39a)*, výtěžek 4,09 g (93 %), Pro C₁₆H₂₀O₅S (324,39) vypočteno: 59,24% C, 6,21% H, 9,88% S; nalezeno: 59,11% C, 6,03% H, 9,88% S. EI MS *m/z* (%): 324 (0,04) [M], 202 (14), 105 (89), 84 (100) ¹³C NMR (CDCl₃): 31.52 (C-2); 33.79 (C-7); 34.11 (C-3); 35.96 (C-5); 36.23 (C-4); 38.34 (Ms); 43.62 (C-1); 67.11 (CH₂O); 81.43 (C-6); 128.38 (C-3'); 129.52 (C-2'); 130.10 (C-1'); 132.97 (C-4'); 166.63 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.28 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.7, *J*(5en,6) = *J*(5en,7a) = 3.7 (H-5endo); 1.32 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.5, *J*(3ex,2) = 5.4, *J*(3ex,4) = 4.2, *J*(3ex,5ex) = 2.9 (H-3exo); 1.36 dm, 1 H, *J*_{gem} = 11.0 (H-7b); 1.56 dm, 1 H, *J*_{gem} = 11.0 (H-7a); 1.68 ddd, 1 H,

$J_{gem} = 12.5$, $J(3en,2) = 8.8$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 2.14 dddd, 1 H, $J_{gem} = 13.7$, $J(5ex,6) = 10.5$, $J(5ex,4) = 4.8$, $J(5ex,3ex) = 3.0$ (H-5exo); 2.34 tm, 1 H, $J(4,3ex) = J(4,6ex) = 4.7$ (H-4); 2.64 dm, 1 H, $J(1,6ex) = 4.4$ (H-1); 2.67 m, 1 H (H-2); 3.00 s, 3 H (Ms); 4.13 dd, 1 H $J_{gem} = 10.9$, $J(OCH_2b,2) = 9.1$ (OCH₂b); 4.20 dd, 1 H $J_{gem} = 10.8$, $J(OCH_2a,2) = 6.3$ (OCH₂a); 5.03 ddd, 1 H, $J(6,5ex) = 10.4$, $J(6,5en) = 3.8$, $J(6,1) = 4.4$ (H-6); 7.45 m, 2 H, (H-3'); 7.56 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

{(1R,2S*,4R*,5R*)-5-[(methylsulfonyl)oxy]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methyl benzoát (39b)*, výtěžek 3,69 g (84 %), Pro C₁₆H₂₀O₅S (324,39) vypočteno: 59,24% C, 6,21% H, 9,88% S; nalezeno: 59,32% C, 6,21% H, 9,62% S. EI MS *m/z* (%): 324 (0,06) [M], 106 (20), 84 (100), 47 (44). ¹³C NMR (CDCl₃): 25.51 (C-3); 34.15 (C-7); 37.29 (C-6); 38.23 (Ms); 38.31 (C-1); 40.45 (C-2); 41.29 (C-4); 67.54 (CH₂O); 81.52 (C-5); 128.36 (C-3'); 129.52 (C-2'); 130.16 (C-1'); 132.97 (C-4'); 166.61 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.18 m, 1 H, (H-3exo); 1.32 dd, 1 H, $J_{gem} = 13.7$, $J(6en,5) = 3.2$ (H-3exo); 1.36 dm, 1 H, $J_{gem} = 11.0$ (H-7b); 1.57 dm, 1 H, $J_{gem} = 11.0$ (H-7a); 2.14 m, 2 H, (H-2,3endo); 2.16 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.7$, $J(6ex,5) = 10.3$, $J(6ex,1) = 4.7$ (H-6exo); 2.29 dm, 1 H, $J(1,6ex) = 4.7$ (H-1); 2.64 m, 1 H, (H-4); 3.02 s, 3 H (Ms); 4.12 m, 2 H (OCH₂); 5.03 dddd, 1 H, $J(5,6ex) = 10.5$, $J(5,4) = 4.5$, $J(5,6en) = 3.0$, $J(5,3ex) = 1.6$ (H-5); 7.45 m, 2 H, (H-3'); 7.57 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

[(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-Azidobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (40a) a

[(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-azidobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (40b)

K roztoku mesylalkoholu **39a** nebo **39b** (3,98 g, 12,3 mmol) v DMF (50 mL) byl přidán azid sodný (4,5 g). Směs byla míchána přes noc pod argonovou atmosférou. Reakční směs byla poté odpařena, produkt byl rozpuštěn v ethylacetátu, dvakrát promyt vodou a organická fáze vysušena Na₂SO₄ a odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (1,4 kg silikagelu, toluen)

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-Azidobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (40a)*, výtěžek 2,65 g (80 %). Pro C₁₅H₁₇O₂N₃ (271,31) vypočteno: 66,40% C, 6,32% H, 15,49% N; nalezeno: 66,76% C, 6,38% H, 15,30% N. EI MS *m/z* (%): 272 (0,06) [M+H], 216 (22), 105 (100), 77 (65). ¹³C NMR (CDCl₃): 32.50 (C-7); 32.92 (C-3); 35.54 (C-4); 37.48 (C-5); 37.86 (C-2); 44.24 (C-1); 63.98 (C-6); 67.14 (CH₂O); 128.37 (C-3'); 129.54 (C-2'); 130.14 (C-1'); 132.98 (C-4'); 166.56 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.16 dddd, 1 H, $J_{gem} = 12.5$, $J(3ex,2) = 5.4$, $J(3ex,4) = 4.0$, $J(3ex,5ex) = 2.9$ (H-3exo); 1.38 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.6$ (H-7a); 1.43 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.6$, $J(3en,2) = 8.6$,

$J(3en,7b) = 2.5$ (H-3endo); 1.49 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.6$ (H-7b); 1.53 m, 1 H (H-5exo); 1.67 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.4$, $J(5en,6) = 7.5$, $J(5en,7a) = 2.3$ (H-5exo); 1.88 m, 1 H, (H-2); 2.34 m, 1 H (H-1); 2.37 tm, 1 H, $J(4,3ex) = J(4,5ex) = 4.1$ (H-4); 3.56 dm, 1 H, $J(6,5en) = 7.5$ (H-6); 4.08 dd, 1 H $J_{gem} = 11.0$, $J(OCH_2b,2) = 9.1$ (OCH₂b); 4.17 dd, 1 H $J_{gem} = 11.0$, $J(OCH_2a,2) = 6.3$ (OCH₂a); 7.45 m, 2 H, (H-3'); 7.57 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-Azidobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (40b)*, výtěžek 2,57 g (77 %). Pro C₁₅H₁₇O₂N₃ (271,31) vypočteno: 66,40% C, 6,32% H, 15,49% N; nalezeno: 66,40% C, 6,18% H, 15,24% N. EI MS m/z (%): 271 (0,6) [M], 149 (3,4), 105 (100), 77 (60). ¹³C NMR (CDCl₃): 30.18 (C-3); 32.15 (C-7); 37.96 (C-1); 38.27 (C-6); 40.11 (C-2); 41.80 (C-4); 63.68 (C-5); 67.54 (CH₂O); 128.34 (C-3'); 129.51 (C-2'); 130.19 (C-1'); 132.94 (C-4'); 166.56 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.24 dt, 1 H, $J_{gem} = 13.2$, $J(3ex,4) = J(3ex,2) = 4.8$ (H-3exo); 1.40 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.6$ (H-7a); 1.43 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.2$, $J(3en,2) = 8.6$, $J(3en,7a) = 2.3$ (H-3endo); 1.48 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.6$ (H-7b); 1.56 dm, 1 H, $J_{gem} = 13.3$ (H-6exo); 1.71 ddd, 1 H, $J_{gem} = 13.3$, $J(6en,5) = 7.6$, $J(6en,7a) = 2.5$ (H-6endo); 1.89 m, 1 H, (H-2); 2.33 dm, 1 H, $J(1,6ex) = 4.6$ (H-1); 2.36 dm, 1 H $J(4,3ex) = 4.8$ (H-4); 3.53 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 7.7$, $J(5,6ex) = 3.5$, $J(5,7a) = 1.6$ (H-5); 4.06 dd, 1 H $J_{gem} = 10.9$, $J(OCH_2b,2) = 9.1$ (OCH₂b); 4.11 dd, 1 H $J_{gem} = 11.0$, $J(OCH_2a,2) = 6.4$ (OCH₂a); 7.45 m, 2 H, (H-3'); 7.57 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

[(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-Aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (41a) a

[(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (41b)

K roztoku azidu **40a** nebo **40b** (2,55 g, 9,4 mmol) v methanolu byl přidán Pd(OH)₂/C 20% (0,14 g) a reakční směs byla probublávána vodíkem 6 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován přes křemelinu a filtrát byl odpařen. Chromatograficky čistý produkt byl použit pro další reakci. Vzorky pro analýzu byly získány chromatografií 110 mg produktu (50 g silikagelu, toluen/ethylacetát 4:1).

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-Aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (41a)*, výtěžek 2,24 g (97 %). Pro C₁₅H₁₉O₂N (245,32) vypočteno: 73,44% C, 7,81% H, 5,71% N; nalezeno: 73,25% C, 7,73% H, 5,94% N. FAB MS m/z (%): 246 (31) [M+H], 104,9 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 31.34 (C-7); 32.51 (C-3); 35.64 (C-4); 38.47 (C-2); 41.24 (C-5); 47.33 (C-1); 54.69 (C-6); 67.56 (CH₂O); 128.20 (C-3'); 129.42 (C-2'); 130.21 (C-1'); 132.76 (C-4'); 166.54 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.10 m, 2 H (H-3exo,

5exo); 1.29 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.5$ (H-7a); 1.36 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.3$, $J(3en,2) = 8.7$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 1.45 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.5$ (H-7b); 1.68 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.5$, $J(5en,6) = 7.6$, $J(5en,7a) = 2.3$ (H-5endo); 1.86 m, 1 H, (H-2); 1.99 bs, 1 H (H-1); 2.28 m, 1 H (H-4); 2.89 bdd, 1 H, $J(6,5en) = 7.7$, $J(6,5ex) = 2.7$ (H-6); 4.08 dd, 1 H $J_{gem} = 10.9$, $J(OCH_2b,2) = 9.1$ (OCH₂b); 4.12 dd, 1 H $J_{gem} = 10.9$, $J(OCH_2a,2) = 6.5$ (OCH₂a); 7.44 m, 2 H, (H-3'); 7.56 m, 1 H (H-4'); 8.05 m, 2 H (H-2').

[(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-Aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (**41b**), výtěžek 2,14 g (93 %). Pro C₁₅H₁₉O₂N (245,32) vypočteno: 73,44% C, 7,81% H, 5,71% N; nalezeno: 73,48% C, 7,82% H, 5,42% N. FAB MS m/z (%): 246 (7) [M+H], 104,9 (100). ¹³C NMR (CDCl₃): 30.92 (C-3); 31.10 (C-7); 38.16 (C-1); 39.78 (C-2); 41.81 (C-6); 44.97 (C-4); 54.18 (C-5); 67.89 (CH₂O); 128.22 (C-3'); 129.43 (C-2'); 130.25 (C-1'); 132.76 (C-4'); 166.54 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃): 1.13 m, 2 H (H-6exo, 3exo); 1.32 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.5$ (H-7a); 1.40 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.8$, $J(3en,2) = 8.6$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 1.47 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.5$ (H-7b); 1.72 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.7$, $J(6en,5) = 7.7$, $J(6en,7a) = 2.5$ (H-6endo); 1.85 m, 1 H, (H-2); 2.00 dm, 1 H, $J(4,3ex) = 4.4$ (H-4); 2.25 dm, 1 H $J(1,6ex) = 4.3$ (H-1); 2.88 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 7.7$, $J(5,6ex) = 3.7$, $J(5,7a) = 1.0$ (H-5); 4.05 dd, 1 H $J_{gem} = 10.8$, $J(OCH_2b,2) = 9.2$ (OCH₂b); 4.10 dd, 1 H $J_{gem} = 10.8$, $J(OCH_2a,2) = 6.4$ (OCH₂a); 7.44 m, 2 H, (H-3'); 7.55 m, 1 H (H-4'); 8.04 m, 2 H (H-2').

[(1*R,2*R**,4*S**,6*S**)-6-(5-Methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (**43a**) a [(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (**43b**)**

Roztok aminu **41a** nebo **41b** (2,03 g, 8,3 mmol) a ethyl [(2*E*)-3-ethoxy-2-methylprop-2-enoyl]karbamátu **42** (1,67 g, 8,3 mmol) v dioxanu (75 mL) byl 2,5 hodiny míchán při 100°C. Poté byl přidán 1M roztok kyseliny sírové (25 mL) a směs byla míchána při 100°C dalších 6 hodin. Dioxan byl ze směsi odpařen a produkt byl extrahován do ethylacetátu (3 x 50 mL). Organické extrakty byly vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny. Produkt byl krystalován z ethanolu.

[(1*R**,2*R**,4*S**,6*S**)-6-(5-Methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (**43a**), výtěžek 1,19 g (41 %), b.t. = 180-181 °C. Pro C₂₀H₂₂O₄N₂ (354,40) vypočteno: 67,78% C, 6,26% H, 7,90% N; nalezeno: 67,53% C, 6,32% H, 7,67% N. FAB MS m/z (%): 355 (23) [M+H], 127

(25), 104,9 (100), 79 (25), 79 (25 %). ^{13}C NMR (CDCl_3): 12.37 ($5'$ - CH_3); 32.26 (C-3); 33.14 (C-7); 35.57 (C-4); 37.99 (C-5); 39.56 (C-2); 42.64 (C-1); 58.94 (C-6); 67.02 (CH_2O); 108.27 (C-5'); 128.99 (C-3'); 129.38 (C-2'); 129.96 (C-1'); 133.55 (C-4'); 137.44 (C-6'); 151.40 (C-2); 163.98 (C-4'); 165.97 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3): 1.16 m, 1 H (H-3exo); 1.44 – 1.49 m, 3 H (H-3endo, 7a, 7b); 1.58 dm, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.4$ (H-5exo); 1.78 d, 3 H, $J(\text{CH}_3, 6') = 1.2$, ($5'$ - CH_3); 1.85 ddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.3$, $J(5\text{en}, 6) = 8.6$, $J(5\text{en}, 7) = 1.0$ (H-5endo); 2.02 m, 1 H, (H-2); 2.33 bt, 1 H, $J(4, 3\text{ex}) = J(4, 5\text{ex}) = 4.0$ (H-4); 2.40 bs, 1 H (H-1); 4.10 m, 2 H (OCH_2); 4.17 dd, 1 H, $J(6, 5\text{en}) = 8.3$, $J(6, 5\text{ex}) = 4.5$ (H-6); 7.52 m, 2 H (H-3''); 7.56 q, 1 H, $J(6', \text{CH}_3) = 1.2$ (H-6'); 7.65 m, 1 H (H-4'); 7.97 m, 2 H (H-2'); 11.20 bs, 1 H (NH).

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-(5-Methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methyl benzoát (43b)*, výtěžek 1,07 g (36 %), b.t. = 204-205,5°C. Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (372,43) vypočteno: 64.50% C, 6.50% H, 7.52% N; nalezeno: 64,89% C, 6,23% H, 7,29% N. FAB MS m/z (%): 355 (20) [M+H], 127 (33), 104,9 (100), 79 (36). ^{13}C NMR (CDCl_3): 12.40 ($5'$ - CH_3); 32.04 (C-3); 33.15 (C-7); 38.15 (C-1); 38.62 (C-6); 39.64 (C-2); 40.55 (C-4); 58.00 (C-5); 67.56 (CH_2O); 108.48 (C-5'); 129.03 (C-3''); 129.34 (C-2'); 130.00 (C-1'); 133.57 (C-4'); 137.31 (C-6'); 151.43 (C-2); 164.00 (C-4'); 165.97 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3): 1.23 dt, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.0$, $J(3\text{ex}, 2) = J(3\text{ex}, 4) = 4.9$ (H-3exo); 1.47 dm, 1 H, $J_{\text{gem}} = 10.5$ (H-7a); 1.50 – 1.55 m, 2 H (H-3endo, 7b); 1.58 dt, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.2$, $J(6\text{ex}, 5) = J(6\text{ex}, 1) = 4.8$ (H-6exo); 1.79 d, 3 H, $J(\text{CH}_3, 6') = 1.2$ ($5'$ - CH_3); 1.88 ddd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 13.1$, $J(6\text{en}, 5) = 8.4$, $J(6\text{en}, 7a) = 2.3$ (H-6endo); 1.96 m, 1 H (H-2); 2.28 bd, 1 H, $J(1, 6\text{ex}) = 4.4$ (H-1); 2.38 bd, 1 H, $J(4, 3\text{ex}) = 4.3$ (H-4); 4.09 m, 2 H (OCH_2); 4.18 bdd, 1 H, $J(5, 6\text{en}) = 8.4$, $J(5, 6\text{ex}) = 5.1$ (H-5); 7.54 m, 3 H (H-3'', 6'); 7.66 m, 1 H (H-4'); 7.97 m, 2 H (H-2'); 11.22 bs, 1 H (NH).

1-[(1R*,2S*,4S*,6R*)-6-(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dion (44a) a 1-[(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dion (44b)

Postup 1: Roztok benzoylovaného alkoholu **43a** nebo **43b** (692 mg, 1,95 mmol) v 1 M methoxidu sodném v methanolu (25 mL) byl míchán tři dny při laboratorní teplotě. Dowex 50 (H^+) byl promyt vodou a methanolem a byl postupně přidáván k reakční směsi až do $\text{pH} \approx 6$. Dowex byl posléze odfiltrován, promyt methanolem a

ke spojeným organickým filtrátům byla přidána kapka triethylaminu. Roztok produktu byl odpařen a krystalován z diethyletheru.

1-[(1R,2S*,4S*,6R*)-6-(Hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (44a)*, výtěžek 424 mg (87 %), b. t. = 179°C. Pro C₁₃H₁₈O₃N₂ (250,29) vypočteno: 62,38% C, 7,25% H, 11,19% N; nalezeno: 62,35% C, 7,37% H, 11,01% N. FAB MS *m/z* (%): 251 (48) [M+H], 127 (100), 79 (31). ¹³C NMR (CDCl₃): 12.37 (5'-CH₃); 32.36 (C-3); 32.96 (C-7); 35.49 (C-4); 38.48 (C-5); 42.23 (C-1); 43.45 (C-2); 59.19 (C-6); 64.25 (CH₂O); 108.25 (C-5'); 137.40 (C-6'); 151.39 (C-2'); 164.00 (C-4'). ¹H NMR (CDCl₃): 0.95 dm, 1 H, *J*_{gem} = 12.4 (H-3exo); 1.31 m, 2 H (H-3endo, 7a); 1.38 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.9 (H-7b); 1.52 dm, 1 H, *J*_{gem} = 13.4 (H-5exo); 1.63 m, 1 H, (H-2); 1.78 d, 3 H, *J*(CH₃,6') = 1.2, (5'-CH₃); 1.81 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.4, *J*(5en,6) = 8.5, *J*(5en,7a) = 2.3 (H-5endo); 2.26 tm, 1 H, *J*(4,3ex) = *J*(4,5ex) = 4.1 (H-4); 2.33 bs, 1 H (H-1); 3.18 m, 2 H (OCH₂); 4.08 ddd, 1 H, *J*(6,5en) = 8.3, *J*(6,5ex) = 4.5, *J*(6,7a) = 0.8 (H-6); 4.59 t, 1 H, *J*(OH,CH₂) = 5.3 (OH); 7.526 q, 1 H, *J*(6',CH₃) = 1.2 (H-6'); 11.20 bs, 1 H (NH).

1-[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-(Hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (44b)*, výtěžek 389 mg (80 %), b. t. = 186-187°C. Pro C₁₃H₁₈O₃N₂ (250,29) vypočteno: 62,38% C, 7,25% H, 11,19% N; nalezeno: 62,21% C, 7,31% H, 10,88% N. FAB MS *m/z* (%): 251 (100) [M+H], 127 (69), 79 (18). ¹³C NMR (CDCl₃): 12.39 (5'-CH₃); 32.20 (C-3); 32.93 (C-7); 37.74 (C-1); 38.78 (C-6); 40.60 (C-4); 43.40 (C-2); 58.19 (C-5); 64.76 (CH₂O); 108.44 (C-5'); 137.35 (C-6'); 151.43 (C-2'); 166.96 (C-4'). ¹H NMR (CDCl₃): 0.99 dt, 1 H, *J*_{gem} = 12.6, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.9 (H-3exo); 1.30 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7a); 1.36 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.4, *J*(3en,2) = 8.5, *J*(3en,7b) = 2.4 (H-3endo); 1.42 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.54 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(6ex,5) = *J*(6ex,1) = 4.8 (H-6exo); 1.58 m, 1 H (H-2); 1.78 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.0, *J*(6en,5) = 8.3, *J*(6en,7a) = 2.3 (H-6endo); 1.78 d, 3 H, *J*(CH₃,6') = 1.2 (5'-CH₃); 2.24 dm, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.2 (H-1); 2.28 bd, 1 H, *J*(4,3ex) = 4.5 (H-4); 3.15 m, 2 H (OCH₂); 4.14 bdd, 1 H, *J*(5,6en) = 8.4, *J*(5,6ex) = 5.2 (H-5); 4.55 bt, 1 H, *J*(OH,CH₂) = 4.8 (OH); 7.52 q, 1 H, *J*(6',CH₃) = 1.2 (H-6'); 11.20 bs, 1 H (NH).

Postup 2: Roztok aminu **46a** nebo **46b** (230 mg, 1,6 mmol) a ethyl [(2E)-3-ethoxy-2-methylprop-2-enoyl]karbamátu **42** (328 mg, 1,6 mmol) v dioxanu (10 mL) byl 3 hodiny míchán při 100°C. Poté byl přidán 1M roztok kyseliny sírové (15 mL) a směs byla míchána při 100°C dalších 10 hodin. Reakční směs byla zneutralizována

přídavkem NaHCO₃, odpařena a chromatografována (50 g silikagelu, ethylacetát/acetón/ethanol/voda 36:6:5:3). Výtěžek reakce byl 196 mg (48 %) látky **44a** resp. 183 mg (45 %) látky **44b**.

[(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-Azidobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (45a) a

[(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-azidobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (45b)

Roztok benzoylovaného alkoholu **40a** nebo **40b** (1,044 g, 3,9 mmol) v 1 M methoxidu sodném v methanolu (30 mL) byl míchán přes noc při laboratorní teplotě. Dowex 50 (H⁺) byl promyt vodou a methanolem a byl postupně přidáván k reakční směsi až do pH 6. Dowex byl posléze odfiltrován, promyt methanolem a ke spojeným organickým frakcím byla přidána kapka triethylaminu. Roztok byl odpařen a chromatografován (150 g silikagelu, toluen/ethylacetát 1:1).

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-Azidobicyclo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (45a)*, výtěžek 506 mg (79 %). Pro C₈H₁₃ON₃ (167,21) vypočteno: 57,40% C, 7,84% H, 25,13% N; nalezeno: 57,51% C, 7,94% H, 24,90% N. FAB MS *m/z* (%): 168 (10) [M+H], 140 (67), 55 (44). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 32.36 (C-7); 32.77 (C-3); 35.43 (C-4); 37.58 (C-5); 41.32 (C-2); 43.74 (C-1); 64.20 (C-6); 65.83 (CH₂O). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 1.00 dddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.4, *J*(3ex,2) = 5.3, *J*(3ex,4) = 3.8, *J*(3ex,5ex) = 3.1 (H-3exo); 1.26 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7a); 1.32 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.4, *J*(3en,2) = 8.5, *J*(3en,7b) = 2.4 (H-3endo); 1.43 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.48 m, 1 H (H-5exo); 1.59 m, 1 H, (H-2); 1.63 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.4, *J*(5en,6) = 7.6, *J*(5en,7a) = 2.4 (H-5endo); 2.31 m, 1 H (H-1); 2.32 m, 1 H (H-4); 3.42 m, 2 H (OCH₂); 3.53 dm, 1 H, *J*(6,5en) = 7.6 (H-6).

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-Azidobicyclo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (45b)*, výtěžek 451 mg (70 %). Pro C₈H₁₃ON₃ (167,21) vypočteno: 57,40% C, 7,84% H, 25,13% N; nalezeno: 57,46% C, 7,98% H, 25,10% N. FAB MS *m/z* (%): 168 (8) [M+H], 140 (76), 55 (100). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 30.07 (C-3); 32.02 (C-7); 37.46 (C-1); 38.35 (C-6); 41.71 (C-4); 43.65 (C-2); 63.80 (C-5); 66.15 (CH₂O). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 1.08 dt, 1 H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(3ex,4) = *J*(3ex,2) = 4.8 (H-3exo); 1.29 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7a); 1.33 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(3en,2) = 8.6, *J*(3en,7a) = 2.4 (H-3endo); 1.42 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.5 (H-7b); 1.51 dm, 1 H, *J*_{gem} = 13.2 (H-6exo); 1.60 m, 1 H (H-2); 1.68 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 13.2, *J*(6en,5) = 7.5, *J*(6en,7a) = 2.5 (H-6endo); 1.79 bs, 1 H (OH); 2.28 dm, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.6 (H-1);

2.31 bd, 1 H $J(4,3ex) = 4.9$ (H-4); 3.38 m, 2 H (OCH₂); 3.50 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 7.7$, $J(5,6ex) = 3.4$, $J(5,7a) = 1.7$ (H-5).

[(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-Aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (46a) a

[(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (46b)

K roztoku azidu **45a** nebo **45b** (430 mg, 2,6 mmol) v methanolu byl přidán Pd(OH)₂/C 20 % (30 mg) a reakční směs byla probublávána vodíkem 6 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován přes křemelinu a filtrát byl odpařen. Produkt **46a** byl krystalován z diethyletheru, produkt **46b** byl čištěn na Dowexu 50 (H⁺) (10 g).

[(1R,2R*,4S*,6S*)-6-Aminobicyclo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (46a)*, výtěžek 281 mg (77 %). Pro C₈H₁₅ON (141,21) vypočteno: 68,04% C, 10,71% H, 9,92% N; nalezeno: 67,92% C, 10,98% H, 9,71% N. FAB MS m/z (%): 142 (100) [M+H], 78,9 (34). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 30.95 (C-7); 32.88 (C-3); 35.37 (C-4); 41.30 (C-5); 42.10 (C-2); 47.02 (C-1); 54.94 (C-6); 64.84 (CH₂O). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 0.82 m, 1 H (H-3exo); 0.92 m, 1 H (H-5exo); 1.01 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.1$ (H-7a); 1.10 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.1$, $J(3en,2) = 8.5$, $J(3en,7b) = 2.4$ (H-3endo); 1.37 m, 2 H, (H-2,7b); 1.45 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.4$, $J(5en,6) = 7.6$, $J(5en,7a) = 2.3$ (H-5endo); 1.80 m, 1 H (H-1); 2.07 m, 1 H (H-4); 2.66 dd, 1 H, $J(6,5en) = 7.6$, $J(6,5ex) = 3.2$ (H-6); 3.12 m, 2 H (OCH₂).

[(1R,2S*,4R*,5S*)-5-Aminobicyclo[2.2.1]hept-2-yl]methanol (46b)*, výtěžek 320 mg (88 %). Pro C₈H₁₅ON (141,21) vypočteno: 68,04% C, 10,71% H, 9,92% N; nalezeno: 67,77% C, 10,97% H, 9,56% N. FAB MS m/z (%): 142 (79) [M+H], 79 (45). ¹³C NMR (CDCl₃, 150.92 MHz): 30.60 (C-7); 30.92 (C-3); 37.55 (C-1); 41.87 (C-6); 43.78 (C-2); 44.81 (C-4); 54.39 (C-5); 65.10 (CH₂O). ¹H NMR (CDCl₃, 600.13 MHz): 0.83 dt, 1 H, $J_{gem} = 12.5$, $J(3ex,4) = J(3ex,2) = 4.6$ (H-3exo); 0.95 m, 1 H (H-6exo); 1.05 dm, 1 H, $J_{gem} = 10.0$ (H-7a); 1.13 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.4$, $J(3en,2) = 8.5$, $J(3en,7a) = 2.3$ (H-3endo); 1.36 m, 2 H (H-2,7b); 1.46 ddd, 1 H, $J_{gem} = 12.2$, $J(6en,5) = 7.6$, $J(6en,7a) = 2.4$ (H-6endo); 1.78 bd, 1 H, $J(4,3ex) = 4.4$ (H-4); 2.05 bd, 1 H $J(1,6ex) = 5.1$ (H-4); 2.66 ddd, 1 H, $J(5,6en) = 7.7$, $J(5,6ex) = 3.7$, $J(5,7a) = 0.8$ (H-5); 3.09 m, 2 H (OCH₂).

{(1R*,2R*,4S*,6S*)-6-[6-Merkapto-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (37a) a {(1R*,2S*,4R*,5S*)-5-[6-merkapto-9H-purin-9-yl]bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (37b)

K roztoku chlorpurinového derivátu **31a** nebo **31b** (245 mg, 0,9 mmol) v ethanolu (10 mL) byla přidána thiomocovina (82 mg, 1,1 mmol) a reakční směs byla 2 hodiny refluxována. Velmi jemné krystalky produktu byly odsáty přes papír a produkt byl rekrystalován ze směsi EtOH/H₂O 1:1.

{(1R,2R*,4S*,6S*)-6-[6-(Methylthio)-9H-purin-9-yl]bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (37a)*, výtěžek 184 mg (76 %), b. t. = 289-292 °C. Pro C₁₃H₁₆ON₄S (276,36) vypočteno: 56,50% C, 5,84% H, 20,27% N, 11,60 % S; nalezeno: 56,24% C, 5,72% H, 20,01% N, 11,57 % S. FAB MS *m/z* (%): 277 (8) [M+H], 152,9 (100), 79 (57). ¹³C NMR (CDCl₃): 32.43 (C-3); 32.57 (C-7); 35.65 (C-4); 37.52 (C-5); 42.55 (C-2); 44.39 (C-1); 58.11 (C-6); 64.31 (CH₂O); 135.49 (C-5'); 141.06 (C-8'); 144.26 (C-4'); 144.87 (C-2'); 176,00 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃): 1.00 dm, 1 H, *J*_{gem} = 12.3 (H-3exo); 1.36 m, 2 H (H-7a, 3endo); 1.54 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.8 (H-7b); 1.75 m, 1 H (H-2); 1.95 m, 2 H (H-5exo, 5endo); 2.37 bt, 1 H, *J*(4,3ex) = *J*(4,5ex) = 3.9 (H-4); 2.42 bs, 1 H (H-1); 3.20 m, 2 H (OCH₂); 4.43 bdd 1 H *J*(6,5en) = 8.2, *J*(6,5ex) = 4.3 (H-6); 4.62 bs, 1 H (OH); 8.20 d, 1 H, *J*(2',SH) = 3.8 (H-2'); 8.43 s, 1 H (H-8'); 13.72 bs 1 H (SH).

{(1R,2S*,4R*,5S*)-5-[6-(Methylthio)-9H-purin-9-yl]bicyclo[2.2.1]hept-2-yl}methanol (37b)*, výtěžek 196 mg (81 %), b. t. = 330 °C (rozklad). Pro C₁₃H₁₆ON₄S . 0,5 H₂O (285,37) vypočteno: 54,72% C, 6,00% H, 19,63% N, 11,24% S; nalezeno: 55,01% C, 5,73% H, 19,66% N, 11,12% S. FAB MS *m/z* (%): 277 (13) [M+H], 152,9 (100), 78,9 (64). ¹³C NMR (CDCl₃): 31.22 (C-3); 32.48 (C-7); 37.85 (C-1); 38.06 (C-6); 42.50 (C-4); 43.41 (C-2); 57.51 (C-5); 64.74 (CH₂O); 135.52 (C-5'); 141.00 (C-8'); 144.28 (C-4'); 144.85 (C-2'); 176,00 (C-6'). ¹H NMR (CDCl₃): 1.05 dt, 1 H, *J*_{gem} = 12.7, *J*(3ex,2) = *J*(3ex,4) = 4.8 (H-3exo); 1.35 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.6 (H-7a); 1.47 ddd, 1 H, *J*_{gem} = 12.6, *J*(3en,2) = 8.5, *J*(3en,7b) = 2.4 (H-3endo); 1.55 dm, 1 H, *J*_{gem} = 10.7 (H-7b); 1.64 m 1 H (H-2); 1,93 ddd, 1H, *J*_{gem} = 13.1, *J*(6en,5) = 8.4, *J*(6en,7a) = 2.3 (H-6endo); 2,00 dt, 1H *J*_{gem} = 13.2, *J*(6ex,5) = *J*(6ex,1) = 4.5 (H-6exo); 2.35 bd, 1 H, *J*(1,6ex) = 4.2 (H-1); 2.40 bd, 1 H, *J*(4,3ex) = 4.4 (H-4); 3.18 d, 2 H, *J*(CH₂,2) = 7.5 (OCH₂); 4.42 dd 1 H, *J*(5,6en) = 8.4, *J*(5,6ex) = 4.7 (H-5); 4.59 bs, 1 H (OH); 8.19 d, 1 H, *J*(2',SH) = 3.8 (H-2'); 8.44 s, 1 H (H-8'); 13.71 bs, 1 H (SH).

6. Závěr

Byla vypracována syntetická cesta vedoucí k novým konformačně uzamčeným karbocyklickým nukleosidům odvozeným od 2-(hydroxymethyl)bicyklo [2.2.1]heptanu.

Výchozí látka **29a** resp. **29b** byla připravena sérií reakcí z dostupných surovin dicyklopentadienu a methylakrylátu.

Racemické karbocyklické nukleosidy s 6-chlorpurinovouází (**31a** a **31b**) byly připraveny Mitsunobuovou reakcí látek **29a** nebo **29b** s 6-chlorpurinem. Racemické karbocyklické nukleosidy s adeninovou (**32a** a **32b**), 6-cyklopropylaminopurinovou (**35a** a **35b**), 6-dimethylaminopurinovou (**36a** a **36b**) nebo 6-thiopurinovou (**37a** a **37b**)ází byly připraveny substitucí chloru 6-chlorpurinových derivátů.

Racemické karbocyklické nukleosidy obsahující thyminový kruh (**44a** a **44b**) byly připraveny výstavbou z aminu **41a** nebo **41b**, který byl připraven ve třech jednoduchých krocích z výchozí látky (**29a** nebo **29b**)

Byla studována Mitsunobuova reakce alkoholů **29a** resp. **29b** s N³-benzoylthyminem analogická přípravě purinových karbocyklických nukleosidů, která však poskytovala velmi komplikované reakční směsi s buď žádným nebo pouze stopovým zastoupením žádaného produktu **44a** resp. **44b**.

Látky **31a**, **31b**, **32a**, **32b**, **35a**, **35b**, **36a**, **36b**, **37a**, **37b**, **44a**, **44b** jsou testovány na cytostatickou a protivirovou aktivitu. Z předběžných výsledků vyplývá, že látky **31a** a **31b** vykazují aktivitu proti Coxsackie virům CVB3 (**31a**: EC₅₀ = 15,45 μM, TC₅₀ > 360 μM; **31b**: EC₅₀ = 25,59 μM, TC₅₀ > 360 μM).

7. Literatura

1. Mizuno Y. *The Organic Chemistry of Nucleic Acids*; Kadansha LTD: Tokyo (and Elsevier Science Amsterdam), **1986**. Ueda T. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (Townsend, L.B.), Plenum Press: New York, **1988**, Vol. 1.
2. Borthwick A.D., Biggadike K., *Tetrahedron*, Jan 1992.
3. Agrofoglio L., Suhas E., Farese A., Condom R., Richard Challand S., A. Earl R., Guedj R.: *Tetrahedron*, **1994**.
4. *Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy* (C. K. Chu, Ed.), Elsevier Sciences, Amsterdam **2002**.
5. De Clerq E., Holý A.: *Nature* **2005**; 4, 928.
6. Bricaud H., Herdewijn P., DeClerq E.: *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 3583.
7. Shealy Y. F., Clayton J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3885.
8. Kusaka T., Yamamoto H., Shibata M., Muroi M., Kishi T., Mizuno K.: *J. Antibiot.* **1968**, 21, 255.
9. Yaginuma S., Muto N., Tsujino M., Sudate Y., Hayashi M., Otani M.: *J. Antibiot.* **1981**, 34, 359.
10. Borthwick, A. D.; Kirk, B. E.; Biggadike, Keith, E.; Anne M.; Butt, S.; Roberts, S. M.; Knight, D. J.; Coates, J. A. V.; Ryan, D. M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3, 907.
11. Ravenscroft P., Newton R. F., Scopes D. I. C., Wiliamson C.: *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 747.
12. Vince R., Hua M.: *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17.
13. Katagiri N., Nomura M., Sato H., Kaneko C., Yusa K., Tsuruo T.: *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1882.
14. a) Bisacchi G. S., Braitman A., Cianci C. W., Clark J. M., Field A. K., Hagen M. E., Hockstein D. R., Malley M. F., Mitt T., Slusarchyk W. A., Sundeen J. E., Terry B. J., Tuomari A. V., Weaver E. R., Young M. G., Zahler R.: *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1415; b) Braitman A., Swerdel M. R., Olsen S. J., Tuomari A. V., Lynch J. S., Blue E., Michalik T., Field A. K., Bonner D. P., Clark J. M.: *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, 35, 1464.
15. Siddiqui M. A., Ford H., Jr., Marquez V. E.: *Nucleosides Nucleotides* **1996**, 15, 235.

16. Marquez V. E., Siddiqui M. A., Ezzitouni A., Russ P., Wang J., Wagner R. W., Matheuci M. D.: *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3739
17. Crimmins M. T., King B. W.: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4192; b) Daluge S. M., Good S. S., Faletto M. B., Miller W. H., StClair M. H., Boone L. R., Tisdale M., Parry N. R., Reardon J. E., Dornsife R. E., Averett D. R., Krenitski T. A.: *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1082; c) Hervey P. S., Perry C. M.: *Drugs* **2000**, 60, 447.
18. Bisacchi G. S., Chao S. T., Bachard C., Daris J. P., Innaimo S., Jacobs G. A., Kocy O., Lapointe P., Martel A., Merchant Z., Slusarchyk W. A., Sundeen J. E., Young M. G., Colonna R., Zahler B.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 127.
19. Mycek M. J., Gertner S. B., Perper M. M., Harvey R. A., Champe P. C.: *Lippincott's Illustrated Review: Pharmacology, 2nd edition*; Philadelphia, Lippincott – Raven, Publishers, **1997**.
20. a) Kim H. S., Jacobson K. A.: *Org. Lett.* **2003**, 5, 1665. b) Ohno M., Costanzi S., Kim H. S., Kempeneers V., Vastmans K., Herdewijn P., Maddileti S., Gao Z., Harden T. K., Jacobson K. A.: *Bioorg. Med. Chem.* **2004** 12, 5619.
21. Petersen M., Bondensgaard K., Wengel J., Jacobsen J. P.: *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5974.
22. Hřebabecký H., Masojídková M., Holý A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, 70, 519.
23. Crimmins M. T., King B. W.: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4192
24. Trost B. M., Kuo G.-H., Benneche T.: *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 621.
25. Berrenger T., Langois Y.: *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5523.
26. a) Mitsunobu O.: *Synthesis* **1981**, 1. b) Martin S. F., Dodge J. A.: *Tetrahedron* **1995**, 51, 2029.
27. Wachtmeister J., Classon B., Samuelsson B., Kvarnstrom D.: *Tetrahedron* **1995**, 51, 2029.
28. Bisacchi G. S., Singh J., Godfrey J. D., Kissick T. P., Mitt T., Malley M. F., Di Marco J. D., Gougoutas J. Z., Mueller R. H., Zahler R.: *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2902.
29. Jeong L. S., Marquez V. E.: *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2353.
30. Yoshikawa M., Yokokawa Y., Inuo Y., Yamaguchi S., Murakami N., Kitigawa I.: *Tetrahedron* **1994**, 50, 9961.

31. a) Shaw G., Warrener R.: *J. Chem. Soc.* **1958**, 153; b) Shaw G., Warrener R.:
J. Chem. Soc. **1958**, 157.
32. Mekhtiev S. D., Mamedov M. K., Gashimov Kh. M.: *Azerbaidzhanskii
Khimicheskii Zhurnal* **1986**, 2, 36.
33. Eda M., Takemoto T., Ono S., Okada T., Kosaka K., Gohda M., Matzno S.,
Nakamura N., Fukaya C.: *J Med Chem.* **1994**, 37,1987.
34. Ishizumi K., Koga K., Yamada S.: *Chem. Pharm. Bull* **1968**, 16, 492.

Poděkování

Děkuji svému školiteli ing. Hubertu Hřebabeckému, CSc. za vedení diplomové práce a cenné zkušenosti získané pod jeho vedením. Dále děkuji RNDr. Martinu Dračínskému za měření a interpretace NMR spekter. V neposlední řadě děkuji Prof. RNDr. Antonínu Holému, Dr.Sc., Dr. h. c. mult.za všestrannou podporu mé práce.

Abstrakt

Byla vypracována syntetická cesta vedoucí k novým konformačně uzamčeným karbocyklickým nukleosidům odvozeným od 2-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptanu.

Výchozí látky (1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-6- a (1*R**,2*R**,4*R**,5*S**)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol byly připraveny sérií reakcí z dostupných surovin dicyklopentadienu a methylakrylátu.

Racemické karbocyklické nukleosidy (1*R**,2*R**,4*S**,6*S**)-6- a [(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]methanol byly připraveny Mitsunobuovou reakcí (1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-6- nebo (1*R**,2*R**,4*R**,5*S**)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu s 6-chlorpurinem. Racemické karbocyklické nukleosidy s adeninovou, 6-cyklopropylaminopurinovou, 6-dimethylaminopurinovou nebo 6-thiopurinovou skupinou byly připraveny substitucí chloru 6-chlorpurinových derivátů.

Racemické karbocyklické nukleosidy obsahující thymin (1-[(1*R**,2*S**,4*S**,6*R**)-6- a 1-[(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dion) byly připraveny výstavbou thyminu na aminoskupině 5- nebo 6-aminobicyklo[2.2.1]hept-2-yl methanolu, který byl připraven ve třech jednoduchých krocích z výchozí látky 5- nebo 6-(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu.

Látky jsou testovány na cytostatickou a protivirovou aktivitu.

Klíčová slova: Nukleosidy; karbocyklické nukleosidy; puriny; pyrimidiny; antivirotika; cytostatika.

Abstract

A new synthetic pathway to novel conformationally locked carbocyclic nucleosides containing 2-(hydroxymethyl)bicyclo [2.2.1]heptane was elaborated.

(1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-6- and (1*R**,2*R**,4*R**,5*S**)-5-

(Hydroxymethyl)bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol was synthesised as a key intermediate from commercially available dicyclopentadiene and methylacrylate.

Racemic carbocyclic nucleosides (1*R**,2*R**,4*S**,6*S**)-6- and

[(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-(6-chloro-9*H*-purin-9-yl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]methanol

were synthesised by Mitsunobu reaction of (1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-6- or

(1*R**,2*R**,4*R**,5*S**)-5-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol with 6-chloropurine.

Racemic carbocyclic nucleosides bearing adenine ring, 6-cyclopropylaminopurine

ring, 6-dimethylaminopurine ring or 6-thiopurine ring were synthesised by

substitution of chlorine of 6-chloropurine ring.

Racemic carbocyclic nucleosides bearing thymine ring (1-

[(1*R**,2*S**,4*S**,6*R**)-6- and 1-[(1*R**,2*S**,4*R**,5*S**)-5-

(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione)

were synthesised by reaction of 5- or 6-aminobicyclo[2.2.1]hept-2-yl methanol with

ethyl [(2*E*)-3-ethoxy-2-methylprop-2-enoyl]carbamate. The 5- or 6-

aminobicyclo[2.2.1]hept-2-yl methanol was prepared in three simple steps from the

key intermediate 5- or 6-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol.

All synthesised compounds are tested for antiviral and cytostatic activity.

Key words: Nucleosides; Carbocyclic nucleosides; Purines; Pyrimidines; Antivirals; Cytostatics.