

Síntesis química del fármaco antiviral d4T.

Marquiza Sablón, Rafaela Pérez y Chryslaine Rodríguez

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ave. 25 y 158, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 4 de junio del 2002

Aceptado: 15 de noviembre del 2002

Palabras clave: 2', 3'-didehidro-3'-desoxitimidina, d4T, síntesis total, timidina, 5-metiluridina

Key words: 2', 3'-didehydro-3'-deoxythymidine, d4T, total synthesis, thymidine, 5-methyluridine

RESUMEN: En la revisión se discuten distintas vías para la obtención de la 2', 3'-didehidro-3'-desoxitimidina (d4T, Stavudina) que es un fármaco que se emplea en el tratamiento de la infección por VIH. Estos procedimientos sintéticos se agrupan según la materia prima que se emplee, los cuales son: síntesis a partir de la 2'-O-desoxitimidina (timidina, 1), de la 5-metiluridina (8) y la síntesis total a partir de derivados de la ribosa y de la timina. En general, estos métodos presentan serias dificultades para su uso a grandes escalas debido al empleo de disolventes y (o) reactivos caros y tóxicos, al número elevado de etapas y a los tiempos de reacción prolongados. De hecho, solamente en dos patentes reportadas se reivindican la obtención de este compuesto antiviral a escala industrial, a partir de la timidina y la 5-metiluridina con un rendimiento de un 52,5 y de un 60 %, respectivamente.

ABSTRACT: This review discuss synthetic procedures for obtainment of the 2', 3'-didehydro-3'-deoxythymidine (d4T, Stavudine), that is used in the treatment of HIV infection. Different starting materials were used in these procedures such as 2'-O-deoxythymidine (thymidine), 5-methyluridine, and also thymine and ribose in total synthetic methods. In general these methods, for large scale, have serious difficulties due to: expensive and toxic solvents are used and many steps and prolonged reaction times are required. These drawbacks are superseded in only two reported industrial patents. In these reports thymidine and 5-methyluridine are used as raw materials and 52.5 and 60 % of d4T were obtained, respectively.

INTRODUCCION

La 2', 3'-didehidro-3'-desoxitimidina (d4T, Stavudina) es un fármaco que se emplea en el tratamiento de la infección por VIH, cuyo uso fue aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration, EUA*) en el año 1993. Este compuesto de naturaleza nucleosídica interfiere específicamente en el ciclo de replicación del VIH mediante la inhibición de la enzima reversa transcriptasa (RT) del retrovirus.¹ La transcripción normal del ARN vírico al ADN ocurre mediante la participación de la enzima RT del virus, cuya función, de manera muy general, consiste en la selección adecuada de cada nucleótido 5'-trifosfatado en el proceso de

polimerización de la cadena de ADN. El empleo de inhibidores competitivos para esta enzima propicia que no se pueda producir la transcripción del ARN vírico. En la actualidad, existen dos tipos de inhibidores de la RT; nucleosídicos (*Nucleoside Reverse Transcriptase: NRT*) y no nucleosídicos (*Non Nucleoside Reverse Transcriptase = NNRT*).

El principio de utilización de los *NRT* consiste en el empleo de análogos de nucleósidos los cuales no presentan grupos hidroxílicos en la posición 3' (Fig.1).

Así, una vez incorporado en la cadena de ADN-transcripto se detiene el proceso de polimerización de la misma, por encontrarse "bloqueada" la posición 3' del nucleótido, impidiendo la elongación de la cadena.⁷ Actualmente se conoce que el AZT,⁸⁻¹⁰ compuesto pionero como inhibidor de la RT, posee una constante de afinidad (*K_i*) con la enzima de RT de 4,0 nmol/L ocho veces superior que para el trifosfato de timidina, de ahí su alta efectividad frente al virus.

Los inhibidores del tipo *NNRT* interactúan con una región específica hidrofóbica del VIH-1 que

está localizada en la vecindad del sitio de enlazamiento de la enzima de la RT. Por ello, se produce un bloqueo de la enzima que impide el proceso de transcripción. Entre estos compuestos se encuentran la 1-(2-hidroxi-etoximetil)-6-(feniltio)timina (HEPT) y la nevirapina.⁷

En el presente trabajo se discuten numerosos métodos de síntesis del d4T a partir de dos materias primas fundamentales, la timidina y la 5-metiluridina, así como también los métodos de síntesis total a partir de derivados de la ribosa y de la timina.

Síntesis química del d4T a partir de la timidina

El primer procedimiento de obtención del d4T fue reportado por Horwitz¹¹ a partir de la timidina (1), el mismo consta de tres etapas de reacción con un rendimiento global de un 45 %. (Fig.2).

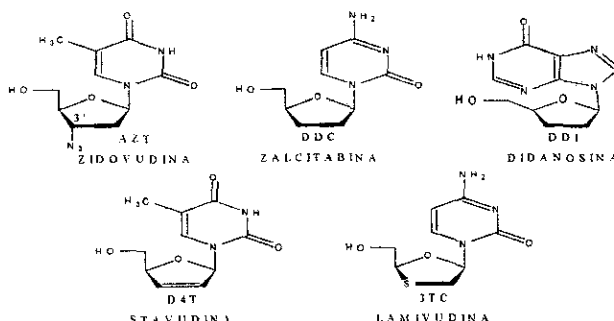


Figura 1. Diferentes dideoxynucleósidos inhibidores de la reversa transcriptasa del virus de VIH cuyo uso fue aprobado por la FDA.²⁻⁶

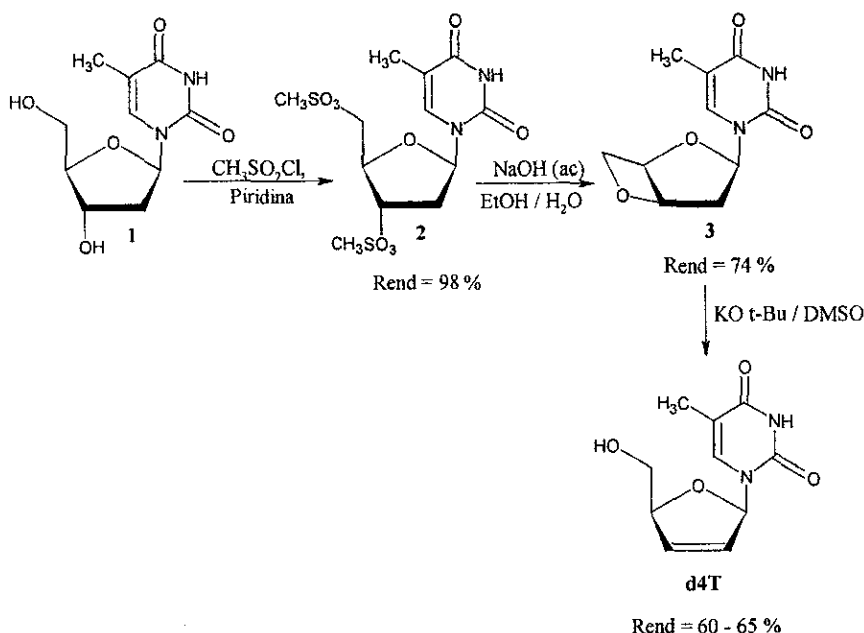


Figura 2. Primer procedimiento de síntesis del d4T desarrollado por Horwitz.¹¹

En este método, el paso clave de la obtención del d4T es la reacción de la 3', 5'-anhidrotimidina (3) con *tert*-butilato de potasio (K^tBuO) en dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente. Esta mezcla base-disolvente (K^tBuO/DMSO) resulta muy sensible a la humedad y es fácil-

mente inflamable y el d4T se descompone en el proceso de purificación por el empleo de altas temperaturas para la eliminación del DMSO, en un medio fuertemente básico.¹¹⁻¹⁴ Además, en la etapa de neutralización se produce una gran concentración de sales y un bajo ren-

dimiento de recuperación del d4T que precipita de la solución acuosa, por lo que no es aconsejable este procedimiento a escala industrial.

Se reportan trabajos donde se describen algunas modificaciones realizadas en la etapa final del procedimiento descrito anteriormente.

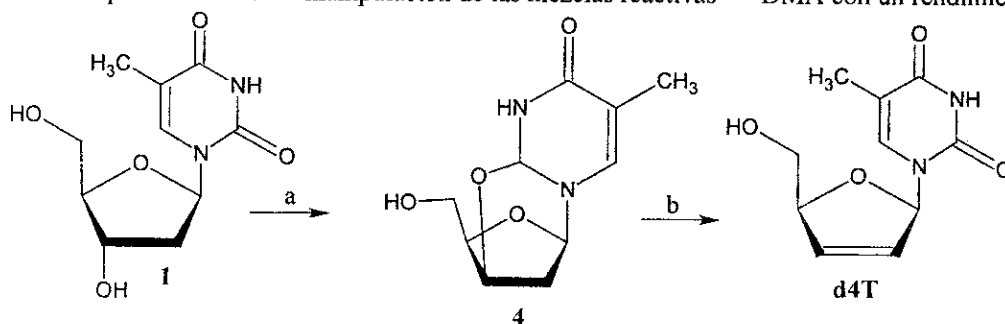
Así, se adiciona tolueno a la mezcla de reacción (en DMSO) caliente¹⁵ o a temperatura ambiente¹⁶ para extraer el d4T que precipita en forma de sal de potasio. Posteriormente, esta sal se disuelve en agua y se neutraliza para lograr la precipitación del d4T. Esta modificación tiene como inconvenientes que a grandes escalas las cantidades de disolventes empleadas son elevadas, lo que genera grandes volúmenes de residuales y la recuperación se hace difícil. Además, la sal del d4T es sensible a la humedad y se descompone a eleva-

das temperaturas.

Otros autores describen nuevos procedimientos de síntesis del d4T a nivel de laboratorio, con el objetivo de eliminar el uso de K/BuO y DMSO. De esta manera, el intermediario 3 puede reaccionar con hidróxido de sodio en hexametiltriámina del ácido fosfórico (HMPA)¹⁷ o con hidruro de sodio (NaH) en *N,N*-dimetilacetamida (DMA).¹⁸ Si bien los rendimientos se incrementan, estos procedimientos tienen como desventajas que la manipulación de las mezclas reactivas

resulta engorrosa y que los disolventes empleados son caros y tóxicos.

Joshi¹⁸ ideó un nuevo procedimiento de dos pasos de reacción cuyo rendimiento global es de un 53 %. En la primera etapa (Figura 3) se forma la 2, 3'-anhidrotimidina (4) cuando 1 reacciona con un exceso de difenilsulfito ((PhO)₂SO) en presencia de 1-metilimidazol, en DMA con un rendimiento parcial de un 65 %. Luego, se forma el d4T a partir de la reacción de 4 con un exceso de NaH en DMA con un rendimiento de un 81 %.



donde: a: (PhO)₂SO, 1-metilimidazol, DMA; b: NaH, DMA.

Figura 3. Método de síntesis del d4T ideado por Joshi.¹⁸

En investigaciones independientes realizadas por Vial¹⁹ y Cosford²⁰ se utilizan derivados de selenio en la reacción de formación del d4T. Estos derivados de selenio se obtienen a través de reacciones de sustitución nucleofílica del anión fenil seleniuro (PhSe-), que se genera por la reducción del diseleniuro de difenilo (Ph₂Se₂) con hidruro de litio-aluminio (LiAlH₄) en THF o con Na en HMPA-THF,^{19,21-22} al átomo de

carbono 3'- del nucleósido. Posteriormente, se elimina el anión PhSe- en forma de selenóxido bajo condiciones oxidantes y se lleva a cabo la desprotección del grupo hidroxilo 5'- para obtener el d4T. Este método tiene como desventaja que los grupos protectores del grupo hidroxilo 5'- son poco compatibles con las condiciones básicas y reductoras que se utilizan para generar el anión PhSe.

Sandman y col.²³ reportan la sustitución del anión PhSe- por el anión metilseleniuro MeSe- (metilitio, Se, THF). En este caso, ocurre una reacción de eliminación y no de sustitución nucleofílica en el compuesto 2, 3'-anhidro-5'-*O*-trityltimidina (5) dando lugar a los compuestos 6 y 7 con un rendimiento de un 27 y de un 20 %, respectivamente (Fig.4).

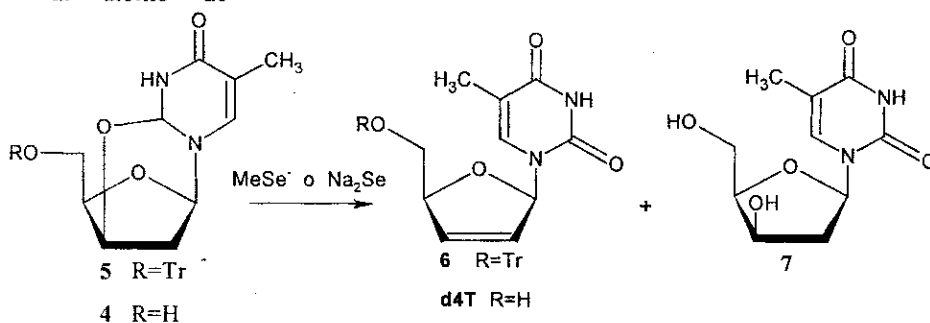


Figura 4. Obtención del d4T empleando compuestos de selenio.²³

En trabajos realizados por otros investigadores,²⁴ se comprobó que si se hace reaccionar 5 con seleniuro de sodio (Na_2Se), que se obtiene a partir de Na y Se, en presencia de pequeñas cantidades de HMPA y THF, se forma solamente 6 con un 60 % de rendimiento y en el caso en que se emplea el compuesto 4 se forma d4T con un 33 % de rendimiento.

Becouarn²⁵ describe un nuevo procedimiento donde se utiliza el selenofenol (PhSeH) con el objetivo de eliminar las dificultades que se originan con el empleo de los aniones, PhSe^- y MeSe^- . La utilización del PhSeH favorece la asistencia electrofílica en la apertura de anillo de los derivados del tipo 2, 3'-anhidronucleósidos debido a sus ca-

racterísticas ácidas. Otra ventaja de su empleo, es que no requiere de condiciones básicas ni reductoras para generar el anión PhSe^- , por lo que se puede utilizar como grupo protector de la posición 5'-OH un éster tipo benzoato, característicos de las reacciones de obtención de los derivados de 2, 3'-anhidro-nucleósidos.

En el primer paso del procedimiento, se emplea el reactivo de Mitsunobu,²⁶ para obtener la 2, 3'-anhidro-5'-O-benzoilimidina que reacciona con el PhSeH en DMF y se forma la 3'-fenilseleno-5'-O-benzoilimidina con un 96 % de rendimiento. A continuación, se lleva a cabo la oxidación en condiciones ácidas²⁷ ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{HAcO}$) debido a que en condi-

ciones básicas se produce la reacción inversa,²⁰ sustitución nucleofílica intramolecular, que conduce a la formación nuevamente de la 2, 3'-anhidro-5'-O-benzoilimidina. Por último, la desprotección de la posición 5'-OH se realiza bajo condiciones básicas moderadas con un rendimiento de un 93 %. El rendimiento global de este procedimiento es de un 67 %.

A partir de estudios realizados por Cosford²⁸ se pudo comprobar que en ausencia de Se, el intermediario 5 reacciona con Na en HMPA-THF, a través de un proceso de transferencia electrónica simple o mediante una eliminación inducida por una base fuerte formada por la interacción del Na con HMPA,²⁹ originando el derivado de d4T. (Figura 5).

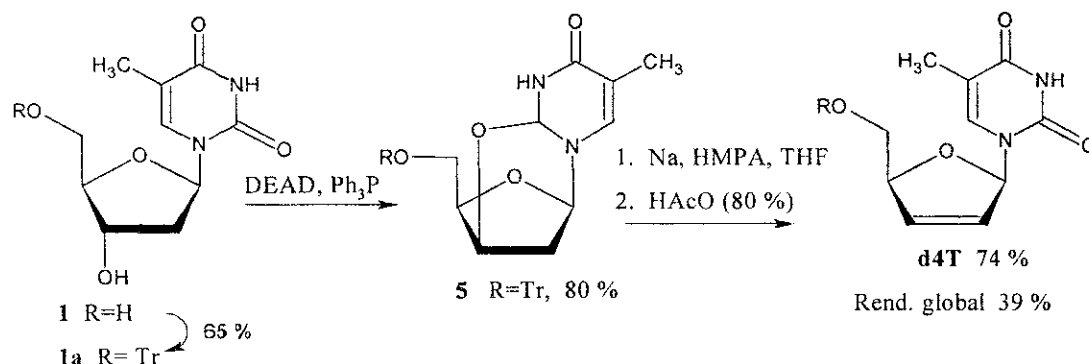


Figura 5. Método de síntesis del d4T ideado por Cosford.^{28,29}

Otros investigadores también observaron la reacción de eliminación en 5 empleando LiCN en DMF obteniendo a 6 con un 40 % de rendimiento.³⁰

Skonezny³¹ describe un procedimiento de síntesis del d4T que permite su obtención a escala industrial con una pureza y un rendimiento elevados (48 %). El procedimiento facilita, además, un fácil manejo y purificación de los reactivos, intermediarios y producto final. Este método de síntesis consta de cuatro etapas de reacción en las que se han realizado importantes transformaciones que superan los métodos descritos con anterioridad. Las ventajas fundamentales del mismo son: 1) en el primer paso de reacción se protegen los grupos hidroxílicos 3'- y 5'- de 1 con el

grupo metanosulfonilo, en presencia de una amina terciaria que puede ser la *N*-metilmorfolina (NMM) o una amina de la familia de las picolinas o de las lutidinas, y se emplea como disolventes orgánicos acetonitrilo, dimetilformamida o acetona y 2) en la reacción de eliminación se utiliza como base una disolución de KOH en alcohol isopropílico, que no descompone al d4T que se forma. El aislamiento del d4T tiene lugar a través de la formación de un solvato de d4T con *N*-metilpirrolidona (NMPO). La composición de este solvato es de 1:1, la cual se determinó inequívocamente por difracción de RX.³² Finalmente, se obtiene d4T al recrystallizar de isopropanol el solvato.

Sablón y col.³³ realizaron algunas modificaciones al procedimiento de síntesis del d4T desarrollado por

Skonezny.³¹ Así, en la primera reacción determinaron las relaciones molares óptimas para la conversión total de 1 en el derivado dimesilado 2, evitando la formación del compuesto intermediario monomesilado en la posición 5'-. Asimismo, en la síntesis de 3 comprobaron la formación del compuesto intermediario 2,3'-anhidro-5'-O-mesiltimidina y la ruptura del enlace β -*N*-glucosídico en el derivado nucleosídico. Esta descomposición de los nucleósidos en un medio fuertemente alcalino ha sido un tema ampliamente abordado por Horwitz^{11,34} a partir de derivados del tipo 2',3'-didehidrodidesoxinucleósidos.

Síntesis del d4T a partir de 5-metiluridina.

La síntesis del d4T a partir del ribonucleósido 5-metiluridina (8)

tiene como ventaja principal que esta materia prima resulta menos cara que la timidina (desoxiribonucleósido). Entre estos métodos de síntesis que se describen se encuentran:

• **Reacción de descomposición térmica de Corey-Winter.**

El método consiste en la obtención de un derivado tionocarbonato cíclico de la 5-metiluridina (9) a partir del

empleo de 1,1'-tiocarbonilimidazol y un fosfito de trialquilo en ausencia de oxígeno. La reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas para evitar la ruptura del enlace glicosídico.³⁵ (Figura 6).

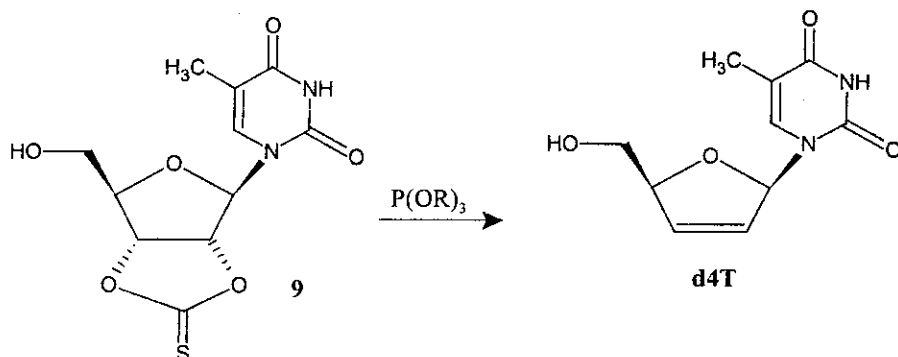


Figura 6. Obtención del d4T, a partir de la 5-metiluridina, mediante la reacción de Corey-Winter.³⁵

• **Reacción de Mattocks.**

Esta alternativa fue empleada por primera vez, de manera exitosa, por Moffatt y col.³⁶ en la química de los nucleósidos con el empleo de bromuro de α -acetoxi-isobutirilo. En la actualidad, se ha sustituido el

empleo del α -acetoxi-isobutirilo por el bromuro de acetilo (AcBr). Esta sustitución permite obtener resultados superiores para obtener los ésteres *cis*-2' α -bromo-3' α -carboxílicos (10) en cuanto al rendimiento y al costo de la reacción. La reacción resulta regio-

y estereo-específica debido a la ayuda anquimérica del átomo de oxígeno de la posición 2 de la timina. Luego, ocurre en los ésteres citados una eliminación reductora con el par activado Zn/Cu para obtener el d4T.³⁷ (Figura 7).

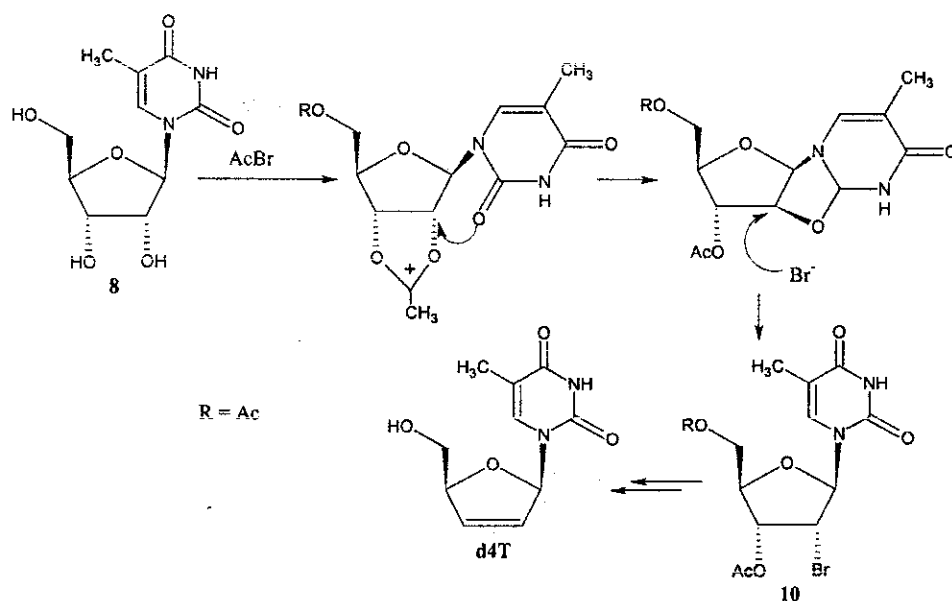


Figura 7. Obtención del d4T, a partir de la 5-metiluridina, mediante la reacción de Mattocks.³⁷

Una nueva variante del proceso de Mattocks aparece descrita en la patente desarrollada por Chen³⁸. Este procedimiento (Figura 8) consta de 7 etapas de reacción con un rendimiento global de un 60 %. Los dos primeros pasos son similares a los del procedimiento diseñado por Skonezny³¹ y permiten obtener la 2, 2'-anhidro-3', 5'-di-*O*-mesil-5-metiluridina (11). A continuación, ocurre en 11 una trans-

esterificación del grupo mesilo en posición 5'- por el anión benzoato (en DMA o DMF) para obtener la 2, 2'-anhidro-3'-*O*-mesil-5'-*O*-benzoil-5-metiluridina (12), que reacciona con bromuro de acetilo en metanol y acetato de etilo o con ácido bromhídrico (HBr) en ácido acético y se forma la 2'- α -bromo 3'-*O*-mesil-5'-*O*-benzoil-timidina (13). Posteriormente ocurre en 13 una eliminación reductora por

la acción de Zn o del par Zn-Cu activado y se forma la 2',3'-dihidro-3'-desoxi-5'-*O*-benzoiltimidina (5'-*O*-benzoil-d4T, 14). La desprotección del grupo hidroxilo en 14 se realiza con *n*-butilamina y, a continuación, se adiciona NMPO en acetato de etilo para aislar el d4T en forma de solvato d4T:NMPO. Por último, el d4T se libera al recrystallizar el sólido de isopropanol.

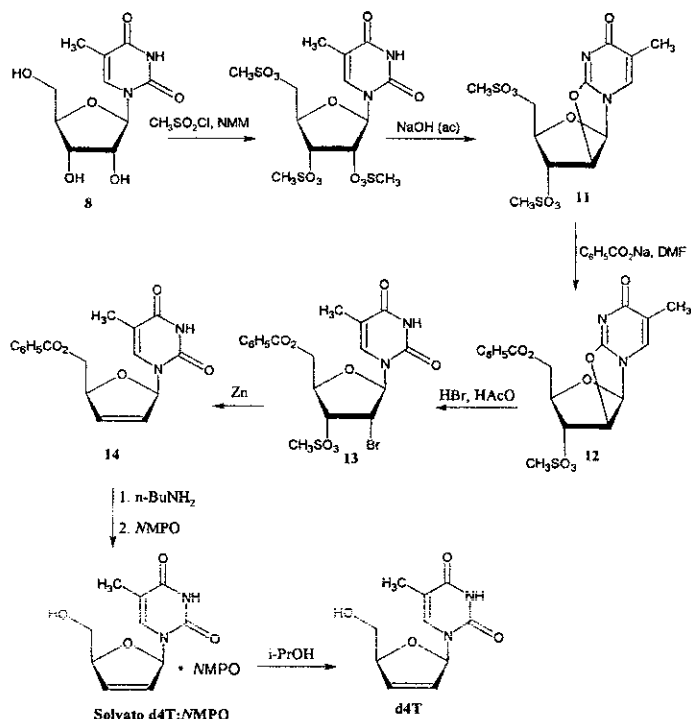


Figura 8. Síntesis de d4T a partir de 5-metiluridina desarrollada por Chen.³⁸

• Reacción de Eastwood.

La utilización de esta reacción en el campo de los nucleósidos se logró mediante la utilización del anhídrido acético como disolvente. De manera específica, en el caso en que se desee obtener d4T, se debe utilizar en la reacción óxido de circonio como catalizador, en presencia de tributilamina como estabilizador. Así, el ortoéster cíclico de la 5-metiluridina (15) se escinde para proporcionar los correspondientes derivados de d4T.³⁹ (Figura 9).

• Desoxigenación de Barton.

En este caso, se utiliza un derivado 2', 3'-di-xantato de la 5'-protegida 5-metiluridina (16) que se hace reaccionar, en condiciones reductoras,

con hidruro de tributilestano para dar lugar al d4T.^{34,40} (Figura 10).

Síntesis total del d4T a partir de derivados de la ribosa y de la timina.

Se reporta la síntesis estereoselectiva del d4T a partir de la condensación del derivado 2-(fenilselenenil)- 2, 3 -*O*-didesoxiribosa y de la timina sililada, en presencia de trimetil triflato.⁴¹ Este método presenta el inconveniente de que se requiere numerosas separaciones cromatográficas pues se forman, en el transcurso de la síntesis, mezclas α - β anómicas. Esto hace que el proceso sea tedioso y caro, y no se aplique en la obtención del d4T a grandes escalas.⁴²⁻⁴⁴

No obstante, Beach⁴⁵ realizó importantes modificaciones a este procedimiento de síntesis total donde se obtiene en más de un 95 % el isómero β del d4T. Este nuevo método se basa en la introducción de un grupo α -fenilselenenilo en la posición 2 del acetato de 2, 3-*O*-didesoxiribosilo (17), el cual dirige la formación del enlace glicosídico para dar el isómero β deseado. Luego, el 2'-fenilselenenilnucleósido (18) se convierte con peróxido de hidrógeno y con piridina como catalizador en el d4T 5'-protegido (19), el cual posteriormente se desprotege para obtener el d4T. (Figura 11).

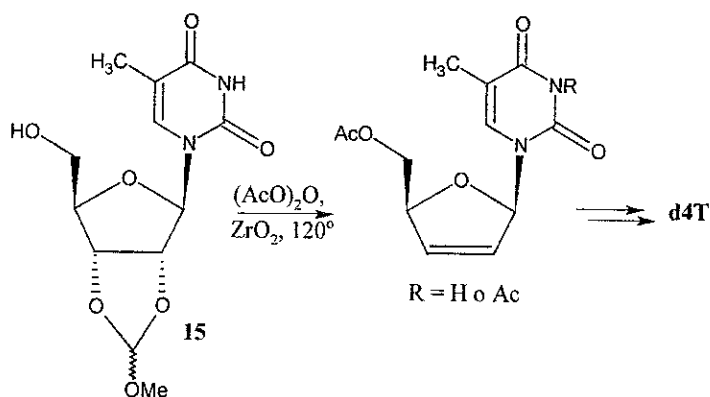


Figura 9. Obtención del d4T, a partir de la 5-metiluridina, mediante la reacción Eastwood.³⁹

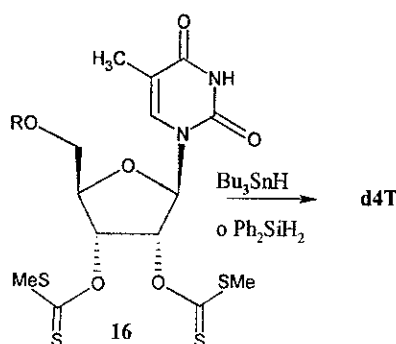
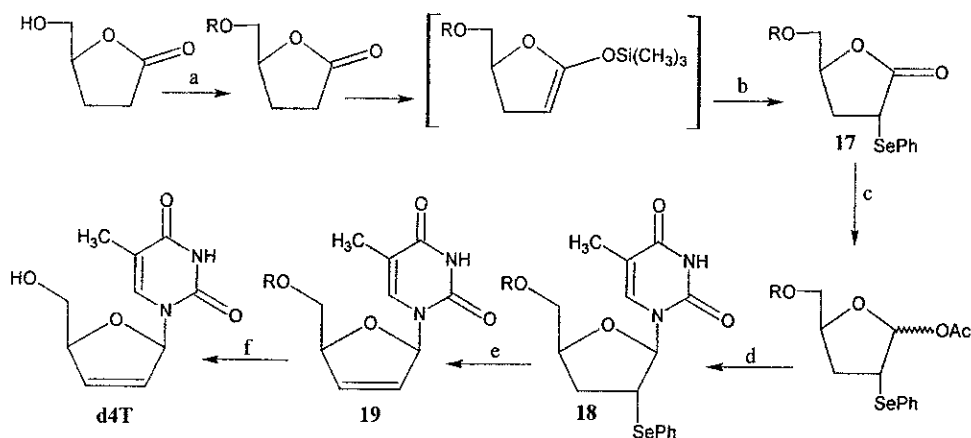


Figura 10. Obtención de d4T mediante la reacción de desoxigenación de Barton.^{35, 40}



donde:

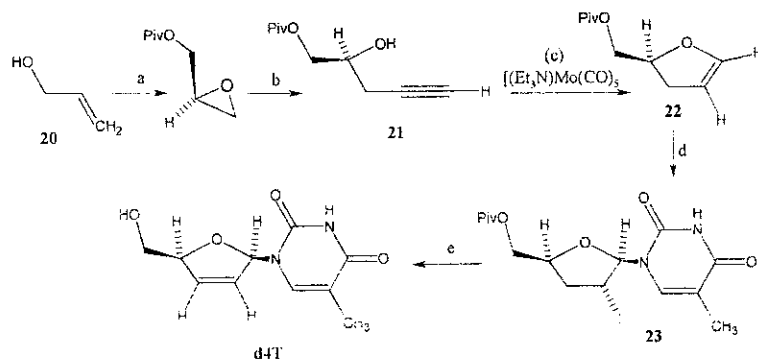
a: TBDPSCl / imidazol / DMF; b: BrSePh / ClSi(CH₃)₃ / THF; c: (1. DIBAL-H / Tolueno, 2. Ac₂O / Piridina); d: Timina / 1,2-dicloroetano; e: H₂O₂ / Piridina (cat.); f: TBAF / THF

Figura 11. Procedimiento de síntesis total del d4T diseñado por Beach.⁴⁵

La cicloisomerización de alquínóles también ha sido utilizada en la síntesis de este antiviral con buenos resultados. En la figura 12 se observa que el alcohol alquínico 21 se obtiene a partir de una epoxidación enantioselectiva del alcohol alílico

(20), seguida de la apertura del epóxido intermediario por el acetiluro de litio. La cicloisomerización de 21, catalizada por el complejo de molibdeno, conduce al enol éter 1, 2-endocíclico 22 que interactúa con la timina de forma estereoselectiva. Así,

en el idonucleósido (23) resultante ocurre una eliminación regioselectiva del tipo E2⁴⁶⁻⁴⁷ con pérdida del grupo protector en 5'- que da lugar al d4T. El rendimiento global de este procedimiento es de un 16 %.



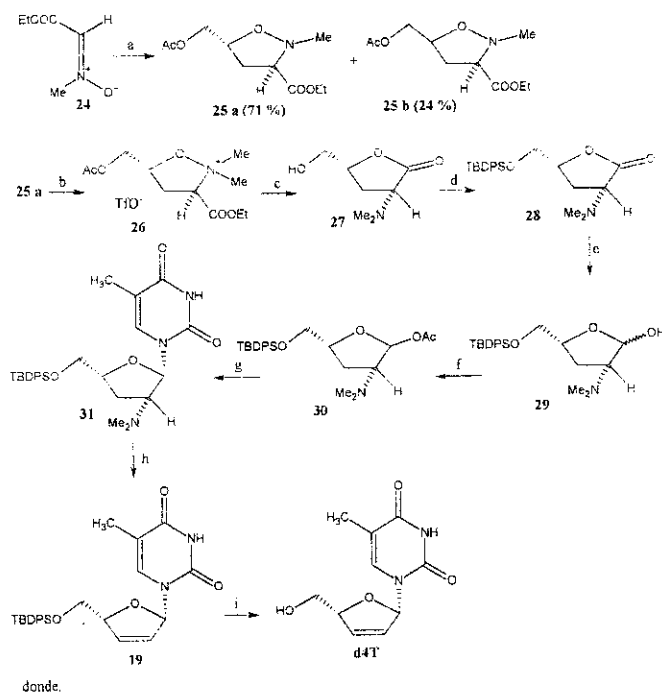
donde: a) $\{Ti(O-i-Pr)_4, D-DIPT, PhOMe_2OOH, CH_2Cl_2\}$; b) $\{LiCCH, BF_3 \cdot OEt_2, THF\}$; c) $\{Me_3N\text{-óxido}, Et_2O\}$; d) $\{I_2, (Me_4Si)_2\text{-Timina}, CH_2Cl_2\}$; e) $\{NaOMe, MeOH\}$.

Figura 12. Síntesis total del d4T.^{46, 47}

Asimismo, Chiacchio⁴⁸ describe otro procedimiento de síntesis total del d4T que consta de 9 etapas de reacción con un rendimiento global de un 6 % (Fig. 13). Inicialmente, la reacción ocurre mediante una 1,3 cicloadición dipolar de la C-etoxycarbonil-N-metil nitrona (24) con acetato de alilo para dar lugar a una

mezcla epimérica de isoxazolidinas (25) que tiene al isómero *trans* como producto mayoritario. El epímero 25a reacciona con triflato de metilo y se forma 26. A continuación, ocurre la hidrogenación catalítica de 26 que proporciona la *cis* 3-(dimetilamino)-5-(hidroximetil) dihidro-2 (3H)-furanona 27. Luego, se protege el

grupo hidroxilo de la posición 5- con el grupo *tert*-butildifenil-sililo (TBDPS) y se obtiene 28. Posteriormente, 28 se reduce con hidruro de *di*-isobutilaluminio (DIBALH) y se forma la mezcla de epímeros de lactoles (29).



donde:

a) acetato de alilo; b) $TiOMe, CCl_4$; c) $H_2, Pd/C$; d) TBDPSCI, imidazol, CH_2Cl_2 ; e) DIBALH, tolueno; f) $AcCl$, piridina, CH_2Cl_2 ; g) O,O' -bis(trimetilsilil)timina, $SnCl_4, CH_2Cl_2$; h) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 ; i) TBAF, THF.

Figura 13. Procedimiento de síntesis total del d4T ideado por Chiacchio.⁴⁸

Esta mezcla de epímeros se acetila y se obtiene entonces una mezcla separable de acetatos con un 24 % de rendimiento para el epímero de interés (30). Finalmente, se obtiene el d4T cuando se elimina el grupo *N*-dimetilamino de 31 con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) y se

desprotege la posición 5' de 19 con fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF).

CONCLUSIONES

La síntesis química del d4T ha sido ampliamente abordada a partir de distintas materias primas de naturaleza nucleosídica (timidina y 5-

metiluridina), así como también su síntesis total. Sin embargo, en general, estos métodos presentan serias dificultades para su uso a grandes escalas debido al empleo de disolventes y (o) reactivos caros y tóxicos, al número elevado de etapas y a los tiempos de reacción

prolongados. De hecho, solamente en los trabajos patentados por Skonezny³¹ y Chen³⁸ se reivindican la obtención de este compuesto antiviral a escala industrial, a partir de la timidina y la 5-metiluridina con un rendimiento de un 52,5 y de un 60 %, respectivamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Camarasa M.J. *Farm Clin*, **3**, 64-81, 416-433, 1986.
2. Herdewijn P., Pauwels R., Baba M., Balzarini J., De Clercq E. *J Med Chem*, **30**, 2131, 1987.
3. Mitsuya H., Broder S. *Proc Natl Acad Sci USA*, **83**, 1911, 1986.
4. Balzarini J., Herdewijn P., Pauwels R., De Clercq E., Cooney D. A., Kang G. J., Dalal M., Johns D. G., Broder S. *Biochem Biophys Res Commun*, **140**, 735, 1988.
5. Herdewijn P., Balzarini J., De Clercq E., Pauwels R., Baba M., Broder S., H., Vanderhaeghe J. *Med Chem*, **30**, 1270, 1987.
6. Hury D. M., Okabe M. *Chem Reviews*, **92**, 1745, 1992.
7. De Clercq E., Balzarini J. *IL FARMACO*, **50**, 11, 735-47, 1995.
8. Mitsuya H., Weinhold K. J., Furman P. A., St. Clair M.H., Nusinoff-Lehrman S., Gallo R.C., Bolognesi D., Barry D. W., Broder S. *Proc Natl Acad Sci USA*, **82**, 7096, 1985.
9. Furman P. A., Fyfe J. A., St. Clair M.H., Weinhold K. A., Rideout J. L., Freeman G. A., Nusinoff-Lehrman S., Bolognesi D., Broder S., Mitsuya H., Barry D. W. *Proc Natl Acad Sci USA*, **83**, 8333, 1986.
10. Yarchoan R., Klerker R. W., Weinhold K. A., Markham P. D., Lyerly H. K., Durack D.T., Gelman E., Lehrman S. N., Blum R.M., Barry D. W., Shearer G., Fischl M.A., Mitsuya H., Gallo R. C., Collins J. M., Bolognesi D., Meyers C. E., Broder S. *Lancet*, **I**, 575, 1986.
11. Horwitz J.P., Chua J., Da Rooze M.A., Noel M., Klundt I.L. *J Org Chem*, **31**, 205-11, 1966.
12. Horwitz J.P., Chua J., Da Rooze M.A., Noel M. *Tetrahedron Lett*, 2725, 1964.
13. Horwitz J.P., Chua J., Klundt I.L., Da Rooze M.A., Noel M. *J Am Chem Soc*, **86**, 1896, 1964.
14. Horwitz J.P., Chua J., Urbanski J.A., Noel M. *J Org Chem*, **28**, 942, 1963.
15. Mansuri M.M., Starret J.E., Ghazzouli I., Hitchcock M.J.M., Sterzycki R.Z., Brankovan V., Lin T., August E.M., Prusoff W.H., Sommadossi J., Martin J.C. *J Med Chem*, **32**, 461-66, 1989.
16. Starret J.E., Mansuri M.M., Martin J.C., Fuller C.E., Howell H.G. US 4904770, *Bristol-Myers Co.*, 1990.
17. Adachi T. *Carbohydrate Research*, 979, 113.
18. Joshi B.V., Rao T.S., Reese C. B. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2537, 1992.
19. Vial J.M., Agback P., Chattopadhyaya J. *Nucleosides & Nucleotides*, **9**, 2, 245-58, 1990.
20. Cosford N.D.P., Schinazi R.F. *J Org Chem*, **56**, 2161, 1990.
21. Haraguchi K., Tanaka H., Maeda H., Itoh Y., Saito S., Miyasaka T. *J Org Chem*, **56**, 5401, 1991.
22. Vargeese, Abushanab E. *Nucleosides & Nucleotides*, **11**, 1549, 1992.
23. Sandman D. J., Stark J. C., Acampora L. A., Gagne P. *Organometallics*, **2**, 459, 1983.
24. Tiecco M., Testaferri L., Tingoli M., Chianelli D., Montanucci M. *J Org Chem*, **48**, 4289, 1983.
25. Becouarn S., Czernecki S., Valéry J.M. *Nucleosides & Nucleotides*, **14**, 6, 1227-32, 1995.
26. Czernecki S., Valéry J.M. *J Chem Soc Chem Commun*, 801, 1990.
27. Grieco P.A., Miyashita M. *J Org Chem*, **39**, 120, 1974.
28. Cosford N.D.P., Schinazi R.F. *Nucleosides & Nucleotides*, **12**, 2, 149-55, 1993.
29. Tiecco M. *Synthesis*, 749, 1988.
30. Okabe M., Sun R.C., Tam S.Y.K., Todano L.J., Coffen D.L. *J Org Chem*, **53**, 4780, 1988.
31. Skonezny P. M., Eisenreich E., Stark D.R., Boyhan B. T., Baker S.R.. EP 0653 435 A1: *Bristol-Myers Co.*, 1995.
32. Viterbo D., Milanesio M., Pomés R., Rodríguez-Tanty Ch., Colás I., Sablón M., Duque J. *Acta Crystallographica Section C*, C56, 1, 2000.
33. Sablón M., Pérez R., Contreras J., Vélez H., Rosado A., Rodríguez Ch. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, **34**, 1-6, 2003.
34. Horwitz J., Chua J. In: *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Zorbach W.W., Tipson, R. S., Eds., Interscience: New York, Vol.1, 344, 1968.
35. Chu C.K., Bhadti V.S., Doboszewski P., Gu Z.P., Kosugi V., Pullaiah K.C., Van Roey P. *J Org Chem*, **54**, 2217-25, 1989.
36. Greenberg S., Moffat J.G. *J Am Chem Soc*, **95**, 4016, 1973.
37. Mansuri M.M., Starret J.E., Wos J.A., Tortolani D.R., Brodfuehrer P.R., Howell H.G., Martin J.C. *J Org Chem*, **54**, 4780-85, 1989.
38. Chen B.Ch., Stark D.R., Baker S.R., Quinlan S.L. ES 2 113 626 T3: *Bristol-Myers Co.* 1995.
39. Shiragamai H., Irie Y., Shirae H., Yokozeki K., Yasuda N. *J Org Chem*, **53**, 5170-73, 1988.
40. Barton D.H.R., Jang D.O., Jaszberenyi J. Ce. *Tetrahedron Lett*, **32**, 2569, 1991.
41. Chu C.K., Babu J.R., Beach J.W., Ahn S.K., Huang H., Jeong L.S., Lee S.J. *J Org Chem*, **55**, 5, 1418-20, 1990.
42. Farina V., Benigni D.A. *Tetrahedron Lett*, **29**, 1239, 1988.
43. Chu C.K., Raghavachari R., Beach J.W., Kosugi Y., Ullas G.V. *Nucleos & Nucleot*, **8**, 903, 1989.
44. Chu C.K., Beach J.W., Ullas G.V., Kosugi Y. *Tetrahedron Lett*, **29**, 5349, 1988.
45. Beach J.W., Kim H.O., Jeong L.S., Nampalli S., Islam Q., Ahn S.K., Babu J.R., Chu Ch.K. *J Org Chem*, **57**, 3887-94, 1992.
46. Mc Donald F. E. *Chem Eur J*, **5**, 11, 3103-06, 1999.
47. Mc Donald F. E., Gleason M. M. *J Am Chem Soc*, **118**, 6648-59, 1996.
48. Chiacchio U., Rescifina A., Iannazzo D., Romeo G. *J Org Chem*, **64**, 28-36, 1999.