

Acyclonucleoside 류의 합성(2) -2',3'-disubstituted secouridine 의 합성-

양재욱 · 홍경애 · 한효경 · 천문우 · 정원근
서울대학교 약학대학
(Received October 13, 1989)

Synthesis of Acyclonucleosides (2) -Synthesis of 2', 3'-disubstituted Secouridines-

Jae-Wook Yang, Kyong Aie Hong, Hyo Kyung Han, Moon Woo Chun
and Won-Keun Chung

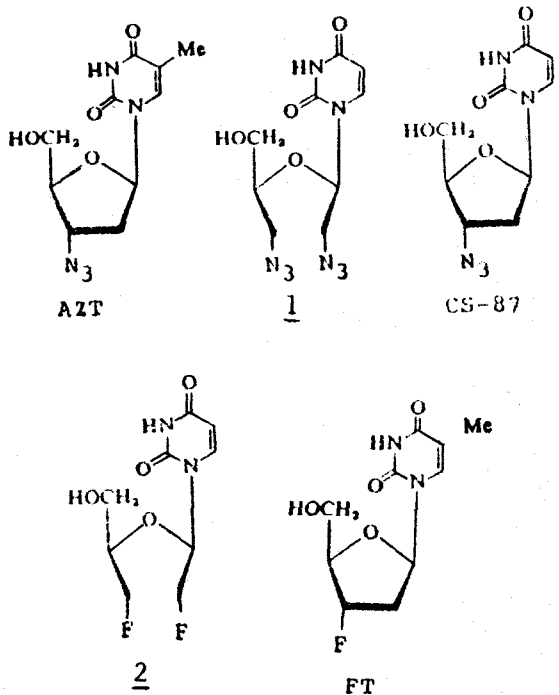
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—The synthetic study of 2', 3'-diazido and difluoro secouridines toward development of new antiviral agents is discribed. These acyclic nucleosides were synthesized from uridine by the method of ring opening reaction of sugar moiety.

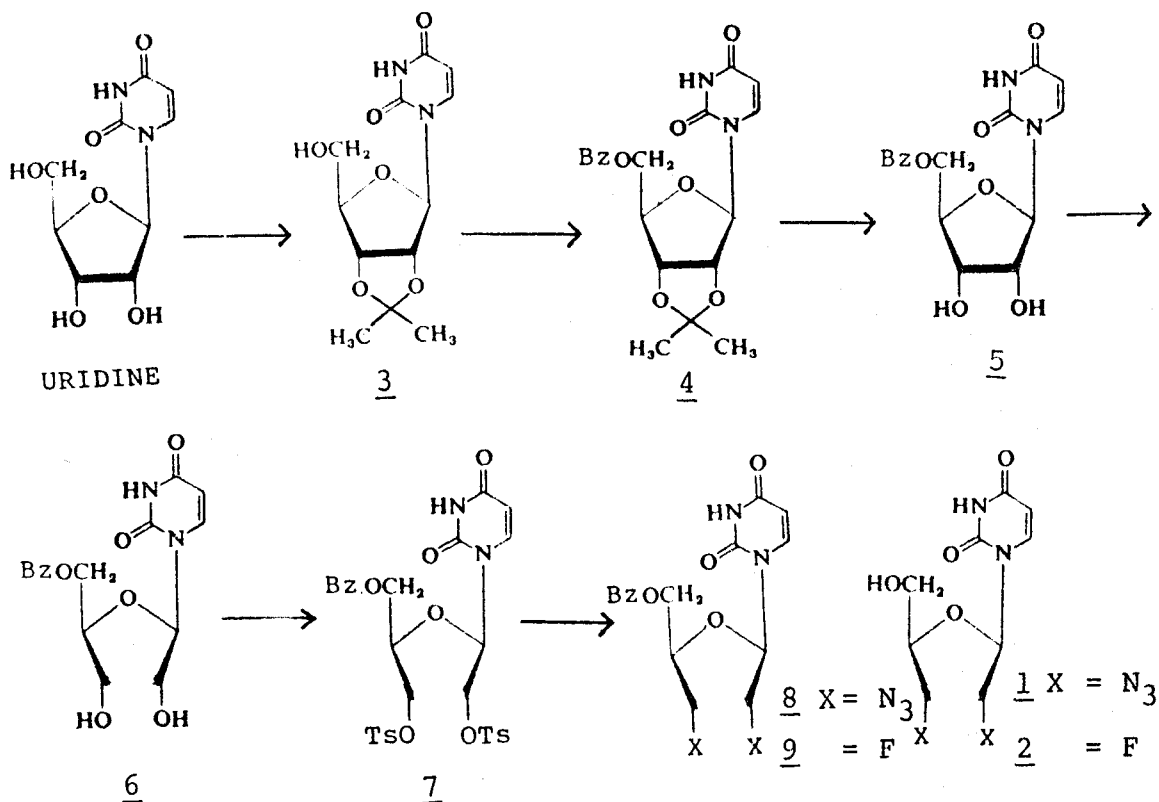
항암 및 항바이러스 작용을 기대한 acyclic system의 nucleoside 류 합성의 일환으로 제 1보¹⁾에 이어 새로운 type의 acyclic pyrimidine nucleoside 2종 (1 및 2)을 합성하였다.

합성된 화합물 1은 구조적으로 anti-HIV 작용을 가진 AZT²⁻⁴⁾ 및 CS-87⁵⁾ 등과, 화합물 2는 AZT보다 강력한 anti-HIV 작용을 가진 것으로 알려진 3'-deoxy-3'-fluorothymidine⁶⁾(FT)과 유사성을 가짐으로서 항바이러스 작용이 기대된다.

합성은 기존 nucleoside인 uridine의 당 부분의 5'-위치를 선택적으로 보호한 후⁷⁾ 2',3' 위치를 개열 시킴으로서 목적물을 얻는 방법을 시도하였으나 수율이 낮고 목적물의 분리가 어려워 먼저 2',3' 위치를 acetonide group으로 보호한 후⁸⁾ 5'-위치를 benzoylation, 2',3'-위치의 deprotection, 2',3'-위치의 개열의 과정을 거쳐 목적물을 합성하였다. 2'와 3' 위치의 개열은 vicinal diol 산화에 흔히 사용하는 sodium periodate를 사용하였으나 이 경우 5'-위치의 benzoyl기가 떨어져 나간 triol이 부산물로 다량 생성, HIO₄로 개열하는 방법을 택하였



Figure



Scheme

다.⁹⁾ 이와 같이하여 얻어진 triol의 5'-benzoate 유도체(6)를 tosylation한 후 sodium azide 및 potassium fluoride를 반응¹¹⁾시킴으로서 목적하는 azide 및 fluoride기를 도입할 수 있었으며 이들을 sodium methoxide로 deprotection하므로써 목적하는 화합물을 얻을 수 있었다.

실 험

용접은 Philip Harris 용접측정기구를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 3600 스펙트로메타로, NMR 스펙트럼은 DMSO-d₆ 혹은 CDCl₃를 용매로, 그리고 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker WP80SY를 사용하여 얻었다.

5'-O-Benzoyl-2',3'-O-isopropylideneuridine (4)—Uridine으로부터 합성한 2',3'-O-isopropylideneuridine⁹⁾(3, 284 mg, 1 mmol)을 pyridine

(5 ml)에 녹여 benzoylchloride(144 mg, 1.1 mmol)를 methylene chloride(5 ml)에 녹인 용액을 0°C에서 서서히 적가한 후 5시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 pyridine을 감압하에서 제거한 후 칼럼 크로마토그래피를 실시하여 (CHCl₃: MeOH= 25:1) 무색 고체의 생성물을 얻었다.

수득률: 341 mg (88%)

mp: 145°C

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.32(3H, s, CH₃), 1.52(3H, s, CH₃), 4.38-4.55(3H, m, H-5',4'), 4.87-5.17(2H, H-3',2'), 5.55(1H, d, J=8, H-5), 5.79(1H, d, J=6.4, H-1'), 7.52-8.03(6H, m, H-6 and aromatic H), 11.41(1H, br s, -NH-)

5'-O-Benzoyluridine(5)—물(15 ml)과 Methanol(50 ml)의 혼합용매에 5'-O-benzoyl-2',3'-isopropylideneuridine(4, 1g, 2.58 mmol)과 p-toluene-sulfonic acid(450 mg, 2.38 mmol)을 가한 후 50-60°C에서 교반하였다(5분 후면 suspension이

투명한 용액으로 변한다). 4시간의 반응을 거친 후 반응혼합물을 K_2CO_3 로 중화하였다. 반응혼합물 중의 methanol은 감압하에서 증발제거시킨 후 잔류물을 ethyl acetate (50 ml \times 2)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압농축하였다. 얻어진 잔류물질은 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (전개용매: $CHCl_3$: MeOH=12:1)로 정제하여 무색 거품상의 물질을 얻었다.

수득률: 702 mg (78%)

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.19-4.24, 4.57-4.65 (7H, m, 2',3',4',5'-H and 2', 3'-OH), 5.47 (1H, d, J=8, 5-H), 5.84 (1H, d, J=5.6, H-1'), 7.38-7.62, 7.96-8.08 (6H, m, aromatic H and 6-H), 10.69 (1H, br s, -NH-).

5'-O-Benzoyl-2',3'-secouridine(6)-5'-O-Benzoyluridine(5), 1.25g, 3.59 mmol)을 0.1M HIO_4 수용액 (35 ml)에 녹인 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합액을 0.1M NaOH 수용액 (35 ml)으로 중화시키고 ethanol (70 ml)을 가하여 석출되는 무기염을 여과제거한 후 여액을 감압농축하여 오일상의 잔유물을 얻었다. 여기에 ethanol (30 ml)을 다시 가한 후 0-5 $^{\circ}C$ 로 냉각하고 $NaBH_4$ 수용액 (136 mg, 3.59 mmol/30 ml H_2O)를 적가하면서 교반하였다. 이 혼합액을 3시간 동안 교반 후 초산으로 pH 6으로 만들었다. 이 혼합액을 40 $^{\circ}C$ 이하에서 감압건조하여 얻은 시럽상의 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (전개용매: $CHCl_3$: MeOH=12:1)로 정제하여 무색 거품상의 물질을 얻었다.

수득률: 895 mg (71%)

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.56-4.77 (9H, m, 2',3',4',5'-H and 2',3'-OH), 5.39 (2H, d, J=8, 5-H), 5.81 (1H, t, J=5.6, 1'-H), 7.39-7.68 (3H, m, aromatic H), 7.88-7.98 (3H, m, aromatic H and 6-H), 10.10 (1H, br s, -NH-).

5'-O-Benzoyl-2',3'-O-ditosyl-2',3'-secouridine(7)-5'-O-Benzoyl-2',3'-secouridine(6), 795 mg, 2.27 mmol)과 p-toluenesulfonyl chloride (950 mg, 5 mmol)을 무수 pyridine (3 ml)에 녹인 후 실온에서 교반, 16시간이 지난 후 pyridine을 감압하에서 증발제거시킨 후 시럽상의 잔류물을 칼럼 크로마토

그래피 (전개용매: $CHCl_3$: MeOH=25:1)로 정제하여 황색 거품상의 ditosylate (7)를 얻었다.

수득률: 746 mg (50%)

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.39 (6H, s, 2 \times CH $_3$), 3.76-5.02 (7H, m, 2',3',4',5'-H), 5.48 (1H, J=8, d, 5-H), 6.13 (1H, t, J=5.6, 1'-H), 7.38-7.99 (14H, m, aromatic H and 6-H), 10.09 (1H, br s, -NH-).

5'-O-Benzoyl-2',3'-diazido-2',3'-dideoxy-2',3'-secouridine(8)-ditosylate(7), 364 mg, 0.55 mmol)를 무수 DMF (5 ml)에 녹이고 여기에 NaN_3 (216 mg, 3.33 mmol)을 가하여 생성된 suspension을 80 $^{\circ}C$ 에서 5시간 교반한 후 실온까지 반응혼합물을 냉각시켰다. 반응혼합물 내의 DMF를 펌프로 감압증류하여 제거시킨 후 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (전개용매: $CHCl_3$: MeOH=20:1)로 정제하여 oil 상의 diazide (8)를 얻었다.

수득률: 184 mg (83%)

IR (nujol) cm^{-1} : 2010 (N_3)

NMR ($CDCl_3$) δ : 3.54 (2H, d, 5'-H), 3.67 (2H, d, 3'-H), 4.07 (1H, m, 4'-H), 4.39 (2H, d, 2'-H), 5.52 (1H, d, J=8, 5-H), 6.10 (1H, t, J=5.6, 1'-H), 7.35-7.60, 7.91-8.10 (6H, m, aromatic H and 6-H), 9.56 (1H, br s, -NH-).

2',3'-Diazido-2',3'-dideoxy-2',3'-secouridine(1)-5'-O-Benzoyl-2',3'-diazido-2',3'-secouridine(8), 9.2 mg, 0.23 mmol)을 5 ml의 무수 methanol에 녹인 후 2.5 ml의 0.1M NaOMe/MeOH 용액을 적가하면서 교반하였다. 적가가 다 끝난 후 실온에서 두 시간 동안 교반을 더한 후 Amberlite IR-120 (H^+) resin으로 중화시켰다.

Resin을 여과제거 후 여액을 감압농축하여 얻은 농축물을 실리카 겔 칼럼 (전개용매: $CHCl_3$: MeOH=15:1)으로 정제하여 oil 상의 목적물을 얻었다.

수득률: 108 mg (83%)

IR (nujol) cm^{-1} : 2010 (N_3)

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.53-4.34 (7H, m, 2',3',4',5'-H), 5.41 (1H, d, J=8, 5-H), 6.05 (1H, t, J=5.6, 1'-H), 7.80 (1H, d, J=8, 6-H), 10.10 (1H, br s, -NH-).

5'-O-Benzoyl-2',3'-dideoxy-2',3'-difluoro-2',3'

-secouridine(9)-Ditosylate(7, 420 mg, 0.64 mmol)을 DMSO에 녹인 후 120°C에서 KF와 4시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 용매를 제거하여 잔류물을 물(2 ml)로 quenching 한 후 ethyl acetate(5 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압농축시켰다. Oil 상의 농축액을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여(전개용매: CHCl₃: MeOH=25:1) 무색의 거품상 물질을 얻었다.

수득률: 199 mg(89%)

NMR(CDCl₃) δ: 4.07-4.79(7H, m, 2',3',4',5'-H), 5.49(1H, d, J=8, 5-H), 6.40(1H, t, J=5.6, 1'-H), 7.23-8.08(6H, m, aromatic H and 6-H), 9.45(1H, br s, -NH-).

2',3'-Dideoxy-2',3'-difluoro-2',3'-secouridine (2)-Benzoyl difluoride(9, 180 mg, 0.5 mmol)를 무수 methanol에 녹인 후 5 ml의 0.1 M-NaOMe/MeOH 용액을 적가하면서 교반하였다. 적가가 다 끝난 후 혼합액을 실온에서 2시간 동안 교반 후 Amberlite IR-120(H⁺) resin으로 중화하였다. Resin을 여과제거 후 여액을 감압농축시켜 얻은 잔류물을 실리카 겔 칼럼(전개용매: CHCl₃: MeOH=15:1)으로 분리하여 oil 상의 원하는 화합물을 얻었다.

수득률: 108 mg(85%)

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.68-3.65(7H, m, 2',3',4',5'-H), 5.57(1H, d, J=8, 5-H), 5.80(1H, s, J=5.6, 1'-H), 7.64(1H, d, J=8, 6-H), 11.15(1H, br s, -NH-).

감사의 말씀

본 연구는 1987년도 한국과학재단 목적기초 연구비에 의해 수행되었기에 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) 김혜옥, 천문우, 정원근, 서울대학교 약학논문집, 12, 62(1987)
- 2) Lim, T.S., and Mansini, R., *J. Med. Chem.*, 26, 544(1983).
- 3) Mitsuya, H., Weinhold, K.J., Furman, P.A., St. Clair, M.S., Nusinoff-lehrman, S., Gallo, R.C., Bolognesi, D., Barry, D.W., Border, S.: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 82, 7096(1985).
- 4) Furman, P.A., Fyfe, J.A., St. Clair, M.H., Weinholder, K., Rideout, J.L., Mitsuya, H., Barry, D.W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 8333(1986).
- 5) Bodenteich, M., and Griengl, H.: *Tetrahedron Lett.*, 28, 5311(1987).
- 6) Cheng, Y., Dutschman, G.E., Bastow, K.F., Sarngadharan, M.G. and Ting, R.Y.C.: *J. Biol. Chem.*, 262, 2187(1987).
- 7) Shigeyoshi Nishino, Hisanao Yamamoto, Yasuhiro Nagato, and Yoshiharu Ishid, *Nucleosides & Nucleotides*, 5(2), 159(1986).
- 8) Zorbach, W.W., Tipso, R.S.: *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, vol. 1, Interscience Publ., New York, p. 431(1968).
- 9) Lerner, L.M.: *Carbohydr. Res.*, 13, 465(1970).