

## Acyclonucleoside 류의 합성(3)

—Ribavirin 유도체의 합성—

문형룡·양재욱·김문환·천문우·정원근

서울대학교 약학대학

(Received November 23, 1989)

## Synthesis of Acyclonucleosides (3)

—Synthesis of Ribavirin Derivatives—

Hyung Ryong Moon, Jae-Wook Yang, Moon Hwan Kim, Moon Woo Chun  
and Won-Keun Chung

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

**Abstract**—The Synthesis of acyclic derivatives of ribavirin (2'-azido and halo seco derivatives) for the development of new antiviral agents is described.

These acyclic nucleosides are synthesized from ribavirin by the method of ring opening reaction of sugar moiety.

**Keywords** □ Acyclonucleoside, Acyclic derivatives of ribavirin

Ribavirin은 1972년 J. T. Witkowski 등에 의해 합성된<sup>1)</sup> 이래 broad-spectrum antiviral agent로서 현재 널리 쓰이고 있는 비교적 우수한 항바이러스성 nucleoside이다. 작용기전이나 구조 등에 대한 연구 뿐만 아니라 화학요법제로서 다른 항바이러스성 물질과 combination chemotherapy에 관한 연구도 많이 이루어져 좋은 결과를 나타내고 있다. 저자 등의 연구실에서는 최근 새로운 type의 항바이러스성 acyclic system의 nucleoside를 합성하고 있고<sup>2,3)</sup> 이 연구의 일환으로서 강력한 항바이러스성 작용을 기대하여 ribavirin의 acyclic system 유도체의 합성을 시도, 수종을 합성하였다.

합성은 기존의 ribavirin으로부터 당부분의 2', 3' 위치를 개열시킴으로써 목적물을 얻는 방법으로 시도하였다.

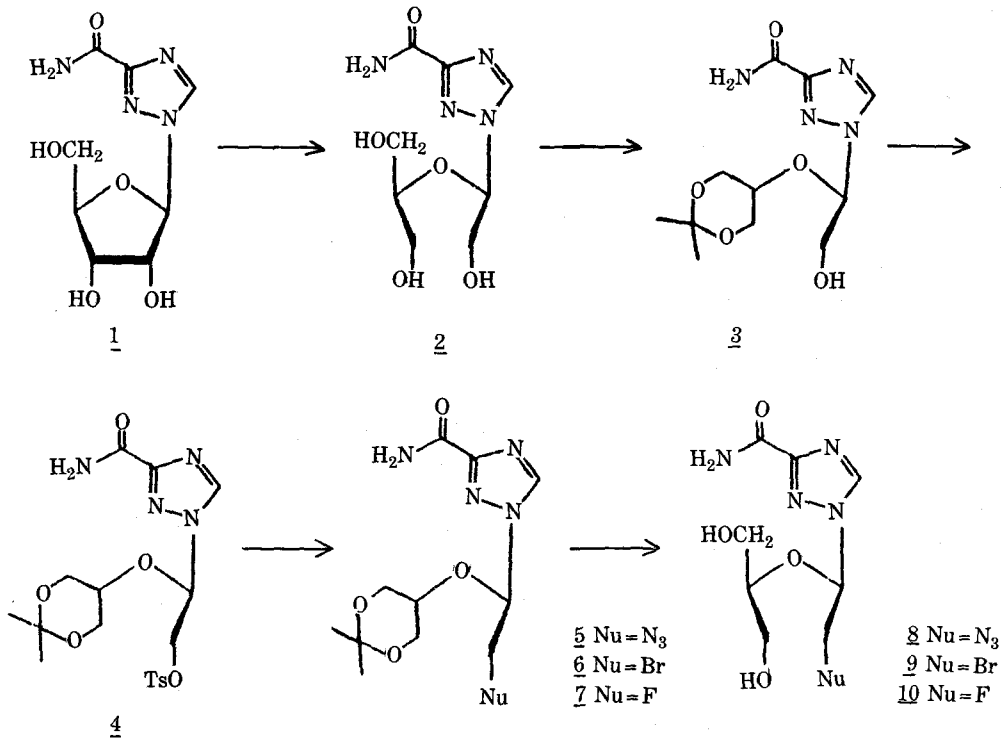
즉, periodate oxidation에 의해<sup>4)</sup> 당 부분을 개열하여 얻은 dialdehyde를 sodium borohydride로 환원하여 triol로 한 후 이 triol의 3', 5' 위치

를 acetonide로 보호하였다. 이 유도체의 2' 위치를 tosyl화 하여 leaving group을 형성하게 한 후 azide ion, halide ion 등의 nucleophile을 작용시켜 목적하는 ribavirin의 2'-azido 및 halo seco 유도체를 합성하였다.

### 실 험

NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker WP80SY를 사용하여 얻었으며 IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735B와 Analect FX-6160 FT-IR을 사용하여 얻었고 칼럼 크로마토그래피는 silica gel(Kiesel gel, 70-230 mesh, Merck)을 사용하였다.

**2', 3'-Secoribavirin [2]**—ribavirin(1, 1g, 4.5 mmol)의 물(46ml)에 녹인 용액에 sodium metaperiodate(1.06g, 5mmol)를 실온에서 소량씩 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 4시간 교반한 후



ethanol (80 ml)을 부가하여 20분간 더 교반하였다. 반응액을 여과, 여액을 감압 농축한 후 여기에 sodium borohydride (0.17g, 5 mmol)의 물 (10 ml)에 녹인 용액을 서서히 교반하면서 적가하였다.

4시간 동안 실온에서 교반한 후 그 용액을 Amberlite IR 120(H<sup>+</sup>) resin을 사용하여 pH 8로 조절하였다. 여과를 하여 resin을 제거한 후 반응 용매를 감압하에 제거한 후 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 3 : 1, silica gel = 70g)로 정제하여 엷은 황색의 오일상 물질을 얻었다.

수득물 : 988 mg (89%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 3350 (-OH, broad), 1680 (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR[DMSO-d<sub>6</sub>] δ : 8.76(s, 1H, H-5), 7.52-7.71(d, 2H, H<sub>2</sub>NCO-), 5.77(t, 1H, H-1'), 5.11(t, 1H, 2'-OH), 4.70(t, 1H, 5'-OH), 4.47(t, 1H, 3'-OH), 3.82(t, 2H, H-2'), 3.15-3.50(m, 5H, H-3', H-4', H-5')

**3', 5'-O-Isopropylidene-2', 3'-secoribavirin [3]**-2', 3'-secoribavirin 2 (334 mg, 1.36 mmol)과 *p*-toluenesulfonic acid (77.4 mg, 0.41 mmol)

에 DMF (2 ml)와 acetone (7 ml)을 가한 후 실온에서 3시간 동안 교반한 후 반응 중에 생기는 물을 제거하기 위해 교반 중인 반응액속으로 2, 2-dimethoxypropane (0.8 ml)을 서서히 한 방울씩 부가하였다. 21시간 교반한 후, 산성의 반응액을 sodium bicarbonate (34 mg, 0.41 mmol)을 가하여 중화시킨 다음 감압하에 반응용매를 제거한 후 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 10 : 1, silica gel = 25 g)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득물 : 219 mg (75%)

IR<sup>nujol</sup>cm<sup>-1</sup> ; -NH<sub>2</sub> st. (3320, 3120), C=O st. (1670)

<sup>1</sup>H-NMR[DMSO-d<sub>6</sub>] δ : 8.81(s, 1H, H-5), 7.56-7.76(d, 2H, H<sub>2</sub>NOC-), 5.70(t, 1H, H-1'), 5.17(1t, 1H, 2'-OH), 3.45-4.06(m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-5'), 1.29(s, 6H, acetonide(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C)

**3', 5'-O-Isopropylidene-2'-O-tosyl-2', 3'-secoribavirin [4]** -3 (438.2 mg, 1.53 mmol)과 *p*-tosyl chloride (582.6 mg, 3.06 mmol) 및 4-dimethylaminopyridine (9 mg, 0.07 mmol)을

pyridine (9 ml)에 용해한 후 0-4°C에서 21시간 교반하였다. 반응종료 후 pyridine을 감압하에 제거한 후 잔류물질에 toluene (2 ml 씩 3회)을 가한 후 다시 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 15 : 1, silica gel = 50g)로 정제하여 무색의 고체를 얻었다.

수득률 : 343.3 mg (51%)

IR<sup>nujol</sup>cm<sup>-1</sup> : 1600 (N-C=O), 1700 (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] δ : 8.82 (s, 1H, H-5), 7.73 (d, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 7.62 (d, 2H, amide-H), 7.44 (d, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 6.09 (t, 1H, H-1'), 4.44 (d, 2H, H-2'), 3.31-3.88 (m, 5H, H-3', H-4', H-5'), 2.42 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 6H, acetonide H)

**2'-Azido-2'-deoxy-3', 5'-O-isopropylidene-2', 3'-secoribavirin [5]-4** (334.2 mg, 1.0 mmol)와 sodium azide (98.5 mg, 2.04 mmol)에 DMF (6 ml)를 가한 후 80°C에서 4시간 교반한 후 반응용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 15 : 1, silica gel = 25g)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률 : 214.4 mg (86.4%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 2150 (-N<sub>3</sub> st as), 1690 (C=O st), 1605 (N-C=O st sy)

<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>] δ : 8.40 (s, 1H, H-5), 6.96-5.98 (d, 2H, amide-H), 5.74 (t, 1H, H-1'), 3.52-5.96 (m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-5'), 1.36 (s, 3H, acetonide CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, acetonide CH<sub>3</sub>)

**2'-Bromo-2'-deoxy-3', 5'-O-isopropylidene-2', 3'-secoribavirin [6]-4** (313.7 mg, 0.71 mmol)과 sodium bromide (513 mg, 4.97 mmol)에 DMF (1.5 ml)를 가하여 100°C에서 6시간 교반한 후 반응용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 15 : 1, silica gel = 20g)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률 : 181.3 mg (70%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 1690 (C=O st), 1600 (N-C=O st sy), 800 (C-Br st)

<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>] δ : 8.59 (s, 1H, H-5), 6.82-7.18 (d, 2H, amide-H), 5.93 (t, 1H, H-1'), 3.67-4.13

(m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-5'), 1.39 (s, 6H, acetonide H)

**2'-Deoxy-2'-fluoro-3', 5'-O-isopropylidene-2', 3'-secoribavirin [7]-4** (144.4 mg, 0.33 mmol)와 potassium fluoride (133.1 mg, 2.29 mmol)에 DMSO (3 ml)를 가한 후, 140°C에서 4시간 동안 교반한 후 반응용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 15 : 1, silica gel = 15g)로 정제하여 무색의 오일상 물질을 얻었다.

수득률 : 95 mg (95%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 1030 (C-F st), 1700 (C=O st)

<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>] δ : 8.53 (s, 1H, H-5), 6.96, 6.06 (d, 2H, amide-H), 5.86 (t, 1H, H-1'), 3.40-5.22 (m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-5'), 1.39 (s, 6H, acetonide (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C)

**2'-Azido-2'-deoxy-2', 3'-secoribavirin [8]-5** (31.7 mg, 0.10 mmol)과 *p*-toluenesulfonic acid (18.4 mg, 0.1 mmol)을 물-메탄올 혼액 (2 ml, Methanol/H<sub>2</sub>O = 10/1)에 용해시키고 80°C에서 5시간 교반하였다. Sodium carbonate (8.1 mg, 0.1 mmol)로 반응혼액을 중화시킨 후 용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 5 : 1, silica gel = 4g)로 정제하여 무색의 고체를 얻었다.

수득률 : 23 mg (83%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 2150 (-N<sub>3</sub> st), 1690 (C=O st), 1615 (N-C=O st)

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] δ : 8.83 (s, 1H, H-5), 7.56 (d, 2H, amide-H), 6.08 (t, 1H, H-1'), 4.71 (t, 1H, 5'-OH), 4.49 (t, 1H, 3'-OH), 3.20-3.85 (m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-5')

**2'-Bromo-2'-deoxy-2', 3'-secoribavirin [9]-5** (23.9 mg, 0.07 mmol)과 *p*-toluenesulfonic acid (12.4 mg, 0.07 mmol)를 물-메탄올 혼액 (1.5 ml, Methanol/H<sub>2</sub>O = 10/1)에 용해시키고 80°C에서 5시간 교반하였다. Sodium carbonate (5.5 mg, 0.07 mmol)로 반응혼액을 중화시킨 후 용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Chloroform : Methanol = 5 : 1, silica gel 8g)로 정제하여 무색의 고체를 얻었다.

수득물 : 16.4 mg (77%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 800 (C-Br st), 1690 (C=O st), 1605 (N-C=O st sy)

<sup>1</sup>H-NMR[DMSO-d<sub>6</sub>]δ : 8.89(s, 1H, H-5), 7.67(d, 2H, amide-H), 6.09(t, 1H, H-1'), 4.78(t, 1H, 5'-OH), 4.58(t, 1H, 3'-OH), 3.96(d, 2H, H-2'), 3.31-3.56(m, 5H, H-3', H-4', H-5')

**2'-Deoxy-2'-fluoro-2', 3'-secoribavirin[10]-7** (102.4 mg, 0.34 mmol)을 물-메탄올 혼합액(7 ml, Methanol/H<sub>2</sub>O=10/1)에 녹이고 acetic acid(20 ml)를 가하여 80°C에서 5시간 교반하였다. 반응용매를 감압하에 제거한 후 toluene을 적당량 넣어(2 ml 씩 3회) 다시 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(Chloroform : Methanol=5 : 1, silica gel 12g)로 정제하여 무색의 고체를 얻었다.

수득물 : 82 mg (92%)

IR<sup>neat</sup>cm<sup>-1</sup> : 1030 (C-F st), 1680 (C=O st), 1605

(N-C=O st sy)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 8.94(s, 1H, H-5), 7.76(d, 2H, amide-H), 4.89(dd, 1H, H-1'), 3.16-4.45(m, 7H, H-2', 3', 4', 5')

### 감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단의 1987년도 목적기초 연구비에 의해 수행되었기에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) J. T. Witkowski *et al.*, *J. Med. Chem.*, **15**, 1150 (1972).
- 2) H.O. Kim, M.W. Chun, and W.K. Chung: *Seoul University Journal of Pharmaceutical Sciences*, **12**, 162 (1987).
- 3) B.K. Chun, J.W. Yang, M.W. Chun, and W.K. Chung: *Yakhak Hoeji*, **33**, in press (1989).
- 4) L.M. Lerner, *Carbohydrate research*, **13**, 465 (1970).