

Acyclonucleoside류의 합성(7) - 6-아자우리딘의 2', 3'-seco유도체의 합성 -

신대홍 · 양재욱 · 김중협* · 정원근 · 천문우#

서울대학교 약학대학, *한국과학기술원

(Received December 1, 1992)

Synthesis of Acyclonucleosides - Synthesis of 2', 3'-seco derivatives of 6-Azauridine -

Dae Hong Shin, Jae-Wook Yang, Joong Hyup Kim*,
Won-Keun Chung and Moon Woo Chun#

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

*Korea Institute of Science and Technology, Seoul 131, Korea

Abstract—Synthesis of 6-aza-2'-azido-2', 3'-secouridine, 6-aza-2', 3'-diazido-2', 3'-secouridine, and 6-aza-5'-azido-2', 3'-secouridine as potential antiviral agents is described. These acyclic nucleosides were synthesized from uridine by the method of ring opening reaction of sugar moiety. And these compounds were tested against HSV-1 and HSV-2, but the *in vitro* test results of these compounds were negative.

Keywords □ Acyclonucleoside, uridine, 2', 3'-Seco derivatiives of uridine.

6-Azauridine은 과거에 급성백혈병 치료에¹⁾ 사용된적이 있는 뉴클레오사이드로서 1980년에는 B. Rada 등에 의해 DNA 및 RNA virus에 대해 항바이러스 작용을 나타낸다는 것이 밝혀진²⁾ 화합물이다.

저자들은 항바이러스 작용을 기대한 acyclic system의 뉴클레오사이드류를 합성,³⁻⁹⁾ 발표한바 있으며 이 연구의 일환으로서 항바이러스작용을 가진 6-azauridine의 당부분을 개열하여 acyclic system으로 유도하므로써 강력한 항바이러스 작용을 가지며 부작용이 적은 물질의 출현을 기대하여 본 연구에 착수하였다.

목적하는 화합물은 6-azauridine-2', 3'-seco유도체의 2'위치에 azido group(1), 2' 및 3' 위치에 각각 azido group이 치환된 화합물(3)들로서 6-azauridine으로부터 당부분의 2', 3'-위치를 개열시킴으로써 acy-

clic system의 2', 3'-seco유도체를 합성하였다(Scheme 1,2,3). 먼저 2'-azido유도체(1)는 Uridine(4)의 2', 3'-diol을 periodate oxidation¹⁰⁾시켜 생긴 dialdehyde를 NaBH₄로 환원시킴으로써 높은 수율로 triol(5)을 얻었다. 이 triol(5)의 3' 및 5'의 OH group들을 acetone화합물(6)로 보호한 후 2' 위치를 tosylation하여 얻은 화합물(5)의 3' 및 5'의 OH group들을 acetone화합물(6)로 보호한 후 2' 위치를 tosylation하여 얻은 화합물(7)을 sodium azide와 반응시켜 생성된 2'-azido유도체(8)의 acetone group을 탈보호하여 목적하는 화합물(1)을 얻었다.

또한 2', 3'-diazido유도체(2)는 uridine(4)의 2', 3'-위치를 acetone형으로 보호한 화합물(9)의 5' 위치를 benzylation시켜 얻은 화합물(10)의 2', 3'-O-isopropylidene group을 탈보호하여 화합물(11)을 얻고 이것을 2'-azido유도체(1)합성시와 동일하게 periodate oxidation 및 환원시켜 diol화합물(12)을 얻는다. 이

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

diol(12)을 tosylation한 후 azido group과 치환시켜 5'-O-benzoyldiazido유도체(14)를 생성시키고 이것을 탈보호한 후 목적하는 화합물(2)을 얻었다.

5'-azido유도체(3)는 3'-azido유도체 합성시 중간체인 acetonide화합물(9)을 tosylation하므로서 5'-O-tosyl유도체(15)를 얻고 이것을 azidation하므로서 5'-azido-2', 3'-O-isopropylidene화합물(16)이 생성하게 된다. 이 화합물을 80% 초산과 반응시켜 탈보호시켜 얻은 화합물(17)을 상기 조작과 동일하게 periodate oxidation 및 환원반응시켜 목적하는 5'-azido유도체(3)를 얻었다.

한편 합성된 2'-azido, 2', 3'-diazido 및 5'-azido화합물을 DNA virus인 HSV-1 및 HSV-2에 대해 antiviral activity test를 검토하였으나 활성이 없는 것으로 나타났고 계속하여 RNA virus에 대해서도 활성검색을 수행할 예정이다.

실험방법

NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker WP80SY를 사용하여 얻었으며 IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735B와 Analect FX6160 FT-IR을 사용하여 얻었고 칼럼 크로마토 그래피는 silica gel (Kiesel gel, 70-230 mesh, Merck)을 사용하였다.

6-Aza-2'-azido-2', 3'-secouridine의 합성

6-Aza-2', 3'-secouridine(5) - 6-Azuridine(4)(2.5g, 10.2 mmol)과 물(45 ml)의 현탁액에 sodium periodate (2.45g, 1.12 eq.)를 소량씩 25°C 이하의 온도를 유지하면서 가한 후 반응혼합물을 실온에서 4시간동안 교반한 후, 반응액을 무수에탄올(15 ml)에 붓고 20분간 교반한 후 여과하여 여액을 감압농축시켰다. 잔사수용액(물 30 ml)에, sodium borohydride(2g, 5.13 eq.) 수용액(물 20 ml)를 천천히 적가하였다. 실온에서 2시간동안 교반한 후 H⁺-resin으로 중화하였다. resin을 여과제거한 후 여액을 감압농축시키고, 잔사에 메탄올(25 ml×4)을 가해 4회 반복해서 감압농축시켰다. 잔사를 column chromatography(CHCl₃: MeOH = 6: 1)를 이용하여 정제한 후 무색고체화합물(5)을 얻었다.

수득량: 2.3g(91.3%)

H¹-NMR [DMSO-d₆]

9.94 [s, 1H, H-3] 7.47 [s, 1H, H-5] 5.91~5.75

[t, 1H, H-1'] 5.48 [m, 3H, OH-2', 3', 5'] 3.68~3.12 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5']

IR [neat] ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹

3400 [OH, Broad] 1800 [pyrimidinone]

6-Aza-3', 5'-O-isopropylidene-2', 3'-secouridine(6) - 6-Aza-2', 3'-secouridine(5)(2g, 8.1 mmol)과 p-toluenesulfonic acid(760 mg, 4 mmol)을 무수 acetone(3 ml)과 무수 DMF(15 ml)혼합용액에 녹인 후 2,2-dimethoxypropane(1 ml, 9.6 mmol)를 적가하고 실온에서 3시간 교반하였다. 그 후 2,2-dimethoxypropane(1 ml, 9.6 mmol)를 적가한 후 다시 3시간동안 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응혼합액을 sodium bicarbonate로 중화하고 여과하여, 여액을 감압농축하였다. 그잔사를 silica gel column(CHCl₃: MeOH = 12: 1)으로 정제하여 무색결정의 화합물(6)을 얻었다.

수득량: 1.67g(72%)

H¹-NMR [CDCl₃]

9.85 [s, 1H, H-3] 7.47 [s, 1H, H-5] 5.92 [t, 1H, H-1'] 4.42~3.38 [m, 8H, H-2', 3', 4', 5' and OH-2'] 1.37 [s, 6H, acetonide]

IR [neat] ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹

3350 [-OH] 1680 [C=O]

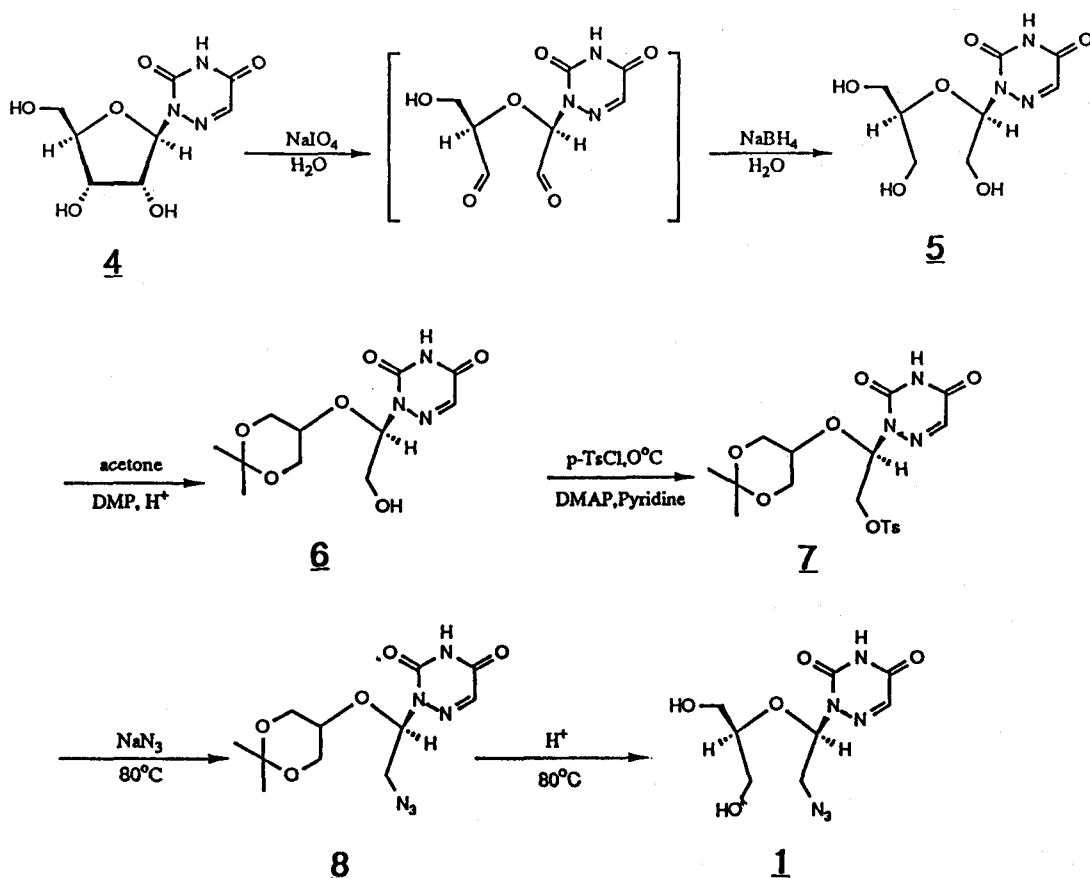
6-Aza-3', 5'-O-isopropylidene-2'-O-tosyl-2', 3'-secouridine(7) - Acetonide(6)(1.6g, 5.6 mmol)의 pyridine(18 ml) + CH₂Cl₂(18 ml) 혼합용액에 p-toluenesulfonyl chloride(1.4g, 7.35 mmol)를 가한 후 0°C에서 6시간 교반하였다. 반응혼합물을 감압농축시키고, 얻어진 잔사를 silica gel column(CHCl₃: MeOH = 15: 1)으로 정제하여 미황색의 기름상 화합물(7)을 얻었다.

수득량: 700 mg(40%)

H¹-NMR [CDCl₃]

9.86 [s, 1H, H-3] 7.78~7.29 [m, 4H, aromatic] 7.48 [s, 1H, H-5] 5.94 [t, 1H, H-5] 5.94 [t, 1H, H-1'] 4.01~3.47 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5'] 2.41 [s, 3H, -CH₃] 1.31 [s, 6H, acetonide]

6-Aza-2'-azido-2'-deoxy-3', 5'-O-isopropylidene-2', 3'-secouridine(8) - Tosylate(7) (200 mg, 0.46 mmol)를 DMF에 녹여 sodium azide(748 mg, 11.5 mmol)을 가한 후 80°C에서 4시간 교반하였다. DMF를 감압 증발시킨 후 잔사를 silica gel column (CHCl₃: MeOH = 15: 1)으로 정제하여 황색 기름상 화합물(8)을 얻었다.



Scheme 1

수득량 : 170 mg(93%)

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3]

9.65 [broad, s, 1H, H-3] 7.53 [s, 1H, H-5] 5.94 [t, 1H, H-1'] 4.01~3.46 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5'] 1.39 [s, 6H, acetonide]

IR [nujol] $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

2150 [N_3] 1680 [$\text{C}=\text{O}$]

6-Aza-2'-azido-2'-deoxy-2', 3'-secouridine(1)— 화합물 **8** (150 mg, 0.4807 mmol)을 80%-aq. methanol에 녹이고, p-toluenesulfonic acid(50 mg, 0.267 mmol)를 가한 후 4시간동안 환류하였다. 이 반응혼합액을 식힌 후 sodium bicarbonate를 가해 중화시킨 후 용매를 감압증발시키고 잔사를 silica gel column(CHCl_3 : MeOH=10:1)으로 정제하여 황색 기름상 화합물(**1**)을 얻었다.

수득량 : 132 mg(89%)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO-d_6]

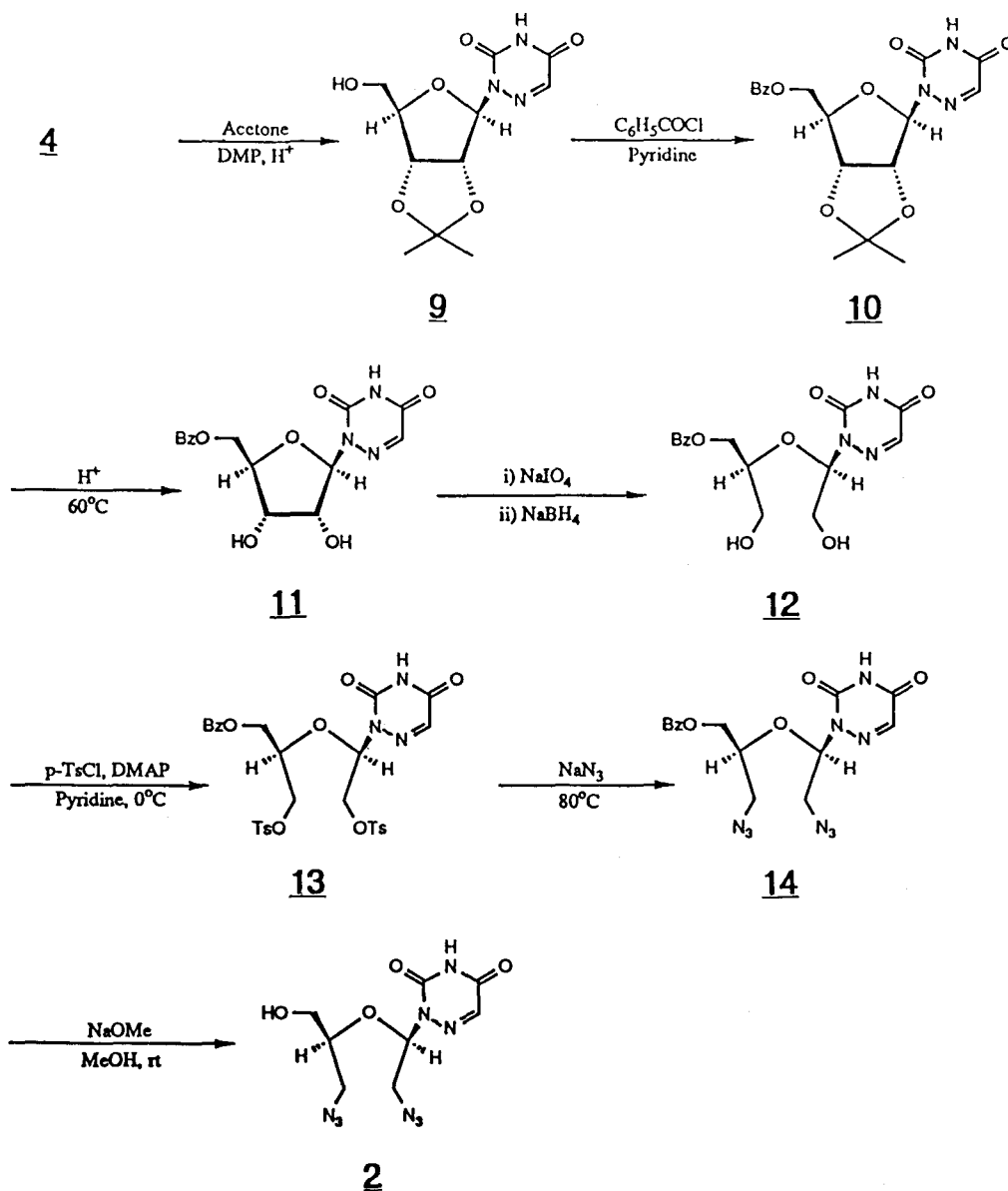
9.85 [broad, s, 1H, H-3] 7.52 [s, 1H, H-5] 5.93 [t, 1H, H-1'] 4.46~4.21 [m, 2H, OH-3', 5'] 3.89~3.56 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5']

IR [neat] $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

3385 [OH] 2111 [N_3] 1685 [$\text{C}=\text{O}$]

6-Aza-2', 3'-diazido-2', 3'-secouridine의 합성

6-Aza-2', 3'-O-Isopropylideneuridine(9)— 6-Aza-uridine(**4**)(1.5g, 6.15 mmol)과 p-toluenesulfonic acid (585 mg, 3.08 mmol)를 8 ml의 무수 DMF에 녹인 후 2,2-dimethoxypropane 0.5 ml를 서서히 적가한 후 4시간 동안 교반한 후 다시 2,2-dimethoxypropane 0.5 ml를 서서히 적가하여 상온에서 4시간 교반하였다. 이 반응혼합물을 sodium bicarbonate로 중화하고 여과한 후 여액을 감압농축시키고 잔사를 silica gel column(CHCl_3 : MeOH=12:1)으로 정제하여 무색거품



Scheme 2

상의 화합물(9)을 얻었다.

수득률 : 1.31g (75%)

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3]

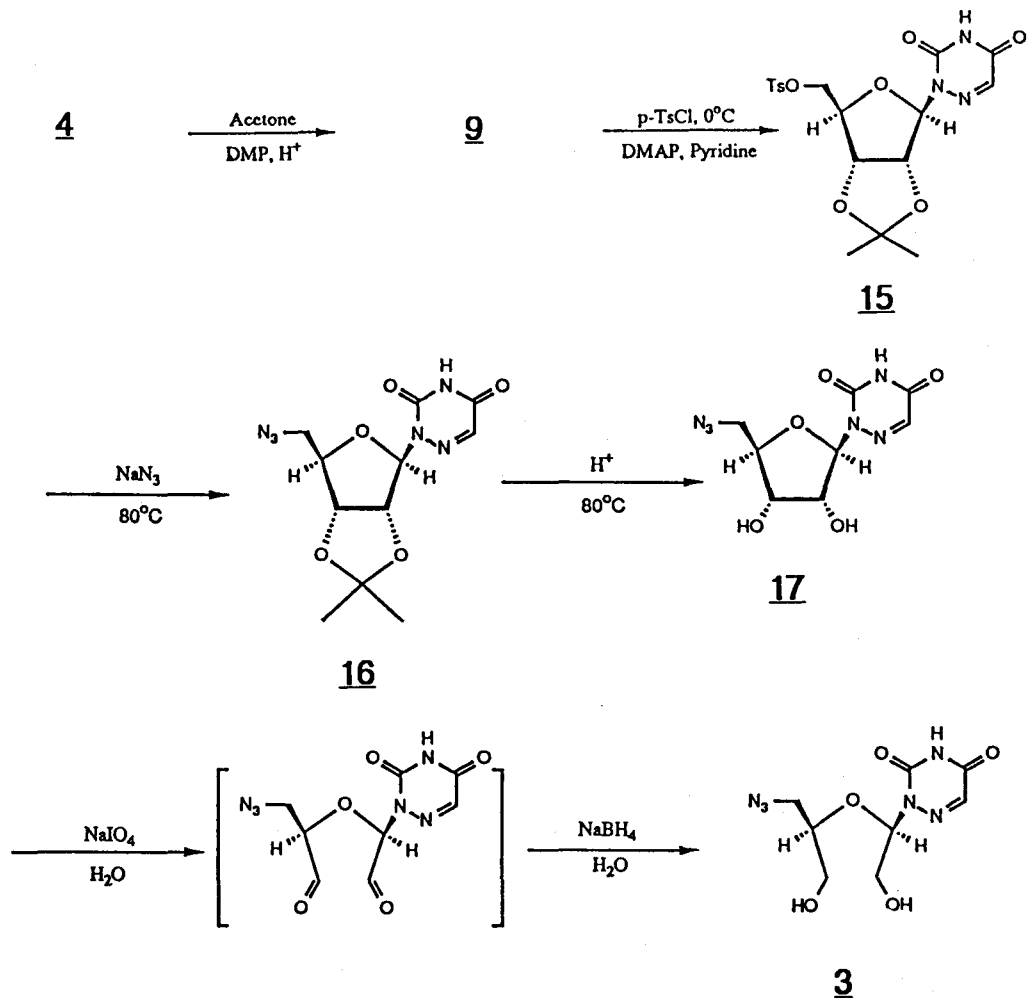
9.41 [s, 1H, H-3] 7.47 [s, 1H, H-5] 6.23 [t, 1H, H-1'] 5.07~3.71 [m, 5H, H-2', 3', 4', 5'] 1.57~1.37 [d, 6H, acetonide]

IR [nujol] $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3240 [OH] 1720 [C=O]

6-Aza-5'-O-benzoyl-2', 3'-O-Isopropylideneuridine

(10) - 화합물 9 (1.22g, 4.28 mmol)를 pyridine(10 ml)에 녹인 후 여기에 benzoyl chloride(1.16g, 1.1eq.)를 methylene chloride(8 ml)에 녹인 용액을 0°C 에서 서서히 적가한 후 5시간동안 교반하였다. 반응 후 반응혼합물을 감압농축하고 잔사를 silica gel column ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 15 : 1$)으로 정제하여 무색고체화합물(10)을 얻었다.



Scheme 3

수득률 : 1.35g(81%)

mp 143°C

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO- d_6]

11.41 [br s, 1H, H-3] 7.24~8.03 [m, 6H, H-5 and aromatic H] 6.32 [t, 1H, H-1'] 5.03~4.55 [m, 5H, H-2', 3', 4', 5'] 1.57~1.36 [d, 6H, acetonide]

6-Aza-5'-O-benzoyluridine(11)-화합물 10 (1g, 2.58 mmol)과 p-toluenesulfonic acid(450 mg, 2.38 mmol)를 물(15 ml), methanol(50 ml)의 혼합용액에 녹인 후 50°C 에서 교반하였다. 4시간반응 후 반응혼합물을 sodium bicarbonate로 중화한 후 반응혼합물을 감압증발시키고, 잔사를 silica gel column(CHCl_3 : MeOH=8:1)으로 정제하여 무색거품상의 화합물

(11)을 얻었다.

수득률 : 702 mg(78%)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO- d_6]

12.15 [br s, 1H, H-3] 7.37~8.28 [m, 6H, aromatic and H-5] 5.92 [s, 1H, H-1'] 5.35~5.23 [d, 2H, OH-2', 3'] 4.19~4.65 [m, 5H, H-2', 3', 4', 5']

6-Aza-5'-O-benzoyl-2',3'-secouridine(12)-화합물 11 (400 mg, 1.148 mmol)를 0.1 M NaIO_4 수용액(35 ml)에 녹인 후 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응혼합액에 에탄올 (70 ml)를 가하여 석출되는 무기염을 여과제거하고 여액을 감압농축하여 기름상의 dialdehyde를 얻었다. 여기에 NaBH_4 수용액(136 mg, 3.59 mmol)를 적가하면서 교반하였다. 3시간 교반 후

초산으로 중화한 후 이 혼합액을 감압증류하여 얻은 시럽상의 잔류물을 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 8:1)으로 정제하여 무색거품상의 화합물(12)을 얻었다.

수득률: 295 mg(71%)

¹H-NMR [DMSO-d₆]

12.11 [br s, 1H, H-3] 7.39~7.68 [m, 4H, aromatic and H-5] 5.90 [t, 1H, H-1'] 3.56~4.77 [m, 9H, H-2', 3', 4', 5' and OH-2', 3']

6-Aza-5'-O-benzoyl-2', 3'-O-ditosyl-2', 3'-secouridine(13) - 화합물 12 (250 mg, 0.7138 mmol)과 p-toluenesulfonyl chloride(500 mg, 5eq)를 무수 pyridine (3 ml)에 녹인 후 0°C 에서 4시간 교반하였다. 반응 후 혼합액을 감압증류하여 얻어진 잔사를 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 17:1)으로 정제하여 무색 거품상의 화합물(13)을 얻었다.

수득률: 148 mg(50%)

¹H-NMR [DMSO-d₆]

12.22 [br s, 1H, H-3] 7.13~8.02 [m, 6H, aromatic and H-5] 5.99 [t, 1H, H-1'] 3.65~4.32 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5'] 2.34 [t, 3H, -CH₃]

6-Aza-5'-O-benzoyl-2', 3'-diazido-2', 3'-dideoxy-2', 3'-secouridine(14) - Ditosylate(13) (150 mg, 0.226 mmol)를 무수 DMF(6 ml)에 녹이고 여기에 NaN₃(216 mg, 3.33 mmol)를 가하여 80°C 에서 5시간 교반한 후 반응혼합물을 펌프로 감압증류하여 얻어진 잔류물을 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 15:1)으로 정제하여 기름상의 화합물(14)을 얻었다.

수득률: 90 mg(85%)

¹H-NMR [DMSO-d₆]

12.13 [br s, 1H, H-3] 7.97~7.41 [m, 6H, aromatic and H-5] 6.14 [t, 1H, H-1'] 4.39~3.37 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5']

IR [neat] $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

2010 [-N₃]

6-Aza-2', 3'-diazido-2', 3'-dideoxy-2', 3'-secouridine(2) - 화합물 14 (90 mg, 0.20 mmol)를 5 ml의 무수메탄올에 녹인 후 2.5 ml의 0.1M NaOMe/MeOH 용액을 적가하면서 교반하였다. 실온에서 2시간 더 적가한 후 H⁺-resin으로 중화하였다. resin을 여과 제거한 후 여액을 감압농축하고 여기서 얻은 잔류물을 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 11:1)으로 정제

하여 기름상의 화합물(2)을 얻었다.

수득률: 103 mg(83%)

¹H-NMR [DMSO-d₆]

10.10 [br s, 1H, H-3] 7.80 [d, 1H, H-5] 6.01 [t, 1H, H-1'] 3.53~4.34 [m, 7H, H-2', 3', 4', 5']

IR [neat] $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

2010 [-N₃]

6-Aza-5'-azido-2', 3'-secouridine의 합성

6-Aza-2', 3'-O-Isopropylidene-5'-O-toluenesulfonyluridine(15) - 6-Aza-2', 3'-O-Isopropylidene (9) (200 mg, 0.704 mmol), p-toluenesulfonyl chloride (161 mg, 1.2 eq.) 및 DMAP(촉매량)을 8 ml의 무수 pyridine에 녹인 후 0°C 에서 24시간 교반하였다. 반응 후 반응액을 감압증류하고 잔류물을 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 16:1)으로 정제하여 무색고체의 화합물(15)을 얻었다.

수득률: 246 mg(40%)

¹H-NMR [CDCl₃]

9.27 [br s, 1H, H-3] 7.37~7.82 [m, aromatic and H-5] 6.25 [t, 1H, H-1'] 4.76~4.29 [m, 5H, H-2', 3', 4', 5'] 2.41 [s, 6H, acetonide]

IR [neat] $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

1700, 1720 [C=O]

6-Aza-5'-azido-5'-deoxy-2', 3'-isopropylidene uridine(16) - Tosylate (15) (150 mg, 0.341 mmol)을 10 ml의 DMF에 녹인 후 sodium azide(90 mg, 5 eq.)를 가하고 80°C 에서 5시간동안 교반하였다. 반응후 DMF를 펌프로 감압증류시키고 잔류물을 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 16:1)으로 정제하여 무색고체 화합물(16)을 얻었다.

수득률: 86.21 mg (85%)

¹H-NMR [CDCl₃]

7.38 [s, 1H, H-5] 6.23 [t, 1H, H-1'] 4.73~3.60 [m, 5H, H-2', 3', 4', 5'] 1.2 [s, 6H, acetonide]

IR [neat] $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$

2160 [-N₃] 1700, 1720 [C=O]

6-Aza-5'-azido-5'-deoxyuridine(17) - 6-Aza-5'-azido-5'-deoxy-2', 3'-isopropylidene uridine(16) (82 mg, 0.265 mmol)를 80%-초산에 녹인 후 80°C 에서 7 시간동안 환류하였다. 반응 후 toluene과 혼합증류시켜 초산을 제거하고 미황색의 시럽상의 잔류물을 silica gel column(CHCl₃:MeOH = 10:1)으로 정제하

여 미황색의 기름상의 화합물(17)을 얻었다.

수득률 : 79 mg (91%)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO- d_6]

12.24 [br s, 1H, H-3] 7.52 [d, 1H, H-5] 5.94 [t, 1H, H-1'] 5.40~5.12 [q, 2H, OH-2', 3'] 4.13~3.69 [m, 5H, H-2', 3', 4', 5']

IR [neat] $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

2120 [-N₃]

6-Aza-5'-azido-5'-deoxy-2', 3'-secouridine(3) - 6-Aza-5'-azido-5'-deoxyuridine (17) (70 mg, 0.2606 mmol)을 10 ml의 증류수에 녹인 후 sodium metaperiodate (80 mg, 1.2 eq.)를 가하고 실온에서 4시간동안 교반하였다. 반응 후 30 ml의 에탄올을 가하여 생성되는 무기염을 여과제거하고 여액을 9 ml 정도가 될 때까지 감압농축하고 농축액에 sodium borohydride (12 mg, 1.2 eq.)를 가한 후 실온에서 2시간동안 교반하였다. 그 후 H⁺-resin으로 중화하고 resin를 여과제거한 다음 여액을 메탄올과 혼합증류하였다. 여기서 얻은 잔류물을 silica gel column (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1)으로 정제하여 미황색의 기름상의 화합물(3)을 얻었다.

수득률 : 60 mg (86%)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO- d_6]

12.20 [br s, 1H, H-3] 7.58 [d, 1H, H-5] 5.85 [t, 1H, H-1'] 4.99~4.80 [m, 2H, OH-2', 3']

IR [neat] $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3400 [-OH] 2120 [-N₃]

문 헌

- Hansch, C., Sammes, P.G. and Taylor, J. B.: Purine and pyrimidine targets. *Comprehensive Med. Chem.*, **2**, 318 (1990).
- Hansch, C., Sammes, P. G. and Taylor, J. B.: Purine and pyrimidine targets. *Comprehensive Med. Chem.*, **2**, 311 (1990).
- Kim, H. O., Chun, M. W. and Chung, W.-K.: Synthesis of acyclonucleosides (1)-Synthesis of 2'-substituted secouridines. *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, **12**, 62 (1987).
- Yang, J. W., Hong, K. A., Han, H. K., Chun, M. W. and Chung, W.-K.: Synthesis of acyclonucleosides (2)-Synthesis of 2', 3'-disubstituted secouridines. *Yakhak Hoeji*, **33**, 296 (1989).
- Moon, H. R., Yang, F. W., Kim, M. H., Chun, M. W. and Chung, W.-K.: Synthesis of acyclonucleosides (3)-Synthesis of ribavirin derivatives. *Yakhak Hoeji*, **33**, 361 (1989).
- Cho, Y. H., Yang, J. W. Chun, B. K. Kim, M. W., Chun, M. W. and Chung, W.-K.: Synthesis of acyclonucleosides (4)-Synthesis of 3'-substituted secouridines. *Arch. Pharm. Res.*, **12**, 300 (1989).
- Han, H. K., Lee, M. G., Yang, J. W. Chun, M. W. and Chung, W.-K.: Synthesis of acyclonucleosides (5)-Synthesis of 5'-modified secouridines. *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, **14**, 15 (1989).
- Moon, H. R., Ha, E. Y., Yang, J. W., Chun, M. W. and Chung, W.-K.: Synthesis of acyclonucleosides (6)-Synthesis of 5'-modified-2', 3'-secouridines. *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, **15**, 100 (1990).
- Lee, M. K., Yang, J.-W., Chun, B. K., Kim, J. H., Chung, W.-K. and Chun, M. W.: A synthetic study of 5'-modified pseudouridine and 5'-modified scopseudouridines. *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, **16**, 97 (1991).
- Lerner, L. M.: Preparation of trialcohols and some of their derivatives from nucleosides. *Carbohydr. Res.*, **13**, 465 (1970).