

항 AIDS약물 Dioxolane-T와 관련성이 있는 Dioxolane 뉴클레오사이드 합성

유정만 · 서희경 · 최보길* · 정병호 · 홍준희* · 천문우*

전남대학교 약학대학, *서울대학교 약학대학

(Received October 11, 1993)

Synthesis of Dioxolane-T Related Nucleosides as Potential Anti-HIV Agent

Jung Man Yoo, Hee Kyung Seo, Bo Gil Choi[#], Byung Ho Chung,

Joon Hee Hong^{*}, and Moon Woo Chun^{*}

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

^{*}College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 152-742, Korea

Abstract—Two new 6-azauracil dioxolane nucleosides which are related to Dioxolane T and expected to have anti-HIV activity were asymmetrically synthesized. The key intermediate **8** have been synthesized in ten steps from D-mannose and condensed with 6-azauracil to give **13** and **14** after desilylation, respectively.

Keyword □ 6-azauracil, D-mannose, 1,6-anhydro-D-mannose, dioxolane nucleoside, anti-HIV agent, (±)-dioxolane-T.

후천성 면역결핍증(Acquired immune deficiency syndrome, AIDS)은 1981년 처음 알려진 이래 매년 환자가 급증하고 있고 치사율도 높아 전 세계적으로 관심의 대상이 되고 있는 바이러스성 감염질환이다. 최근 AIDS치료제개발의 일환으로 AIDS원인균인 Human Immunodeficiency Virus(HIV)에 활성이 있는 항 HIV약물에 대한 연구가 많이 진행되고 있는데^{1,2,3)} 특히 HIV의 reverse transcriptase(RT)억제제 개발에 대한 연구는 큰 진전을 보이고 있다. 미국 FDA의 허가에 의해 임상적으로 사용되는 RT억제약물로는 AZT,⁴⁾ DDI⁵⁾ 및 DDC⁶⁾ 등이 있으며 이외에도 D4T,⁷⁾ AZdU,⁸⁾ HEPT⁹⁾ 등 다수가 임상시험중에 있다(Fig. 1).

그러나 현재 임상적으로 사용되고 있는 약물들은 골수억제, 말초신경염, 체장염 등 독성이 있을 뿐 아니라¹⁰⁾ 또한 이들 약물을 연용한 환자에서 내성균주가 발견되고 있어¹¹⁾ 보다 독성이 적고 교차내성이

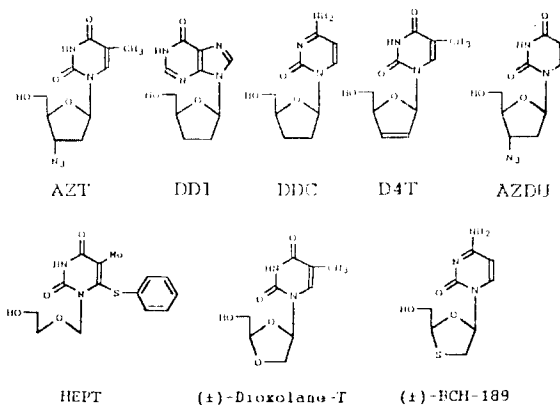
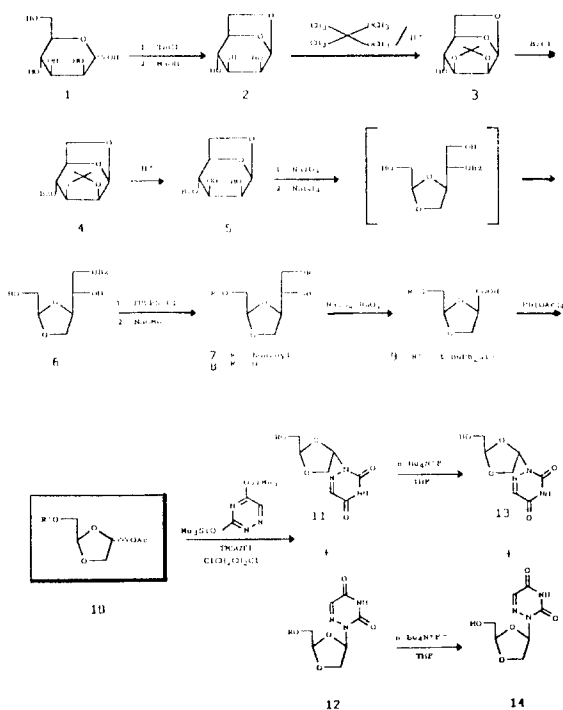


Fig. 1—RT inhibitors

없는 약물이 끊임없이 요구되고 있다.

최근 nucleoside의 당부분을 수식한 일종의 새로운 형태의 nucleoside로서 당의 3'위치의 탄소대신 산소로

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1

치환한 (\pm)Dioxolane-T¹²⁾나 황원자로 치환한 (\pm) BCH-189¹³⁾이 항 HIV활성이 있는 것으로 보고되었는데 특히 BCH-189의 광학이성체인 3TC는 AZT 정도의 높은 항 HIV활성을 나타낼 뿐 아니라 독성이 적고 B형 간염바이러스에 대한 활성도 있음이 알려져 최근 크게 주목을 받고 있다.¹⁴⁾ 한편, Chu 등은 이들 nucleoside의 광학이성질체가 더욱 활성이 크리라고 기대하여 carbohydrate를 chiral template로 하여 dioxolane-T 및 BCH-189의 enantiomer의 합성법을 확립함과 동시에 다수의 광학활성이 있는 dioxolane 및 oxathiolanyl nucleoside류를 합성하고 이들이 라세미혼합물보다 항 HIV활성이 우수하다는 사실과 구조활성관계를 밝힌 바 있다.¹⁵⁻¹⁸⁾

본인들은 이들 nucleoside류 중 다수의 enantiomer가 라세미혼합물보다 활성이 크다는 것과 natural base가 아닌 unnatural base의 nucleoside도 물질에 따라서는 활성이 크다는 사실을 감안해서 우선 Chu 등의 방법¹⁷⁾에 따라 key intermediate인 화합물 **10**을 먼저 합성하고 여기에 6-azauracil을 축합시켜 목적

하는 광학활성이 있는 6-azauracil dioxolane nucleoside를 합성하고자 하였다(Scheme 1).

실험방법

시약은 Aldrich Chemical Co.제 제품을 사용하였다. 용적측정은 Gallenkamp MFB 030 G용적측정기를 사용하여 보정없이 측정하였다. TLC는 precoated된 실리카겔 60F254 plate(Merck제품)를 사용하고 칼럼 크로마토그래피는 실리카겔 60(70~230 mesh, Merck제품)를 사용하였다.

IR스펙트럼은 Perkin-Elmer 783형의 적외선 분광광도계로, UV스펙트럼은 Unikon 930의 UV/Vis분광광도계로 각각 측정하였다.

¹H-NMR스펙트럼은 Bruker 80sy FT-NMR을 사용하여 측정하였으며 내부표준물질로는 TMS를 사용하였고 chemical shift는 δ (ppm)단위로 나타내었다.

선광도측정은 JASCO DIP-360 digital polarimeter를 이용하여 측정하였다.

1,6-anhydro- β -D-mannopyranose(2)의 합성—온도계가 부착된 반응용기에서 피리딘 450 ml에 D-Mannose 100 g(0.56 mol)을 녹인 후 mechanical stirrer를 이용하여 교반하면서 피리딘 450 ml에 *p*-toluene sulfonfylchloride 158.7 g(0.83 mol)을 녹인 용액을 적가하면서 반응온도는 15~20°C를 유지하였다. 적가가 끝난 후 30분 더 반응시키고 나서 3N-NaOH를 가하여 pH 9로 조정하고 90분간 방치한 후 30분 더 반응시키고 나서 3N-NaOH를 가하여 pH 9로 조정하고 90분간 방치한 후 다시 3N-HCl로 pH 7로 낮추고 감압하에서 용매를 제거하였다. 톨루엔을 수차례 가해 피리딘과 공비점을 이용, 소량 남은 피리딘을 제거하고 무수 에탄올을 가해 반고형의 덩어리를 잘게 부순 후 230 mesh의 실리카겔막 층으로 여과하고 TLC상에서 당이 검출되지 않을 때까지 에탄올로 잔류물을 수회 세척하였다. 세액까지 합쳐 감압농축하여 목적하는 crude 1,6-anhydro- β -D-mannopyranose를 얻어 다음 반응에 그대로 사용하였다.

1,6-Anhydro-2,3-isopropylidene- β -D-mannopyranose(3)의 합성—1,6-anhydro-D-mannose(**2**)를 아세톤 800 ml에 가하고 약 30분간 가온하면서 교반한 다음 dimethoxypropane 300 ml와 *p*-toluenesulfonic

acid 5 g을 가해 mannose가 TLC상에서 검출되지 않을 때까지 반응시켰다. triethylamine을 가해 pH 8로 조정 한 후 여과하여 백색의 고형물질을 제거하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 다시 아세톤을 가해 실리카겔 층으로 여과한 다음 감압농축하여 용매를 제거하여 crude 2,3-acetonide를 얻고 에틸아세테이트로 재결정하여 무색의 침상 결정을 얻었다.

수득율 : 23.7 g(21%)

mp ; 162~163°C (lit.¹⁷⁾ 161~162°C)

$[\alpha]_D^{20} = -45.39 (C=0.05 \text{ in MeOH})$

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1} ; 3500, 1385$

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.32, 1.53(6H, s, 2×CH₃) 3.69~4.54(5H, m, H-2,3,4,5) 5.32(1H, s, H-1)

(-)-1,6-anhydro-4-benzoyl-2,3-isopropylidene-β-D-mannopyranose(4)-2,3-acetonide(3) (17.7 g, 87.6 mmol)을 140 ml의 피리딘용매에 녹인 다음 0°C 에서 교반하면서 benzoyl chloride(13.3 ml, 0.11 mol)를 서서히 적가하고 40분 더 반응시킨 후 얼음을 가해 15분간 교반하여 반응을 종결시켰다. 감압농축하여 용매를 제거한 다음 다시 에틸아세테이트를 가해 용해시키고 포화 NaHCO₃용액, 포화식염수의 순으로 수회 세척하고 무수황산나트륨을 가해 수분을 제거하였다. 감압농축하여 용매를 제거하고 황색결정을 얻고 에탄올에서 재결정하여 무색의 결정을 얻었다.

수득율 : 25.54 g(95%)

$[\alpha]_D^{20} = -85.44 (C=0.05 \text{ in MeOH})$

mp ; 136~138°C (lit.¹⁷⁾ 134~135°C)

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1} ; 1710, 1270$

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.32, 1.53(6H, s, 2×CH₃) 3.72~4.74(5H, m, H-2,3,5,6) 5.26(1H, s, H-4) 5.41(1H, s, H-1) 7.44~8.15(5H, m, phenyl)

(-)-1,6-anhydro-4-benzoyl-D-mannopyranose(5)-화합물 4(25.4 g, 83 mmol)를 60% dioxane 수용액(2 L)에 녹이고 c-H₂SO₄ 8.5 ml를 가해 70~80°C 에서 15시간 교반하였다. 반응물을 ice bath상에서 냉각하고 포화 NaHCO₃수용액으로 중화한 다음 약 1/2량으로 농축시켜 에틸아세테이트로 3회 추출하여 유기층을 포화 NaHCO₃액, 물로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 처리하여 여과하였다. 여액을 감압농축하여 백색물질을 얻었다.

수득율 : 21.6 g(96.7%)

mp ; 117~119°C (lit.¹⁷⁾ 124~125°C)

$[\alpha]_D^{20} = -137.82 (C=0.051 \text{ in MeOH})$

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1} ; 3565, 3400, 1690$

¹H-NMR(CDCl₃) 3.58~4.39(5H, m, H-2, -3, -5 및 -6) 4.70(1H, d, J=5.8 Hz, OH) 5.17(1H, s, H-4), 5.47(1H, s, H-1) 7.26~8.13(5H, m, phenyl)

(+)-(2R,4R,1S)-4-(2-O-benzoyl-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-dioxolane(6)-화합물 5(20.3 g, 76.3 mmol)를 95%에탄올 550 ml에 녹인 용액에 NaIO₄ (17.94 g, 84.2 mmol)을 물 550 ml에 녹인 수용액을 가해 1시간 실온에서 교반시켜 diol을 충분히 aldehyde로 전환시켰다. 반응물을 1/2로 농축하고 5°C 로 냉각하면서 NaBH₄(11.52 g, 0.305 mmol)를 5분에 걸쳐 소량씩 가한 후 10분간 더 교반한 다음 빙초산을 가해 quenching하고 감압농축하여 황색 유상물질을 얻었고 이를 칼럼크로마토그래피를 이용 분리하여 무색의 유상물질을 얻어 Et₂O-hexane을 사용, 재결정하여 백색결정을 얻었다.

수득율 : 11.18 g(54.7%)

mp ; 44~48°C (lit.¹⁷⁾ 46~48°C)

$[\alpha]_D^{20} = +3.56 (C=0.051 \text{ in MeOH})$

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1} ; 3500, 1690, 1290$

¹H-NMR(CDCl₃) ; 83.75(2H, d, J=2.8 Hz, CH₂OH) 3.96~4.78(6H, m, H-4,5, CH₂OBz 및 CHOH) 5.03(1H, t, J=2.2 Hz, H-2) 7.41~8.08(5H, m, phenyl)

(+)-(2R, 4R, 1'S)-4-(2-O-benzoyl-1-hydroxyethyl)-2-(tert-butylidiphenylsilyloxymethyl)-dioxolane(7)-화합물 6(11.18 g, 41.5 mmol)을 160 ml의 무수 DMF (molecular sieve 4Å)에 용해하고 imidazole(8.14 g, 120 mmol)과 *t*-butyldiphenylsilyl chloride(12.6 g, 45.8 mmol)를 가해 실온에서 2시간 교반하고 반응물을 농축하여 황색 유상물질을 얻었는데 이를 칼럼크로마토그래피(hexane-EtOAc, 1 : 2)로 분리하여 무색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 19.7 g(93%)

$[\alpha]_D^{20} = +2.82 (C=0.059 \text{ in MeOH})$

$IR_{\max}^{neat} \text{ cm}^{-1} ; 3480, 1725$

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ1.06(9H, s, *t*-Bu) 3.65~3.78(3H, m, TBDPS-O-CH₂- 및 CHOH) 3.96~4.19(3H, m, H-4,H-5) 4.40~4.48(2H, m, CH₂OBz) 5.05(1H, t, J=3.3 Hz, H-2) 7.25~8.09(15H, m, 3×phenyl)

(+)-(2R, 4R, 1-S)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyoxymethyl)-4-(1,2-dihydroxyethyl)-dioxolane(8) - 화합물 6 (17.31 g, 34.4 mmol)을 MeOH 40 ml에 녹인 후 NaOMe(7.64 ml, 0.51 mmol)의 MeOH용액을 가해 실온에서 2시간 교반하였다. 반응물을 초산으로 quenching시켜 농축한 뒤 잔류물을 EtOAc-H₂O로 추출하고 수층은 다시 에틸아세테이트로 재추출하여 함께 합한 다음 유기층을 포화 NaHCO₃, H₂O를 처리하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후에 감압농축하고 칼럼크로마토그래피(hexane-EtOAc)로 분리하여 무색 유상 물질을 얻었다.

수득율; 13.1 g(95%)

$[\alpha]_D^{20} = +6.86$ (C=0.186 in MeOH)

IR $_{\max}^{\text{neat}}$ cm⁻¹; 3420, 1430

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.06(9H, s, *t*-Bu) 3.62~3.85(3 H, m, H-4, -5) 5.01(1H, t, J=2.4 Hz, H-2) 7.25~7.87 (10H, m, 2x phenyl)

(+)-(2R, 4R)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyoxymethyl)dioxolane-4-carboxylic acid(9) - 화합물 8(9.95 g, 24.9 mmol)을 아세토니트릴 50 ml, 사염화탄소 50 ml 및 물 75 ml의 혼합용매에 녹이고 NaIO₄(22.33 g, 104.5 mmol)와 RuO₂(52.9 mg)를 가하고 실온에서 5시간 맹렬히 교반하였다. 이 반응물에 CH₂Cl₂ 250 ml를 가해 분리된 수층은 다시 CH₂Cl₂를 가해 추출하여 합치고 이를 물로 세척한 다음 농축하여 crude한 갈색유상물질을 얻어 정제함이 없이 다음 반응에 사용하였다. 분석용으로 미량시료를 칼럼크로마토그래피로 정제하여 거품모양의 백색물질을 얻었다.

수득율; 8.12 g(84.8%)

$[\alpha]_D^{20} = +5.158$ (C=0.68 in MeOH)

IR $_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 1730, 1430

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.07(9H, s, *t*-Bu) 3.58~4.75(5 H, m, H-4, 5, CH₂OTBDPS) 5.07(1H, d, J=1.4 Hz, H-2') 7.25~7.70(10H, m, 2×phenyl)

(2R, 4R)- 및(2R, 4R)-4-acetoxy-2-(*tert*-butyldiphenylsilyoxymethyl)dioxolane(10) - 화합물 9(7.5 g, 19.3 mmol)를 165 ml의 에틸아세테이트에 녹인 용액에 피리딘과 Pb(OAc)₄(10.76 g, 24.3 mmol)를 가하고 실온에서 질소기류중에서 15시간 교반하였다. 반응물을 실리카겔막 층으로 여과하고 여액을 농축하여 칼럼크로마토그래피(hexane-EtOAc, 2 : 1)로 분리하여 무

색 유상물질을 얻었다.

수득율; 5.54 g(71.2%)

¹H-NMR(CDCl₃): δ1.06, 1.07(9H, s, *t*-Bu) 1.94~2.09(1H, s, CH₃) 3.70~4.15(4H, m, H-5, CH₂OTBDPS) 5.25, 5.37(1H, t, J=4.4 Hz, J=5.0 Hz, H-2) 6.26~6.43(1H, m, H-4) 7.25~7.75(10H, m, 2×phenyl)

(-)-(2R, 4R)-1-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyoxymethyl)-1, 3-dioxolan-4-yl]-6-azauracil(11) 및 (+)-(2R, 4S)-1-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyoxymethyl)-1, 3-dioxolan-4-yl]-6-azauracil(12) - 먼저 6-azauracil(0.56 g, 4.95 mmol)을 hexamethyldisilazane 63 ml에 가하고 여기에 (NH₄)₂SO₄를 소량 가하여 5시간 환류시키면서 반응시켰다. 얻어지는 투명한 용액을 무수조건하에서 감압농축하여 무색유상물질로서 얻어진 실질화된 6-azauracil을 20 ml의 무수 1,2-dichloroethane에 녹인 용액에 역시 화합물 10(1 g, 2.5 mmol)을 20 ml의 무수 1,2-dichloroethane에 녹여 혼합하고 여기에 TM-SOTf를 5°C로 유지하면서 가하여 반응물을 질소기류중에서 1시간 교반한 다음 포화 NaHCO₃를 가하여 실온에서 30분 더 교반하여 반응을 정지시켰다.

유기층을 취하고 수층은 다시 CH₂Cl₂로 추출하여 합치고 포화 NaHCO₃, 물 및 건조 Na₂SO₄로 처리하여 여과하고 여액을 농축해서 얻은 잔류물을 칼럼크로마토그래피(EtOAc/hexane, 1 : 1)로 분리하여 거품모양의 화합물 11(R_f=0.54) 및 12(R_f=0.65)를 얻다.

화합물 11

수득율; 0.24 g(17.0%)

$[\alpha]_D^{20} = -43.71$ (C=0.11 in MeOH)

IR $_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 3200, 1730, 1430

UV $_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 262(ε 6,700)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ1.04(9H, s, *t*-Bu) 3.45(2H, dd, J=5.61, 1.60 Hz, H-5') 4.04(1H, dd, J=9.62, 5.61 Hz, Ha-2') 4.27(1H, dd, J=9.62, 2.40 Hz, H_b-2') 5.17(1H, t, J=4.17 Hz, H-4') 6.38(1H, dd, J_{1'}, J_{2'}a=5.61 Hz, J_{1'}, J_{2'}b=2.40 Hz, H-1') 7.12~7.70(10H, m, 2×phenyl) 7.25(1H, s, H-5) 8.90(1H, br, s, NH)

화합물 12

수득율; 0.28 g(20.0%)

$[\alpha]_D^{20} = +55.13$ (C=0.09 in MeOH)

IR $_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 3200, 1730, 1430

UV $_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm; 262(ε 7,800)

¹H-NMR(DMSO-d₆); δ 1.07(9H, s, *t*-Bu) 3.72(2H, d, J_{5',4'} = 3.2 Hz, H-5') 4.29(2H, dd, J = 5.61, 2.24 Hz, H-2') 5.50(1H, t, J_{4',5'} = 3.2 Hz, H-4') 6.56(app t, J_{1',2'} = 5.59, 4.21 Hz, H-1') 7.34~7.75(10 H, m, 2×phenyl) 7.50(1H, s, H-5) 9.35(1H, s, NH)

(-)-(2R,4R)-1-(2-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-azauracil(**13**) - 화합물 **11**(0.18 g, 0.40 mmol)을 7 ml의 THF용매에 가하고 여기에 1M-Bu₄N⁺F⁻ 0.42 ml를 가해 실온에서 1시간 교반한 다음 감압농축하여 잔류물을 칼럼크로마토그래피로 정제하여 백색의 고상물질을 얻었다.

수득율; 0.068 g(80%)

[α]_D²⁰ = -100.14(C=0.18 in MeOH)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3330, 1700

UV_{max}^{MeOH} nm; 262(ε 4,500)

¹H-NMR(DMSO-d₆); δ 3.47(1H, d, J=4.3 Hz, H-5') 4.03(1H, dd, J_{2a',2b'} = 9.4 Hz, J_{2a',1'} = 6.0 Hz, Ha-2') 4.27(dd, J_{2b',2a'} = 9.4 Hz, J_{2b',1'} = 2.6 Hz, 1H, Hb-2') 4.99(1H, t, J = 4.4 Hz, H-4') 6.35(1H, dd, J_{1',2'a} = 6.0 Hz, J_{1',2'b} = 2.6 Hz, H-1') 7.55(1H, s, H-5)

(+)-(2R, 4S)-1-(2-Hydroxymethyl-1, 3-dioxolan-4-yl)-6-azauracil(**14**) - 화합물 **12**(0.22 g, 0.48 mmol)를 8.5 ml의 THF용매에 가하고 여기에 1 M-Bu₄N⁺F⁻ 를 가해 실온에서 1시간 교반한 다음 감압농축하여 잔류물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고상물질을 얻었다.

수득율; 0.080 g(76.9%)

[α]_D²⁰ = +85.68(C=0.19 in MeOH)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3450, 1700

UV_{max}^{MeOH} nm; 262(ε 4,900)

¹H-NMR(DMSO-d₆); δ 3.42(2H, dd, J_{5',OH} = 6.0 Hz, J_{5',4'} = 3.7 Hz, H-5') 4.11(1H, dd, J_{2a',2b'} = 8.3 Hz, J_{2a',1'} = 4.2 Hz, H_b-2') 4.28(1H, dd, J_{2b',2a'} = 8.3 Hz, J_{2b',1'} = 5.8 Hz, 1H, Ha-2') 4.87(1H, t, J_{4'} = 3.7 Hz, H-4') 5.23(1H, t, J_{OH,5'} = 6.0 Hz, OH) 6.40(1H, app.t, J_{1',2'b} = 5.8 Hz, J_{1',2'a} = 4.2 Hz, H-1') 7.57(1H, s, H-5) 12.21(1H, br, s, NH)

결과 및 고찰

목적물질인 6-Azauracil dioxolane 뉴클레오사이드는 dioxolane의 enantiomer 합성법인 Chu 등의 방법¹⁷⁾에

준해 합성하였다. 우선 출발물질로서 D-mannose를 사용하여 Frazer-Reid¹⁹⁾에 의해 chiral template인 1,6-anhydro-D-mannose를 합성하고 화합물 **2**의 cis-diol을 산의 존재하에 아세톤용매중에서 dimethoxypropane을 반응시켜 화합물 **3**인 2,3-acetonide를 만든 다음 4'의 일급 알코올을 benzoyl화하여 OH기를 보호하면서 묽은 황산처리를 하여 선택적으로 isopropylidene기를 제거함으로써 화합물 **5**인 1,6-anhydro-4-benzoyl-D-mannose를 합성하였다. NaIO₄로 화합물 **5**의 cis diol을 산화시켜 알데히드를 얻어 이를 NaBH₄로 환원하여 원하는 dioxolane 구조의 유도체를 얻었으며 화합물 **5**의 이급 알코올에 결합되어 있는 benzoyl기가 일급 알코올로 전이되었다. 화합물 **6**을 일급 OH기를 선택적으로 보호할 목적으로 imidazole 존재하에 *t*-butyldiphenylsilyl chloride를 가해 silyl화하여 화합물 **7**을 얻고 이를 NaOMe로 처리하여 benzoyl기를 제거하여 화합물 **8**을 합성하였다. cis-diol을 Nuenz등의 방법²⁰⁾에 따라 NaIO₄/RuO₂로서 산화하여 산인 화합물 **9**를 얻어 이를 Pb(OAc)₄로 처리하여 산화적 탈탄산을 일으켜¹²⁾ key intermediate인 화합물 **10**을 얻었다. 목적하는 화합물 **13** 및 **14**를 얻기 위해 우선 6-azauracil을 HMDS로 silyl화시키고 이를 화합물 **10**과 TMSOTf를 무수반응조건 하에서 반응시켜 화합물 **11** 및 **12**인 α, β체의 혼합물(1:1.2)을 얻어 칼럼크로마토그래피로 화합물 **11** 및 **12**를 각각 분리하여 이를 (Bu)₄N⁺F⁻를 처리하여 목적하는 화합물 **13** 및 **14**를 각각 얻었다. 이들 nucleoside들의 α, β체는 NMR data에¹⁷⁾에 의해 결정하였는데 furanose형태로 명명한 dioxolane의 특징적인 피이크는 문헌에서와 같이 α체 **11** 및 **13**의 경우 H-1'가 doublet-doublet로 분명히 분열되나 β체 **12** 및 **14**의 경우 pseudo triplet의 형태로 나타났다. IR스펙트럼은 실릴화된 **11** 및 **12**의 경우 3200 cm⁻¹에서 NH의 피이크 및 1730 cm⁻¹에서 C=O의 피이크가 나타났으며, **13** 및 **14**의 경우 3450 cm⁻¹에서 OH의 피이크 및 1700 cm⁻¹에서 C=O의 피이크가 각각 나타났다. UV스펙트럼은 화합물 **11** 및 **12**의 경우 264 nm에서 흡수극대 피이크를 볼 수 있었으며 **13** 및 **14**의 경우도 같은 부근에서 나타났다. 선광도 값은 α체인 **11** 및 **13**은 모두 -값을 가지나, β체인 **12** 및 **14**는 +값을 가졌다.

결 론

D-Mannose를 출발물질로 하여 Chu등의 방법에 따라 열단계를 거쳐 key intermediate인 dioxolane acetate를 합성하고 여기에 6-azauracil을 축합시켜 목적하는 광학적으로 활성인 6-azauracil dioxolane nucleoside 2종(13,14)을 새로 합성하였다.

감사의 말씀

본 연구는 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이에 깊은 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) De Clercq, E.: Chemotherapeutic approaches to the treatment of the acquired immune deficiency syndrome(AIDS). *J. Med. Chem.* **29**, 1562 (1986).
- 2) Yarchoan, R., Mitsuya, H. and Broder, S.: Therapeutic Strategies in the treatment of AIDS. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **23**, 253 (1988).
- 3) Norbeck, D.W. and Kempf, D.J.: HIV protease inhibitors. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **26**, 141 (1991).
- 4) Mitsuya, H., Weinhold, K.J., Furman, P.A., St. Clair, M.H., Lehrman, S.N., Gallo, R.C., Bologneai, D., Barry, B.W. and Broder, S.: 3'-Azido-3'-deoxy-thymidine: An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type *in vitro* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **82**, 7096 (1985).
- 5) Lambert, J.S., Seidlin, M., Reichman, R.C., plank, C.S., Laverty, M., Morse, G.D., Knupp, C., McLaren, C., Pettinelli, C., Valentine, F.T., Dol in R. 2', 3'-dideoxyinosine(ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related Complex, *N. Eng. J. Med.* **332**, 1333 (1990).
- 6) Mitsuya, H. and Broder, S.: Inhibition of the *in vitro* infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **83**, 1911 (1986).

- 7) Lin, T.-S., Schinazi, R.F. and Prousoff, W.H.: Potent and selective *in vitro* activity of 3'-deoxythymidin-2'-ene(3'-deoxy-2'3'-didehydrothymidine) against human immunodeficiency virus. *Biochem. Pharmacol.* **36**, 2713 (1987).
- 8) Chu, C.K., Schinazi, R.F., Ahn, M.K., Ullas, G.V. and Gu, J.P.: Structure and activity relationships of pyrimidine nucleosides as antiviral agents for human immunodeficiency virus type 1 in peripheral blood mononuclear cells. *J. Med. Chem.* **32**, 612 (1989).
- 9) Tadashi, M., Hiromichi, T., Masanori, B., Hirotsuki, H., Walker, R.T., Balzarini, J. and De Clercq E.: A Novel lead for specific anti-HIV-1 agents; 1-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine. *J. Med. Chem.* **32**, 2507 (1989).
- 10) Richman, D.D., Fischl, M.A., Grieco, M.H., Gotlieb, M.S., Volberding, P.A., Laskins, O.L., Leedom, J.M., Groopman, J.E., Mildvan, D., Hirsch, M.S., Jackson, G.G. Durack, D.T., Phil, D., Nusinoff-Lehrman, S., The AZT Collaborative Working Group. The toxicity of azidothymidine(AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Eng. J. Med.* **317**, 192 (1987).
- 11) Larder, B.A., Darby, G. and Richman, D.D.: HIV with reduced sensitivity to zidovudine(AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* **243**, 1731 (1989).
- 12) Norbeck, D.W., Spanton, S., Broder, S and Mitsuya, H.: (+)-Dioxolane-T((+)-1-[2(α,4β)-2-(hydroxymethyl)-4-dioxolanyl]thymine. *Tetrahedron Lett.* **30**, 6263 (1989).
- 13) Belleau, B., Dixit, D., Nguyen-Ga, N. and Kraus, J.L.: International Conference on AIDS, Montreal, Canada, June 4-9, 1990, paper no. T.C.O.I.
- 14) Beach, J.W., Jeong, L.S., Alves, A.J., Pohl, D., Kim, H.O., Chang C.-N., Doong, S.-I., Schinazi, R.F., Cheng, Y.-C. and Chu, C.K.: Synthesis of enantiomerically pure (2'R,5S')-(−)-[2-(Hydroxymethyl)-oxathiolan-5-yl]cytosine as a potent antiviral agent against hepatitis B virus(HBV) and human immunodeficiency virus(HIV). *J. Org. Chem.*, **57**, 2217 (1992).
- 15) Chu, C.K., Beach, J.W., Jeong, L.S., Choi, B.G., Co-

- mer, F.I., Alves, A.J. and Schinazi, R.F.: Enantiomeric synthesis of (+)-BCH-189[(+)-(2S,5R)-1-[2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine] from D-mannose and its anti-HIV activity. *J. org. Chem.* **56**, 6503 (1991).
- 16) Jeong, L.S., Schinazi, R.F., Beach, J.W., Kim, H.O., Nampalli, S., Shanmuganathan, K., Alves, A.J., McMillan, A., Chu, C.K. and Mathis, R.: Asymmetric synthesis and biological evaluation of β -L-(2R,5R)- and α -L-(2R,5S)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents. *J. Med. Chem.* **36**, 181 (1993).
- 17) Kim, H.O., Ahn, S.K., Alves, A.J., Beach, J.W., Jeong, L.S., Choi, B.G., Roey, P.V., Schinazi, R.F. and Chu, C.K.: Asymmetric synthesis of 1,3-dioxolane-pyrimidine nucleosides and their anti-HIV activity. *J. Med. Chem.* **35**, 1987 (1992).
- 18) Kim, H.O., Schinazi, R.F., Nampalli, S., Shanmuganathan, K., Cannon, D.L., Alves, A.J., Jeong, L.S., Beach, J.W. and Chu, C.K.: 1,3-Dioxolanyl-purine nucleosides(2R,4R) and (2R,4S) with selective anti-HIV-1 activity in human lymphocytes. *J. Med. Chem.* **36**, 30 (1993).
- 19) Zottola, M.A., Alonso, R., Vite, G.D. and Fraser-Reid, B.A.: Practical efficient large scale synthesis of 1,6-anhydrohexopyranose. *J. Org. Chem.* **54**, 6123 (1989).
- 20) Nuenz, M.T. and Martin, V.S.: Efficient oxidation of phenyl group to carboxylic acids with ruthenium oxide. A Simple synthesis of (R)- γ -caprolactone, the pheromone of *Trogoderma granarium*, *J. Org. Chem.*, **55**, 1928 (1990).