

L-1,3-Dioxolane 및 L-1,3-Oxathiolane 피리미딘 뉴클레오사이드의 합성

홍준희 · 박정하 · 송지연 · 최보길* · 정병호* · 김중협** · 이종교*** · 정원근 · 천문우*
서울대학교 약학대학, *전남대학교 약학대학, **한국과학기술연구원, ***한국화학연구소

(Received October 18, 1994)

Synthesis of L-1,3-Dioxolane and L-1,3-Oxathiolane Pyrimidine Nucleosides

Joon Hee Hong, Jeong Ha Park, Ji Yeon Song, Bo Gil Choi*, Byung Ho Chung*
Joong Hyup Kim**, Chong-Kyo Lee***, Won-Keun Chung and Moon Woo Chun
College of Pharmacy, Seoul National University, *College of Pharmacy, Chonnam National University
Korea Institute of Science and Technology, *Korea Research Institute of Chemical Technology

Abstract—(±)-Dioxolane-T and(±)-BCH-189 are know to possess *anti*-HIV activities, and less to xicities compared to other dideoxynucleoside AIDS drugs. We have synthesized 34 different enantiomerically pure nucleosides by glycosylation of L-1,3-dioxolanyl acetate and L-1,3-oxathiolanyl acetate sugar moieties with uracil or 6-azauracil with alkyl chains(C₁-C₃) on 5 or 6 position.

Keywords □ *Anti*-viral agent, L-gulose, L-1,3-dioxolanyl acetate, L-1,3-oxathiolanyl acetate, L-1,3-oxathiolanyl pyrimidine nucleoside, L-1,3-dioxolanyl pyrimidine nucleoside

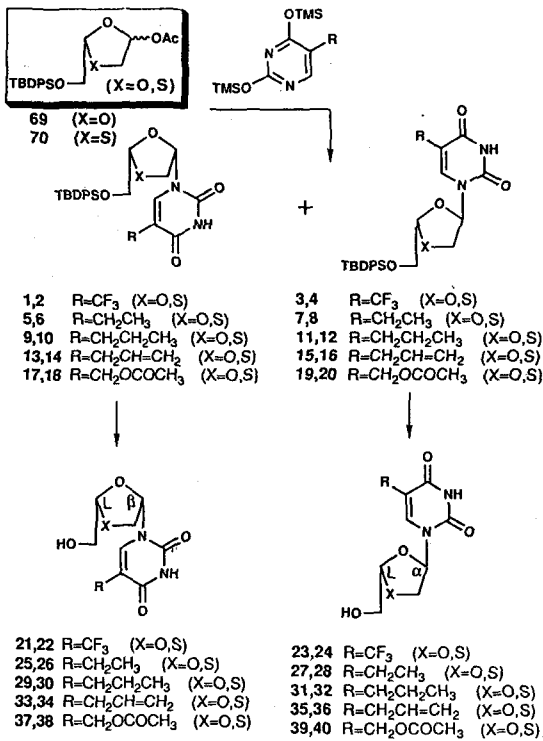
Thymidine의 당부분중 3' 탄소가 산소로 치환된 소위(±)-dioxolanyl thymine[(±)-dioxolane-T]이 Belleau 등에 의해서 *anti*-HIV효과가 있다는 사실이 발표된 이후 Norbeck 등과 Choi 등에 의해서 이들의 합성이 보고되었다.¹⁻³⁾ 그 후 Chu 등은 L-gulose를 출발물질로 하여(±)-dioxolane-T의 당부분에 해당되는 L-1,3-dioxolanyl acetate(69) 및 L-1,3-oxathiolanyl acetate(70)를 합성하여 5-halogen pyrimidine 염기류 및 purine염기류를 축합하여 각각의 구조활성관계를 연구하였다.⁴⁻⁶⁾ 저자 등은 이미 이들의 당부분의 합성방법을 개선하였고⁷⁾ 본 연구에서는 염기로서 5-alkyluracil, 6-azauracil, 6-azathymine 및 5, 6-dialkyuracil 등을 상기 L-형의 당부분과 축합하여 수종의 L-뉴클레오사이드를 합성하였다.^{8,9)}(Scheme I, II, III)

실 험

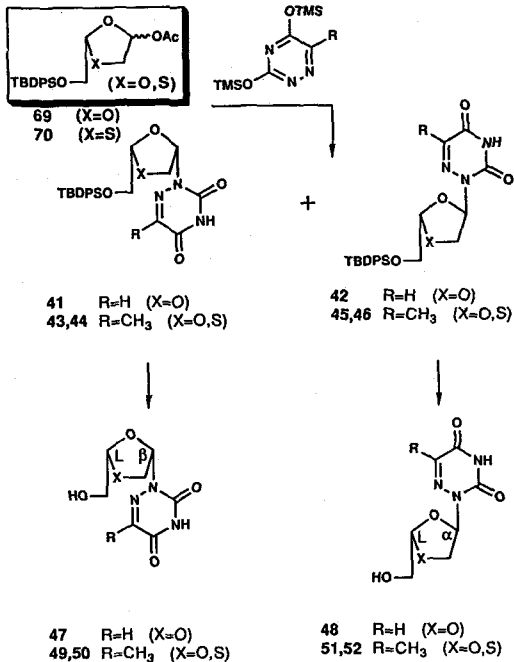
사용한 약들은 Aldrich Chem Co. 및 Sigma Chem Co.의 것을 사용하였고 모든 유기용매는 정제하여 사용하였다. Column chromatography는 Kiesel gel 60, 70~230 mesh를 사용하였으며TLC는 Kiesel gel 60F₂₅₄를 사용하였다. 융점은 Buchi 535 melting point apparatus를 이용하여 측정하였고 온도보정은 하지 않았다. NMR-스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여Bruker wp 80sy spectrophotometer와 Jeol Gcx 400 FT NMR spectrophotometer을 사용하여 얻었으며 선광도는JASCO DIP-360 Digital polarimeter를 사용하여 그 값을 얻었다.

보호된 뉴클레오사이드의 일반 합성법—건조한 염기(4.7 mmol)와 ammonium sulfate(촉매량)을 무수 hexamethyldisilazane(15 ml)에 현탁 시키고 일야동안 환류시켰다. 투명한 반응액을 상온까지 냉각하고 용매를 감압 농축하여 무색투명한 오일상의 disilylation된 염기를 얻었다. 이 오일상의 잔사에 무수 1, 2-dichloroethane(5 ml)을 가하여 녹이고 같은 용매(5 ml)에 용해된 L-1,3-dioxolane acetate혹은L-1,3-

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

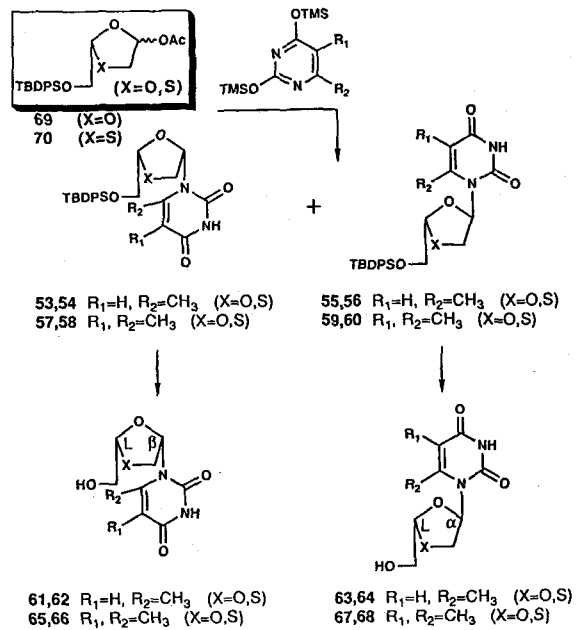


Scheme I



Scheme II

oxathiolane acetate(2.35 mmol)용액을가한후 0°C가



Scheme III

지 냉각후 trimethylsilyl trifluoromethane sulphate (4.7 mmol)을 천천히 가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 포화 NaHCO₃ 용액(10 ml)를 가하고 30분간 더 교반하였다. 생성된 고체를 celite로 여과하여 제거하고 여액을 methylene chloride로 추출한다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액, brine순으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 다시 celite로 여과한 후 여액을 감압 농축하여 잔사를 실리카겔 column chromatography(n-hexane : ethylacetate=2 : 1)로 정제 하여 보호된 L-1,3-dioxolanyl nucleoside 및 L-1,3-oxathiolanyl nucleoside를 얻었다. 그러나 L-1,3-oxathiolane nucleoside의 경우에는 anomeric mixture의 분리를 탈 보호한 후 행하였다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-trifluoromethyl uracil (1) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenyl silyl)oxy methyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-trifluoromethyl uracil (3) -오일상의 화합물 1 및 3을 수율 34.9% 및 34.0%로 얻었다. 1; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.055(s, t-Bu), 3.491(s, 2H, H-5'), 3.916(dd, 1H, Hb-2'), 4.222(dd, 1H, Ha-2'), 5.141(t, 1H, H-4'), 7.456~7.532(m, 10H, Ar), 8.609(s, 1H, H-6) and 3; δ 1.053(s, 9H, t-Bu), 3.743~3.814(m, 2H, H-5'), 4.077(dd, 1H, Hb-

2'), 4.435(dd, 1H, Ha-2'), 5.565(t, 1H, H-4'), 6.192(dd, 1H, H-1'), 7.448~8.292(m, 10H, Ar), 8.654(s, 1H, H-6)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-trifluoromethyl uracil (2) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-trifluoromethyl uracil (4) — 오일상의 화합물 2 및 4은 수율 41.0% 및 22.0%로 얻었다. 2; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.04(s, 9H, t-Bu), 3.12(dd, J=12.4 and 3.6 Hz, 1H, Hb-2'), 3.52(dd, J=12.4 and 5.6 Hz, 1H, Ha-2'), 4.0~4.67(m, 2H, H-5'), 5.3(t, J=4.6 Hz, 1H, H-4'), 6.29(dd, J=5.6 and 3.6 Hz, 1H, H-1'), 7.37~7.68(m, 10H, 2*Ar), 8.05(s, 1H, H-6) and 4; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.05(s, 9H, t-Bu), 3.12(dd, J=12.4 and 1.6 Hz, 1H, Hb-2'), 3.58(dd, J=12.4 and 4.2 Hz, 1H, Ha-2'), 3.77~3.81(m, 2H, H-5'), 5.61(t, J=4.4 Hz, 1H, H-4'), 6.34(dd, J=4.2 and 1.6 Hz, 1H, H-1'), 7.38~7.70(m, 10H, 2*Ar), 7.85(s, 1H, H-6)

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-ethyl uracil (5) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-ethyl uracil (7) — 오일상의 화합물 5 및 7을 수율 23.0% 및 25.5%로 얻었다. 5; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.051(s, 9H, t-Bu), 1.067(t, 3H, -CH₂CH₃), 2.272(dd, 2H, -CH₂CH₃), 3.678(s, 1H, 2H, H-5'), 4.101(dd, 1H, Hb-2'), 4.229(dd, 1H, Ha-2'), 5.581(t, 1H, H-4'), 6.201(dd, 1H, H-1'), 7.102~7.194(m, 10H, Ar), 7.801(s, 1H, H-6') and 7; δ 1.062(s, 9H, t-Bu), 1.071(t, 3H, -CH₂CH₃), 2.302(dd, 2H, -CH₂CH₃), 3.599~3.642(m, 2H, H-5'), 4.222(dd, 1H, Hb-2'), 4.207(dd, 1H, Ha-2'), 5.601(t, 1H, H-4'), 6.301(dd, 1H, H-1'), 7.222~8.119(m, 10H, Ar), 7.881(s, 1H, H-6)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-ethyluracil (6) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-ethyl uracil (8) — Anomeric mixture로서 oil상의 6, 8(60%)를 얻었다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-propyl uracil (9) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-

dioxolan-4yl]-5-propyl uracil (11) — 오일상의 화합물 9 및 11은 수율 34.0% 및 16.0%로 얻었다. 9; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 0.781(t, 3H, -CH₂CH₂CH₃), 1.053(s, 9H, t-Bu), 1.29~1.35(m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.040(t, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 3.471(s, 2H, H-5'), 3.867(1H, Hb-2'), 4.129(dd, 1H, Ha-2'), 5.088(t, 1H, H-4'), 6.328(t, 1H, H-1'), 7.397~7.482(m, 10H, Ar), 8.201(s, 1H, H-6) and 11; δ 0.927(t, 3H, -CH₂CH₂CH₃), 1.014(s, 9H, t-Bu), 1.528~1.612(m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.286(t, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 3.685(s, 2H, H-5'), 4.015(dd, 1H, Hb-2'), 4.345(dd, 1H, Ha-2'), 5.520(t, 1H, H-4'), 6.301(dd, 1H, H-1'), 7.405~8.192(m, 10H, Ar), 8.418(s, 1H, H-6)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-propyluracil (10) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-propyl uracil (12) — Anomeric mixture로서 무색 oil상의 10,12(63%)를 얻었다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-2-(propylene) uracil (13) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5-[2-(propylene)] uracil (15) — 오일상의 화합물 13 및 15을 수율 43.5% 및 36.3%로 얻었다. 13; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.069(s, 9H, t-Bu), 2.868(dd, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.490(s, 2H, H-5'), 3.879(dd, 1H, Hb-2'), 4.145(dd, 1H, Ha-2'), 4.918~5.432(m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 5.119(t, 1H, H-4'), 5.610~5.987(m, 1H, -CH₂CH=CH₂), 6.333(t, 1H, H-1'), 7.411~8.123(m, 10H, Ar), 8.277(s, 1H, H-6) and 15; δ 1.071(s, 9H, t-Bu), 3.085~3.532(m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 3.491~3.534(m, 2H, H-5'), 4.035(dd, 1H, Hb-2'), 4.361(dd, 1H, Ha-2'), 5.158~5.612(m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.515(t, 1H, H-4'), 5.842~6.332(m, 2H, CH₂CH=CH₂), 6.302(dd, 1H, H-1'), 7.421~8.143(m, 10H, Ar), 8.215(s, 1H, H-6)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-[2-(propylene)] uracil (14) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-[2-(propylene)] uracil (16) — Anomeric mixture로서 무색 oil상의 14, 16(69%)를 얻었다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxyme-

thyl]-1,3-dioxolan-4-yl]-5-acetoxymethyl uracil (17) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]-5-acetoxymethyl uracil (19) - 오일상의 화합물 17 및 19을 수율 37.0% 및 28.7%로 얻었다. 17; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.100 (s, 9H, t-Bu), 1.919(s, 3H, CH₂OCOCH₃), 3.493(s, 2H, CH₂OCOCH₃), 3.943(s, 2H, H-5'), 4.177(dd, 1H, Hb-2'), 4.587(dd, 1H, Ha-2'), 5.110(t, 1H, H-4'), 6.293(dd, 1H, H-1'), 7.439~8.241(m, 10H, Ar), 8.303(s, 1H, H-6) and 19; δ 1.072(s, 9H, t-Bu), 2.056(s, 3H, CH₂OCOCH₃), 3.488(s, 2H, CH₂OCOCH₃), 3.719~3.794 (m, 2H, H-5'), 4.061(dd, 1H, Hb-2'), 4.401(dd, 1H, Ha-2'), 5.588(t, 1H, H-H-4'), 6.275(dd, 1H, H-1'), 7.452~8.123(m, 10H, Ar), 9.005(s, 1H, H-6)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-acetoxymethyluracil (18) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy methyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-acetoxymethyl uracil (20) - Anomeric mixture로서 무색 oil상의 18, 20(71%)를 얻었다.

탈보호된 L-1,3-dioxolane 및 L-1,3-oxathiolane뉴 크레오사이드류의 일반합성법 - 보호된 L-1,3-dioxolane 혹은 L-1,3-oxathiolane뉴크레오사이드(0.31 mmol)을 무수 THF(5 ml)에 용해하고 1.0M *tetra*-n-butylammonium fluoride in THF(0.5 ml, 0.5 mmol)을 부가하여 무수를 유지하면서 실온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응종결을 확인한 후에 용매를 감압증발 제거하고 잔사를 실리카겔 column chromatography로 정제하여 탈 보호된 L-1,3-dioxolane 및 L-1,3-oxathiolane뉴크레오사이드류 를 얻었다. 이들 뉴크레오사이드들의 NMR-스펙트럼 및 physical constant는 Table I 및 II에 나타내었다.

(-)-(2S,4S)-1-2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-trifluoromethyl uracil (21) - Silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 무색 고체 21(95.3%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxy methyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-trifluoro methyl uracil (22) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 무색 고체 22(98%)을 얻었다.

(+)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-

4-yl]-5-trifluoromethyl uracil(23) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 23(99.6%)을 얻었다.

(+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-trifluoromethyl uracil (24) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 24(97%)을 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-ethyl uracil (25) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 무색 고체 25(92%)을 얻었다.

(-)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-ethyl uracil (27) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 27(96%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-ethyluracil (26) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-ethyluracil (28) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 2)로 정제분리하여 foam 상의 26(48%)과 28(48%)를 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-propyl uracil (29) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 무색 고체 29(94.2%)을 얻었다.

(-)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-propyl uracil (2.31) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 31(97%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-propyluracil (30) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-propyluracil (32) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 30(47%)과 무색 고체 32(48%)를 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-(2-propylene) uracil (33) - Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate=1 : 3)로 정제분리하여 무색 고체 33(82.8%)을 얻었다.

(-)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-(2-propylene) uracil (35) - Silica gel column

chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **35**(84.7%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-2-(propylene) uracil (**34**) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxy methyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-2-(propylene) uracil (**36**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 1.5)로 정제분리하여 foam 상의 **34**(48%)와 **36**(47%)를 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-acetoxymethyl uracil (**37**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **37**(88.3%)을 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-acetoxymethyl uracil (**39**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **39**(81.2%)을 얻었다. IR(nujol); 1250, 1715 cm^{-1}

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-acetoxymethyluracil (**38**) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5-acetoxy methyl uracil (**40**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 4)로 정제분리하여 foam 상의 **38**(47.6%)와 **40**(48.1%)를 얻었다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-6-azauracil (**41**) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-6-azauracil (**42**)—오일상의 화합물 **41** 및 **42**을 수율 25.2% 및 18.0%로 얻었다. **41**; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.063(s, 9H, t-Bu), 3.722~3.916(m, 2H, H-5'), 4.274(dd, 1H, Hb-2'), 4.349(dd, 1H, Ha-2'), 5.499(t, 1H, H-4'), 6.564(dd, 1H, H-1'), 7.418~7.987(m, 10H, Ar), 9.059(s, 1H, H-5) and **42**; δ 1.055(s, 9H, t-Bu), 3.754(s, 2H, H-5'), 4.123(dd, 1H, Hb-2'), 4.337(dd, 1H, Ha-2'), 5.245(t, 1H, H-4'), 6.478(dd, 1H, H-1'), 7.384~7.832(m, 10H, Ar), 9.017(s, 1H, H-5)

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-6-azathymine (**43**) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-6-azathymine (**45**)—오일상의 화합물 **43** 및 **45**을 수율 25.2% 및 18.0%로 얻었다. **43**; ^1H

NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.114(s, 9H, t-Bu), 2.252(s, 3H, CH_3), 3.824~4.014(m, 2H, H-5'), 4.124(dd, 1H, Hb-2'), 4.223(dd, 1H, Ha-2'), 5.578(t, 1H, H-4'), 6.502(t, 1H, H-1'), 7.535(m, 10H, Ar), 8.925(br.s, 1H, NH) and **45**; δ 1.205(s, 9H, t-Bu), 2.129(s, 3H, CH_3), 3.806(s, 2H, H-5'), 4.201(dd, 1H, Hb-2'), 4.301(dd, 1H, Ha-2'), 5.274(t, 1H, H-4'), 6.452(t, 1H, H-1'), 7.425(m, 10H, Ar), 8.601(br s, 1H, NH)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azathymine (**44**) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azathymine (**46**)—Anomeric mixture로서 무색 오일상의 **44**, **46**(61.7%)를 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-aza uracil (**47**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **47**(94%)을 얻었다.

(-)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-aza uracil (**48**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **48**(98%)을 얻었다

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-aza thymine (**49**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **49**(97%)을 얻었다.

(-)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-aza thymine (**51**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **51**(96%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azathymine (**50**) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azathymine (**52**)—Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 2 : 3)로 정제분리하여 foam 상의 **50**(40.4%)와 **52**(47.7%)를 얻었다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-6-methyl uracil (**53**) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-6-methyl uracil (**55**)—Anomeric mixture로서 무색 오일상의 **53**와 **55**(85.5%)을 얻었다.

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-methyluracil (**54**) and

(2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-methyluracil (56) — Anomeric mixture로서 무색 오일상의 54, 56(62.7%)를 얻었다.

(2S,4S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5,6-dimethyl uracil (57) and (2S,4R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-dioxolan-4yl]-5,6-dimethyl uracil (59) — 오일상의 화합물 57 및 59은 수율 25.0% 및 27.9%로 얻었다. 57; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.117(s, 9H, t-Bu), 1.700(s, 3H, 5-CH₃), 2.185(s, 3H, 6-CH₃), 3.544~3.614(m, 2H, H-5'), 3.805(dd, 1H, Hb-2'), 4.104(dd, 1H, Ha-2'), 4.802(t, 1H, H-4'), 6.224(dd, 1H, H-1'), 7.738~8.256(m, 10H, Ar) and 59; δ 1.085(s, 9H, t-Bu), 1.547(s, 3H, 5-CH₃), 2.185(s, 3H, 5-CH₃), 3.314~3.403(m, 2H, H-5'), 4.051(dd, 1H, Hb-2'), 4.141(dd, 1H, Ha-2'), 5.294(t, 1H, H-4'), 6.018(dd, 1H, H-1'), 7.801~8.432(m, 10H, Ar)

(2R,5S)-1-[2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5,6-dimethyluracil (58) and (2R,5R)-1-[2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-5,6-dimethyluracil (60) — Anomeric mixture로서 무색 오일상의 58, 60(63%)를 얻었다.

(2S,4R) and (2S,4S)-1-[2-(Hydroxy methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-methyl uracil (61, 63) — Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 5)로 정제 분리하여 61(89.1%), 63(92%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxy methyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-methyl uracil (62) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxy methyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-methyl uracil (64) — Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 5)로 정제분리하여 foam 상의 62(47.6%)와 64(45.4%)를 얻었다.

(+)-(2S,4S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5,6-dimethyl uracil (65) — Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 5)로 정제분리하여 무색 고체 65(62.7%)을 얻었다.

(-)-(2S,4R)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5,6-dimethyl uracil (67) — Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 5)로 정제분리하여 무색 고체 67(96%)을 얻었다.

(-)-(2R,5S)-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5,6-dimethyl uracil (66) and (+)-(2R,5R)-1-[2-(Hydroxy methyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-5,6-dimethyl uracil (68) — Silica gel column chromatography(n-hexane : ethyl acetate = 1 : 5)로 정제분리하여 foam 상의 66(44%)와 68(46%)를 얻었다.

결과 및 고찰

본 저자 등이 개선된 방법⁷⁾으로 L-1,3-dioxolanyl acetate (69) 및 L-1,3-oxathiolanyl acetate(70)를 di-silylation된 염기류들과 Vuerbruggen조건¹⁰⁾에서 축합하여 anomeric mixture로서 L-form의 nucleoside 류를 합성할 수가 있었다. 염기와 축합실험에서 사용한 Lewis acid로는 trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate로서 기존에 쓰인 SnCl₄와 같은 강력한 Lewis acid를 쓰지 않음으로써 문제가 되었던 acetal form의 oxolane 혹은 oxathiolane의 개열을 방지할 수가 있었다. 또한 L-1,3-dioxolane의 nucleoside류인 경우는 5'-hydroxy기가 TBDPS기로 보호가 되어있는 상태가 anomeric mixture의 극성차이가 커서 분리하기가 용이하였지만 L-1,3-oxathiolane의 nucleoside류의 경우는 5'-hydroxy를 desilylation한 후의 anomeric mixture의 극성차이가 더 컸다. 이들 anomeric mixture는 column chromatography로 정제 분리하였으며, anomer에 대한 구조 결정은 ¹H NMR pattern에서 쉽게 결정할 수 있었다.¹²⁾ 즉 첫째로 anomeric proton인 경우에는 기존에 알려진 nucleoside류가 공통적인 특성으로 나타내듯이 β-nucleoside류가 α-nucleoside류보다 chemical shift가 고자장에 나타나며, 두번째로는 4'-proton의 경우에는 염기핵과 cis관계인 α-nucleoside류가 β-nucleoside류보다 chemical shift가 저자장에 나타났다. 이는 염기의 ring-current에 의한 anisotropy effect 때문이라고 추측할 수 있었다. 세번째로는 diastereotopic한 2'위치의 proton들이 각각 anomeric-proton에 대하여 독특한 coupling constant와 chemical shift-pattern을 가지고 있었다. 즉, β-nucleoside류인 경우에 있어서는 vicinal coupling constant를 보여주는 peak들이 α-nucleoside류 보다 저자장에 나타났다. 기타 NOE (nuclear Overhauser effect) 등과 같은 방법으로도 구조결정이 가능하였다.

결 론

1. L-1,3-dioxolanyl acetate 및 L-1,3-oxathiolanyl acetate와 각종염기(9종)를 축합하여 34종의 새로운 뉴클레오사이드를 합성하였다.

2. 수종의 virus에 대하여 activity를 검토한 결과 화합물 **25,32**가 Human Cytomegalovirus에 대해 활성을 나타냈고 재검토를 수행중이다. 또한 HIV(Human Immunodeficiency Virus)에 대한 항바이러스 작용은 현저하지 않은 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구는 1993년도 과학재단 G-7 Project 연구비와 1994년도 서울대 약대 약학교육 연구재단의 연구비로 수행되었기에 감사 드립니다. 또한 HIV에 대한 항바이러스작용 검색실험을 행해주신 국립보건원 신영오 박사께 감사드립니다.

문 헌

- 1) Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, NiKraus, J. L. *Fifth International Conf. on AIDS Montreal, Canada*, June 4-9, **1989**, paper no T.C.O.I.
- 2) Nobeck, D. W.; Spanton, S.; Broder, S.; Mitsuya, H. (+)-Dioxolane-T [(+)-1-[(2 β ,4 β)-2-(hydroxymethyl)-4-dioxolan-1-yl]thymine, A new 2',3'-dideoxy nucleoside prototype with in vitro activity against HIV. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6263-6266.
- 3) Choi, w. B.; Wilson, L. J.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F. In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Thiolanyl and Dioxolan-1-yl Nucleoside Analogues, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9377-9378.
- 4) Evans, M. E.; Parrish, F. W. A simple synthesis of L-gulose. *Carbohydr. Res.*, **1973**, 28, 359-364.
- 5) Stewart, L. C.; Richtmeyer, N. K. Transformation of D-gulose to 1,6-anhydro- β -D-gulopyranose in acid solution. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1021-1024.
- 6) Kim, H. O.; schinazi, R. F.; Shanmuganathan, K.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Nampalli, S.; Cannon, D. L.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 519-528.
- 7) Xu, Y. C.; Hong, J. H.; Park, J. H.; Song, J. Y.; Chung, W. -K.; Chun, M. W. Improved Synthesis of L-1,3-Dioxolan-1-yl and L-1,3-Oxathiolanyl Acetate from L-Gulose. *Archives of Pharmacal Research*, **1994**, in press.
- 8) Winkley, M. W.; Robins, R. K. *J. Chem. Soc. sec. C* (**1969**) 791.
- 9) Niedballa, U.; Vorbruggen, H. *J. Org. Chem.*, (**1974**), 39, 3660.
- 10) Dhavale, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umami-Ronchi. A novel synthetic equivalents of differentially protected tartaric aldehyde. A simple route to useful C-4 chiral synthons. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6163-6165.
- 11) Vorbruggen, H.; Krobkiewicz, K.; Bennua, B. Nucleoside synthesis with trimethylsilyl triflate and perchlorates as catalysts. *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 1234-1255.
- 12) a) Chu, C. K.; K1-Kabbani, F. M.; Thompson; B. B. Determination of the Anomeric Configuration of C-Nucleosides by ^1H and ^{13}C NMR Spectroscopy. *Nucleosides Nucleotides.*, **1984**, 3(1), 1-31 and references cited therein.
b) Bellosta, V.; Czernecki, S.; Avenel, D.; Bahij, El. S.; Gillier-Pandraud, H. *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1364.
c) J. G. Buchanan, A. D. Dunn, A. R. Edgen. *J. Chem. Soc. Perkin trans.*, **1976**, 1, 68.
d) Bellosta, V.; Chassagnard, C.; Czernecki, S.; *Carbohydr. Res.*, **1991**, 219 1.
e) Bock, K.; Pedersen, C. *J. Chem. Soc. Perkin trans.*, **1974**, 2, 293.
f) Agrawal, P. K.; Jain, K. C.; Gupta, R. K.; Thakur, R. S.; *Phytochemistry.*, **1985**, 24, 2479.