약학회지 제41권 제2호 181~186(1997)
Yakhak Hoeji Vol. 41, No. 2

7-데아자하이포크산틴과 7-데아자아데닌 유도체의 합성

신관석# · 김남호 · 이주헌 · 성선영 · Peter Pachaly*
강원대학교 약학대학, *독일 본대학교 약학대학

(Received January 10, 1997)

Synthesis of 7-Deazahypoxanthine and 7-Deazaadenine Derivatives

Kwan-Seog Sin#, Nam-Ho Kim, Joo-Heon Lee, Sun-Young Sung and Peter Pachaly*
College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon, 200-701, Korea
**Pharmazeutisches Institut der Universitaet Bonn, D-53115 Bonn, Germany*

Abstract— A series of 7-deazahypoxanthine and 7-deazaadenine derivatives[6,7,8,9,10,13] as purine antagonists was prepared. The pyrrolidine-5-one derivatives[4,11] were treated with $(C_2H_5)_3OBF_4$ to give 3-aryl-5-ethoxy-2H-3,4-dihydropyrrole[5,12], which were converted to 7-aryl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine[6,7,8,9,10] and 7-phenyl-2-methyl-7,8- dihydro-7(9H)-deazaadenine[13].

Keywords 7-deazahypoxanthine, 7-deazaadenine, purine antagonist, 7-aryl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine, 7-phenyl-2-methyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazaadenine.

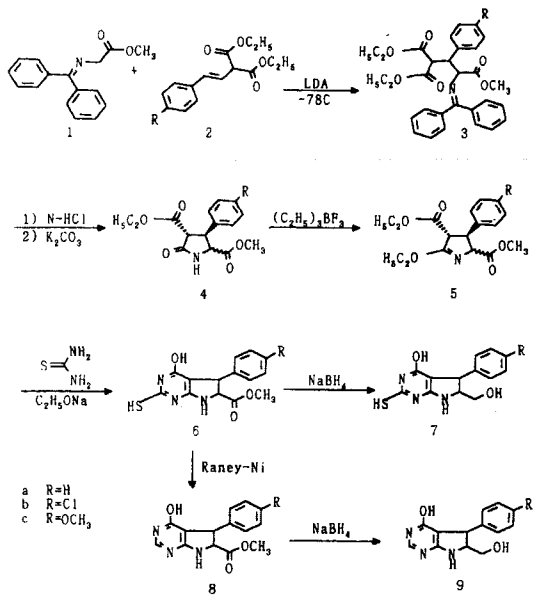
Purine 고리의 7번 질소를 탄소로 치환시킨 7-deazahypoxanthine 및 7-deazaadenine 유도체는 purine antagonist로서 항암효과, 항바이러스효과 및 항균효과를 나타낸다고 보고되었다.[1-12]

7-Deazaadenine 유도체인 toyocamycin과 tubercidin이 천연물로 부터 분리되었고[1-2], 두 화합물이 Tolman 등에 의해 전합성[3-4]되어진 이후 다양한 7-deazahypoxanthine 유도체[5-9] 및 7-deazaadenine 유도체[10-12]들이 합성되었으며 이들 유도체의 대부분은 *in vitro*에서 L1210과 P388 leukemia에 대한 세포억제효과, 항바이러스효과 또는 항균효과를 나타낸다고 보고되었다. 본 실험에서는 지용성의 증가로 passive diffusion에 의해 흡수가 일어나면 활성이 증가되리라 생각되어, 지용성을 증가시키기 위해 7-deazahypoxanthine 및 7-deazaadenine의 기본 골격에 7번 위치에 aryl기를 도입시켰고, 7-deazahypoxanthine의 2번 위치의 -SH기를 환원하여 제거시킨 7-aryl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine[8,9]를 합성했으며, 7-deazaadenine의 2번 위치를 methyl기로 치환시킨 7-phenyl-2-methyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazaadenine(13)을 합성했다.

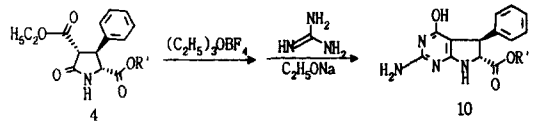
또한 구조활성관계를 비교하기 위해 7-deazahypoxanthine의 2번 위치에 amino기를 치환시킨 7-aryl-2-amino-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(10)을 합성했다.

Glycine으로부터 N-(diphenylmethylene)glycine methyl ester(1)을 합성하고, LDA 하에서 diethyl 3-arylacrylate(2)와 Michael 반응을 시켜서 중간물질인 화합물(3)을 합성하고, 이를 가수분해하여 4-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-5-oxo-3-arylpyrrolidone 유도체(4)를 합성했다.[13] 화합물(4)의 입체화학적인 해석은 본 저자들이 이미 보고했다.[13,15] 화합물(4)를 triethyloxonium tetrafluoroborate를 사용하여 4-ethoxycarbonyl-2H-5-ethoxy-2-methoxy-carbonyl-3-aryl-3,4-dihydropyrrole(5)를 합성했으며[14], 이를

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0361-50-6913 (팩스) 0361-55-7865



Scheme I

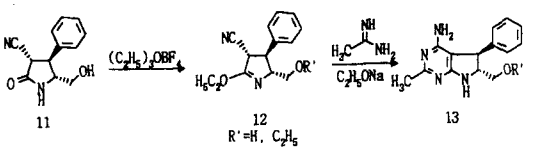


Scheme II

thiourea와 반응시켜 7-*trans*-aryl-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(6)을 합성했다. 이 화합물 6번 위치의 methoxycarbonyl기를 환원하여 7-*trans*-aryl-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(7)를 합성했다. 화합물(6)의 2번 위치의 -SH기를 환원하여 7-*trans*-aryl-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(8)를 합성하였고, 이를 환원하여 7-*trans*-aryl-8-hydroxymethyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(9)를 합성했다 (Scheme I).

또한 화합물(4)를 triethyloxonium tetrafluoroborate를 사용하여 4-ethoxycarbonyl-2H-5-ethoxy-2-methoxycarbonyl-3-aryl-3,4-dihydropyrrole(5)를 합성하였고, 이를 guanidine과 반응시켜 7-*trans*-phenyl-2-amino-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(10)를 합성했다 (Scheme II).

저자등이 이미 발표[15]한 바 있는 화합물(11)을 triethyloxonium tetrafluoroborate를 사용하여 4-cyano-2H-5-ethoxy-2-ethoxycarbonyl-3-aryl-3,4-dihydropyrrole(12)를 합성하였고, 이를 acetamidine과 반응시켜 7-*trans*-phenyl-2-methyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazaadenine(13)을 합성했다 (Scheme III).



Scheme III

실험방법

기기 및 시약 - 융점측정은 Fisher-Johns 융점 측정기를 사용했으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin Elmer 783 spectrophotometer로, ^{1}H NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Varian Gemini-200(200 MHz)으로 얻었다. 시약은 주로 Aldrich사와 Sigma사의 제품을 사용했으며, 용매류는 일반적인 방법으로 정제하여 사용했다.

4-Ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-5-oxo-3-arylpyrrolidone(4)의 합성 - 잘 건조한 250 m*l* 삼구 플라스크에 40 m*l* 무수 THF를 넣고 calcium관을 장치한 후 빙냉하, 질소 기류하에서 11 mmol(1.54 m*l*, 1.11 g) diisopropylamine과 11 mmol(1.6 M로서 6.60 m*l*) n-butyllithium을 넣은 후 30분동안 교반했다. 이 용액을 acetone-dry ice bath를 써서 -78°C로 냉각한 후 10 mmol(2.76 g) N-(diphenylmethylene)glycine ester(1)를 50 m*l* 무수 THF에 녹여 적하하고 1시간 동안 저어주었다. 염이 충분히 형성되어 반응액이 진황색이 된 후 10 mmol diethyl 3-arylacrylate(2)를 30 m*l* 무수 THF에 녹여 -78°C를 유지하면서 천천히 적하했다. -78°C를 유지하며 한 시간 더 저어준 후 상온으로 올려서 4시간 더 저어주었다. 반응이 끝나면 1 m*l* pH 7-완충액(8.6% KH_2PO_4, 1.4% NaOH 수용액)을 가하고 감압하에 농축했다. 잔사에 25 m*l* pH 7-완충액을 가하고 에테르로 추출한 후 수분제거, 농축하였다. 여기서 얻은 농축액(3)를 100 m*l* 에테르에 녹이고 빙냉하에서 20 m*l* 1N-HCl을 적하한 후 30분 동안 저어주고 상온으로 올려서 밤새도록 저어주었다. 수층을 에테르층과 분리하여, 수층을 K_2CO_3로 pH 8로 한 후 50

ml chloroform를 넣고 밤새도록 저어주었다. chloroform층을 분리하고 무수망초로 수분제거하고 감압하에 농축한 후 재결정했다.

4-*trans*-Ethoxycarbonyl-2-*trans*-methoxycarbonyl-5-oxo-3-phenylpyrrolidone(4a) - 77%, mp 128°C (methanol), ^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 1.26(t, 3H, $COOCH_2\underline{CH_3}$); 3.57(d, *J*=8.2 Hz, 1H, C4-H); 3.79 (s, 3H, $COO\underline{CH_3}$); 4.12~4.34(m, 4H, $COOCH_2\underline{CH_3}$, C_3-H, C2-H); 6.28(s, 1H, NH); 7.31~7.38 (m,5H, aromatic)

4-*trans*-Ethoxycarbonyl-2-*cis*-methoxycarbonyl-5-oxo-3-phenylpyrrolidine(4a') - 5%, mp 130°C(ethylacetate/Petroleum ether), ^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 1.29(t, 3H, $COOCH_2\underline{CH_3}$); 3.31(s, 3H, $COO\underline{CH_3}$); 3.90(d, J=8.4Hz, 1H, C4-H); 4.23(d, 2H, $CO-OCH_2\underline{CH_3}$); 4.38(t, 1H, J=8.4Hz, C3-H); 4.63(d, J=8.4Hz, 1H, C2-H); 6.58(s, 1H, NH); 7.2~7.35 (m, 5H, aromatic)

4-*trans*-Ethoxycarbonyl-2-*trans*-methoxycarbonyl-5-oxo-3-(p-chlorophenyl)pyrrolidine(4b) - 68%, mp 115°C(methanol), 1H NMR($CDCl_3$, δ): 1.28 (t, 3H, $COOCH_2\underline{CH_3}$); 3.53(d, J=8.0Hz, 1H, C4-H); 3.77(s, 3H, $COO\underline{CH_3}$); 4.13~4.26(m, 4H, C3-H, $COOCH_2\underline{CH_3}$, C2-H); 6.43(s, 1H, NH); 7.2~7.4 (m, 4H, aromatic)

4-*trans*-Ethoxycarbonyl-2-*trans*-methoxycarbonyl-5-oxo-3-(p-methoxyphenyl)pyrrolidine(4c) — 73%, 125°C(methanol), ^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 1.25(t, 3H, $COOCH_2\underline{CH_3}$); 3.54(d, J=7.2Hz, -1H, C4-H); 3.76(s, 3H, OCH_3); 3.79(s, 3H, $COO\underline{CH_3}$); 4.10~4.30(m, 4H, C3-H, $COOCH_2\underline{CH_3}$, C2-H); 6.26(s, 1H, NH); 6.85~7.25(m, 4H, aromatic)

3-Aryl-5-ethoxy-2H-3,4-dihydropyrrole(5,12)의 합성 - 잘 건조된 250 ml 플라스크에 5 mmol 3-aryl-5-oxo-pyrrolidine(4,11)을 100 ml dichloromethane에 현탁시키고 여기에 triethyloxonium tetrafluoroborate(2.85 g, 15 mmol)를 가한 후 상온에서 밤새 저어주었다. 반응이 끝나면 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 가한 후 유기용매층을 분리, 무수 Na_2SO_4로 수분을 제거했다. 물질이 불안정해서 TLC로 확인 후 정제하지 않고 감압농축한 후 바로 다음단계의 출발물질로 사용했다.

4-*trans*-Ethoxycarbonyl-5-ethoxy-2H-2-*trans*-methoxycarbonyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole(5a) - 97%, oil, IR(Neat, cm^{-1}): 2850~3000(aliphatic C-H); 1650(C=N), 1H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.21(t, 3H, $COOCH_2\underline{CH_3}$); 1.30(t, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$); 3.73(s, 3H, $COOCH_3$); 3.76(m, 1H, C4-H); 4.18(m, 1H, C3-H); 4.15(q, 2H, $COOCH_2\underline{CH_3}$); 4.30(q, 2H, $OCH_2\underline{CH_3}$); 4.52(d, J=8, 0Hz, 1H, C2-H); 7.2~7.35(m, 5H, aromatic)

4-*trans*-Ethoxycarbonyl-5-ethoxy-2H-2-*trans*-methoxycarbonyl-3-(p-chlorophenyl)-3,4-dihydropyrrole (5b) - 95%, oil, IR(Neat, cm^{-1}): 2850~3000(aliphatic C-H); 1650(C=N), 4-*trnas*-Ethoxycarbonyl-5-ethoxy-2H-2-*trans*-methoxycarbonyl-3-(p-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrole(5c)95%, oil, IR(Neat, cm^{-1}): 2800~3000(aliphatic C-H); 1660 (C=N), 4-trans-Cyano-5-ethoxy-2H-2-trans-ethoxymethyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole(12) 및 4-*trans*-Cyano-5-ethoxy-2H-2-trans-hydoxymethyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole(12′)의 혼합물 - 96%(from 11), oil, IR(Neat, cm^{-1}): 2800~3000 (aliphatic C-H); 2240(-CN); 1660(C=N),

7-*trans*-Aryl-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine (6)의 합성 - calcium관을 장치한 건조한 25 ml 플라스크에 10 mmol (0.24 g) 금속 나트륨 조각을 6 ml 무수 메탄올에 녹인 후 건조한 thiourea(0.38 g, 5 mmol) 가루를 넣고 수분동안 교반하였다. 여기에 5 mmol 4-*trans*-ethoxycarbonyl-5-ethoxy-2H-2-*trans*-methoxycarbonyl-3-aryl-3,4-dihydro-pyrrole(5)를 넣고 1시간 동안 교반한 다음 하룻밤을 실온에서 방치하면 백색침전이 형성된다. 교반할 수 있도록 소량의 메탄올을 가한후, 빙냉하에서 1N-HCl로 pH 2로 했다. 백색침전물을 여과하고 소량의 메탄올 및 물로 수회 세척했다..

7-*trans*-Phenyl-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine (6a) - 88%, mp 272°C, ^{1}H NMR(DMSO-d6, δ): 3.78(s, 3H, $COO\underline{CH_3}$); 4.18(d, J=6.4Hz, 1H, C8-H); 4.31 (d, J=6.4Hz, 1H, C7-H); 7.02(s, 1H, NH); 7.2~7.4 (m, 5H, aromatic); 11.75(s, 1H, C6-OH); 12.69 (s, 1H, C2-SH)

7-*trans*-(p-Chlorophenyl)-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deaza-hypoxanthine (6b) -

75%, mp 267°C, ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.78(s, 3H, $COOCH_3$); 4.52(d, J=6.4Hz, 1H, C8-H); 4.61 (d, J=6.4Hz, 1H, C7-H); 8.78(s, 1H, NH); 7.18~7.50(m, 4H, aromatic); 11.75(s, 1H, C6-OH); 12.70(s, 1H, C2-SH)

7-*trans*-(p-Methoxyphenyl)-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(6c) - 78%, mp 251°C, ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.72 (s, 3H, OCH_3); 3.88(s, 3H, $COOCH_3$); 4.16(d, J=6.4Hz, 1H, C8-H); 4.22(d, J=6.4Hz, 1H, C7-H); 7.25(s, 1H, NH); 7.15~7.40(m, 4H, aromatic); 11.72(s, 1H, C_6-OH); 12.78(s, 1H, C2-SH)

7-*trans*-Aryl-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(7)의 합성 - 10 mmol sodium borohydride를 30 m*l* 무수메탄올에 현탁시키고 여기에 5 mmol 7-*trans*-aryl-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(6)을 조금씩 천천히 넣었다. 상온에서 6시간 동안 교반시킨 후 빙욕으로 냉각한 다음 6N-HCl로 중화시켰다. 농축해서 얻은 백색분말을 소량의 물로 수회 세척한 후 건조시켰다.

7-*trans*-Phenyl-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(7a) - 88%, mp 295°C(분해), ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.44(d, J=8.0Hz, 2H, CH_2OH); 3.51(m, 1H, C8-H); 4.08(d, J=6.4Hz, 1H, C7-H); 4.98(t, 1H, CH_2OH); 6.65 (s, 1H, NH); 7.12~7.35(m, 5H, aromatic); 11.46 (s, 1H, C6-OH); 12.55(s, 1H, C2-SH)

7-*trans*-(p-Chlorophenyl)-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(7b) - 85%, mp 295°C(분해), 1H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.42~3.55(m, 3H, CH_2OH, C8-H); 4.02(d, J=5.2Hz, 1H, C7-H); 5.05(t, 1H, CH_2OH); 6.72(s, 1H, NH); 7.16~7.40(m, 4H, aromatic); 11.63 (s, 1H, C6-OH); 12.53(s, 1H, C2-SH)

7-*trans*-(p-Methoxyphenyl)-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(7c) - 83%, mp 295°C(분해), 1H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.68(s, 3H, OCH_3); 3.40~3.50 (m, 3H, CH_2OH, C8-H); 3.93(d, J=4.2Hz, 1H, C7-H); 5.12(t, 1H, CH_2OH); 6.82(s, 1H, NH), 6.80~7.10(m, 4H, aromatic), 11.51(s, 1H, C6-OH), 12.55(s, 1H, C2-SH)

7-*trans*-Aryl-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(8)의 합성 - 20 mmol 7-*trans*-aryl-8-methoxycarbonyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(6)를 30 m*l* 무수메탄올에 녹인후 Raney-Ni 5 g을 넣고 실온에서 20 psi의 압력으로 수소 환원 장치를 이용하여 5시간 반응을 시켰다. 백색침전물을 뜨거운 메탄올로 세척하고 건조했다.

7-*trans*-Phenyl-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(8a) - 63%, mp 242°C, ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.75(s, 3H, $COOCH_3$); 4.16 (d, J=6.4Hz, 1H, C8-H); 4.28(d, J=6.4Hz, 1H, C7-H); 7.20~7.40(m, 5H, aromatic); 7.56(s, 1H, NH); 7.96(s, 1H, C2-H); 11.77(s, 1H, C6-OH)

7-*trans*-(p-Chlorophenyl)-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(8b) - 60%, mp 238°C, ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.75(s, 3H, $COOCH_3$); 4.18(d. J=6.9Hz, 1H, C8-H); 4.38 (d, J=6.9Hz, 1H, C7-H); 7.20~7.40(m, 4H, aromatic); 7.58(s, 1H, NH); 7.97(s, 1H, C2-H); 11.78(s, 1H, C6-OH)

7-*trans*-Aryl-8-hydroxymethyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(9)의 합성 - 10 mmol sodium borohydride를 30 m*l* 무수메탄올에 현탁시키고 여기에 5 mmol 7-*trans*-aryl-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(6)을 조금씩 천천히 넣었다. 상온에서 6시간 동안 교반시킨 후 빙욕으로 냉각한 다음 6N-HCl로 중화시켰다. 농축해서 얻은 백색분말을 소량의 물로 수회 세척한후 건조시켰다.

7-*trans*-Phenyl-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(9a) - 78%, mp 295°C(분해), ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.40~3.50 (m, 3H, CH_2OH, C8-H); 4.08(d, J=4.1Hz, 1H, C7-H); 4.98(t, 1H, CH_2OH); 6.57(s, 1H, NH); 7.10~7.30(m, 5H, aromatic); 7.88(s, 1H, C2-H); 11.57 (s, 1H, C6-OH)

7-*trans*-(p-Chlorophenyl)-8-hydroxymethyl-2-mercapto-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(9b) - 85%, mp 295°C(분해), ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.40~3.50(m, 3H, CH_2OH, C8-H); 4.00(d, J=5.4 Hz, 1H, C7-H); 5.05(t, 1H, CH_2OH); 6.55(s, 1H, C2-H); 6.72(s, 1H, NH); 7.15~7.40(m, 4H, aro-

matic); 11.58(s, 1H, C6-OH)

7-*trans*-Phenyl-2-amino-8-methoxycarbonyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazahypoxanthine(10)의 합성 - calcium관을 장치한 건조한 25 m*l* 플라스크에 금속 나트륨(0.24 g, 10 mmol) 조각을 6 m*l* 무수 메탄올에 녹인 후, 건조한 guanidine hydrochloride(0.48 g, 5 mmol)를 넣고 20분동안 교반시킨후 침전물을 여과했다. 염산염이 제거된 guanidine-sodium methoxide 메탄올 용액에 5 mmol 4-*trans*-ethoxycarbonyl-5-ethoxy-2H-2-*trans*-methoxycarbonyl-3-phenyl-3,4-dihydro-pyrrole(5a)을 넣고 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 금속 나트륨(0.12 g, 5 mmol) 조각을 녹인 4 m*l* 무수 메탄올 용액을 주가한 후 실온에서 하룻밤을 교반했다. 빙냉하에서 메탄올성 HCl로 중화한 다음 감압하에서 농축한 후, silica gel column chromatography로 분리정제하고 재결정했다.

41%, mp 182°C, ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 3.73(s, 3H, COOC<u>H$_3$</u>); 4.04(d, J=3.6Hz, 1H, C8-H); 4.22(d, J=3.6Hz, 1H, C7-H); 6.49(s, 2H, C2-NH2); 7.03(s, 1H, NH); 7.21~7.36(m, 5H, aromatic); 9.87(s, 1H, C6-OH)

7-*trans*-Phenyl-2-methyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazaadenine(13)의 합성 - calcium관을 장치한 건조한 25 m*l* 플라스크에 금속 나트륨(0.24 g, 10 mmol) 조각을 6 m*l* 무수 에탄올에 녹인 후, acetamidine hydrochloride(0.47 g, 5 mmol)를 넣고 20분동안 교반시킨후 침전물을 여과했다. 염산염이 제거된 acetamidine-sodium ethoxide 에탄올 용액에 5 mmol 4-trans-cyano-5-ethoxy-2H-2-*trans*-ethoxymethyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole(12) 및 4-*trans*-cyano-5-ethoxy-2H-2-*trans*-hydoxymethyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole(12′)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 금속 나트륨(0.12 g, 5 mmol) 조각을 녹인 4 m*l* 무수 에탄올 용액을 주가한 후 60°C에서 4시간 동안 교반했다. 빙냉하에서 에탄올성 HCl로 중화한 다음 감압하에서 농축한 후, silica gel column chromatography로 분리정제하고 재결정했다.

7-*trans*-Phenyl-8-ethoxymethyl-2-methyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazaadenine(13) - 25%, mp 216°C (methanol/acetone), ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 0.98 (t, 3H, $CH_2OCH_2\underline{CH_3}$); 2.20(s, 3H, C2-$CH_3$); 2.84~2.92(m, 2H, $CH_2O\underline{CH_2}CH_3$); 2.94~3.10(m, 2H, <u>$CH_2$</u>$OCH_2CH_3$); 4.01~4.11(m, 1H, C8-H); 4.35(d, J=9.2Hz, 1H, C7-H); 5.64(s, 2H, C6-NH_2); 6.51(s, 1H, NH); 7.02~7.33(m, 5H, aromatic)

7-*trans*-Phenyl-8-hydroxymethyl-2-methyl-7,8-dihydro-7(9H)-deazaadenine(13′) - 15%, mp 198°C (methanol), ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 2.20(s, 3H, C2-CH3); 2.93~3.10(m, 2H, CH_2OH); 3.91~4.02 (m, 1H, C8-H); 4.32(d, J=9.2Hz, 1H, C7-H); 4.52(t, 1H, CH_2OH); 5.59(s, 2H, C6-NH_2); 6.40 (s, 1H, NH); 7.01~7.32(m, 5H, aromatic)

결과 및 고찰

3-Aryl-5-ethoxy-2H-3,4-dihydropyrrole 유도체(5, 12)들은 oil 상으로 ^{1}H NMR spectrum, IR spectrum 및 TLC 확인결과 100%에 가까운 반응이 진행한다는 것을 확인했지만 물질이 불안정하여 TLC 확인 후, 바로 다음 반응에 사용했다. 화합물(11)을 출발물질로 혼합물 상태로 얻은 4-*trans*-cyano-5-ethoxy-2H-2-*trans*-ethoxymethyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole (12) 및 4-*trans*-cyano-5-ethoxy-2H-2-*trans*-hydoxymethyl-3-phenyl-3,4-dihydropyrrole(12′)는 TLC 확인후 분리하지 않고 다음 반응에 사용했다.

3-Aryl-5-ethoxy-2H-3,4-dihydropyrrole 유도체(5,12)들과 thiourea, guanidine 및 acetamidine과의 반응조건은 thiourea과의 반응은 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 하룻밤을 방치했을 때 75% 이상의 비교적 좋은 수득율로 화합물 6a(88%), 6b(75%), 6c (78%)를 얻었다. Guanidine과의 반응은 실온에서 6시간 교반해서 41%을 수득율로 화합물(10)을 얻었다. Acetamidine과의 반응은 실온에서 1시간 교반한 다음 60°C에서 4시간 교반한 후 40%의 수득율로 화합물 13(25%) 및 13′(15%)를 얻었다.

7-Deazahypoxanthine 2번 위치의 -SH 기를 제거한 화합물(8)의 합성은 Raney-Ni을 사용한 환원방법으로 화합물(6)으로 부터 8a(60%) 및 8b(60%)를 얻었다.

7-Deazaypoxanthine 8번 위치의 methoxycarbonyl 기는 sodium borohydride를 사용하여 hydroxymethyl 기로 환원하였으며, 화합물(6)으로 부터 화합물 7a(88%), 7b(85%), 7c(83%)를 합성했고, 화합물

(8)로 부터 화합물 9a(85%)를 합성했다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구비에 의해 연구되었으며, 이에 감사드린다.

문 헌

1) Nishimura, H., Katakiri, K., Sato, K., Mayama, M. and Shimaoka, N.: Antibiotic substance extracted from the culture filtrate and mycelium of *Streptomyces toyocaensis*. *J. Antibioticts*(Tokyo) **9A**, 60 (1956).

2) Anzai, K., Nakamura, G. and Suzuki, S. : Antibiotic substance produced in the culture broth of Streptomyces tubericidus. *J. Antibiotics(Tokyo)* **10A**, 201 (1957).

3) Tolman, R. L., Robinsons, R. K. and Townsend, L. B. : Pyrrole[2,3-d]pyrimidine nucleoside antibiotics. Total synthesis and structure of Toyocamycin, Unamycin B, Vengicide, Antibiotic E-212, and Sangivamycin(BA-90912). *J. Am. Chem. Soc*. **90**, 524 (1968).

4) Tolman, R. L., Robisons, R. K. and Townsend, L. B. : Pyrrolepyrimidine nucleosides. III. The total synthesis and structure of Toyocamycin, Sangimycin, Tubercidin and related derivatives. *J. Am. Chem. Soc*. **91**, 2102 (1969).

5) Girgis, N., Joergensen, A. and Pedersen, E. B. : Phosphorus pentaoxide in organic synthesis. XI. A new synthesis approach to 7-deazahypoxanthines. *Synthesis* **101** (1985).

6) Joergensen, A., El-bayouki, and Khairy, A. M. : Phosphorus pentaoxide in organic synthesis. XXI: Synthesis of 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-ones and N-aryl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amines. *Chem. Scr*. **25**, 222 (1985).

7) Seela, F. and Engelk, U. : A purine/deazapurine dinucleoside monophosphate containing 2-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine as fluorescent base. *Liebigs Ann. Chem*. 1175 (1985).

8) Seela, F. and Kehne, A. : Oliomers with alternating thymidine and 2′-deoxytubercidine: duplex stabilization by a 7-deazapurine base. *Biochemistry* **24**, 7556 (1985).

9) Seela, F. and Muth, H. P. : Synthesis of 7-deaza-2′,3′-dideoxyguanosine by deoxygenation of its 2′-deoxy-β-D-ribofuranoside. *Liebigs Ann. Chem*. 215 (1988).

10) Sinambela, J. M., Zimmermann, W., Roth, H. J. and Eger, K. : Amino acids as bifunctional synthons of pyrrol[1,2-a]- and -[2,3-d]annelated heterobicycles. *J. Heterocycl. Chem*. **23**, 393 (1986).

11) Pichler, H., Folkers, G., Roth, H. J. and Eger, K. : Synthesis of 7-unsubstituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. *Liebigs Ann. Chem*. 1485 (1986).

12) Cottam, H. B., Kazimierczuk, Z., Geary, S., Mckernan, P., Revankar, G. R. and Robins, R. K. : Synthesis and 2,6-disubstituted 2′-deoxytubercidines prepared via the stereo-specific sodium salts glycosylation precedure. *J. Med. Chem*. **28**, 1461 (1985).

13) Pachaly, P., Kang, H. S. and Wahl. D. : LDA-katalysierte diastereoselektive Michael addition mit glycinderivaten: Synthese von 4-substituierten 3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidine. *Arch. Pharm*. (Weinhein) **324**, 989 (1991).

14) Schick, W., Pachaly. P., Kang, H. S. and Wahl, D. : Synthese von 7-Deazapurinen als potentielle Purinanaloga. *Arch. Pharm*. (Weinheim) **326**, 641 (1993).

15) 신관석, 남재우, 이창규, 전종갑 : 7-데아자퓨린 유도체의 합성. 약학회지 **37**, 228 (1993).