Journal of the Korean Chemical Society
2001, *Vol. 45, No. 4*
Printed in the Republic of Korea

공액 이중 결합을 갖는 Adenosine과 Uridine 유사체의 합성

魯 鳳 五
조선대학교 사범대학 화학전공
(2001. 6. 13 접수)

Synthesis of Adenosine and Uridine Analogues Containing Conjugated Diene

Bong-Oh Ro
Chemistry Major, College of Education, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
(Received June 13, 2001)

요 약. 7'-Aldehyde-nucleoside 유사체(**2a**, **2c**)을 6-*N*-benzoyl-2',3'-*O*-isopropylideneadenosine과 uridine으로부터 합성하였다. **2**와 Wittig reagent인 ethoxycarbonylmethylene을 축합시켜 ethoxycarbonyl group을 갖는 탄소 수를 증가시킨 공액 이중 결합을 지닌 nucleoside 유사체, ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-1'-(adenin-9-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'(E)-dienofuranuronate(**4b**), ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-1'-(uracil-1-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'(E)-dienofuranuronate(**4c**)을 얻었다. 또한 **2**와 CBr_4, Ph_3P을 반응시켜 공액 이중 결합을 지닌 9-[8',8'-dibromo-5',6',7',8'-tetradeoxy-β-*D*-*ribo*-octa-5'(E),7'(E)-diene]nucleosides (**6b**, **6c**) 유사체를 각각 합성하였다.

ABSTRACT. 7'-Aldehyde-nucleosides analogue (**2a**, **2c**) were synthesized from 6-*N*-benzoyl-2',3'-*O*-isopropylideneadenosine and uridine. The condensation of **2** with ethoxycarbonylmethylene Wittig reagent produced the adenosine and uridine analogues containing extended conjugated diene and ethoxycarbonyl group, ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-1'-(adenin-9-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'(E)-dienofuranuronate (**4b**) and ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-1'-(uracil-1-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'-(E)-dienofuranuronate (**4c**). 9-[8',8'-dibromo-5',6',7',8'-tetradeoxy-β-*D*-*ribo*-octa-5'(E),7'(E)-diene]nucleosides (**6b**, **6c**) were also prepared from **2** with similar method.

서 론

S-adenosylmethionine(SAM)[1]은 세포의 효소 전이메틸화 반응에서 주요한 메틸 주게이다. SAM은 특히 유전자 발현이나 억제에서 생물학적 생화학적 조절에 중추적 역할을 한다.

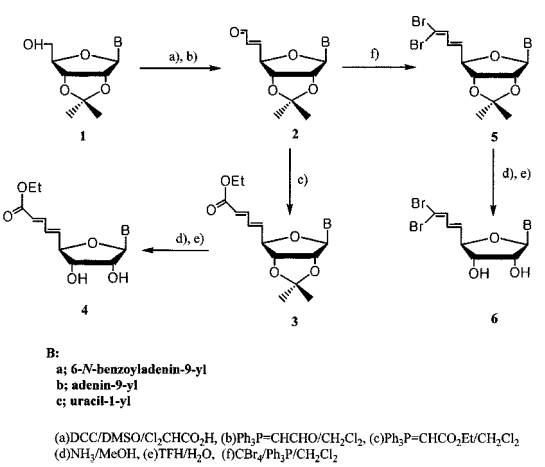
S-adenyl-L-homocystein(SAH)는 전이메틸화 반응으로부터 생성된 물질이며 모든 SAM-의존 메틸전이효소의 생성 억제제이다. SAH hydrolase은 adenosine(Ado)와 homocysteine(Hcy)으로 가수분해를 촉진시키는 세포성 효소이다. SAH 가수분해 억제가 내부세포의 SAH 수준을 높게 축적시킨다는 것을 기반으로 최근에 SAH 가수분해효소 억제 물질 합성이 의약품 합성의 매력적인 목표가 되어왔다. SAH 가수분해 효소 억제는 항바이러스,[2] 구충제,[3] 항암,[4] 항염증,[5] 거부반응 억제[6] 등에 효과를 갖는 것을 보여주었으며 특히 최근에는 SAH 가수분해효소 억제가 포유류에서 Hcy plasma 수준을 낮추는 효과를[7] 보여주고 Hcy plasma의 높은 수준은 심장 혈관 질환에 대한 새로운 위험 인자로 나타난 것으로 알려졌다.[8]

SAH 가수분해효소 억제제는 효소 억제기구를 기반으로 세 가지 형태로 분류된다.[9] 활성화 형태(NAD$^+$)의 효

소를 불활성화 형태(NAD+H)로 환원시키는 3'-산화 활성화합물인 type 1과, 활성화 쪽에서 효소를 변화시키는 억제제를 활성화시키는 5'-가수분해성 활성 화합물인 type 2, 또 하나는 3'-산화 활성과 5'-가수분해성 활성이 아닌 화합물인 type 3으로 분류된다.

5',6'-가수분해성 활성기질로서 기능을 갖는 억제제로는 vinyl fluoride,[10] homovinyl halide,[11] 5'-aldehydeadenosine의 oxime 유도체[12] 등이 있다. 최근에 활성화 쪽에서 효소를 변화시키게 하는 억제제를 활성화시키는 5'-가수분해성 활성화 화합물인 6'-bromo-5',6'-didehydro-6'-deoxy-6'-fluorohomoadenosine이 SAH 가수분해 효소 자멸억제제 임이 밝혀졌다.[9] 유사한 화합물인(*Z*)-4',5'-didehydro-5'-deoxy-5'-fluoroadenosine은 type 1로 작용한다.[10] Furanosyl ring에 탄소 수가 증가한 공액 이중결합을 지닌 아데노신 유사체가 SAH 가수분해 효소의 잠재적인 억제로 주목을 받고 있으며 그러한 화합물들은 효소의 작용에 의한 기질의 가수분해 과정에 반응 친핵체의 생성과 type 2 억제를 가속화하는 것으로 생각 되고 있다. 또한 그러한 유사체들은 가수분해적 활성 단계에 참석하는 효소의 활성쪽에 중요한 결합 작용기 확인에 도움이 되고 AdoHcy hydrolase의 반응기구와 구조 조사에 기여 할 것으로 생각하고 있다.[1]

본 연구에서는 furanosyl ring에 탄소 수가 확장된 공액 이중결합을 지닌 adenosine 유사체와 uridine 유사체를 *Scheme* 1에 따라 합성 하였다.이런 유사체들은 효소와의 가수분해적 작용에서 두개의 가능한 sites가 있을 것으로 생각된다.



Scheme 1. Synthesis of adenosine and uridine analogues.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약들은 Aldrich 시약을 정제 없이 사용하였으며 용매는 CaH_2를 사용하여 정제한 후 사용하였고 tetrahydrofuran(THF)은 칼륨을 사용하여 정제하였다. Thin layer chromatography(TLC)는 Merck kieselgel 60-F_{254} sheets을 사용하였고, 생성물의 확인은 UV와 $Ce(SO_4)_2 \cdot NH_4)_6MoO_{24} \cdot 4H_2O$ H_2SO_4 H_2O을 사용으로 착색하여 확인하였다. Column chromatography에 사용한 silica gel은 Merck kieselgel 60(230-400 mess)을 사용하였다. ^{1}H(400 MHz)와 ^{13}C(100 MHz) Bruker 400 NMR을 이용하였다. Mass 스펙트럼은 (MS와 HRMS)를 사용하여 chemical ionization(CI)와 atmospheric pressure chemical ionization(APCI) 기법을 사용하였다. HPLC(Perkin Elmer LC 200 binary pump) Supelcosil™ LC-185 column과 C-18 column(Vydac 218TP54, 5 μm, 250x 4.6 mm)을 사용하였다. UV는 Hewlett packard 8452A로, melting point는 Thomas-Hoover melting-point를 사용하였다.

화합물의 합성

6-*N*-Benzoyl-9-[5',6'-dideoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-β-*D*-*ribo*-hepta-5'(*E*)-enoaldo-1',4'-furanosyl]adenine (2a) 합성. 6-*N*-benzoyl-9-(5',6'-dideoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-β-D-ribo-1',4'-furanosyl)adenine(1.23 g, 3 mmol) *N,N'*-1,3-dicyclohexylcarbodiimide(DCC, 2.16 g, 35 mmol)을 무수 DMSO 10 mL에 녹인 용액을 −5 °C로 냉각 시켜 아르곤 하에서 교반하면서 $CHCl_2CO_2H$(0.3 mL, 193.5 mg, 1.5 mmol)을 서서히 주사기를 사용하여 넣는다. 실온에서 1시간 반 동안 반응시킨 후 triphenylphosphoranylideneacetaldehyde(1.0 g, 3.29 mmol)을 넣고 5시간 동안 반응시킨다. Oxalic acid dihydride(0.945 g, 7.5 mmol)을 MeOH(10 mL)에 녹인 용액을 넣고 30분 동안 반응시킨 후 차기운 MeOH를 사용하여 dicyclohexylurea를 걸러낸 다음 여액을 증발시켜 $NaHCO_3$ 수용액 $CHCl_3$을 사용하여 추출하였다. 유기층을 포화 소금물로 씻어 $MgSO_4$로 건조시킨 후 용매를 농축하여 column chromatography ($CHCl_3$로 시작하여 2% MeOH $CHCl_3$)으로 분리하여 **2a** (625 mg, 48%)을 얻었다.: ^{1}H NMR δ1.39 & 1.53(2x s, 2x 3, 2x Me), 4.93(t, *J*=4.5 Hz, 1, H4'), 5.25(dd, *J*=3.7, 6.1 Hz, 1, H3'), 5.55(dd, *J*=1.2, 6.2 Hz, 1, H2'), 6.08 (ddd, *J*=1.5, 7.7, 15.8 Hz, 1, H6'), 6.22(d,

J=1.3 Hz, 1, H1'), 6.83(dd, *J*=5.4, 15.8 Hz, 1, H5'), 7.44-8.05(m, 6, H_{arom} & NH), 8.11(s, 1, H2), 8.71(s, 1, H8), 9.41(d, *J*=7.8 Hz, 1, H7'); MS(APCI) *m/z* 436(100, MH^+).

Ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-1'-(6-*N*-benzoyladenin-9-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'(E)-dienofuranuronate (3a) 합성. **2a**(287 mg, 0.66 mmol)을 CH_2Cl_2(10 mL)에 녹여(carboethoxymethylene) triphenylphosphorane(191 mg, 0.55 mmol)을 넣은 후 아르곤 하에서 실온에서 14시간 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액 CH_2Cl_2로 분리하여 유기층을 포화 소금물로 씻은 후 $MgSO_4$로 건조시켜 용매를 증발시키고 여액을 column chromatography[EtOAc/hexane(1:1)으로 시작 EtOAc/hexane(1.2:1)]로 분리하여 생성물 **3a** (216 mg, 65%)을 얻었다.: ^1H NMR δ1.25(t, *J*=7.1 Hz, 3, CH_3), 1.39 & 1.62(2x s, 2x 3, 2x Me), 4.14(q, *J*=7.2 Hz, 2, CH_2), 4.79 (dd, *J*=3.4, 6.2 Hz, 1, H4'), 5.10(dd, *J*=3.5, 6.1 Hz, 1, H3'), 5.56(dd, *J*=1.5, 6.2 Hz, 1, H2'), 5.80(d, *J*=15.4 Hz, H8'), 6.10(dd, *J*=6.4, 15.3 Hz, 1, H5'), 6.19(s, 1, H1'), 6.22(dd, *J*=10.8, 15.4 Hz, 1, H6'), 7.10(d, *J*=10.3, 15.4 Hz, H7'), 7.48-8.03(m, 5, Harom), 8.11(s, 1, H2), 8.75(s, 1, H8), 9.51(br s, 1, NH); MS(APCI) *m/z* 506(100, MH^+).

Ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-1'-(adenin-9-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'(E)-dienofuranuronate(4b) 합성. 1) **3a**(126 mg, 0.2 mmol)을 NH_3/MeOH(10 mL)에 녹여 5°C에서 시작하여 실온에서 12시간 교반하여 benzoyl 기를 제거시킨 후 여액을 증발시켜 flash column chromatography[EtOAc/hexane(1:1)으로 시작 EtOAc/hexane (1.2:1)] 분리하여 benzoyl 기를 제거한 생성물 **3b**(89 mg, 89%)을 얻었다.: MS(APCI)) m/z 402(100, MH^+).

2) **3b**(60 mg, 0.15 mmol)을 TFA H_2O(9:1) 3 mL에 녹여 0°C에서 1시간 정도 교반 시켜 탈보호 시켰다. 진공펌프로 증발시킨 후 톨루엔(3 mL)을 3회 coevaporated로 증발시킨 후 column chromatography(EtOAc으로 시작 3% MeOH EtOAc) 분리하여 MeOH로 결정화 시켜 **4b**(40 mg, 72%)을 얻었다.: mp 117-119 °C; UV max 259, 257 nm(ε41,000, 41,100), min 258, 223 nm (ε40,700, 9,600); ^1H NMR(Me_2SO-d_6) δ1.22(t, *J*=7.1 Hz, 3, CH_3), 4.14(q, *J*=7.2 Hz, 2, CH_2), 4.19(q, *J*=5.1 Hz, 1, H3'), 4.45(t, *J*=4.3 Hz, 1, H4'), 4.67(q, *J*=5.3 Hz, 1, H2'), 5.52(d, *J*=5.7 Hz, OH3'), 5.57(d, *J*=5.6 Hz, OH2'), 5.96(d, *J*=4.9 Hz, 1, H1'), 6.02(dd, *J*=7.4, 15.3 Hz, 1, H8'), 6.46-6.51(m, 2, H5',6'), 7.24-7.32(m, 1, H7'), 7.31(br s, 2, NH_2), 8.13(s, 1, H2), 8.32(s, 1, H8); ^{13}C NMR(Me_2SO-d_6) δ14.40, 60.25, 73.02 & 74.12 (C2' & C3'), 84.75(C4'), 89.10(C1'), 119.95(C5), 121.90 (C1'), 129.25(C1'), 140.10(C1'), 140.70(C8), 143.96 (C1'), 149.65(C4), 152.94(C2), 156.20(C6), 166.70 (C9'); MS(APCI) *m/z* 362(100, MH^+). Anal. Caled for $C_{16}H_{19}N_5O_4H_2O$(379.38): C, 50.65; H, 5.58; N, 18.46. Found: C, 50.93; H, 5.46; N,18.61.

1'-(8',8'-Dibromo-5',6',7',8'-tetradeoxy-β-*D*-*ribo*-octa-5'(E),7'(E)-dienofuranosyl)adenine(6b) 합성. 1) Bromination: CBr_4(663 mg, 2 mmol), Ph_3P(1.05 g, 4 mmol)을 20 mL의 CH_2Cl_2에 녹여 0 °C(ice bath), 아르곤 하에서 반응시킨 용액에 **2a**(436 mg, 1 mmol)을 CH_2Cl_2 10 mL에 녹인 용액을 주사기를 사용하여 서서히 주입시킨 후 10분 후에 ice bath를 제거하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액 $CHCl_3$ 용액으로 분리시키고 유기층을 포화 소금물로 씻은 후에 $MgSO_4$로 건조시켜 용매를 증발시켜 column chromatography[EtOAc/hexane(1:1)으로 시작 EtOAc/hexane (1.5:1)]로 분리하여 생성물 **5a**(301 mg, 65%)을 얻었다. 2) Deprotection: **5a**(100 mg, 0.216 mmol)을 NH_3 MeOH 용액을 넣고 0 °C하에서 10시간 동안 교반 시켰다. Column chromatography($CHCl_3$으로 시작 5% MeOH $CHCl_3$)을 사용하여 benzoyl 기를 제거한 물질 **5b**(61 mg)을 얻었으며 다시 이 물질에 TFA/H_2O 3 mL에 녹여 0 °C에서 1시간 정도 교반 시켜 탈보호 시켰다. 진공펌프로 톨루엔(3 mL)을 3회 coevaporated로 증발시킨 후 column chromatoggraphy(EtOAc으로 시작 3% MeOH EtOAc)로 흰색의 결정 **5b**(38 mg, 62%) 얻었다.: mp 104-107 (soften), 172-174(dec)°C; UV max 253 nm(ε28,000), min 225 nm(ε10,300); ^1H NMR(Me_2SO-d_6) δ4.19(q, *J*=5.2 Hz, 1, H3'), 4.41 (t, *J*=5.3 Hz, 1, H4'), 4.69(q, *J*=5.1 Hz, 1, H2'), 5.45(d, *J*=5.8 Hz, 1 OH3'), 5.58(d, *J*=5.6 Hz, 1, OH2'), 5.94(d, *J*=4.8 Hz, 1, H1'), 6.25(dd, *J*=9.3, 15.4 Hz, 1, H6'), 6.32(dd, *J*=5.8, 15.3 Hz, 1, H5'), 7.29(br s, 2, NH_2), 7.30(d, *J*=9.2 Hz, 1 H7'), 8.16(s, 1, H2), 8.27(s, 1, H8); MS(APCI) *m/z* 450 (49, MH^+ [$^{81}Br_2$]), 448(100, MH^+ [^{81} $^{79}Br_2$]), 446(50, MH^+[$^{79}Br_2$]). Anal. Caled for $C_{13}H_{13}Br_2N_5O_2CH_3OH$(479.14): C, 35.09; H, 3.58; N, 14.62. Found: C, 34.76; H,

3.51; N, 14.54. 모액을 RP-HPLC로 분리(preparative LC-18S column, gradient 20 → 50% CH_3CN-H_2O for 70 min at 2.5 mL/min) **6b**(16 mg, 9%; t_R 66 min)와 isomers of **6b**(14 mg, 8%; t_R 61 min)을 얻었다.

Isopropylideneuracil(1c)의 합성. Uracil(17.66 g, 72.3 mol)과 *p*-toluene sulfonic acid monohydrate(1.38 g, 7.25 mol)이 들어 있는 acetone(120 mL) 용액에 ethyl orthoformate(21.5 g, 23.57 mL, 14.46 mol)을 15분 동안 실온에서 격렬하게 교반 하면서 넣는다. 실온에서 용액이 맑아질 때까지 약 2시간 교반 시켜 반응시킨다. 이 용액에 $NaHCO_3$(6.07 g, 0.072 mol)을 넣고 계속 2시간 동안 반응시켜 흰색의 결정 **1c**(19.5 g, 95%) 얻었다. TLC에서 한 점임을 확인하고 더 이상 분광학적 조사는 않고 사용하였다.

1'-(5',6'-Dideoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-β-*D*-*ribo*-hepta-5'-enoaldo-1',4'-furanosly)uracil (2c)의 합성. **1c**(2.84 g, 10 mmol)과 DCC(7.21 g, 35 mmol)을 건조한 DMSO 25 mL에 녹인 용액을 **2a**와 같은 방법으로 합성하였다. 용매를 농축하여 column chromatography [EtOAc/hexane(1:1)으로 시작 EtOAc/hexane(1.5:1)]으로 syrup 상태의 생성물 **2c**(1.88 g, 61%) 분리하였다.: ^{1}H NMR δ1.32 & 1.53(2x s, 2x 3, 2x Me), 4.74(t, *J*= 4.8Hz, 1, H4'), 4.92(dd, *J*=4.3, 6.2 Hz, 1, H3') 5.13(d, *J*=6.3 Hz, 1, H2'), 5.56(s, 1, H1'), 5.72(d, *J*=7.9 Hz, H5), 6.22(ddd, *J*=1.5, 1.7, 15.8 Hz, 1, H6'), 6.93(dd, *J*=5.7, 15.8 Hz, 1, H5'), 7.27(d, *J*=8.0 Hz, 1, H6), 9.51(d, *J*=7.8Hz, 1, H7'), 10.40(br s, 1 NH); ^{13}C NMR δ25.56, 27.40, 84.81, 85.06(C2' & C3'), 88.08(C4'), 96.91(C1'), 103.15(C5), 115.05, 132.47 (C6'), 144.11(C6), 150.75(C2), 153.11(C5'), 164.38(C4), 193.91(C7'); MS (APCI) *m/z* 309 (M+H$^+$).

Ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-1'-(uracil-1-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),7'(E)-dienofuranuronate(3c) 합성. **2c**(154 mg, 0.5 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹여(carbonethoxymethylene) triphenylphosphorane(191 mg, 0.55 mmol)을 넣은 후 **3a**와 같은 방법으로 합성하여 생성물 **3c**(153 mg, 81%)를 얻었다.: ^{1}H NMR δ1.32(t, *J*=7.1 Hz, 3, CH_3), 1.37 & 1.59(2x s, 2x 3, 2x Me), 4.22(q, *J*=7.1 Hz, 2, CH_2), 4.62 (dd, *J*=4.3, 7.0 Hz, 1, H4'), 4.84(dd, *J*=4.4, 6.5 Hz, 1, H3'), 5.11(dd, *J*=1.3, 6.3 Hz, 1, H2'), 5.57(d, *J*= 1.1 Hz, 1, H1'), 5.75(d, *J*=8.0 Hz, H5), 5.90(d, *J*= 15.4 Hz, 1, H8'), 6.24(dd, *J*=7.1, 15.3 Hz, 1, H5'), 6.38(dd, *J*=10.3, 15.3 Hz, 1, H6'), 7.24(d, *J*=7.9 Hz, 1, H6), 7.28(dd, *J*=10.3, 15.4 Hz, H7'), 10.05(br s, 1, NH); ^{13}C NMR 14.64, 25.65, 27.49, 60.85, 84.85 & 85.14(C2' & C3'), 88.73 (C4'), 95.82 (C1'), 103.07 (C5), 114.99, 123.34(CD'), 130.86(CD'), 138.44(CD'), 143.33 & 143.44(C6 &D'), 150.50(C2), 164.16(C4), 167.05(C9'); MS(APCI) *m/z* 379(M+H$^+$).

Ethyl-1',5',6',7',8'-pentadeoxy-1'-(uracil-1-yl)-β-*D*-*ribo*-nona-5'(E),-7'(E)-dienofuranuronate(4c) 합성. **3c**(113 mg, 0.3 mmol)을 TFA-H_2O(9:1) 5 mL에 녹여 0 °C에서 1시간 정도 교반시켜 탈보호 시켰다. 진공 펌프에서 증발시킨 후 톨루엔(3 mL)을 3회 coevaporated 시켜 column chromatography(EtOAc으로 시작 3% MeOH/EtOAc)로 분리한 후 MeOH에서 흰색 침상 결정 **4c**(69 mg, 68%)을 얻었다.: mp 177-178 °C; UV max 259, 257 nm(ε38,300, 38,000), min 258, 222 nm(ε37,600, 9,500); ^{1}H NMR(Me_2SO-d_6) δ1.22(t, *J*=7.1 Hz, 3, CH_3), 3.88(q, *J*=5.5 Hz, 1, H3'), 4.10(q, *J*=5.0 Hz, 1, H2'), 4.13(q, *J*=7.1 Hz, 2, CH_2), 4.32(t, *J*=5.7 Hz, 1, H4'), 5.42(d, *J*=6.0 Hz, OH3'), 5.57(d, *J*=5.4 Hz, OH2'), 5.66(d, *J*=8.0 Hz, 1, H5), 5.77(d, *J*=4.5 Hz, 1, H1'), 6.05(d, *J*=15.4 Hz, 1, H8'), 6.43 (dd *J*=6.1, 15.3 Hz, 1, H5'), 6.50(dd, J=9.8, 15.3 Hz, 1, H6'), 7.26(dd, *J*=9.9, 15.3 Hz, H7'), 7.62(d, *J*=8.1 Hz, 1, H6), 10.40(br s, 1, NH); ^{13}C NMR (Me_2SO-d_6) δ14.50, 60.32, 73.08 & 73.92(C2' & C3'), 88.29(C4'), 89.43(C1'), 102.45(C5), 122.21(CD'), 129.67 (CD'), 140.48(CD'), 141.39(C6), 144.00(CD'), 151.45 (C2), 164.00(C4), 166.41(C9'); MS(APCI) *m/z* 339 (M+H$^+$). Anal. Caled for $C_{15}H_{18}N_2O_6$(338.33): C, 53.25; H, 5.36; N, 8.28. Found: C, 53.21; H, 5.35; N, 8.23.

1-(5',6'-dideoxy-β-*D*-*ribo*-hepta-5'-dienoaldo-1',4'-furanosyl)uracil(5c)의 합성. **2c**(45 mg, 0.15 mmol)을 TFA/H_2O(9:1) 3 mL에 녹여 0 °C에서 1시간 정도 교반시켜 탈보호 시켰다. 진공펌프로 증발시킨 후 톨루엔(3 mL)로 3회 coevaporated 시켜 column chromato graphy (EtOAc으로 시작 3% MeOH/EtOAc)로 무색의 결정 **5c**(28.9 mg, 72%)을 얻었다.: ^{1}H NMR(MeOH-*d*) δ4.16 (t, *J*=6.1Hz, 1, H4'), 4.31(t, *J*=4.3 Hz, 1, H3'), 5.13 (t, *J*=5.1 Hz, 1, H2'), 5.78((d, *J*=8.0 Hz, H5), 5.85 (d, *J*=4.6 Hz, 1, H1') 6.36(ddd, *J*=1.5, 7.8, 15.8 Hz

1, 116'). 7.14(dd, *J*=5.7, 15.8 Hz, 1, 115'). 7.62(d, *J*=8.0 Hz, 1, 116). 9.60(d, *J*=7.8 Hz, 1, 117').

1-(8',8'-Dibromo-5',6',7',8'-tetradeoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-β-*D*-*ribo*-octa-5'(E),7'(E)-dienofuranosyl)uracil (5c) 합성. CBr_4(663 mg, 2 mmol), Ph_3P(1.05 g, 4 mmol)을 20 mL의 CH_2Cl_2에 녹여 0 °C(ice bath) 아르곤 하에서 반응시킨 용액에 **2c**(308 mg, 1 mmol)을 CH_2Cl_2 10 mL에 녹인 용액을 주사기로 서서히 주입시킨 후 10분 후에 ice bath를 제거하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액 $CHCl_3$ 용액으로 분리시킨 후 유기층을 포화 소금물로 씻은 후에 $MgSO_4$로 건조시켜 용매를 증발시켜 column chromatography [EtOAc:Hexane(1:1)으로 시작 EtOAc hexane (1.5:1)]로 분리하여 생성물 **5c**(329 mg, 71%)를 얻었다.: ^{1}H NMR δ1.35&1.58(2x s, 2x 3, 2x Me), 4.62(dd, *J*=4.1, 7.5 Hz, 1, H4'), 4.86((dd, *J*=4.1, 6.1 Hz, 1, H3'), 5.13(d, *J*=6.3 Hz, 1, H2'), 5.57(s, 1, H1'), 5.77(d, *J*=7.9 Hz 115'), 6.08(dd, *J*=7.5, 15.4 Hz, 1, 115'), 6.34(dd, *J*=10.2, 15.4 Hz, 1, 116'), 6.98(d, *J*=10.2 Hz, 117'), 7.24(d, *J*=8.0 Hz, 1, 116), 10.25(br s, 1, NH) MS (APCI) *m/z* 467[27, $MH^+(^{81}Br_2)$], 465(53, $MH^+(^{81,79}Br_2)$], 463 [27, $MH^+(^{79}Br_2)$].

1-(8',8'-Dibromo-5',6',7',8'-tetradeoxy-β-*D*-*ribo*-octa-5'(E),7'(E)-dienofuranosyl)uracil(8c) 합성. **5c**(46 mg, 0.1 mmol)을 TFA:H_2O(9:1) 3 mL에 녹여 0 °C에서 1시간 정도 교반시켜 탈보호 시켰다. 진공펌프로 증발시킨 후 톨루엔(3 mL)으로 3회 coevaporated 시켜 column chromatography(EtOAc으로 시작 3% MeOH:EtOAc)로 분리하여 결정 **6c**(26 mg, 62%)을 얻었다.: mp. 167-169 °C; UV max 252 nm(ε24,440), min 222 nm(ε7,300), ^{1}H NMR(Me_2SO-d_6) δ3.88(q, *J*=5.5 Hz, 1, H3'), 4.09 (q, *J*=4.8 Hz, 1, H2'), 4.28(t, *J*=4.8 Hz, 1, H4'), 5.40 (d, *J*=6.1 Hz, 1 OH3'), 5.55(d, *J*=5.3 Hz, 1, OH2'), 5.67(d, *J*=8.0 Hz, H5), 5.76(d, *J*=4.2 Hz, 1, H1'), 6.24-6.27(m, 2, H5',6'), 7.29(dd, *J*=4.9, 6.3 Hz, 1, 117'), 7.60(d, *J*=8.1 Hz, 1, 116), 11.40(br s, 1, NH), ^{13}C NMR δ72.86(C3'), 73.69(C2'), 83.17(C4'), 89.54 (C1'), 92.03(CX'), 102.37(C5), 128.06(CX'), 136.21(CX'), 136.54(CX'), 141.37(C6), 150.88(C2), 163.37(C4): MS (APCI) *m/z* 427[47, $MH^+(^{81}Br_2)$], 425[100, $MH^+(^{81,79}Br_2)$], 423[48, $MH^+(^{79}Br_2)$]. Anal. Caled for $C_{12}H_{12}Br_2N_2O_5$ (424.05): C, 33.99; H, 2.85; N, 6.61. Found: C, 34.26; H, 2.95; N, 6.53.

결과 및 고찰

6-*N*-amino 기가 benzoyl 기로 보호된 6-*N*-benzoyl-2',3'-*O*-isopropylideneadenosine(1a)은 Dr. Wnuk[*1]으로부터 제공 받았으며 1a의 Moffatt 산화는[13] 48% 수득율로 생성물(2a)를 얻었다. 그러나 2',3'-*O*-isopropylideneadenosine의 산화는 수율이 낮은 (19%) 생성물을 얻었다.[*2] 이것은 아마 아미노가 보호되지 않은 2',3'-*O*-isopropylideneadenosine은 *N*-glycoside bond가 끊어져 수율이 낮은 것으로 생각된다. 6-*N*-benzoyl-9-(5', 6'-dideoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-β-*D*-*ribo*-1,4-furanosyl) adenine(3a)의 Wittig 시약 ethoxycarbonylmethylene과의 반응, 계속해서 NH_3/MeOH와, TFA/H_2O의 탈보호는 C8'에 ethoxycarbocarbonyl 기를 갖는 탄소수가 증가한 공액 이중결합을 가진 생성물 **4b(E, E)**를 얻었다. 이것은 thymidine 유사체의 E isomer[14]가 갖는 ^{1}H NMR coupling 상수 값 $J_{5',6'}$=15.8 Hz와 같은 값을 가졌다. (*Z,E*), (*Z,Z*), (*E,Z*) 등 4가지의 이성질체가 구조상으로 가능하나 주생성물인 불질의 coupling 상수 값을 확인 (E, E) 생성물만 취했다.

7'-Aldehyde **2a**와 dibromomethylenetriphenylphosphorane의 축합반응, 계속해서 반응, 탈보호시키고 분리하였다. 생성물을 Rp-HPLC로 최종 정제하여 **2a**로 부터 낮은 수율의 두 이성체 **6b**를 9%, 8%로 얻었다. 수율이 낮은 이유는 adenosine의 *N*-glucoside 결합의 깨짐과 탈보호가 된 것으로 생각된다.

Uridine의 2',3'-acetylation의 합성은 좋은 수득률 95%로 isopropylideneuridine(1c)을 얻었으며 TLC에 한 점의 생성물을 확인하고 더 이상 다른 분광학적 조사는 하지 않고 그냥 사용하였다.

2',3'-*O*-isopropylideneuridine의 산화시켜 5'-aldehyde을 얻었고 이것을 formylmethylene Wittig 시약과의 반응은 확장된 7'-aldehyde **2c**(61%)를 얻었다. 이것은 thymidine 유사체의 E isomer[14]가 갖는 ^{1}H NMR coupling 상수 값 $J_{5',6'}$=15.8 Hz와 같은 값을 가졌다. **2c**와 ethoxycarbonylmethylene 시약과의 반응은 하나의 생성물 **3c**를 얻었고 이 생성물을 TFA/H_2O deacetonization하여

[*1]: Dr. Wnuk Lab. Florida International University in U.S.A.
[*2]: 이 실험 결과는 본 논문에 제시되지 않았음.

이중결합 두 개를 갖는 공액 diene ester의 결정 81%를 얻었다. **3c**와 **4c**에 대한 ^{1}H NMR coupling 상수 값은 $J_{5'-6'}$=15.3 Hz, $J_{6'-7'}$=10.3 Hz, $J_{7'-8'}$=15.4 Hz 이었다. **2c**와 dibromomethylene, phosphorane(Ph_3P, CBr_4)[15] 반응은 공액 8',8'-dibromodiene **6c**를 하나의 생성물로(71%) 얻었다.

본 논문은 1998년 조선대학교 연구비에 의해 이루어졌으며 이에 감사 드립니다.

인 용 문 헌

1. Yuan, C.-S.; Liu, S.; Wnuk, S. F.; Robins, M. J.; Borchardt, R. T. *Design and Synthesis of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Inhibitors as Broad-Spectrum Antiviral Agents*; De Clercq, E., Ed; JAI Press: Greenwich, 1996; Vol. 2, pp 41-88.
2. De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol* **1987**, *36*, 2567.
3. Henderson, D. M; Hanson, S.; Allen, T. *Mol. Biochem. Pharmacol* **1992**, *53*, 169.
4. Glazer, R. I.; Knode, M. C.; Haines, D. R.; Marques, V. E. *Biochem. Pharmacol* **1986**, *35*, 4523.
5. Lambert, L. E.; Frondorf, K. A.; Berling, J. S.; Wolos, J. A. *Immunopharmacology* **1995**, *29*, 121.
6. Wolos, J. A.; Frondorf, K. A.; Esser, R. E. *J. Immunol* **1993**, *151*, 526.
7. (a) Yuan, C. S.; Saso, Y.; Lazarides, E.; Borchardt, R. T.; Robins, M. J. Recent Advances in S-Adenosyl-L-homocystei ne Hydrolase Inhibitors and their Potential Clinica Applications. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1999; *9*, pp 1197-1206. (b) Yin, D.; Yang, X.; Borchardt, R. T. *Mechanism-Based S-Adenosyl-L-homocysteine Hydrolase Inhibitors in the Search for Broad-Spectrum Antiviral Agents*; Paul F. Torrence, Ed.; John Wiley & Sons.; New York, 2000; pp 41-71.
8. Ueland, P. M.; Refsum, H. *J. LabClin. Med.* **1989**, *114*, 473.
9. Yuan, C.-S.; Saso, Y.; Lazarides, E.; Borchardt, R. T.; Robins, M. J. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1999; pp 1197.
10. (a) McCarthy, J. R.; Jarvi, E. T.; Matthews, D. P.; Edwards, M. L.; Prakash, N. J.; Bowlin, T. L.; Mehdi, S.; Sunkara, P. S.; Bey, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1127. (b) Yuan, C. S.; Yeh, J.; Liu, S.; Borchardt, R. T. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 17030.
11. Wnuk, S. F.; Yuan, C.-S.; Borchardt, R. T.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Robins, M. J. Nucleic Acid Related Compounds. 84. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3579.
12. (a) Wnuk, S. F.; Yuan, C.-S.; Borchardt, R. T.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1608. (b) Huang, H.; Yuan, C.-S.; Wnuk, S. F.; Robins, M. J.; Borchardt, R. T. *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *343*, 109.
13. Ranganathan, R. S.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 290.
14. Jones, R. J.; Swaminathan, S.; Milligan, J. F.; Wadwani, S.; Froehler, B. C.; Matteucci, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9816.
15. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *A Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.