

Ring-Closing Metathesis 반응을 이용한 새로운 4'-메칠 아데닌 및 유라실 카보사이클릭 뉴크레오사이드의 합성

홍 준 희[#]

조선대학교 약학대학

(Received June 20, 2003; Revised September 30, 2003)

Synthesis of 4' α -C Methyl Branched Novel Adenine and Uracil Carbocyclic Nucleosides Using Ring-Closing Metathesis

Joon Hee Hong[#]

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Republic of Korea

Abstract — Easy and efficient synthetic route of novel 4'-C methyl branched carbocyclic nucleosides is described. The installation of alkyl and aryl groups at 4'-position of carbocyclic nucleosides were successfully made via sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement and ring-closing metathesis (RCM) starting from simple ketones such as acetol. Adenine and uracil were coupled via Pd(0) catalyzed reaction, followed by desilylation to give novel compounds **13** and **14**, respectively.

Keywords □ antiviral agents, carbocyclic nucleosides, claisen rearrangement, ring-closing metathesis (RCM)

Carbocyclic nucleoside는 furanose의 oxygen^o에 methylene으로 치환된 당으로 이루어졌으며 천연의 nucleoside와 유사한 구조로 이루어졌다. 당의 oxygen을 methylene 기로 치환함으로서 phosphorylase¹⁾에 안정하여 nucleoside가 당과 염기로 가수분해되는 것을 방지 할 수 있다. Carbocyclic nucleoside는 5원환의 당^o-로이 천연 nucleoside의 당부분과 유사하기 때문에 항바이러스, 항암 및 화학치료법제로 많은 화합물들이 이용되고 있다. 특히 최근에 carbocyclic nucleoside 계열의 화합물인 abacavir(2)가 미국 식품의약청 안정국(FDA)에서 에이즈치료제로 승인된 후로 이 분야의 연구가 더욱 활성화 되고 있는 추세이다. 최근에 4' α -

C-methylthymidine^{3,4)} 같은 화합물이 HIV에 대하여 좋은 활성 ($EC_{50}=7.2 \mu M$ against HIV in MT-4 cell)을 보이기 때문에 nucleoside의 4' 위치에 치환기를 가진 화합물에 대하여 관심이 집중되고 있다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich Co., Sigma Co., Tokyo Kasei, 및 Fluka Co.에서 구입한 특급과 일급시약을 사용하였으며 column chromatography용 silica gel(230~400 mesh)은 Merck사 제품을 사용하였고, 용매는 필요에 따라 정제하여 사용하였다. Thin layer chromatography(tlc)는 Kieselgel F₂₅₄(0.25 mm)를 바른 유리판을 잘라 이용하였으며 tlc spot은 자외선램프 UVGL-58와 Anisaldehyde, KMnO₄ 발색시약을 사용하였다. 용점 측정은 Gallen-Kamp melting point apparatus⁵⁾를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra는 tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300 MHz를 사용하였다.

2-(t-Butyldimethylsilyloxy)-acetone (2) – 출발물질 1(20 g, 0.27 mol)과 imidazole(27 g, 0.405 mol)을 무수 methylene chloride(300 mL)에 용해하였다. 여기에 TBDMSCl(44 g, 0.297 mol)을 0°C에서 천천히 부가한 후 상온에서 5시간 교반 하였다.

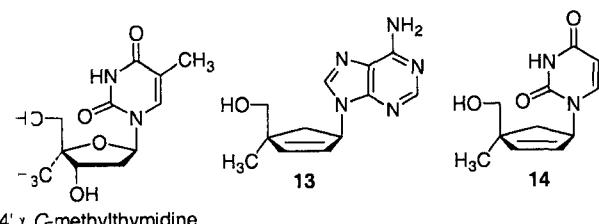


Fig 1 -- Rationale and structure of target nucleosides.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-230-6378 (팩스) 062-222-5414
(E-mail) hongjh@mail.chosun.ac.kr

출발물질이 완전히 사라진 것을 확인하고 반응액을 감압농축하여 그 잔사를 ethylacetate와 물을 이용하여 추출하고 유기용매 층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조, 여과, 감압 농축하였다. Column chromatography(EtOAc/hexane=1:10)로 정제하여 유상의 화합물 2(39.6 g, 78%)를 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.05 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 208.96, 69.47, 25.67, 18.19, -5.61.

(E) and (Z)-4-(t-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-but-2-enoic acid ethyl ester (3) – Sodium hydride(60% in mineral oil, 0.74 g, 18.5 mmol)을 무수 THF에 혼탁하였다. 여기에 triethyl phosphonoacetate(2.81 mL, 18.5 mmol)을 $0^\circ C$ 에서 천천히 부가한 후 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발물질 2를 반응액에 $0^\circ C$ 에서 천천히 부가하고 30분 동안 상온에서 교반하였다. 반응액을 acetic acid로 중화하고 EtOAc와 물로 추출한다. 유기용매층을 brine으로 씻은 후, 무수 $MgSO_4$ 로 건조, 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:15)로 정제하여 오일상의 화합물 3(4.59 g, 96%)를 얻었다. cis/trans 혼합물로서: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.99 (s, 1H), 4.17 (q, $J=6.9$, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.05, 1.96, (s, s, 3H), 1.22 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.93, 0.90 (s, s, 9H), 0.09, 0.08 (s, s, 6H).

(E) and (Z)-4-(t-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-but-2-en-ol (4) – 출발물질 3을 무수 CH_2Cl_2 에 용해하고, 여기에 diisobutylaluminium hydride(58.55 mL, 1.0 M solution in hexane)을 $-20^\circ C$ 에서 부가한 후 같은 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 출발물질이 완전히 사라진 것을 확인하고 반응액에 methanol(50 mL)을 천천히 부가하여 반응을 종결한 후 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 celite pad를 이용하여 제거하고 그 여액을 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:5)로 정제하여 오일상의 화합물 4(5.37 g, 89%)를 얻었다. cis/trans 혼합물로서: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.68 (br s, 1H), 4.21 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.77, 1.64 (s, s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

(\pm)-3-(t-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methyl-pent-4-enoic acid ethyl ester (5) – Allylic alcohol 4(15 g, 69.32 mmol)을 triethyl orthoacetate(300 mL)에 용해하고 여기에 촉매인 propionic acid(1 mL)을 부가한 후, $130\sim140^\circ C$ 에서 6시간 동안 가열, 교반하였다. 반응액을 상온까지 냉각한 후 반응액을 감압농축한 후, 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:20)로 정제하여 유상의 화합물 5(16.48 g, 83%)를 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.91 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=$

7.5 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 171.94, 143.11, 112.99, 69.91, 59.83, 41.33, 25.81, 22.60, 20.70, 18.20, 14.26, -5.58.

(\pm)-3-(t-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methyl-pent-4-enal (6) – Ester 화합물 5(5.5 g, 19.19 mmol)를 무수 toluene (60 mL)에 용해한 후 $-78^\circ C$ 에서 DIBALH(14.1 mL, 1.5 M solution in toluene)을 천천히 부가하였다. 같은 온도에서 30분 동안 교반한 후 methanol(10 mL)을 부가하여 반응을 종결하였다. 상온에서 2시간 동안 교반하여 고체를 생성한 후 celite pad로 여과한 후 그 여액을 감압 농축하였다. Column chromatography (EtOAc/hexane=1:15)로 정제하여 유상의 화합물 6(6.35 g, 72%)를 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.75 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J=3.0$ Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 203.08, 142.61, 113.93, 70.53, 50.70, 41.60, 25.80, 21.30, -5.61.

(\pm)-(3*R* and 3*S,5S*)-5-(t-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-methyl-hepta-1,6-dien-3-ol (7) – 화합물 6(5.6 g, 23.1 mmol)을 무수 THF 70 mL에 용해하고 $-78^\circ C$ 에서 vinylMgBr(27.7 mL, 1 M solution in THF)을 천천히 부가하였다. 같은 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 ammonium chloride(23 mL)을 부가하여 반응을 종결하였다. 반응액을 EtOAc와 물로 추출하고, 유기용매 층을 brine으로 씻고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:10)로 정제하여 유상의 화합물 7(5.68 g, 91%)를 얻었다. Diastereomeric mixture로서: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.02-5.74 (m, 2H), 5.27-4.99 (m, 4H), 4.25 (br s, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H), 1.70~1.56 (m, 2H), 1.08, 1.02 (s, s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (two s, 6H).

(\pm)-(1*R*,4*S*)-4-(t-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-cyclopent-2-enol (8); (\pm)-(1*S*,4*S*)-4-(t-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methyl-cyclopent-2-enol (9) – 혼합물 7(2.5 g, 9.25 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (10 mL)에 용해하고 여기에 1세대 Grubbs 시약(0.76 g, 0.92 mmol)을 $0^\circ C$ 에서 부가하였다. 반응액을 overnight으로 교반한 후 상온까지 냉각하여 반응액을 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:5)로 정제하여 유상의 cyclopentenol 유도체 8(0.98 g, 44%)과 9(1.0 g, 45%)를 얻었다. Cyclopentenol 8(β -isomer): 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.81 (dd, $J=5.4$, 2.1 Hz, 1H), 5.45 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.83 (dd, $J=14.1$, 6.9 Hz, 1H), 1.67 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ

140.3, 133.89, 76.14, 69.35, 50.04, 45.20, 25.99, 23.32, 18.57, -5.52; Cyclopentenol 9(α -isomer): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.73 (m, 2H), 4.84 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.29 (dd, $J=13.5$, 7.5 Hz, 1H), 1.37 (dd, $J=13.5$, 4.2 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 141.50, 133.02, 77.61, 70.64, 50.94, 44.83, 25.83, 24.67, 18.23, -5.50.

(\pm)-(1*R*,4*S*)-1-Ethoxycarbonyloxy-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy-methyl)-4-methyl-cyclopent-2-ene (10) – 화합물 9(3.5 g, 14.43 mmol)을 무수 pyridine(15 mL)에 용해하고, 여기에 0°C에서 ethyl chloroformate(2.76 mL, 28.87 mmol)과 dimethyl aminopyridine(0.17 g, 1.4 mmol)을 부가한다. 반응액을 상온에서 4시간 동안 교반한 후 포화 NaHCO_3 용액(2 mL)를 부가하여 반응을 종결하였다. 반응혼합액을 toluene과 혼합하여 감압 농축한 후, EtOAc와 물로 추출하였다. 유기 용매층을 brine 으로 식고, 무수 MgSO_4 로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:10)로 정제하여 유상의 화합물 10(3.9 g, 86%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.91 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=5.7$, 2.4 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.96 (dd, $J=14.4$, 7.5 Hz, 1H), 1.78 (dd, $J=14.4$, 3.3 Hz, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 154.94, 145.05, 127.86, 83.28, 70.78, 63.6, 50.59, 40.45, 25.83, 23.48, 18.24, 14.25, -5.52.

(\pm)-(1*R*,4*S*)-9-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy-methyl)-4-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (11) – NaH (23.4 mg, 0.98 mmol)을 무수 DMSO(3.4 mL)에 용해하고, 여기에 adenine (134 mg, 0.98 mmol)을 가한 후 50~55°C에서 30분 동안 교반하고 수증으로 되게하였다. 한편, 무수 THF(3 mL)에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4.6 mg, 2.5 μmol)을 용해하고 $\text{P}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (0.096 mL, 0.22 mmol)을 가하고 30분 동안 상온에서 교반한 용액을 위의 adenine 이 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 반응액에 천천히 가하였다. 이 반응 혼합액에 무수 THF(3 mL)에 용해된 출발물질 10(276 mg, 0.88 mmol)을 천천히 가한 후, 반응액을 70°C에서 overnight으로 교반하였다. 반응액을 수증까지 냉각한 후에 물(2 mL)를 가하여 반응을 종결하였다. 반응액은 EtOAc와 물로 추출한 후 유기용매층을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과, 감압증발하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=3:1)로 정제하여 백색고체상의 화합물 11(193 mg, 61%)를 얻었다. mp 172~174°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.01 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 5.86-5.73 (m, 4H), 3.56 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=14.1$, 9.0 Hz, 1H), 2.01 (dd, $J=14.1$, 5.7 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152.69, 144.66, 138.99, 127.55, 69.98,

59.22, 51.44, 42.09, 25.94, 23.61, 18.44, -5.41.

(\pm)-(1*R*,4*S*)-1-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy-methyl)-4-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] uracil (12) – 화합물 11과 유사한 방법으로 12번 화합물을 합성 하였다. Yield 45%; mp 159~161°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.42 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.71 (m, 2H), 5.48 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.26 (dd, $J=13.0$, 7.2 Hz, 1H), 1.35 (dd, $J=13.0$, 4.4 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163.4, 152.7, 142.1, 140.20, 131.02, 75.51, 69.62, 49.80, 43.73, 24.73, 24.54, 18.20, -5.45.

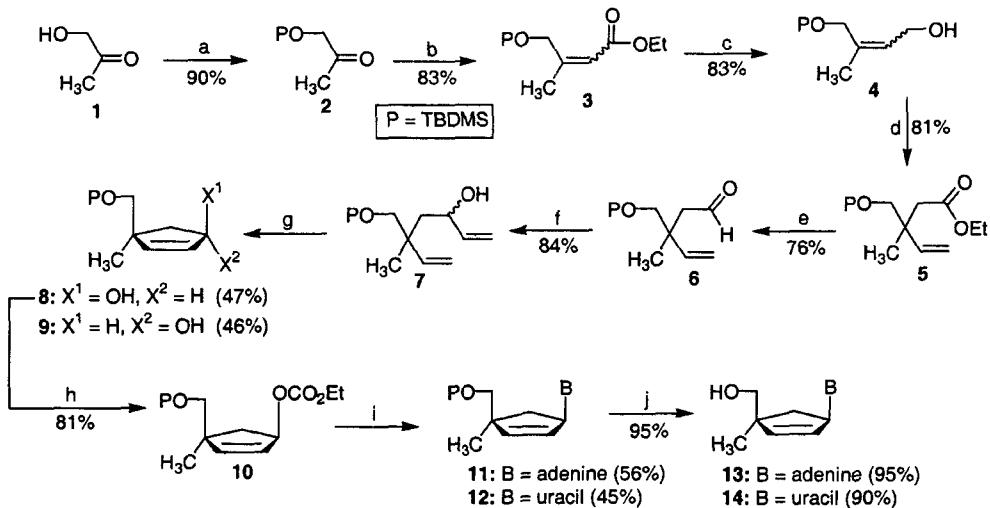
(\pm)-(1*R*,4*S*)-9-[4-(Hydroxymethyl)-4-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (13) – 화합물 11을 무수 THF(10 mL)에 용해하고 여기에 tetrabutylammonium fluoride(1.04 mL, 1.0 M solution in THF)을 0°C에서 천천히 부가한 후 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 감압 농축한 후 잔사를 column chromatography(MeOH/ CH_2Cl_2 =1:5)로 정제하여 백색 고체상의 화합물 13(152 mg, 90%)를 얻었다. mp 187~190°C; UV (H_2O) max 261.5 nm; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 5.98 (dd, $J=5.7$, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, $J=6.0$, 2.4 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.38 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J=11.1$, 9.3 Hz, 1H), 1.99 (dd, $J=13.5$, 5.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 155.76, 152.00, 143.58, 138.58, 127.67, 99.89, 68.23, 58.86, 50.88, 41.21, 23.28.

(\pm)-(1*R*,4*S*)-1-[4-(Hydroxymethyl)-4-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] uracil (14) – 화합물 13과 유사한 방법으로 14번 화합물을 합성 하였다. yield 90%; mp 167~169°C; UV (H_2O) max 270 nm; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10.95 (br s, 2H), 7.45 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.49 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.28 (dd, $J=13.2$, 7.0 Hz, 1H), 1.34 (dd, $J=13.2$, 4.6 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 163.28, 152.96, 142.18, 140.29, 131.12, 75.66, 69.88, 49.97, 43.68, 24.43.

실험결과 및 고찰

Furanose의 4'위치에 치환기를 가진 천연형의 화합물이 좋은 약효를 나타 낸다는 보고에 따라 이들의 구조와 carbocyclic nucleoside가 혼합된 신규 4'-methyl-branched nucleoside를 합성하고자 한다(Fig. 1).

유기합성에 있어서 [3,3]-sigmatropic rearrangement,⁵⁾ Ring-closing metathesis(RCM)⁶⁾ 및 $\text{Pd}(0)$ 을 이용한 allylic 위치의 alkylation⁷⁾은 자주 이용되고 매우 중요한 반응들이다. 본 연구에서 목적하는 화합물을 합성하기 위해서 이들의 반응을 연속적으



Reagents: a) TBDMSCl, CH_2Cl_2 , imidazole, 0°C , 5 h; b) Triethylphosphonoacetate, NaH, THF, rt, 1 h; c) DIBALH, CH_2Cl_2 , -20°C , 3 h; d) Triethylorthoacetate, propionic acid, overnight, $130\sim135^\circ\text{C}$; e) DIBALH, toluene, -78°C , 30 min; f) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, -78°C , 2 h; g) $\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{RuCHC}_6\text{H}_5$, CH_2Cl_2 , reflux, overnight; h) ClCO_2Et , pyridine, DMAP, rt, 4 h; i) adenine, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, $\text{P}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$, NaH, THF/DMSO, reflux, overnight; j) TBAF, THF, rt, 5 h.

Scheme 1 – Synthesis route of target nucleosides 13 and 14.

로 이용하였다. 문헌조사를 실시해본 결과 4'위치에 alkyl 측쇄를 가진 화합물의 합성 예는 매우 희귀한 것으로 알려졌다. 아마도 원하는 구조를 가진 nucleoside를 합성하기 위한 적절한 4급 탄소의 합성법이 없기 때문에 사료된다. Scheme 1에서와 같이 상업적으로 쉽게 구입할 수 있는 acetol을 출발물질로 하여 [3,3]-sigmatropic rearrangement와 Grignard 부가반응을 연속적으로 수행하여 7를 합성하고, 계속하여 divinyl인 7에 RCM 반응을 수행하여 중요한 반응중간체인 8을 합성할 수 있을 것으로 사료되어 일련의 반응을 수행하였다.

출발물질 1에 *t*-butyldimethylsilyl chloride(TBDMSCl)을 이용하여 hydroxy기를 보호하고 계속하여 Honer-Wadsworth-Emmons(HWE)⁸⁾ 반응을 수행하여 *cis/trans* 혼합물로서 3를 합성하였다. 이들 이성체들은 이후 단계에서 하나의 화합물로 합쳐지기 때문에 분리할 필요가 없었다. Ester 화합물인 3을 diisobutylaluminum hydride(DIBALH)을 이용하여 환원하였으며 계속하여 triethyl orthoacetate에서 propionic acid를 촉매로 한 Johnson's orthoester Claisen rearrangement를 수행하여 γ,δ -unsaturated ester 5를 83% 수율로 합성하였다. -78°C 에서 무수 toluene을 용매로 사용하여 DIBALH를 천천히 부가함으로서 aldehyde 6를 합성할 수 있었고 계속하여 여기에 vinylMgBr를 사용하여 divinyl 7를 diastereomeric mixture로서 합성할 수 있었다. 이 단계에서는 이들 입체이성질체를 분리할 수가 없었기 때문에 혼합물로서 다음반응인 ring-closing metathesis(RCM)반응을 수행하여 cyclopentenol인 8과 9를 성공적으로 합성하여 각각을 순수하게 분리할 수 있었다. 이들의 상대적 입체구조는 NOE를 수행하여 쉽게 확정할 수 있었다.

입체구조를 예측할 수 있을 뿐 아니라 조작이 간편하기 때문에 대부분과 base를 축합하기 위해서 오랜동안 $\text{S}_{\text{N}}2$ 반응을 자주 이용해 왔다. 먼저, 본 연구에서도 $\text{S}_{\text{N}}2$ 반응을 이용하여 nucleosidic base인 adenine과 uracil을 축합하기 위해서 α -isomer인 9를 mesylation⁹⁾(MsCl , TEA, CH_2Cl_2)하였지만, 뜻밖으로 수율이 매우 낮았으며(10~20%), 또한 반응진행도 일관성이 없었다. 그래서 다른쪽의 이성질체인 8을 이용하여 염기를 축합하기로 하였다. 그러기 위해서 먼저 hydroxy기를 ethyl chloroformate를 이용하여 활성화된 화합물 10을 86% 수율로 합성하였다. 여기에 잘 알려진 Trost 반응인 $\text{Pd}(0)$ 을 이용하여 adenine과 uracil을 축합하여 11과 12를 얻었다. 최종 nucleoside를 합성하기 위해서 tetrabutylammonium fluoride(TBAF)를 처리하여 탈 보호된 화합물 13과 14를 91% 및 89% 수율로 각각 합성 할 수 있었다. 최근에 guanine과 cytosine 유도체의 다른 경로에 의한 합성법이 보고되었지만,¹⁰⁾ 본 연구에서 합성된 adenine과 uracil 유도체는 신규 화합물임을 문헌조사에서 알 수 있었다. 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스(HIV-1, HSV, HSV-2, 및 HCMV)에 대한 항바이러스 약효를 검색하였지만 우수한 약효를 나타낸 화합물은 찾을 수 없었다.

결론적으로 본 연구는 단순한 구조를 가진 비환성의 출발물질인 acetol을 이용하여 매우 간단하게 4'위치에 methyl 측쇄를 가진 화합물을 [3,3]-sigmatropic rearrangement과 RCM 반응을 주요반응으로 이용하여 신규 uracil과 adenine 염기를 가진 carbocyclic nucleoside를 합성하였다. 이 반응경로는 매우 간단하고 다른 nucleoside 합성에도 쉽게 응용될 수 있는 장점을 가지고 있다. 이 반응을 이용하여 본인의 연구실에서는 다른 치환

체와 다른 염기를 가진 새로운 nucleoside의 부재합성법(enantiomeric synthesis)을 연구 개발 중에 있다.

참고문헌

- 1) Stoeckler, J. D., Cambor, C. and Parks, R. E. Jr. : Human erythrocytic purine nucleoside phosphorylase: reaction with sugar-modified nucleoside substrate. *Biochemistry* **19**, 102 (1980).
- 2) Daluge, S. M., Good, S. S., Faletto, M. B., Miller, W. H., St. Clair, M. H., Boone, L. R., Tisdale, M., Parry, N. R., Reardon, J. E., Dornisife, R. E., Averett, D. R. and Krenitsky, T. A. : B392U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1082 (1997).
- 3) a) Kitano, K., Miura, S., Ohriu, H. and Meguro, H. : Synthesis of 4'-C-fluoromethylnucleosides as potential antineoplastic agents. *Tetrahedron* **53**, 13315 (1997); b) Yossefyeh, R. D., Tagg, D., Verheyden, J. P. H., Jones, G. H. and Moffatt, J. G. : Synthesis of 4'-cyanothymidine and analogs as potent inhibitors of HIV. *Tetrahedron Lett.* **33**, 37 (1992).
- 4) a) Waga, T., Nishizaki, T., Miyakawa, J., Ohriu, H. and Meguro, H. : Synthesis of 4'-C-methylnucleosides. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **57**, 1433 (1993).
- 5) For selected references for nucleosides: (a) Hong, J. H. and Ko, J. H. : Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides via sequential Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **43**, 6399 (2002); (b) Hong, J. H., Gao, M. Y., Choi, Y., Cheng, Y.-C., Schinazi, R. F. and Chu, C. K. : Synthesis of novel 3'-C-methyl-apionucleosides: an asymmetric construction of a quaternary carbon by Claisen rearrangement. *Carbohydrate Res.* **328**, 37 (2000); (c) Hong, J. H., Gao, M. Y. and Chu, C. K. : Synthesis of novel 3'-C-methyl-4'-thioapionucleosides via highly enantioselective elaboration of quaternary carbon by [3,3]-sigmatropic rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **40**, 231 (1999); (d) Hong, J. H., Lee, K., Choi, Y. and Chu, C. K. : Enantiomeric synthesis of 3'-fluoro-apionucleosides using Claisen rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **39**, 3443 (1998).
- 6) For selected references for nucleosides: (a) Hong, J. H., Shim, M. J., Ro, B. O. and Ko, O. H. : An efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides with use of ring-closing metathesis from D-lactose. *J. Org. Chem.* **67**, 6387 (2002); (b) Gurjar, M. K. and Maheshwar, K. : Stereoselective synthesis of a novel carbocyclic nucleoside. *J. Org. Chem.* **66**, 7552 (2001); (c) Crimmins, M. T., King, B. W., Zuercher, W. J. and Choy, A. L. : An efficient, general asymmetric synthesis of carbocyclic nucleosides: application of an asymmetric aldol/ring-closing metathesis strategy. *J. Org. Chem.* **65**, 8499 (2000).
- 7) Trost, B. M. and Kallander, L. S. : A versatile enantioselective strategy toward L-C-nucleosides : A total synthesis of L-showdomycin. *J. Org. Chem.* **64**, 5427 (1999).
- 8) Haines, D. R., Tseng, C. K. H. and Marquez, V. E. : Synthesis and biological activity of unsaturated carbocyclic purine nucleoside analogues. *J. Med. Chem.* **30**, 943 (1987).
- 9) (a) Hossain, N., Rozenski, J., De Clercq, E. and Herdewijn, P. : Synthesis and antiviral activity of acyclic analogues of 1,5-anhydrohexitol using Mitsunobu reaction. *Tetrahedron* **52**, 13655 (1996); (b) Jeon, G. S. and Nair, V. : New isomeric analogues of anti-HIV active azidonucleosides. *Tetrahedron* **52**, 12643 (1996).
- 10) Kato, K., Suzuki, H., Tanaka, T., Miyasaka, T., Baba, M., Yamaguchi, K., Akita, H. : Stereoselective synthesis of 4'- α -alkylcarbovir derivative based on an asymmetric synthesis or chemoenzymatic procedure. *Chem. Pharm. Bull.* **47**, 1256 (1999).