

2'-메틸 및 4'-하이드록시 측쇄를 가진 새로운 카보사이클릭 뉴클레오사이드의 합성

홍준희[#] · 고옥현

조선대학교 약학대학

(Received June 20, 2003; Revised December 5, 2003)

Synthesis of 2'-Methyl and 4'-Hydroxy Branched Novel Carbocyclic Nucleosides

Joon Hee Hong[#] and Ok Hyun Ko

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

Abstract – This paper describes a synthetic route to novel 2'-methyl and 4'-hydroxy carbocyclic nucleosides. The methyl group was successfully installed by carbonyl addition reaction of isopropenyl magnesium bromide followed by ring-closing metathesis and the hydroxy group was directly introduced from carbohydrate chiral template "D-lactose".

Keywords □ antiviral agents, carbocyclic nucleoside, Grignard addition, ring-closing metathesis (RCM)

Nucleoside phosphorylase¹⁾에 의한 glycosyl bond의 가수분해 방지가 뉴클레오사이드계 화학요법제를 개발하는데 있어 매우 중요하기 때문에 가수분해 방지와 항바이러스 약효증진을 위하여 뉴클레오사이드의 당부분과 염기부분에 많은 구조변경이 이루어졌다. 하나의 방법으로는 furanose의 산소 대신에 methylene으로 치환하여 카보사이클릭 뉴클레오사이드²⁾를 합성하는 전략이다. 비록, 이들의 관계는 구조적으로 많이 다르지만 당부분이 카보사이클릭으로 이루어진 뉴클레오사이드는 여러 효소의 기질이나 저해제로의 작용이 가능하다. 비록 합성 카보사이클릭 뉴클레오사이드중 몇 종이 항바이러스제로서 상당한 약효를 나타내지만³⁾ 아직 만족할 만 하다고는 할 수 없으며 따라서 지속적으로 이 분야의 연구가 이루어져야 한다.

최근에 4'-cyanothymidine,⁴⁾ 4'-azidothymidine 및 4'-methoxythymidine⁵⁾과 같은 당부분의 4'위치에 polar 치환기를 가진 뉴클레오사이드류가 항바이러스제로서 좋은 약효를 나타내어 이들 구조에 대한 관심이 집중되고 있다. 뿐만 아니라, 당의 2' 위치에 위치에 methyl기와 같은 non-polar 치환기를 가진 뉴클레오사이드가 높은 antileukemic activity를 나타낸다고 문헌에 보고되었다.⁶⁾ 이처럼 2' 위치와 4' 위치의 구조변경은 최근 의학화학자들에게 있어서 관심의 대상이 되어왔다. 이와 같은 4' 위치

와 2' 위치에 치환기를 가진 뉴클레오사이드의 흥미 있는 구조-활성 상관관계와 본 연구실의 유효 약물개발 프로그램의 일환으로 4'번 위치에 하이드록시기를 가지고 동시에 2'번 위치에 메틸기를 가진 새로운 카보사이클릭 뉴클레오사이드의 합성연구를 시작하였다. 목적하는 뉴클레오사이드를 합성하기 위해서는 절대적인 입체구조를 가진 3급 alcohol이 필요하지만 이들에 대한 적합한 합성방법의 문헌보고는 극히 드물다. 그러므로 뉴클레오사이드 화학에 있어서 적합한 입체화학적 구조를 가진 hydroxy-branched furanosyl 혹은 cyclopentene system의 합성방법을 개발하는 것이 매우 중요한 과제로 여겨져 왔다. 다행히 본 연구실에서 비슷한 구조를 가진 4'-hydroxy기를 가진 새로운 카보사이클릭 뉴클레오사이드의 효율적인 합성방법을 개발한 바 있으며,⁷⁾ 이 방법을 응용하면 목적하는 뉴클레오사이드를 쉽게 합성할 수 있으리라 예상되어 일련의 반응을 시도하게 되었다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich社, Sigma社, Tokyo Kasei社, 및 Fluka社에서 구입한 특급과 일급시약을 사용하였으며 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-58과 Anisaldehyde,

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

KMnO₄ 발색시약을 사용하였다. 융점 측정은 Gallen-Kamp melting point apparatus를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. 선광도는 Autopol IV를 이용하여 측정하였다. NMR spectra는 tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300 MHz를 사용하였다.

(-)-2(S)-2-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2,2-(O-isopropylidene)-pent-4-enal (2): 출발물질 **1**(5.0 g, 21.8 mmol)을 무수 THF(100 ml)에 용해하였다. 여기에 DIBALH(30.5 ml, 45.8 mmol, 1.5 M in toluene)을 -78°C에서 천천히 부가한 후 같은 온도에서 1시간 교반 하였다. 출발물질이 완전히 사라진 것을 확인하고 methanol(30 ml)를 천천히 반응액에 부가하여 quenching 하였다. 상온에서 1시간 정도 교반한 후 생성된 고체를 celite pad를 통하여 제거하였다. 여액을 감압농축하고 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:2)로 정제하여 무색액상의 화합물 **2**(2.82 g, 76%)를 얻었다. [α]²⁵_D - 3.1°(c=1.0 in MeOH); ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 9.57 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.03 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=15.0, 7.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J*=15.0, 7.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 130.68, 117.12, 109.38, 82.24, 70.54, 69.21, 41.59, 26.12, 25.12.

(3R/4S or 3S/4S)-3,4-Dihydroxy-4(S)-hydroxymethyl-4,4-(O-isopropylidene)-2-methyl-hepta-1,6-diene (3): 알데히드 **2**(7.5 g, 44.0 mmol)를 무수 THF(150 ml)에 용해하였다. 여기에 isopropenylmagnesium bromide(45 ml, 1.0 M in THF)를 -78°C에서 천천히 부가하였다. 1시간 후에 포화 NH₄Cl 용액을 부가하여 반응을 종결하였다. 천천히 반응액을 상온까지 올리고 EtOAc와 물로 추출하였다. 유기용매층을 brine으로 씻은 후, 무수 MgSO₄로 건조, 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:5)로 정제하여 오일상의 화합물 **3**(7.47 g, 80%)를 얻었다. Diastereomeric mixture로서: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.80-5.55 (m, 2H), 5.16-5.04 (m, 4H), 3.96-3.81 (m, 4H), 3.62-3.45 (m, 4H), 2.49-2.37 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.45 (d, *J*=1.7 Hz, 6H).

(-)-(1R,5S)-5-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-5,5-(O-isopropylidene)-2-methyl-cyclopentenol(4 β) and (+)-(1S,5S)-5-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-5,5-(O-isopropylidene)-2-methyl-cyclopentenol(4 α): 혼합물 **3**(3.5 g, 14.1 mmol)을 무수 CH₂Cl₂(20 ml)에 용해하고 여기에 Grubbs' catalyst **II**(594 mg, 0.7 mmol)을 0°C에서 부가하였다. 반응액을 상온에서 2시간 교반한 후 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:5)로 정제하여 유상의 cyclopentenol 유도체 **4 β** (1.17 g, 45%)과 극성이 더 적은 **4 α** (1.32 g, 51%)를 얻었다. 화합물 **4 β** (β -isomer): [α]²⁵_D - 63.7°(c 1.2 in MeOH); ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.39 (s, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.61 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 2.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.34 (*J*= 15.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.38 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 141.52, 124.43, 109.43, 87.18, 80.17, 72.72, 42.05, 26.63, 26.28, 14.44; 화합물 **4 α** (α -isomer): [α]²⁵_D 23.5°(c 1.5 in MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.51 (s, 1H), 4.46 (d, *J*=3.6 Hz, 2H), 3.76 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 140.18, 125.72, 109.17, 90.22, 83.65, 69.19, 41.58, 27.12, 26.25, 13.98.

(-)-(1R,5S)-1-Ethoxycarbonyloxy-5-hydroxy-(hydroxymethyl)-5,5-(O-isopropylidene)-2-methyl-cyclopent-2-ene (5): 화합물 **4 β** (3.0 g, 16.3 mmol)을 무수 pyridine(10 ml)에 용해하고, 여기에 0°C에서 ethyl chloroformate(2.76 ml, 28.87 mmol)과 dimethyl aminopyridine(0.17 g, 1.4 mmol)을 부가하였다. 반응액을 60°C에서 5시간 동안 교반한 후 포화 NaHCO₃ 용액(3 ml)를 부가하여 반응을 종결하였다. 반응혼합액을 toluene과 혼합하여 감압 농축한 후, EtOAc와 물로 추출하였다. 유기 용매층을 brine으로 씻고, 무수 MgSO₄로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:4)로 정제하여 유상의 화합물 **5**(3.21 g, 77%)를 얻었다. [α]²⁵_D -282.0°(c 1.0 in MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.63 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.18 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 2.36 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.36 (d, *J*=1.7 Hz, 6H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 155.07, 137.06, 128.75, 109.80, 88.81, 87.89, 69.29, 64.24, 42.53, 26.46, 14.26.

(+)-(1R,4'R)-9-[4-Hydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,4-(O-isopropylidene)-2-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (6): NaH(35.5 mg, 1.48 mmol)을 무수 DMSO(4.0 ml)에 용해하고, 여기에 adenine(200 mg, 1.48 mmol)을 가한 후 50~55°C에서 30분 동안 교반하고 상온으로 온도를 내렸다. 한편, 무수 THF(4 ml)에 Pd₂(dba)₃ · CHCl₃(5.5 mg, 3.0 μ mol)을 용해하고 P(O-*i*-Pr)₃(0.112 ml, 0.28 mmol)을 가하고 30분 동안 상온에서 교반한 용액을 위의 adenine이 들어있는 반응액에 천천히 부가하였다. 이 반응 혼합액에 무수 THF(3 ml)에 용해된 출발물질 **5**(358 mg, 1.40 mmol)을 천천히 가한 후, 반응액을 60°C에서 overnight 동안 교반하였다. 반응액을 상온까지 냉각한 후에 물(2 ml)을 가하여 반응을 종결하였다. 반응액을 methylene chloride와 물로 추출한 후에 유기용매 층을 무수 MgSO₄로 건조, 여과, 감압 증발하였다. 잔사를 column chromatography(MeOH/CH₂Cl₂=1:12)로 정제하여 백색고체상의 화합물 **6**(232 mg, 55%)을 얻었다. [α]²⁵_D 66.9°(c 0.7 in MeOH); mp 176-178°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.13 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=8.7 Hz,

1H), 2.89 (dd, $J=14.7, 8.4$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=14.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 155.53, 152.90, 150.06, 141.95, 138.88, 133.62, 120.04, 109.52, 89.80, 73.20, 61.48, 44.87, 40.98, 26.82, 13.99.

(+)-(1*R*,4*R*)-1-[4-Hydroxy-4-(hydroxymethyl)-4,4-(*O*-isopropylidene)-2'-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (**7**): 화합물 **6**과 유사한 방법으로 7번 화합물을 합성 하였다. Yield 45%: $[\alpha]_D^{25}$ 21.5°(c 1.1 in MeOH); mp 159-161°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.23 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.46 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=14.7, 6.5$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J=14.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 165.67, 155.50, 141.80, 138.37, 133.89, 108.59, 93.99, 90.39, 72.18, 60.22, 42.87, 26.83, 26.19, 13.42.

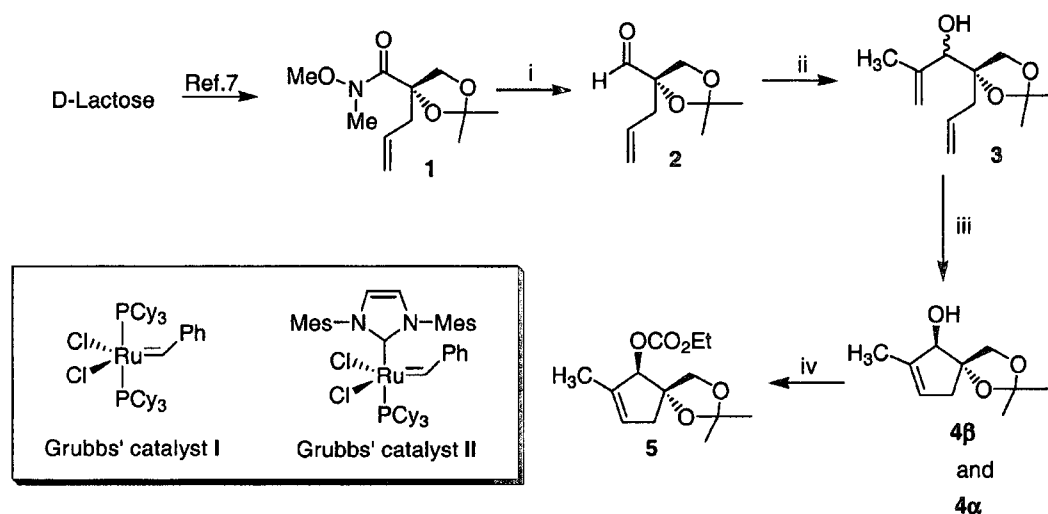
(+)-(1*R*,4*R*)-9-[4-Hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2'-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (**8**): 화합물 **6**(120 mg, 0.398 mmol)을 무수 80% 초산용액(10 ml)에 용해하고 80°C에서 8시간정도 교반하였다. 반응액을 상온까지 내리고, 톨루엔과 같이 반응액을 감압 농축한 후에 잔사를 column chromatography (MeOH/CH₂Cl₂=1:4)로 정제하여 백색고체상의 화합물 **8**(88 mg, 85%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{25}$ 16.7°(c 1.5 in MeOH); mp 180-182°C; UV (H₂O) max 262 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (br s, 2H), 5.96 (dd, $J=8.7, 6.4$ Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.36 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=13.8, 8.7$

Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.96 (dd, $J=13.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 156.10, 152.40, 149.01, 139.17, 135.23, 119.02, 82.94, 67.07, 60.38, 48.61, 42.83, 14.05.

(1*R*,4*R*)-1-[4-Hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2'-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (**9**): 화합물 **8**과 유사한 방법으로 9번 화합물을 합성 하였다. yield 70%: $[\alpha]_D^{25}$ 13.3°(c 1.2 in MeOH); mp 157-159°C; UV (H₂O) max 272.5 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.36 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.15 (br d, 2H), 5.80 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.40 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J=13.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (d, $J=10.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 164.12, 155.45, 142.12, 132.25, 93.68, 84.12, 66.70, 60.32, 48.58, 42.23, 13.97.

실험결과 및 고찰

Scheme 1에 나타낸 바와 같이 divinyl 유도체인 **3**을 잘 알려진 ring-closing metathesis(RCM) 반응을 수행하면 본 연구의 중요한 중간물질인 **4β**를 합성할 수 있으리라 예상되어 출발물질로 적합한 D-lactose로부터 합성을 시작하였다. 본 연구의 중요한 반응 중간체인 Weinreb amide **1**은 보고된 방법⁷로 쉽게 합성할 수 있었으며 여기에 diisobutyl aluminum hydride(DIBALH)을 처리하여 알데히드 **2**를 쉽게 합성 할 수 있었다. 알데히드 유도체에 isopropenyl magnesium bromide 부가하여 부분입체 이성질체인 혼합물 **3**을 80% 수율로 합성할 수 있었다. 이들 이성질체는 분리하기가 매우 힘들어 다음반응에 분리할 수 있으리라 예상되어 분리하지 않고 다음반응을 수행하였다.



Reagents: i) DIBALH, THF, -78°C, 1 h, 76%; ii) CH₂=C(CH₃)MgBr, THF, -78°C, 1 h, 80%; iii) Grubbs' catalyst I CH₂Cl₂, 2 h, 96%; iv) ClCO₂Et, pyridine, DMAP, 60°C, 5 h, 77%.

Scheme 1 – Synthesis of key intermediate **5**.

RCM 반응은 최근 C-C bond formation을 이용한 medium 혹은 large ring제법 중에서 가장 유효한 반응으로 인식되고 있다.⁸⁾ 본 연구에서도 원하는 5원환을 합성하기 위해서 divinyl유도체 **3**에 Grubbs' catalyst I를 처리하였다. 하지만 반응이 전혀 진행되지 않았다. 그래서 최근 더욱 유효하게 응용되고 있는 Grubbs' catalyst II를 이용하여 RCM 반응을 수행하여 목적하는 **4β**를 얻을 수 있었다. 이 반응에서 거의 동량으로 생성된 부분입체이성질체인 **4α**는 silica gel column chromatography로 분리하여 제거할 수 있었다. 이들의 입체구조는 NOE를 이용하여 쉽게 확인할 수 있었다. 이들 화합물 중에서 **4β**만이 목적하는 뉴클레오사이드와 같은 입체구조를 가진 반응 중간체이기 때문에 **4β**에 ethyl chloroformate를 촉매량의 DMAP와 함께 처리하여 목적하는 활성형의 5번 화합물을 77% 수율로 합성할 수 있었다.

유기합성에서 Pd(0)는 allylic 위치에 여러 가지 작용기를 도입하는 중요반응의 촉매로서 자주 이용된다.⁹⁾ 그 이유는 이 반응의 신뢰할 수 있는 regiochemistry와 stereochemistry 때문일 것이다. 본 연구에서도 이들 반응을 응용하여 목적하는 최종화합물을 얻을 수 있으리라 예상되어 일련의 축합 반응을 수행하였다. 먼저 축합 하고자한 염기(adenine, cytosine)를 sodium hydride와 DMSO를 반응하여 얻어진 염기인 NaDMSO를 처리하여 adenine의 sodium salt와 cytosine sodium salt를 얻는다. 여기에 최근 널리 이용되고 있는 축합촉매인 Pd₂(pda)₃·CHCl₃을 이용하여 목적하는 뉴클레오사이드 유도체인 **6**과 **7**을 47%와 55% 수율로 각각 합성할 수 있었다(Scheme 2). 마지막으로 isopropylidene 보호기를 제거하기 위하여 80% acetic acid를 처리하여 목적하는 최종 뉴클레오사이드인 **8**과 **9**를 각각 합성할 수 있었다.

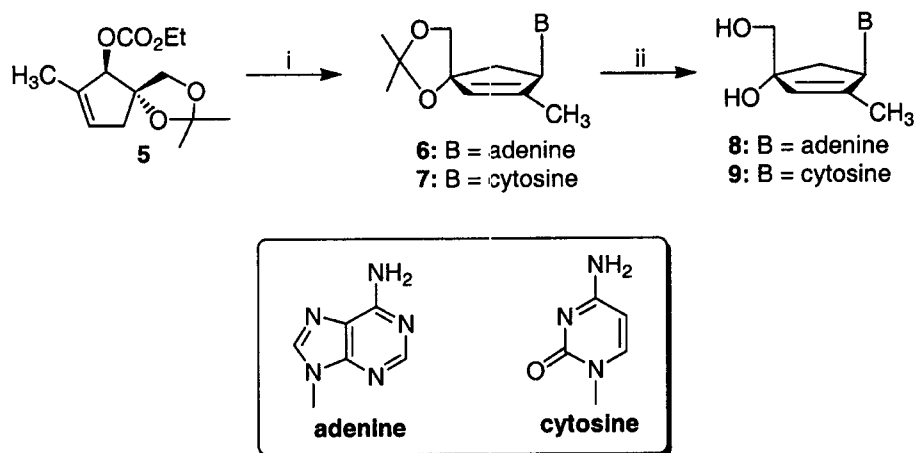
본 연구에서 합성된 adenine과 cytosine 유도체는 신규 화합

물임을 문헌조사에서 알 수 있었다. 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스(HIV-1, HSV-1, HSV-2, 및 HCMV)에 대한 항바이러스 약효를 검색하였지만 100 μM에서 항바이러스 작용이 없었다.

결론적으로 상업적으로 쉽게 구입할 수 있는 D-lactose를 chiral template로 이용하여 간단하게 4' 위치에 hydroxy기를 도입할 수 있었고, isopropenyl magnesium bromide를 이용하여 2' 위치에 methyl 축쇄를 도입할 수 있었다. Grubbs' catalyst II를 이용하여 5원환을 합성할 수 있었고 Pd(0)을 축합촉매로 이용하여 목적하는 뉴클레오사이드를 합성할 수 있었다.

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) (a) Crimmins, M. T. : New development in the enantioselective synthesis of cyclopentyl carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **54**, 9229 (1998); (b) Agrofoglio, L., Suhas, E., Farese, A., Condom, R., Challand, S. R., Earl, R. A. and Guedj, R. : Synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **50**, 10611 (1994); (c) Borthwick, A. D. and Biggadike, K. : Synthesis of chiral carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **48**, 571 (1992).
- 3) (a) Borcharding, D. R., Narayanan, S., Hasobe, M., McKee, J. G., Keller, B. T. and Borchardt, R. T. : Potential inhibitors of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. II. Molecular dissections of neplanocin A as potential inhibitors of S-adenosylhomocysteine hydrolase. *J. Med. Chem.* **31**, 1729 (1988); (b) Marquez, V. E., Lim, M.-I., Treanor, S. P., Plowman, J., Priest, M. A., Markovac, A., Khan, M. S., Kaskar, B. and



Reagents: i) Adenine and cytosine, Pd₂(dba)₃·CHCl₃, P(O-*i*-Pr)₃, NaH, THF/DMSO, reflux, overnight, 47~55%; ii) 80% AcOH, 80°C, 8 h, 70~85%.

Scheme 2 – Synthesis of final nucleosides **8** and **9**.

- Driscoll, J. S. : Cyclopentenylcytosine. A carbocyclic nucleoside with antitumor and antiviral properties. *J. Med. Chem.* **31**, 1687 (1988); (c) Phadtare, S., Kessel, D., Corbett, T. H., Renis, H. E., Court, B. A. and Zemlicka, J. : Unsaturated and carbocyclic nucleoside analogues: synthesis, antitumor and antiviral activity. *J. Med. Chem.* **34**, 421 (1991).
- 4) O-Yang, C., Wu, H. Y., Fraser-Smith, E. B. and Walker, K. A. M. : Synthesis of 4'-Cyanothymidine and analogues as potent inhibitors of HIV. *Tetrahedron Lett.* **33**, 37 (1992).
- 5) (a) Maag, H., Ryzewski, R. M., McRoberts, M. J., Crawford-Ruth, D., Verheyden, J. P. H. and Prisbe, E. J. : Synthesis and anti-HIV activity of 4'-azido- and 4'-methoxynucleosides. *J. Med. Chem.* **35**, 1440 (1992); (b) Maag, H., Nelson, J. T., Rios Steiner, J. L. and Prisbe, E. J. : Solid-state and solution conformations of the potent HIV inhibitor, 4'-azidothymidine. *J. Med. Chem.* **37**, 431 (1994); (c) Chen, M. S., Stuttmann, R. T., Papp, E., Cannon, P. D., McRoberts, M. J., Bach, C., Copeland, W. C. and Wang, T. S. F. : Selective action of 4'-azidothymidine triphosphate on reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 and human DNA polymerase α and β . *Biochemistry* **32**, 6002 (1993).
- 6) (a) Matsuda, A., Takenuki, K., Itoh, H., Sasaki, T. and Ueda, T. : Radical deoxygenation of *tert*-alcohols in 2'-branched-chain sugar pyrimidine nucleosides: synthesis and antileukemic activity of 2'-deoxy-2'(S)-methylcytidine. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 3967 (1987); (b) Matsuda, A., Takenuki, K., Sasaki, T. and Ueda, T. : Radical deoxygenation of *tert*-alcohols in 1-(2-C-alkylpentofuranosyl) pyrimidines: synthesis of (2'S)-2'-deoxy-2'-C-methylcytidine, an antileukemic nucleoside. *J. Med. Chem.* **34**, 234 (1991).
- 7) (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**, 6837 (2002); (b) Kim, J. and Hong, J. H. : Synthesis of novel apionucleosides: a short and concise synthesis of 2-deoxyapio-L-furanosyl acetate from D-lactose. *Carbohydr. Res.* **338**, 705 (2003).
- 8) (a) Grubbs, R. H. and Chang, S. : Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. *Tetrahedron* **54**, 4413 (1998); (b) Ko, O. H. and Hong, J. H. : Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides via sequential Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **43**, 6399 (2002); (c) Hong, J. H., Oh, C. H. and Cho, J. H. : Stereocontrolled synthesis of novel 6'(α)-hydroxy carbovir analogues. *Tetrahedron* **59**, 6103 (2003).
- 9) (a) Gurjar, M. K. and Maheshwar, K. : Stereoselective synthesis of a novel carbocyclic nucleoside. *J. Org. Chem.* **66**, 7552 (2001); (b) 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).