

1,4-위치에 측쇄를 가진 신규 뉴클레오사이드의 합성 및 항바이러스 약효검색

김애홍 · 고옥현 · 홍준희[#]

조선대학교 약학대학

(Received February 13, 2007; Revised March 12, 2007)

Synthesis of Novel 1,4-Disubstituted Nucleosides as Potential antitumor Agents

Aihong Kim, Ok Hyun Ko and Joon Hee Hong[#]

BK21-Project Team, College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract – In these study, novel 1,4-disubstituted carbocyclic nucleoside analogues were synthesized as potential antiviral agents. The coupling reaction of the alcohol **8α** with natural bases using Mitsunobu reaction afforded the target nucleosides **13, 14**. The synthesized compounds were evaluated for their antiviral activity against various viruses such as HIV-1, HSV-1, HSV-2 and HCMV. Cytosine derivative **13** exhibited moderate antiviral activity against HIV-1 ($EC_{50}=16.4 \mu\text{M}$).

Keywords □ disubstituted carbocyclic nucleoside synthesis, antiviral agents, Mitsunobu reaction

Carbocyclic nucleoside는 당부분인 furanose의 산소원자 대신에 탄소원자로 이루어진 nucleoside를 일컫는다.¹⁾ 이들 carbocyclic nucleosides는 glycosidic bond를 가수분해하는 효소인 phosphorylase²⁾에 보다 안정하고 결과적으로 반감기가 연장되는 장점을 가진 구조이다. 이들 carbocyclic nucleoside는 체세포 효소인 S-adenosyl-L-homocysteine(AdoHcy) hydrolase를 저해하는 작용을 한다. 이 효소는 S-adenosylmethionine(SAM)의 존성 methylation을 조절하며 AdoHcy를 가역적으로 adenosine과 homocysteine으로 가수분해한다. S-adenosyl-L-homocysteine(AdoHcy) hydrolase을 저해함으로써 AdoHcy의 농도가 증가되며 결과적으로 AdoMet-dependent methylation reaction이 차단된다.³⁾ Methyltransferase는 mRNA를 성숙시키는데 반드시 필요한 효소이다. 결과적으로 AdoHcy 대사를 차단함으로써 methyltransferase가 저해되어 바이러스의 mRNA 생성이 중단된다.

현재까지 많은 carbocyclic nucleoside가 설계합성되었으며 그 결과 많은 화합물이 항바이러스제와 항암제로서 높은 활성을 가진 것으로 보고되고 있다. 그 이유중 하나는 화합물의 당부분인 cyclopentane링이 furanose와 매우 닮아 있기 때문이다. 최근에

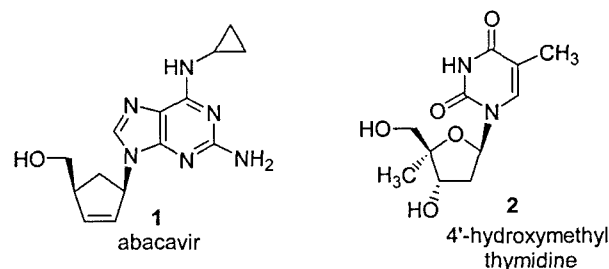


Fig. 1 – Synthesis rationale of the target nucleosides.

개발한 olefinic carbocyclic nucleoside 중에서 abacavir⁴⁾ (1)는 임상적으로 HIV 감염환자에 사용되고 있다. 또한 4'(α)-C-hydroxymethyl thymidine⁵⁾ (2)은 4' 위치에 측쇄가 있으며 antitumor와 antiviral agents에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Fig. 1). 그러나 이들은 drug-resistant가 매우 심각하고 여러 가지 부작용을 가지고 있는 것으로 알려졌다. 이와 같은 단점을 극복하기 위해서 작용기전을 달리하는 약물들과 적절한 복합치방(combination chemotherapy)에 대한 연구가 많이 이루어지고 있으며 또한 내성균주를 극복하기 위해서 새로운 골격의 신규 화합물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

이와 같은 이유를 근거로 본 연구에서는 olefinic carbocyclic nucleoside와 측쇄를 가진 nucleoside 구조의 특징을 갖춘 새로운 1,4-dimethyl branched carbocyclic nucleosides를 설계합성하여 그 약효를 검색 하고자한다.

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

실험 방법

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, KMnO₄ 발색시약을 사용하였다. 융점 측정은 Gallen-Kamp melting point apparatus를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra는 tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300 MHz를 사용하였다. Mass spectra는 Finnigan MAT SSQ 7000 spectrometer 을 사용하여 얻었다.

(±)-5-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-methylhepta-1,6-dien-3-ol(5) - 출발물질 4(3.0 g, 12.37 mmol)을 무수 THF(100 ml)에 용해하고, CH₂=CHMgBr(13.61 ml, 1.0 M solution in THF)를 -78°C에서 부가한다. 반응액을 3시간동안 교반하고, 포화 ammonium chloride 용액(15 ml)를 부가하여 반응을 종결한다. 상온에서 1시간 동안 더 교반한 후 ethyl acetate로 추출한다. 유기용매층을 brine으로 씻은 후, 무수 MgSO₄로 건조, 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:25)로 정제하여 오일상의 화합물 5(2.68 g, 80%)를 부분입체 이성질체의 혼합물로 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.05~5.87(m, 2H), 4.92~4.41(m, 4H), 3.55~3.31(m, 2H), 1.82~1.62(m, 2H), 1.01(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.12(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 146.43, 146.02, 145.16, 113.41, 110.51, 109.67, 74.21, 73.52, 71.43, 70.45, 52.43, 51.43, 42.76, 32.52, 25.65, 23.10, 18.26, -5.57.

(±)-5-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-methylhepta-1,6-dien-3-one(6) - 출발물질 5(6.0 g, 22.18 mmol)을 무수 n-Hexane(200 ml)에 용해하고, MnO₂(5.78 g, 66.54 mmol)를 가한 후 overnight 동안 환류 교반 하였다. 상온까지 냉각한 후 celite로 여과하고 여액을 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:25)로 정제하여 오일상의 화합물 6(4.67 g, 74%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.38(dd, J=17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.95(m, 2H), 5.12(m, 2H), 4.99(d, J=16.3 Hz, 1H), 3.52(d, J=8.6 Hz, 1H), 3.34(d, J=8.6 Hz, 1H), 2.44(d, J=13.8 Hz, 1H), 2.32(d, J=8.5 Hz, 1H), 1.05(s, 3H), 0.84(s, 9H), 0.11(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 198.65, 143.21, 130.43, 122.43, 109.21, 68.32, 47.32, 33.67, 25.82, 20.54, 18.26, -5.48.

(±)-5-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3,5-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol(7) - 화합물 5과 유사한 방법으로 7번 화

합물을 합성 하였다. 반응수율: 77%; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.02~5.84(m, 2H), 4.96~4.22(m, 4H), 3.51~3.28(m, 2H), 1.80~1.61(m, 2H), 1.16(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.81(s, 9H), 0.21(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 146.83, 146.10, 145.12, 112.50, 111.91, 110.27, 73.20, 72.87, 71.09, 70.21, 51.38, 50.81, 42.11, 31.57, 31.32, 25.87, 23.56, 23.19, 18.35, -5.52.

(*rel*)-(1*R*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-methyl-cyclopent-2-enol(8β) and (*rel*)-(1*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy methyl)-4-methyl-cyclopent-2-enol(8α) - 혼합물 7(1.09 g, 3.85 mmol)을 무수 CH₂Cl₂(20 ml)에 용해하고 여기에 Grubbs' catalyst II(25 mg, 0.03 mmol)을 0°C에서 부가하였다. 반응액을 overnight 동안 환류 교반한 후 용매를 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:10)로 정제하여 유상의 cyclopentenol 유도체 8β(289 mg, 31%)과 8α(355 mg, 38%)를 각각 얻었다. 화합물 8β: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 5.60(s, 2H), 3.34(dd, J=15.6, 9.3 Hz, 2H), 1.99(d, J=18.8 Hz, 1H), 1.64(d, J=14.1 Hz, 1H), 1.37(s, 3H), 1.11(s, 3H), 0.86(s, 9H), 0.22(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 140.09, 136.50, 83.55, 70.70, 51.37, 51.06, 49.78, 28.75, 25.89, 25.17, 18.31, -5.46; 8α: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 5.66(d, J=5.1 Hz, 1H), 5.29(d, J=5.4 Hz, 1H), 3.33(dd, J=11.7, 9.6 Hz, 2H), 1.87(d, J=14.1 Hz, 1H), 1.63(d, J=14.2 Hz, 1H), 1.31(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.81(s, 9H), 0.13(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 138.61, 137.84, 81.55, 69.95, 51.37, 50.53, 26.37, 25.32, 23.71, 18.61, -5.52.

(*rel*)-(1*R*,4*S*)-1-[4-Butyldimethylsilyloxymethyl]-1,4-dimethyl-cyclopent-2-en-1-yl] N⁴-benzoyl cytosine(9) - 출발물질 8α(109 mg, 0.45 mmol)을 무수 dioxane(3.5 ml)와 DMF(2.5 ml) 혼합용매에 용해한 후 triphenylphosphine(700 mg, 1.35 mmol)과 N⁴-benzoyl cytosine(241 mg, 1.12 mmol)을 용해한다. 반응 혼합물에 diisopropyl azodicarboxylate(0.25 ml)을 -20°C에서 천천히 가하고, 같은 온도에서 3시간 동안 교반한다. 반응액을 감압 농축하고 잔사를 EtOAc/H₂O로 추출, 유기용매층을 brine으로 씻고, 무수 MgSO₄로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=2:1)로 정제하여 화합물 9(82 mg, 40%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.62~7.38(m, 6H), 5.80(d, J=5.3 Hz, 1H), 5.63(d, J=5.3 Hz, 1H), 5.40(d, J=7.0 Hz, 1H), 3.45(dd, J=12.2, 8.4 Hz, 2H), 1.78(d, J=12.2 Hz, 1H), 1.62(d, J=11.6 Hz, 1H), 1.43(s, 3H), 1.21(s, 3H), 0.82(s, 9H), 0.11(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 165.43, 163.32, 156.89, 137.84, 135.81, 130.56, 121.30, 93.54, 68.43, 61.43, 54.60, 47.12, 27.54, 25.31, 22.62, 18.43, -5.40; MS(EI) for C₂₅H₃₅N₃O₃Si: m/z 455 (M+1)⁺.

(*rel*)-(1'*R*,4'*R*)-1-[4-Butyldimethylsilyloxymethyl]-1,4-dimethyl-cyclopent-2-en-1-yl] *N*³-benzoyl uracil(**11**) - 화합물 **9**와 유사한 방법으로 **11**번 화합물을 합성 하였다. Yield 46%; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.71~7.40(m, 6H), 5.85(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.70(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.46(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.56(dd, *J*=11.0, 8.2 Hz, 2H), 1.84(d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.65(d, *J*=10.2 Hz, 1H), 1.49(s, 3H), 1.24(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.15(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 163.32, 162.41, 151.44, 148.32, 138.68, 132.31, 123.48, 101.28, 69.21, 63.20, 55.70, 49.26, 26.99, 25.21, 21.43, 18.02, -5.31; MS(EI) for C₂₅H₃₄N₂O₄Si: *m/z* 456(M+1)⁺.

(*rel*)-(1'*R*,4'*S*)-1-[4-Butyldimethylsilyloxymethyl]-1,4-dimethyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine(**10**) - 출발물질 **9** (120 mg, 0.26 mmol)을 무수 MeOH(5 ml)용해한 후 1.0 M NaOMe(0.5 ml)을 가한다. 반응 혼합액에 상온에서 overnight 동안 교반하고 반응액을 감압 농축한다. 잔사를 column chromatography(MeOH/CH₂Cl₂=1:10)로 정제하여 화합물 **10**(65 mg, 72%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 5.67(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.40(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 5.24(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.30(d, *J*=11.2, 9.2 Hz, 2H), 1.81(d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.67(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.40(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.11(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 165.32, 156.78, 145.29, 139.54, 136.43, 92.41, 80.32, 68.78, 52.21, 48.36, 26.78, 25.54, 23.21, 18.71, -5.50; MS(EI) for C₁₈H₃₁N₃O₂Si: *m/z* 351(M+1)⁺.

(*rel*)-(1'*R*,4'*S*)-1-[4-Butyldimethylsilyloxymethyl]-1,4-dimethyl-cyclopent-2-en-1-yl]uracil(**12**) - 화합물 **10**와 유사한 방법으로 **12**번 화합물을 합성 하였다. Yield 66%; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28(d, 7.0 Hz, 1H), 5.67(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.55(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.27(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.31(dd, *J*=12.0, 9.0 Hz, 2H), 1.87(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.60(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.37(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.83(s, 9H), 0.12(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 163.72, 151.43, 148.30, 137.65, 136.32, 101.65, 82.48, 67.37, 52.32, 49.17, 27.68, 25.43, 23.32, 18.36, -5.50; MS(EI) for C₁₈H₃₀N₂O₃Si: *m/z* 352(M+1)⁺.

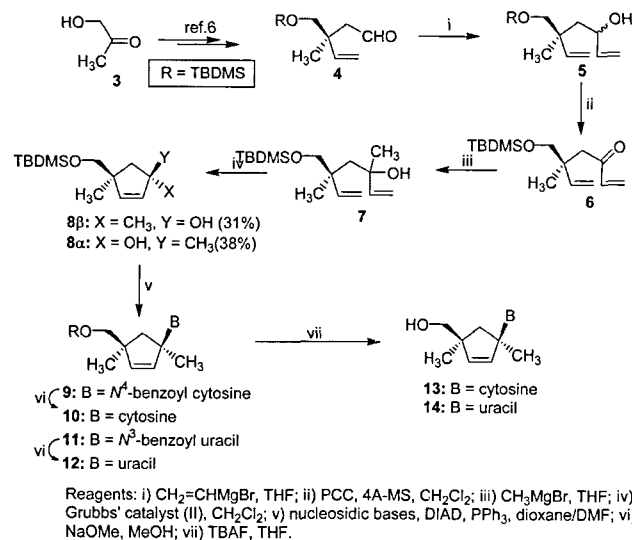
(*rel*)-(1'*R*,4'*S*)-1-[4-Hydroxymethyl]-1,4-dimethyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine(**13**) - 화합물 **10**(100 mg, 0.286 mmol)을 무수 THF(5 ml)에 용해하고 tetrabutylammonium fluoride(1.0 M in THF)(0.4 ml)을 가한다. 상온에서 6시간 동안 교반하고 반응액을 감압 농축한 후에 잔사를 column chromatography(MeOH/CH₂Cl₂=1:5)로 정제하여 백색고체상의 화합물 **13**(47 mg, 70%)을 얻었다. mp 161~163°C; UV(H₂O) λ_{max} 272.5 nm; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.41(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.15(br d, D₂O exchangeable, -NH₂), 5.69(d, *J*=5.0 Hz,

1H), 5.39(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 5.22(d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.94(t, *J*=5.2 Hz, D₂O exchangeable, -OH), 3.35(d, *J*=11.0, 9.0 Hz, 2H), 1.84(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.65(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.47(s, 3H), 1.00(s, 3H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ 165.81, 156.54, 146.37, 138.48, 137.29, 93.54, 81.60, 69.21, 54.61, 50.02, 27.11, 22.89; MS(EI) for C₁₂H₁₇N₃O₂Si: *m/z* 236(M+1)⁺.

(*rel*)-(1'*R*,4'*S*)-1-[4-Hydroxymethyl]-1,4-dimethyl-cyclopent-2-en-1-yl] uracil(**14**) - 화합물 **13**와 유사한 방법으로 **14**번 화합물을 합성 하였다. Yield 76%; mp 156~158°C; UV(H₂O) λ_{max} 262.5 nm; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.27(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.71(d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.42(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.25(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.02(t, *J*=5.4 Hz, D₂O exchangeable, -OH), 3.38(d, *J*=12.4, 9.2 Hz, 2H), 1.80(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.66(d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.42(s, 3H), 1.01(s, 3H); ¹³C NMR(DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ 163.57, 151.72, 146.43, 137.41, 136.88, 102.43, 79.71, 68.39, 52.70, 49.67, 26.41, 22.36; MS(EI) for C₁₂H₁₆N₂O₃Si: *m/z* 237(M+1)⁺.

실험결과 및 고찰

Scheme 1에서 보여준 것처럼 aldehyde **4**는 acetol을 출발물질로부터 Johnson orthoester Claisen rearrangement를 거쳐 쉽게 합성할 수 있었다.⁶⁾ 여기에 vinylmagnesium bromide를 가하여 부분입체이성질체인 diene화합물 **5**를 얻고 계속하여 PCC를 처리하여 화합물 **6**을 얻었다. 화합물 **6**에 methylmagnesium bromide를 가하여 부분입체이성질체인 화합물 **7**을 얻었다. 이 단계에서 입체이성질체를 분리하지 않고 2세대 Grubbs 시약인 [(Im)Cl₂PCy₃RuCHPh]로 RCM반응⁷⁾을 수행하여 cyclopentenols



Scheme 1 - Synthesis of 1,4'-disubstituted nucleosides.

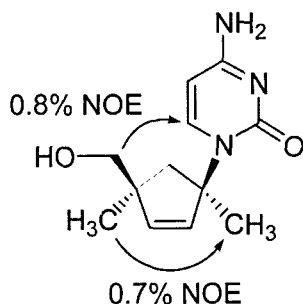


Fig. 2 - NOE result of compound 13.

8 α (38%)와 8 β (31%)을 각각 얻었다. 이 단계에서는 입체이성질체들이 silica gel column chromatography를 이용하여 쉽게 분리되었다. 얻어진 화합물에서 알 수 있듯이 반응선택성은 없었으며 그 이유는 처음 선택성이 결정된 단계인 부가반응의 기질인 diene 평면인 화합물 6의 구조에서 쉽게 예상할 수 있었다. 화합물 8 α 와 8 β 의 상대적 입체구조는 NOE를 통하여 쉽게 확인할 수 있었으며, 또한 최종화합물중 하나인 cytosine 유도체 13에서도 확인할 수 있었다(Fig. 2).

Cyclopentenol인 8 α 에 직접 cytosine를 결합시키고자 잘 알려진 Mitsunobu 반응을 이용하기로 하였다.⁸⁾ 이 반응을 이용하면 성공적으로 목적하는 β -configuration을 가진 최종 화합물을 합성할 수 있으리라 예상하여 일련의 반응을 수행하였다. Mitsunobu 반응을 수행하는 과정에서 예상된 이성질체가 확인되었으나 적절한 용매(dioxane/DMF=2:1)를 선택함으로써 부반응을 최소화 할 수 있었다. 먼저 출발물질인 cyclopentenol 8 α , triphenylphosphine, N^4 -benzoyl cytosine을 무수 용매 system (dioxane/DMF=2:1)에 완전히 용해하고, 여기에 diisopropylazodicarboxylate(DIAD)을 -20°C에서 천천히 가함으로서 O-alkylation된 부반응을 최소화하고 목표로 하는 N-alkylation된 화합물 9를 합성할 수 있었다.⁹⁾ N^3 -benzoyl uracil도 비슷한 Mitsunobu 반응을 수행하여 uracil analogue 11을 얻었다. 합성된 화합물 9과 11에 sodium methoxide을 각각 사용하여 benzoyl기를 제거하여 상응하는 화합물 10과 12을 얻을 수 있었다. 마지막 단계로서 silicon 보호기를 제거하기 위하여 tetrabutylammonium fluoride (TBAF) 처리하여 최종 목적하는 화합물 13와 14을 각각 얻었다. 화합물 13와 14는 모두 신규 nucleosides임을 문헌 조사에서 알 수 있었으며 또한 합성한 화합물들에 대해 HIV-1, HSV-1, HSV-2, HCMV에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 이중 cytosine 유도체 13가 HIV-1에 대해서 약간의 항바이러스 약효를 가짐을 확인하였다.

결 론

Acetol을 출발물질로하여 Claisen rearrangement, RCM,

Mitsunobu반응을 주요반응하여 1,4-dimethyl branched carbocyclic nucleosides의 합성방법을 연구하였다. 아울러 이들의 합성방법을 개선하여 다른 base와 다양한 종류의 치환체를 가진 새로운 골격의 nucleoside류의 합성방법도 연구중에 있다. 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스: HIV-1(MT-4 cells), HSV-1(CCL81 cells), HSV-2(CCL-81 cells), HCMV(AD-169, Davis cells)에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 하지만 대부분의 화합물이 약효 및 독성을 나타내지 않았으며 오직 cytosine 유도체 13가 HIV-1에 대하여 약간의 항바이러스 약효(EC₅₀=16.4 μ M)를 보여주었다.

감사의 말씀

이 논문은 2005년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) (a) Agrofoglio, L., Suhas, E., Fares, A., Condom, R., Challand, S. and Earl, R. A. : Synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **50**, 10611 (1994); (b) Borthwick, A. D. and Biggadike, K. : Synthesis of chiral carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **48**, 571 (1992).
- 2) Herdewijn, P., De Clercq, E., Balzarini, J. and Vanderhaeghe, H. : *J. Med. Chem.* **28**, 550 (1985).
- 3) Helland, S. and Ueland, P. M. : Inactivation of S-adenosylhomocysteine hydrolase by 9- β -D-arabinofuranosyladenine in intact cells. *Can Res.* **42**, 1130 (1982).
- 4) Daluge, S. M., Good, S. S., Falletto, M. B., Miller, W. H., St Clair, M. H., Boone, L. R., Tisdale, M., Parry, N. R., Reardon, J. E., Dornsife, R. E., Averett, D. R. and Krenitsky, T. A. : 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1082 (1997).
- 5) Tanaka, M., Norimine, Y., Fujita, T., Suemune, H. and Sakai, K. : Chemoenzymatic synthesis of antiviral carbocyclic nucleosides: Asymmetric hydrolysis of meso-3,5-bis(acetoxymethyl) cyclopentenones using rhizopusdelemar lipase. *J. Org. Chem.* **61**, 6952 (1996).
- 6) 홍준희 : Ring-closing metathesis반응을 이용한 새로운 4-메틸 아데닌 및 유라실 카보사이클릭 뉴클레오사이드의 합성. *약학회지* **47**, 271 (2003).
- 7) (a) Oh, C. H. and Hong, J. H. : Synthesis of novel 4' α -phenyl and 5' α -methyl branched carbocyclic nucleosides. *Bull. Korean Chem. Soc.* **26**, 1520 (2005); (b) Kim, A. and Hong, J. H. : Synthesis and anti-HCMV activity of novel 2,3,4-trimethyl branched carbocyclic nucleosides. *Nucleosides, Nucleotides &*

- Nucleic Acids* **24**, 63 (2005).
- 8) (a) Wachmeister, J., Classon, B. and Samuelsson, B., Kvarnstrom, I. : Synthesis of 2',3'-dideoxycyclo-2'-pentenyl-3'-C-hydroxymethyl carbocyclic nucleoside analogues as potential anti-viral agents. *Tetrahedron* **51**, 2029 (1995); (b) Roy, A. and Schneller, S. W. : 4'- and 1'-methyl-substituted 5'-norcarbanucleosides. *J. Org. Chem.* **68**, 9269 (2003).
- 9) Daiz, Y., Bravo, F. and Castillon, S. : Synthesis of purine and Pyrimidine isodideoxynucleosides from (S)-glycydol using iodoetherification as key step. Synthesis of (S,S)-iso-ddA. *J. Org. Chem.* **64**, 6508 (1999).