

## 2-Deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose類의 合成 研究

千文字 · 金文煥 · 金得俊 · 鄭源根

서울대학교 藥學大學

(Received May 18, 1984)

### Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose Derivatives

Moon Woo Chun, Moon Hwan Kim, Deukjoon Kim, and Won-Keun Chung

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—A ten-step synthesis of 1,3-di-O-acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-D-arabino-furanose, a versatile intermediate in the synthesis of chemotherapeutically important nucleosides, was achieved from D-glucose. This procedure affords good overall yields of products and is suitable for large scale preparations.

최근 Fox등은 2'-fluoroarabinofuranosyl moiety를 가진 수종의 anti-herpes virus pyrimidine nucleoside를 합성 보고<sup>1,2)</sup>하고 있으며 그중 몇종은 탁월한 anti-herpes virus 작용을 가진것으로 판명되어 임상적으로 응용될 단계에 이르고 있다. 그러나 이들 nucleoside 합성과정에서 가장 중요한 중간체인 糖部分, 1,3-di-O-acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose(11)가 종래의 합성방법<sup>3,4)</sup>에서는 수율이 낮을 뿐만 아니라 합성상의 많은 難點을 가지고 있다. 따라서 이를 간편하고 수율 높은 방법으로 합성함은 이 분야의 nucleoside의 연구 뿐만 아니라 anti-herpes nucleoside의 공업적 대량생산에도 크게 기여 하리라 사료되어 본 연구에 착수, 上記 糖의 새로운 합성방법의 개발을 시도하였다(Scheme I).

출발물질은 쉽게 구할수 있는 D-glucose로 하였으며 D-glucose로 부터 기지방법<sup>5,6)</sup>에 의해 화합물(1)을 거의 정량적으로 얻을 수 있었으며 (1)로 부터 (2)를 단리하지 않고 one pot process에 의해 (3)을 합성하는 방법은 저자들의 연구실에서 이미 보고<sup>7)</sup>한바 있다. 常法에 의해 정량적으로 얻은 화합물(4)의 C-3에 치환된 tosyloxy group을 tetrabutylammonium fluoride를 사용, fluorine atom으로 치환하여 화합물 (5)를 얻는 방법이 Foster등에 의해 보고<sup>8)</sup>되고 있으나 이 방법은 시약의 과량사용, 무수조건, 반응시간이 길다는 점등이 단점으로 지적되고 있다. 그러나 본 논문에서의 방법은 화합물(4)를 acetamide를 용매로 하여 KF와 210°에서 45분간의 반응에 의해 비교적 높은 수율로 목적물인 (5)를 얻을수 있었다.

화합물(5)의 5,6-O-isopropylidene group만을 선택적으로 제거하는 방법은 Foster등<sup>8)</sup> 및 Reichman등<sup>4)</sup>의 보고가 있으나 저자들은 75% acetic acid를 사용하는 간편한 방법으로 화합물(6)을 고 수율로 합성하였다. 또한 (6)의 선택적 benzoyl화반응에 의해 화합물(7)을 얻는 과정은 일반적으로 Mitsunobu등의 방법<sup>9)</sup>이 많이 쓰이고 있으나 반응온도가 저온, 부산물인 dibenzoate로 부터 monobenzoate를 분리해야 하는 단점을 가지고 있다. 그러나 저자들은 Wagner등이 보고한 방

\* 본 연구는 1983년도 문교부 학술연구 조성비에 의해 수행된 것임.



므로 결정인 경우는 표준품과의 혼용시험 및 NMR spectra data의 비교로 동정하였으며 oil인 경우에는 NMR spectra data의 비교에 의해 동정하였다.

**1, 2:5, 6-Di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose** (1)—Baker등<sup>5)</sup> 및 Lerner등<sup>6)</sup>의 방법에 의해 D-glucose (18g, 0.1mol)를 촉매량의 황산 존재하 과잉의 acetone과 반응시켜 정량적인 수율로 (1)을 얻었다. 수득량 2.4g.

**1, 2:5, 6-Di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-allofuranose** (3)—저자가 보고한 방법<sup>7)</sup>에 의해 (1) (2.6g, 0.01mol)로 부터 (2)를 단리하지 않고 one pot process에 의해 (3)을 얻었다. 수득량 2.2g (74%).

**1, 2:5, 6-Di-O-isopropylidene-3-O-tosyl- $\alpha$ -D-allofuranose** (4)—(3) (1.3g, 5mmol)으로부터 常法<sup>5)</sup>에 의해 (4)를 정량적 수율로 얻었다. 수득량 2.0g.

**3-Deoxy-3-fluoro-1, 2:5, 6-di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose** (5)—(4) 4.2g (0.01 mol), KF 7g 및 acetamide 35g의 혼합물을 210°C로 45분간 교반하면서 가열한다. 반응혼합물을 90°C로 냉각시킨 후 NaHCO<sub>3</sub>포화수용액 50ml를 소량씩 가하고 이 반응액을 celite pad를 통해 여과한다. celite pad를 n-hexane으로 25ml로 2회 세척하고 여액을 n-hexane 50ml로 3회 추출하고 세척액과 합하여 감압농축하면 (5)가 pale-yellow syrup으로서 얻어진다. 수득량 2.0g(71%), Foster 등의 방법<sup>8)</sup>으로 만든 표준품과의 NMR spectra data를 비교시 순수하였으며 더이상 정제하지 않고 다음 반응에 그대로 사용하였다.

**3-Deoxy-3-fluoro-1, 2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose** (6)—fluorinated compound(5) 2.6g(0.01mol)을 75% aqueous acetic acid 25ml에 녹인다음 50°C에서 2시간 교반한다. 반응액을 감압하에 acetic acid 및 물을 제거하여 pale yellow syrup상의 (6)을 정량적으로 얻는다. 수득량 2.2g. 표준품과의 NMR spectra data를 비교시 순수하였으며 더이상 정제를 하지않고 다음 단계에 그대로 사용하였다. 또한 (6)을 소량 취해 column chromatograph (9:1, v/v, benzene-ethanol)로 정제한후 방치하면 결정화가 된다. 이것을 toluene-petroleum ether로 재결정하면 무색의 결정을 얻는다. m.p. 53~55° (lit.<sup>8)</sup>:50~52°).

**6-O-Benzoyl-3-deoxy-3-fluoro-1, 2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose** (7) —화합물(6) 4.4g(0.02mol) 및 dibutyltin oxide 5g(0.02mol)을 methanol 500ml에 현탁시켜 1시간 동안 환류시킨다. (환류가 시작한 30분후에 반응액은 맑아짐). 생성된 반응액을 0°C까지 냉각시키고 여기에 triethylamine 2g(0.02mol)을 가한 다음 교반하면서 benzoyl chloride 2.8g(0.02mol)을 0°C에서 소량씩가한다. 注加가 끝난후 반응액을 0°C에서 30분간 교반을 계속한 다음 여기에 다시 triethylamine 2g(0.02mol) 및 benzoyl chloride 2.8g(0.02mol)을 상기와 동일한 조작으로 3회 반복하여 가한다. 반응혼합액을 여과, 고형물질을 제거한 다음, 여액을 감압농축하여 얻은 잔류물을 물 300ml와 dichloromethane 300ml로 trituration한다. 유기층을 분리하여 소량의 물로 수회 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다음 syrup상이 될때까지 감압농축하여 얻은 잔류물에 소량의 n-hexane을 가하여 방치하면 무색의 결정이 석출한다. ethanol로 재결정하면 순수한 (7)을 얻는다. 수득량 4.7g(75%), m.p. 133~134°(lit.<sup>4)</sup>: 132~133°).

**6-O-Benzoyl-3-deoxy-3-fluoro-D-glucofuranose** (8)—화합물(7) 3.3g(0.01 mol)을 88% HCOOH 15ml에 현탁시킨다음 50°C에서 2.5시간 교반을 한다음 반응액에 benzene을 가해 감압농축한다(formic acid가 완전히 제거될때까지 수회에 걸쳐 benzene을 가해 농축시킨다). 얻어진 잔사를 ethanol 30ml에 녹인다음 triethylamine 3ml를 가해 실온에서 일야 교반시킨다. 감압농축

하여 얻은 잔사를 column chromatography (benzene: ethanol=7:1 v/v)로 정제하면 순수한(8)을 두색의 syrup으로 얻을 수 있었다. 수득량 2.6g(92%).

**5-O-Benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-3-O-formyl-D-arabinofuranose** (9)—화합물(8) 2.9g의 수용액(H<sub>2</sub>O 200ml)에 potassium metaperiodate 3g을 소량씩 가한다음 실온에서 6시간 교반시킨다. 반응혼합액을 chloroform 100ml로 4회 추출한다음 chloroform 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다음 용매를 유거시켜 얻은 syrup상의 잔류물을 정제치 않고 다음반응에 그대로 사용하였다.

**5-O-Benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose**(10)—정제하지 않은 (9)를 methanol 20 ml에 녹인다음 triethylamine 0.5ml를 가하고 50°C에서 5분간 교반한다. 반응혼합액을 감압농축하여 얻은 syrup상의 잔사를 column chromatography (benzene: ethanol=7:1 v/v)에 의해 정제하여 두색의 syrupy anomeric mixture (10)을 얻는다. 수득량 2.3g[(8)~(10)의 overall yield 90%. 위에서 얻은 anomeric mixture (10)를 각각의 isomer로 분리, 표준품과의 NMR spectra를 비교하여 동정하기 위해 rechromatography를 행하였다(benzene: ethanol=10:1 v/v). 그 결과  $\alpha$ -anomer 1.7g (eluted first) 및  $\beta$ -anomer 0.4g(ratio of  $\alpha$  to  $\beta$  anomer 4:1)을 얻을 수 있었다.

**1,3-Di-O-acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose** (11)—anomeric mixture (10) 5g (0.02mol)을 실온에서 acetic anhydride 5g과 pyridine 50ml중에서 2시간 반응시켜 acetyl화 하였다. 반응혼합액을 100ml의 ice-water에 붓고 chloroform(100ml×3)으로 추출한다. chloroform 층을 분리하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압농축하여 얻은 syrup을 column chromatography (hexane: ethyl acetate=5:1 v/v)로 정제하면 순수한 anomeric mixture(11)을 syrup상으로 얻을 수 있다. 수득량 5.8g(85%).

위에서 얻은 anomeric mixture (11)을 rechromatography (hexane: ethyl acetate=10:1 v/v)하여  $\alpha$ -anomer (m.p. 49~49.5°, n-hexane으로 재결정) 및  $\beta$ -anomer (syrup, eluted first)를 각각 순수하게 얻어 표준품과 NMR spectra를 비교한 결과 완전히 일치하였다.

상기 anomeric mixture (11)은 base와의 축합시에는 bromide (12)로 만들어 반응에 쓰게 되며 (12)의 합성과정은 다음과 같았다.

**3-O-acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranosyl bromide** (12)—anomeric mixture (11) 3.4g (0.01mol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30ml에 녹인다음 ice bath에서 충분히 냉각시켰다. 여기에 HBr gas를 ice bath 상에서 약 20분간 통한다. 반응액을 밀전하여 냉장고에서 일야 방치시킨다음 30°C 이하에서 감압농축(수회여 걸쳐 benzene을 가해 감압농축시킴으로서 HBr을 완전히 제거케 함)하여 얻은 pale-yellow syrup (12)은 불안정하므로 더이상 정제하지 않고 직접 nucleoside 축합반응에 사용하였다.

## 文 獻

1. K.A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, and J.J. Fox, *J. Med. Chem.* **22**, 21 (1979).
2. K.A. Watanabe, T.-L. Su, R.S. Klein, C.K. Chu, A. Matsuda, M.W. Chun, C. Lopez, and J.J. Fox, *J. Med. Chem.* **28**, 152 (1983).
3. J.A. Wright, N.F. Taylor, and J.J. Fox, *J. Org. Chem.* **34**, 2632 (1969).
4. U. Reichman, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *Carbohydr. Res.* **42**, 233 (1975).
5. D.C. Baker, D. Hortn, and C.G. Tindale, *Carbohydr. Res.* **24**, 192 (1972).
6. L.M. Lerner and P. Kohn, *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, **1**, 146 (1968).
7. 千文字, 藥學會誌 **27**, 181 (1983).

8. A.B. Foster, R. Hems, and J.M. Webber, *Carbohydr. Res.* **5**, 292 (1967).
9. O. Mitsunobu, J. Kimura, and Y. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. (Japan)* **45**, 245 (1972).
10. D. Wagner, J.P.H. Verheyden, and J.G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **39**, 24 (1974).
11. K.A. Watanabe and M.W. Chun, Unpublished data.