

5-Deoxyhexose類의 合成

千 文 宇 · 金 文 煥

서울대학교 藥學大學

(Received June 2, 1988)

Synthesis of 5-Deoxyhexoses

Moon Woo Chun and Moon Hwan Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—Methyl 6-0-benzoyl-3-0-benzyl-2,5-di-deoxy-2-fluoro-allofuranose (11) and 1,2-0-di-acetyl-6-0-benzoyl-3,5-di-deoxy-3-fluoro-glucofuranoses (22), sugar moieties of potential antiviral and/or anticancer chemotherapeutic nucleoside, were synthesized from D-glucose.

새로운 항암 혹은 항바이러스성 약물을 개발하기 위한 대상물질로 많은 연구가 되고 있는 Nucleoside류 중, 강력한 항 Herpes virus성 화합물로 알려진 FIAC¹⁾ (2'-Fluoro-5-iodo-1-β-D-arabinofuranosyl cytosine), 또는 FMAU (2'-Fluoro-5-methyl-1-β-D-arabinofuranosyl uracil)의 糖 부분의 5번 탄소에, 탄소결합을 하나 더 증가시킴으로써 ribonucleotide가 세포막을 통과할 때 ribonucleoside와 phosphate group으로 계열되는 것을 억제할 수 있을뿐만 아니라, glycosyl결합 또한 강하게 해 줌으로써²⁾ 기대되어지는 효과로, 기존의 생리활성은 유지 또는 증가시키면서, FIAC나 FMAU의 독성 감소를 기대하여, 그 당 부분인 2-Fluorohomosugar의 합성을 시도하였다. 이의 합성 방법에서는 먼저 5번 위치를 증탄하는 조작은, D-glucose로부터 얻어지는 furanoside의 5,6-diol을 선택적 dehydroxylation반응을 이용하였으며, 2번 위치에 "up" 위치로 fluoride ion을 도입하는 과정은 leaving group으로서 반응성이 큰 trifluoromethanesulfonyloxy group³⁾을 거쳐 목적을 달성하였다. 그러나 수율이 낮고, 부산물로 double elimination이 일어나 생긴 화합물인 (12)의 furan유도체와, 원하는 목적물과 regioisomer인 화합물 (13)이 동시에 얻어진 점 등을 문제점으로 지적될 수 있으며, 계속하여 연구를 수행할 예정이다. 이

들 두가지 부산물의 생성에 대한 추정되는 mechanism은 Fig. 1에 나타내고 있다.

이와 같이 합성한 2-Fluoro homosugar는 여러 가지 종류의 base와 축합반응⁴⁾을 거쳐 목적하는 2'-Fluoro nucleoside유도체들을 합성할 수 있다. 또한 3-Fluoro homosugar의 합성에 있어서는 먼저 3번 탄소에 S_N반응을 이용하여 "up" 위치로 fluoride ion을 도입하고, 선택적 dehydroxylation 반응을 거쳐 증탄된 당 부분을 합성하고, 전술한 방법과 동일한 방법으로 base와 축합하여 3'-Fluoro nucleoside유도체들을 얻을 수 있으며, 이와 같이 합성한 3-Fluoro homosugar의 제법은 비교적 간편하고도 수율이 높아, 앞으로 이 계

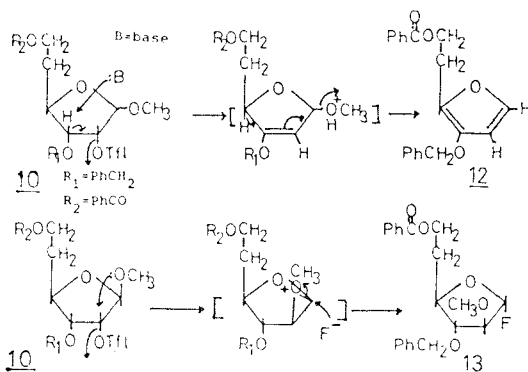
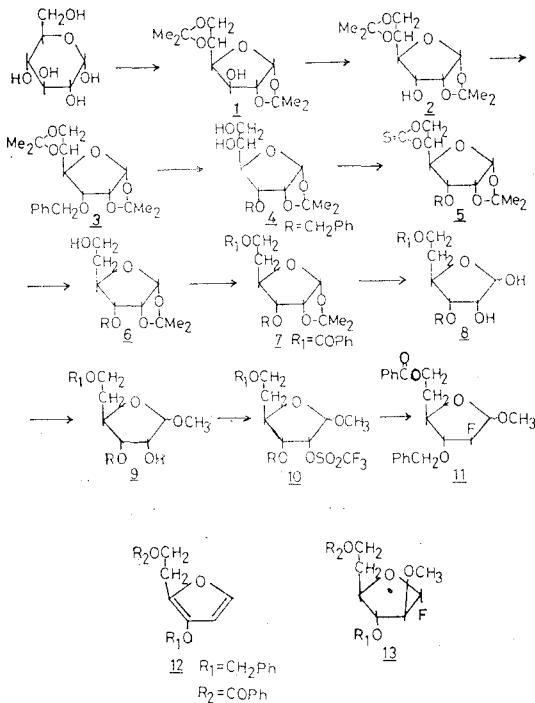
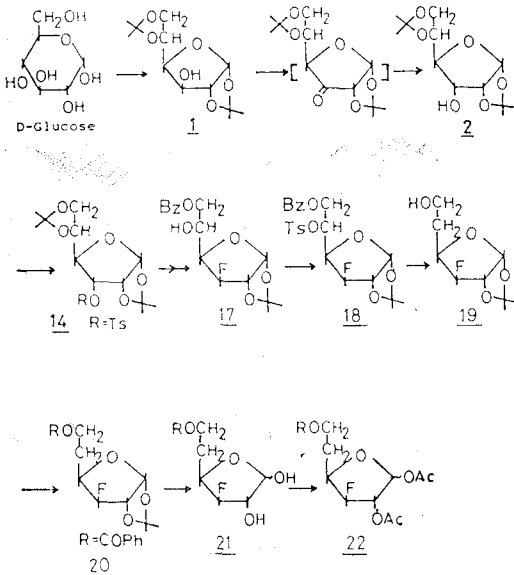


Fig 1—Mechanism of furan derivative (12) and regioisomer (13) formation.



Scheme 1—Synthesis of 2-Fluoro homosugar (11) from D-glucose



Scheme 2—Synthesis of 3-Fluoro homosugar (22) from D-glucose.

열의 Nucleoside 합성에 많이 응용되리라 기대되어진다.

實 驗

용접은 Philip Harris 용접측정기구를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 3600 스펙트로메타로, NMR 스펙트럼은 CDCl₃를 용매로, 그리고 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker WP80SY를 사용하여 얻었다. 질량분석 스펙트럼은 Hewlett Packard Model HP 5985 B GC/MS System을 써서 70eV의 직접법으로 분석했다.

Methyl 6-0-benzoyl-3-0-benzyl-2,5-di-deoxy-2-fluoro-allofuranose (11)의 합성—① 3-0-Benzyl-5-deoxy-1,2-0-isopropylidene-α-D-allofuranose (6)—저자가 보고한 방법⁵⁾에 의해 D-glucose로 부터 6~8 조작을 거쳐 화합물(6)을 얻었다.

② 6-0-Benzoyl-3-0-benzyl-5-deoxy-1,2-0-isopropylidene-α-D-allofuranose (7)—화합물(6) (330mg, 1.12 mmole)을 2.5ml의 pyridine에 잘 혼합한 후, benzoyl chloride (0.2ml, 1.68mmole)를 천천히 적가한다. 이 혼합액을 상온에서 5시간 반응시킨 후 이 반응혼합액에 물 2~3방울을 넣고 포화 NaHCO₃ 수용액 20ml에 붓고 격렬하게 교반한다. 30분후 oil층을 분리하고 혼합액을 CHCl₃ (15ml×3)으로 추출한다. 유기층을 모아서 물(20ml)로 세척한다. 무수 MgSO₄로 건조하고 50°C 이하에서 감압농축 시킨다. 잔존하는 미량의 pyridine은 toluene (10ml×2)으로 azeotropic mixture로 제거할 수 있다. 粗 생성물로 탁한 황색의 syrup상 화합물(7)을 얻는다. 수득률 : 395mg (88.5%). 이 화합물을 더 이상 정제하지 않고 다음 조작에 사용하였으며, 더 정제하기 위해서는 short column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=3 : 1, v/v)을 사용하면 무색의 syrup을 얻는다.

IR (neat) cm⁻¹ : 1720

NMR(CDCl₃) δ : 1.27(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.92(q, 2H), 3.43(t, 1H), 4.04(q, 1H), 4.26~4.79(m, 5H), 5.64(d, 1H, J=4.16 Hz), 7.18~8.00(m, 10H)

③ 6-0-Benzoyl-3-0-benzyl-5-deoxy-D-allofuranose (8)—화합물(7)(246mg, 0.62mmole)을 86% HCO₂H 3ml에 현탁시킨 다음 50°C에서 2.5시간 교반한 다음 반응액에 Benzene을 가해 감압농축한다. HCO₂H가 완전히 유거될 때까지 수회에 걸쳐 Benzene을 가해 농축시킨다. 얻어진 잔사를 EtOH 30ml에 녹인 다음, triethylamine (0.1ml)를 가해 실온에서 일야 교반시킨다. 감압농축 하여 얻은 잔사를 column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=2 : 1, v/v)로 정제하면 순수한 (8)이 무색의 syrup상의 anomeric mixture로 얻어진다.

수득률 : 200mg(90.5%)

IR (neat) cm⁻¹ : 1720, 3400

NMR (CDCl₃) δ : 1.89(q, 2H), 3.63(t, 1H), 3.96~4.55(m, 6H), 5.19(d, 1H, J=5.1Hz), 7.23~7.99(m, 10H)

④ Methyl 6-0-benzoyl-3-0-benzyl-5-deoxy-allofuranose(9)—화합물(8)(181mg, 0.5 mmole)을 3% methanolic HCl 3ml에 현탁시킨 다음, 반응액을 감압 농축시킨다. 감압농축한 잔사를 column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=5 : 1, v/v)로 정제하면 순수한 (9)를 무색의 syrup으로 얻을 수 있다.

수득률 : 168mg(89.4%)

IR (neat)cm⁻¹ : 1720, 3450

NMR (CDCl₃) δ : 1.93(q, 2H), 3.26(s, 3H), 3.88~4.63(m, 7H), 4.76(s, 1H), 7.23~8.01(m, 10H)

⑤ Methyl 6-0-benzoyl-3-0-benzyl-5-deoxy-2-0-trifluoromethane sulfonyl allofuranose (10)—화합물(9)(102mg, 0.274 mmole)의 pyridine 3ml용액에 trifluoromethane sulfonyl anhydride (0.063ml, 0.368 mmole)을 0°C에서 적가하고, 상온에서 5시간 반응한 후, ice-water로 quenching하고 CH₂Cl₂로 추출한다. 이 추출액을 물로 세척하고 IN-HCl과 냉포화 NaHCO₃수용액으로 세척후 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 농축하던 화합물 (10)을 갈색의 油狀으로 얻어진다.

수득률 : 140mg (78.7%)

더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 그대로

사용하였다.

⑥ Methyl 6-0-benzoyl-3-0-benzyl-2,5-di-deoxy-2-fluoro-allofuranose (11)—화합물(10) (51 mg, 0.104 mmole)의 THF 1ml용액에 1.5M tetra-n-butylammonium fluoride-THF시약 0.1 ml를 0°C에서 천천히 적가하고 혼합액을 5시간 동안 같은 온도에서 교반시킨다. THF용매를 날리고 잔사에 물 2~3방울을 넣고 CHCl₃으로 추출한다. CHCl₃층을 물과, 포화NaCl수용액으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축한다. 이를 column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=3 : 1, v/v)로 분리하면 목적물 (11)을 얻을 수 있다.

수득률 : 12mg (30.8%)

IR (neat)cm⁻¹ : 1720

NMR (CDCl₃) δ : 1.99(q, 2H), 3.30(s, 3H), 4.03~4.94(m, 6H), 4.64(d, 1H, J_{H,F}=47.1Hz), 5.04(d, 1H, J=3.6Hz), 8.01~7.23(m, 10H),

MS m/z 343(M⁺, 2%)

상기 반응에서 부산물로 얻어진 소량의 furan유도체 (12)와 목적물의 regioisomer인 화합물(13)을 column chromatography에 의해 분리하여, NMR Spectra data에 의하여 그 구조를 추정하였다.

⑦ 1-(2'-Benzoyloxyethyl)-2-benzyloxy-furan (12)

NMR(CDCl₃) δ : 2.88(t, 2H), 3.62(t, 2H), 4.90(s, 2H), 6.22(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.27~8.12(m, 10H)

⑧ 6-0-Benzoyl-3-0-benzyl-5-deoxy-2-methoxy allofuranosyl fluoride (13)

NMR(CDCl₃) δ : 2.12(q, 2H), 3.39(s, 3H), 3.82(m, 2H), 4.30~4.70(m, 5H), 5.74(d, 1H, J_{H,F}=60Hz), 7.35~8.18(m, 10H)

1,2-Di-0-acetyl-6-0-benzoyl-3,5-di-deoxy-3-fluoro-D-arabinofuranose (22)의 합성—① 6-0-Benzoyl-3-deoxy-3-fluoro-1,2-0-isopropylidene-α-D-glucofuranose (17)—저자가 보고한 방법⁶⁾에 의해 D-glucose로 부터 일곱과정에 의해 화합물 (17)을 얻었다.

② 6-0-Benzoyl-3-deoxy-3-fluoro-1,2-0-isopropylidene-5-0-tosyl-α-D-glucofuranose (18)—

화합물(17) (600mg, 1.84mmole)을 Pyridine 8ml에 용해시켜, 0°C에서 p-toluenesulfonyl chloride (386mg, 2.02mmole)을 소량씩 넣어 준다. 12시간 반응시킨 후, ice-water로 quenching하고 CHCl_3 로 추출하여, 물, 1N-HCl용액, NaHCO_3 포화용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하여 감압 농축한다. 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

수득률: 840mg (95%), m. p. 104~106°C

IR (nujol) cm^{-1} : 1720

NMR(CDCl_3) δ : 1.22(s, 3H), 1.36(s, 3H), 2.26(s, 3H), 4.13~5.17(m, 6H), 5.84(d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.06~7.93(m, 9H)

③ 3,5-Di-deoxy-3-fluoro-1,2-0-isopropylidene- α -D-glucofuranose (19)—화합물(18) (640mg, 1.33mmole)을 ether에 녹여서 LAH (200mg, 5.27mmole)—ether 현탁액에 0°C에서 천천히 적가한다. 24시간 반응시킨 후 반응액을 물(200mg), 15% NaOH(200mg), 다시 물(600g) 순으로 work-up하고, 30분간 교반한다. 반응 혼합액을 glass filter로 여과하고, ether여액을 감압농축한다. 油狀의 목적물(19)를 얻는다. 수득률: 165mg (60%)

IR (neat) cm^{-1} : 3450(broad)

NMR (CDCl_3) δ : 1.26(s, 3H), 1.43(s, 3H), 1.67~2.01(quintet, 2H), 3.76(t, 1H), 4.12(t, 1H), 4.40~5.10(m, 2H), 5.89(d, 1H, $J=4.02\text{Hz}$)

④ 6-0-Benzoyl-3,5-di-deoxy-3-fluoro-1,2-0-isopropylidene- α -D-glucofuranose (20)—화합물(19)(150mg, 0.73mmole)을 pyridine (1.5ml)에 녹여 benzoyl chloride (0.1ml, 0.84mmole)을 천천히 적가한다. 상온에서 5시간 반응시킨 후, 물, NaHCO_3 수용액으로 work-up하고 CHCl_3 로 추출하여, 물로 세척한 뒤, 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압농축한다. 잔사를 column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=5 : 1, v/v)로 순수하게 분리하였다.

수득률: 192mg (85%)

IR (neat) cm^{-1} : 1720

NMR (CDCl_3) δ : 1.25(s, 3H), 1.40(s, 3H),

2.12(q, 2H), 4.05~5.13(m, 5H), 5.89(d, 1H, $J=3.86\text{Hz}$), 7.27~8.02(m, 5H)

⑤ 6-0-Benzoyl-3,5-di-deoxy-3-fluoro-glucofuranose (21)—화합물(20)(190mg, 0.7mmole)을 88% HCO_2H (2ml)에 현탁시켜 50°C에서 2,5시간 교반한 다음, 반응액을 감압농축한다. 얻어진 잔사를 더 이상 정제하지 않고 다음 반응을 계속했다.

⑥ 1,2-0-Di-acetyl-6-0-benzoyl-3,5-di-deoxy-3-fluoro-glucofuranose (22)—위에서 얻은 잔사를 pyridine (2ml)에 녹여 acetic anhydride (180mg, 1.75mmole)를 적가하여 상온에서 5시간 반응시켰다. 반응혼합액을 ice-water에 붓고, CHCl_3 으로 추출한다. 이 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하여 감압농축한 syrup상 목적물을 column chromatography (n-hexane : ethyl acetate=3 : 1, v/v)한 결과 anomeric mixture를 얻을 수 있었다.

수득률: 204mg (85%, from (20))

IR (neat) cm^{-1} : 1720, 1760

NMR (CDCl_3) δ : 2.05(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.18(q, 2H), 4.15~5.50(m, 5H), 6.47(d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 7.30~8.10 (m, 5H).

감사의 말씀

본 연구는 1987년도 한국학술진흥재단 연구비에 의해 수행되었기에 이에 감사드립니다.

文 獻

- 1) U. Reichman, K.A. Watanabe and J.J. Fox, *Carbohydr. Res.* **42**, 233 (1975).
- 2) J.A. Montgomery and K. Hewson, *J. Org. Chem.* **29**, 3436 (1964).
- 3) a) C.H. Tann, P.R. Brodfuehrer, S.P. Brundige, C. Sapiro, Jr., and H.G. Howell, *J. Org. Chem.* **50**, 3644 (1985).
b) S. Uesugi, T. Kneyasu, J. Matsugi, and M. Ikehara, *Nucleosides & Nucleotides*, 373 (1983).
- 4) K.A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, and J.J. Fox, *J. Med. Chem.* **22**, 21

- (1979).
- 5) Moon Hwan Kim, Moon Woo Chun and Won-Keun Chung, *Seoul University Journal of Pharmaceutical Sciences* **12**, 56 (1987).
- 6) Moon Woo Chun, Moon Hwan Kim, Deukjoon Kim, and Won-Keun Chung, *Yakhak Hoeji* **28**, 191 (1984).