

C-뉴클레오사이드의 화학합성

천문우 · 김중협* · 와타나베 에이 쿄오이치**

서울대학교 약학대학, *한국과학기술연구원

**코넬대학 대학원 의학과 스톤캐터링 암 연구소

(Received December 2, 1991)

The Chemical Syntheses of C-Nucleosides

Moon Woo Chun, Joong Hyup Kim* and Kyoichi A. Watanabe**

College of Pharmacy, Seoul Nation University

*Division of Fine Chemicals, Korea Institute of Sciences and Technology

**Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, Sloan-Kettering Division
of Graduate School of Medical Sciences, Cornell University

Abstract—The synthetic methodologies for the preparation of C-nucleosides are divided into four categories, and each category is discussed in details. The chemical reactions which lead to other C-nucleosides from preformed the natural product pseudouridine are described first, followed by synthesis of C-nucleosides by condensation of pre-formed heterocyclic base with sugar, and by construction of heterocyclic base from a carbohydrate intermediate that bear functional carbon fragment at the anomeric position. Finally, methods of total synthesis of C-nucleosides from carbohydrate and achiral starting materials are presented.

Keywords □ C-nucleosides, total synthesis, interconversion

서 론

천연핵산인 DNA 및 RNA의 중요구성 뉴클레오사이드들(그림 1)은 당의 카보닐 탄소(1 위치)와 헤테로환 화합물의 질소 사이가 결합(C-N 결합)되어 있다. 이러한 종류의 화합물들(N-뉴클레오사이드)은 그 밖에도 뉴클레오사이드 항생물질로서 많이 발견되고 있다.¹⁾

이러한 류의 뉴클레오사이드 외에 C-뉴클레오사이드로 총칭되는, 당의 1위치 탄소와 헤테로환탄소 원자 사이가 결합된 화합물들이 있다.²⁾ 최초로 발견된 것으로는 유리딘의 이성체인 슈도유리딘(그림 2)으로서 1957년 그 존재가 보고되어³⁾ 1961년에 구조가 결정되었다.⁴⁾ 이 물질은 단백질 생합성중 아미노산을 운반하는 tRNA에 널리 존재하고 있으며 먼저 tRNA 사슬중에 효소적으로 유리딘의 유라실 염기가 N₃-C₆

을 축으로 하여 180° 회전하여 슈도유리딘이 생성된다는 것,⁵⁾ 또 tRNA중 특정의 유리딘이 슈도유리딘으로 전환하지 않으면 아미노산의 운반기능이 발휘되지 않는다는 것⁶⁾ 등이 알려져 있다. 이후 몇몇의 C-뉴클레오사이드가 항생물질 혹은 이의 관련물질로서 천연에서 발견되고(그림 2), 또 몇몇의 합성 C-뉴클레오사이드가 흥미있는 생리활성 작용을 나타내고 있다는 것 등으로 이 분야 연구는 과거 10년간 활발하게 진행되어 오늘날에도 많은 연구가 이루어지고 있다.

C-뉴클레오사이드의 합성법은 크게 다음과 같이 네 개로 분류된다.

첫째는 기존의 C-뉴클레오사이드를 출발물질로 하여 목적하는 C-뉴클레오사이드로 변환시키는 방법, 두번째는 당과 헤테로환을 직접 결합시키는 방법, 세번째는 당의 1위치에 C-C 결합으로 관능기를 도

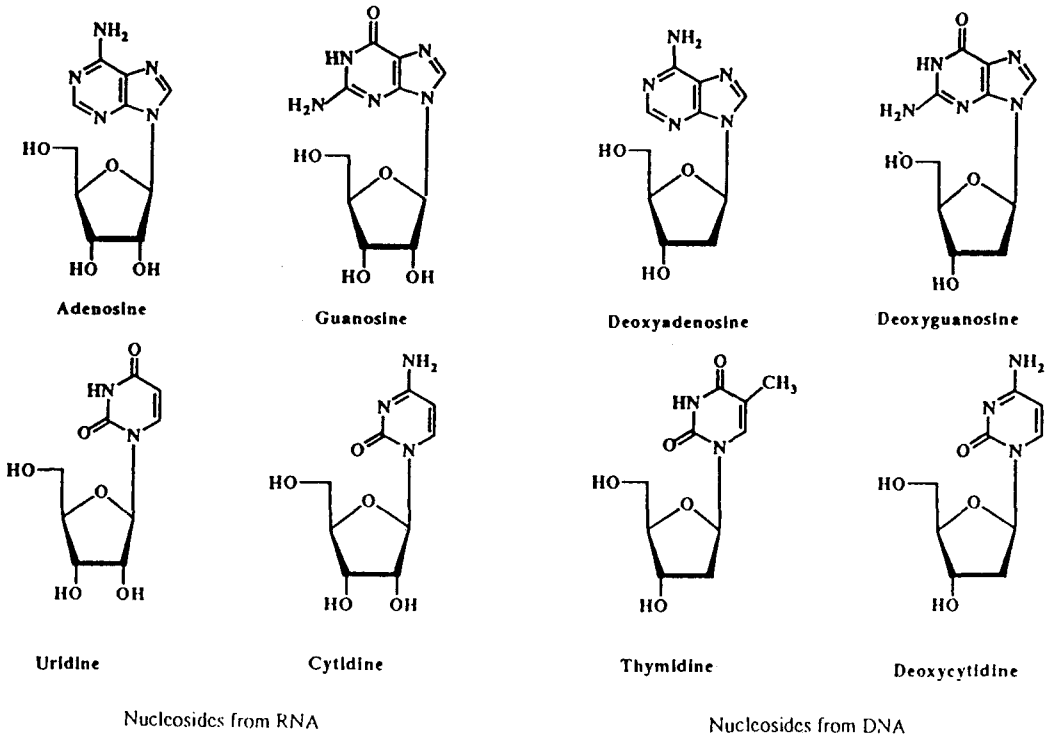


Fig. 1

입하고 그 관능기로부터 헤테로환을 만드는 방법, 네번째는 당이나 헤테로환이 없는 광학불활성 물질로부터의 전합성 등이다.

일반적인 뉴클레오사이드(N-뉴클레오사이드)에서는 다소의 예외를 제외하고는 첫번째와 두번째 방법이 가장 널리 이용되고 있으나 N-뉴클레오사이드 합성을 위해 개발된 당과 헤테로 환과의 축합법은 C-뉴클레오사이드 합성에는 응용될 수가 없으며 또 C-뉴클레오사이드와 N-뉴클레오사이드에서는 그리코실 결합(당의 1위치와 헤테로환의 결합)의 길이가 다르거나 당에 결합된 치환기의 반응성 차이에 의해 N-뉴클레오사이드에서는 일어나는 전환반응이 C-뉴클레오사이드에는 적용될 수 없는 경우도 있으며 또 N-뉴클레오사이드에서는 일어날 수 없는 반응이 C-뉴클레오사이드에서는 일어날 수 있는 경우도 있다.

당의 1위치에 관능기를 붙여 이것을 환화시킴으로써 뉴클레오사이드를 만드는 세번째 방법은 Shaw⁷⁾ 나이토 등⁸⁾이, 최근에는 Ferris 등⁹⁾이 보고하고 있으나 실용성은 거의 없다고 볼 수 있다.¹⁰⁾ 그러나 C-뉴클레오사이드의 합성에서는 이 방법이 가장 널리

이용되고 있다. 네번째 방법인 광학불활성 출발 물질로부터의 전합성은 N-뉴클레오사이드 영역에서 당의 산소가 탄소로 치환된 뉴클레오사이드, 예로서 항생물질인 아리스테로 마이신^{11,12)}이나 네프라노신 A¹²⁻¹⁵⁾ 및 이들 관련 화합물¹⁶⁾을 제외하고는 이용되지 않으나 C-뉴클레오사이드에 있어서는 Just 등이나 野衣 등, 특히 후자에 의해 크게 응용성이 넓은 방법이 개발되었다(제5장 참조).

이상의 여러 가지 방법에 대하여 최근의 대표적인 예를 들어 설명하고자 한다.

C-뉴클레오사이드의 전환에 의한 새로운 C-뉴클레오사이드의 합성

기존의 C-뉴클레오사이드를 화학수식하여 새로운 C-뉴클레오사이드를 합성하는 예는 N-뉴클레오사이드의 경우에 비해 대단히 적다. 그 원인은 원료가 되는 C-뉴클레오사이드 중 쉽게 얻을 수 있는 것이 극히 한정되어 있다는 점이라 할 수 있다.

슈도유리딘은 가장 구하기 쉬운 C-뉴클레오사이드

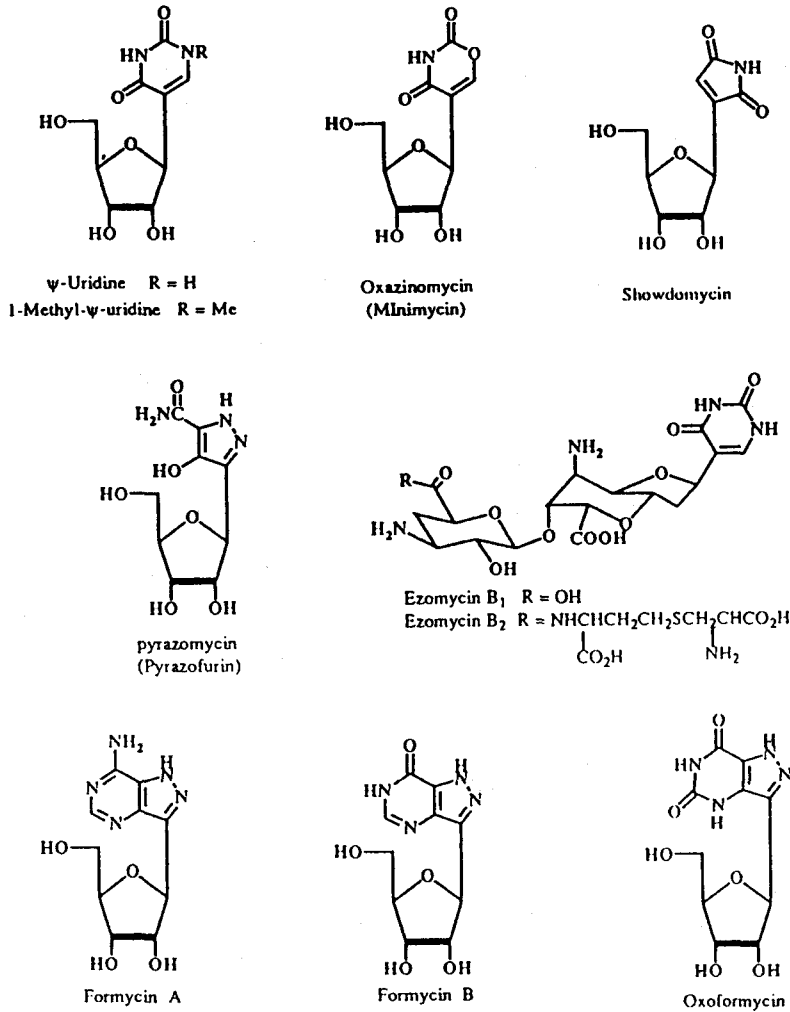


Fig. 2

드¹⁷⁾이나 이것의 화학변환에 관해서는 산발적인 보고가 있을 뿐이다.¹⁸⁻²¹⁾ 최초로 비교적 계통적인 슈도유리딘의 변환에 관하여 연구한 것은 Wise 등으로 그들은 슈도유리딘의 triacetyl체(2)(그림 3)를 옥시염화인과 dimethylaniline 존재하에서 반응시켜 2,4-dichloro체(3)를 수율높게(70~75%) 얻는데 성공하였다.

이 3을 원료로 하여 Wise 등은 2위치, 4위치 또는 2,4-위치에 치환기(예로서 OMe, SMe 등)를 가지는 여러 가지 슈도유리딘 유도체를 합성하였다. 또 3의 부분적 암모니아분해를 경유하여 슈도이소사이티딘(6)도 합성하였다.

최근 金 등은 새로운 C-뉴클레오사이드를 합성하는데 응용범위가 넓은 21을 6과정에 의해 합성하였다.²³⁾ 즉 15를 아세톤화 하여 얻은 16을 요오드화하고 이것을 탈보호한 다음 아세틸화 하여 얻은 19를 AgF와 반응시켜 20을 합성, 이것을 deacetyl화 하여 21을 전수율 62%로 얻었다(그림 4).

또한 金 등은 16을 mesyl화 하여 얻은 22를 AgF와 반응시켜 23을, t-BuOK와 반응시켜 24의 화합물을 얻었다. 24 화합물은 NaCN과 반응시켜 25 화합물을 얻음으로서 24와 같은 epoxide가 생성되었음을 증명하고 있으며(그림 5) 이어 중요한 중간체인 21의 아세틸화물인 20을 여러 가지 반응에 의해 새로운 C-

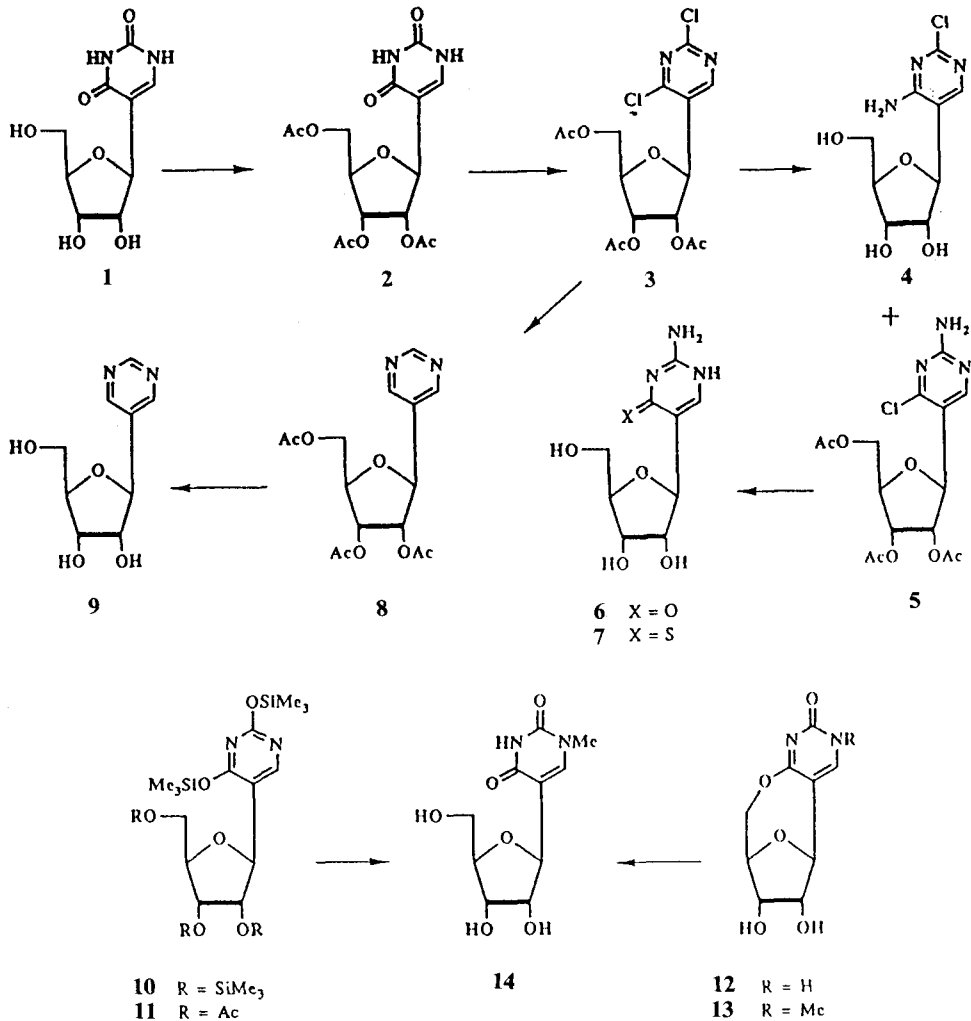


Fig. 3

뉴클레오사이드를 합성 보고하고 있다(그림 6).

즉 20을 HgCl₂와 반응시켜 26을 합성하고 이어 진한 암모니아수로 처리하므로써 27의 화합물을 얻었다. 또한 20을 1,2,4-triazole과 반응시켜 30과 이것의 이성체인 31을, 초산과 반응시켜 28과 이것의 이성체인 29를 각각 얻었다. 지금까지 당부분의 화학적 변환에 의한 새로운 C-뉴클레오사이드의 합성에는 적다. 그러나 상기 연구에서 21과 같은 합성중간체를 얻음으로서 염기부분과 당부분 양쪽의 화학적 변환이 가능한 물질을 합성하였다고 할 수 있으며 이것의 넓은 응용이 상당히 기대가 된다.

천연으로부터 단리된 1-메칠슈도유리딘(14)은 Hil-

bert-Johnson법을 이용하여 선택적으로 슈도유리딘의 1위치를 메칠화하므로써 합성되었다.^{24,25)}(그림 3) 또한 슈도유리딘의 3위치 질소²⁶⁾나 슈도이소사이티딘의 어떤 임의의 질소²⁷⁾를 선택적으로 메칠화 하는 방법도 개발되었다. 특히 1-메칠슈도이소사이티딘은 사이티딘탈아미노 효소의 반응기구 연구에 이용되는 유용한 물질이다.²⁸⁾ 이 효소가 중요한 이유는 골수성 백혈병의 치료에서 그 효과가 현저하고 지금 미국에서 가장 많이 사용되는 ara-C가 투여후 급속히 상기 효소에 의해 효력이 전혀 없는 arabinosyluracil로 변환되어 버리기 때문이다.

때문에 이 효소의 작용을 받기 어려운 약물의 개

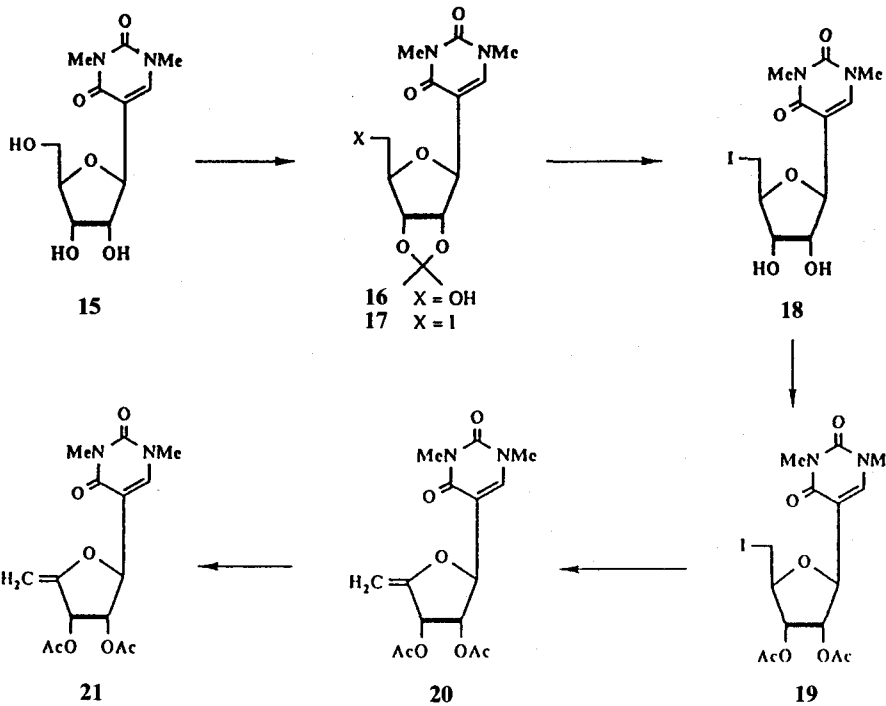


Fig. 4

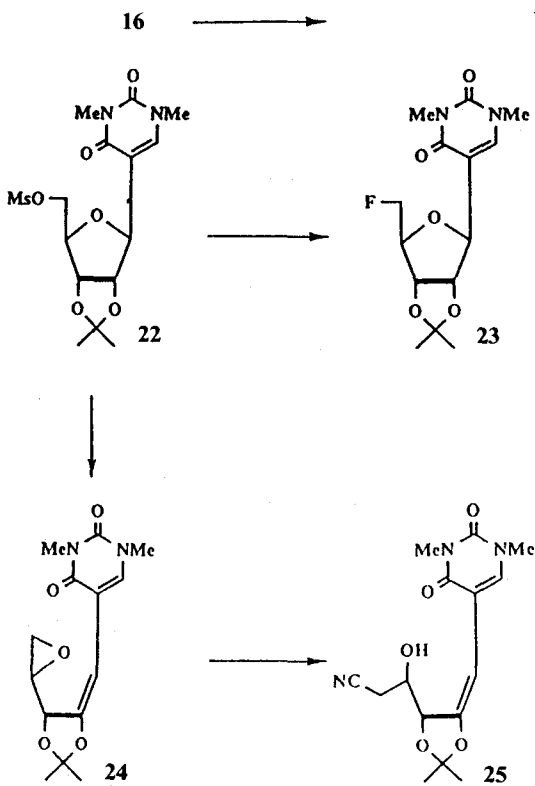


Fig. 5

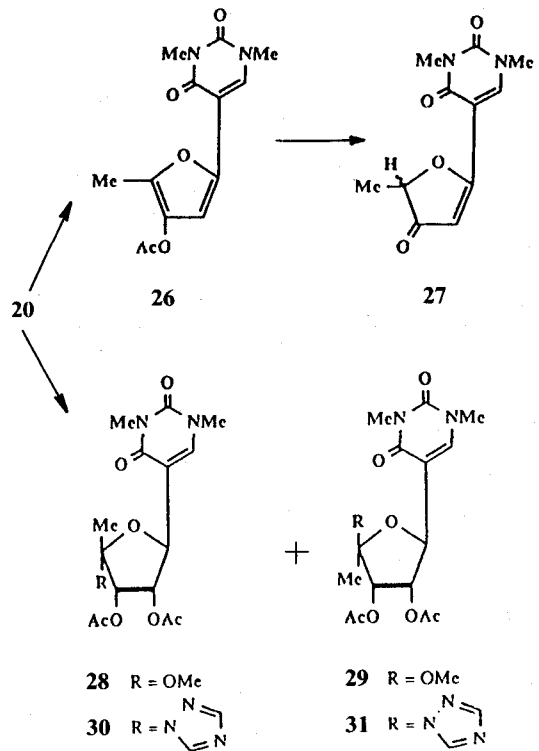


Fig. 6

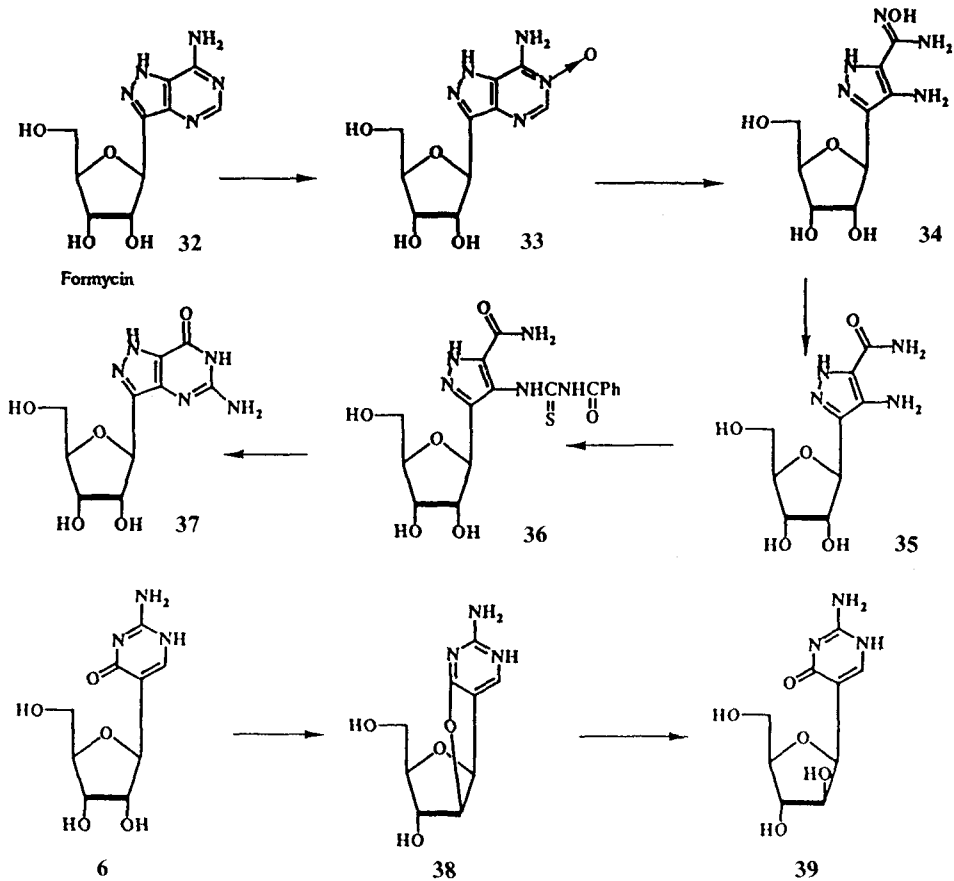


Fig. 7

발이 요구되었고 일본에서 개발된 2,2'-anhydroarabinosylcytosine(ACC)²⁹⁾은 그 중 하나로 이 화합물은 생체내에서 서서히 가수분해되어 ara-C를 생성하거나 가수분해 되기까지는 탈아미노 효소의 작용을 받지 않는다.

C-뉴클레오사이드의 화학적 변환에 이용되는 반응이 C-뉴클레오사이드에서도 동일하게 응용되는 것과 되지 않는 것이 있다. 동일하게 응용되는 경우는 주로 헤테로환과 당사이에 상호작용이 없는 것이고 후자는 그 반대의 경우가 많다. 예로서 Lewis와 Townsend³⁰⁾는 Ueda 등³¹⁾의 아데노신으로부터 구아노신의 전환법을 그대로 C-뉴클레오사이드인 formycin(32)(그림 7)에 적용하여 대응하는 구아노신 계열(37)을 합성하였다. 이와 같은 일련의 반응을 통해 볼 때 이 경우는 당과 헤테로환 사이에는 상호작용이 없다. 그러나 사이티딘을 수율높게 2,2'-anhydroarabinosylcy-

tosine(ACC)으로 변환시키는 Moffatt 등의 방법을 슈도이소사이티딘(6)에 응용하여 4,2'-anhydroarabinosylisocytosine(38)으로 한 다음 알칼리 가수분해로 arabinosylisocytosine(39)을 얻을 수가 있으나³²⁾ 같은 시약을 사용하여 유리딘을 2'-chlorouridine으로 변환시키는 반응은 슈도유리딘(1)에 응용하면(그림 8) 복잡한 혼합물이 얻어진다.³³⁾

위의 38 및 39는 강력한 항백혈병 약의 이성체임에도 불구하고 전혀 생리활성이 없다.

슈도유리딘으로부터 얻어진 혼합물을 라디칼 환원 후 분리하므로써 2'-deoxypseudouridine(46)³⁴⁻³⁶⁾과 3'-deoxypseudouridine(44)³⁶⁾이 처음으로 합성되었다.

또 46의 1위치를 메틸화하여 사이미딘의 이성체인 45, 후술할 환전환 반응을 이용하여 46으로부터 2'-deoxycytidine의 이성체인 48이 합성되었다.³⁶⁾ 화합물 45 및 38은 다같이 약하나마 항증양작용을 나타내었

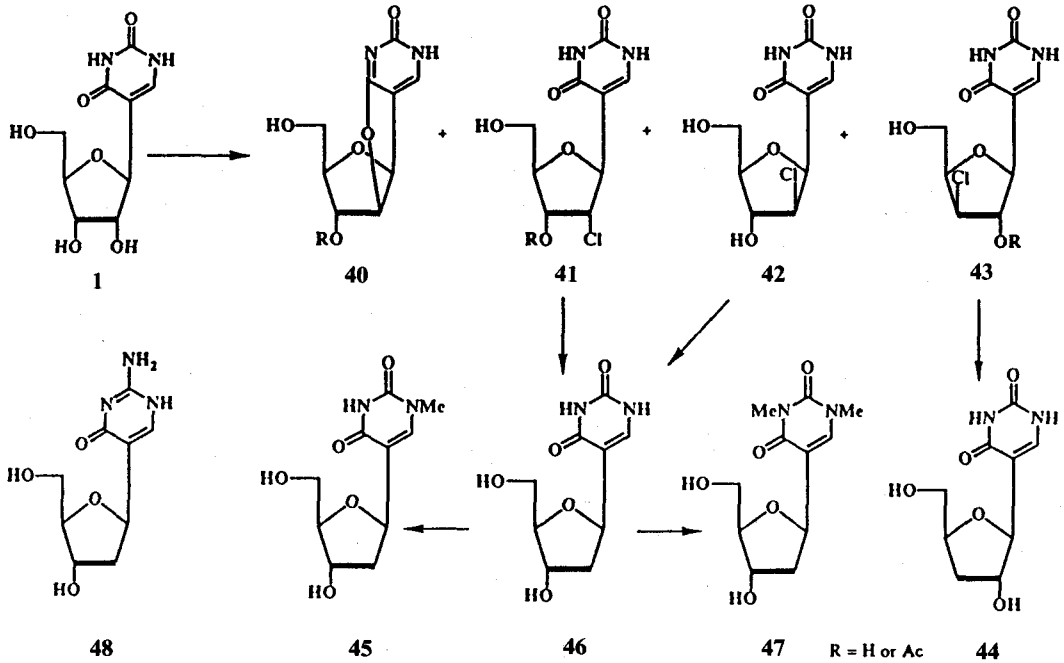


Fig. 8

다. 그후 이들 2'-deoxy-C-뉴클레오사이드의 보다 간단한 합성법이 개발되었다.^{37,38)}

한편 C-뉴클레오사이드에서 행해지는 전환반응으로서 N-뉴클레오사이드의 전환에 응용되지 않는 것도 있다. 예로서 2' 위치에 전환기를 가진 arabinosylpyrimidine류에는 여러 가지 생리활성을 나타내는 것이 있는데 2' 위치의 수산기를 설폰화하여 강력한 탈리기를 만든 후 여기에 구핵시약을 작용시키면 전부 2,2'-anhydro체를 경유하여 2치환 피리미딘의 arabinosyl nucleoside나 또는 2' 위치 치환의 ribosylpyrimidine, 어느 한쪽 밖에 얻어지지 않는다. 이것은 구핵시약의 성질에 의존된다. 할라이드, 아지도, 카복실 등의 이온은 무수조건하 2' 위치에 anhydro체의 아래쪽으로부터 공격하여 후자를 생성하고 알콕시, 수산, mercapto 등의 이온은 피리미딘환의 2 위치를 공격하므로서 전자가 생성하게 된다.

이 반응은 대응하는 피리미딘 C-뉴클레오사이드에 있어서도 동일하게 진행된다.³⁹⁾ 따라서 생리활성이 있는 2' 위치 치환 arabinofuranosylpyrimidine 뉴클레오사이드를 기존의 ribonucleoside로부터 구핵치환 반응에 의한 합성은 현재로서는 되지 않는다고 볼 수

있다.

Watanabe 등은 피리미딘의 카보닐기의 관여를 피하기 위해 슈도유리딘을 수공정으로 4,5'-anhydro-3'-O-acetyl-2'-O-triflyl-1-methylpseudouridine(49)(그림 9)으로 한 다음 할로젠, 아지도, 초산이온 등을 작용시켜 2' 위치 치환 arabinofuranosyl-C-nucleoside (51)를 합성할 수가 있었다.⁴⁰⁾

그러나 이 방법을 유리딘에 적용하여 52에 구핵시약을 작용시키면 5' 치환-2,2'-anhydroarabinosyluracil (53) 밖에 생성되지 않는다. 분명하게 최초의 구핵치환은 5' 위치의 탄소에서 일어나고 피리미딘의 2 위치에 생성된 oxide 이온에 의해 2' 위치가 공격을 받게 된다.⁴¹⁾ 바꾸어 6,5'-anhydroribosyl barbituric acid 유도체에 대하여 이와 같은 반응을 행하면, 3 위치의 수산기가 아세틸화 되어 있는 화합물(57)로부터는 5' 치환-6,2'-anhydro체(54)가 얻어지나 3' 위치가 무치환의 수산기인 경우(58)에는 6,3'-anhydro체(55) 밖에 얻어지지 않는다.⁴²⁾ 분명히 구핵치환 반응에 앞서 58 화합물 내에서 2' 위치의 triflyl기가 전이하여 3'-O-triflyl체(56)가 되며 또한 이 56 중간체의 단리도 가능하다.⁴²⁾ 이와 같은 triflyl기의 전이는 아직 보고되어

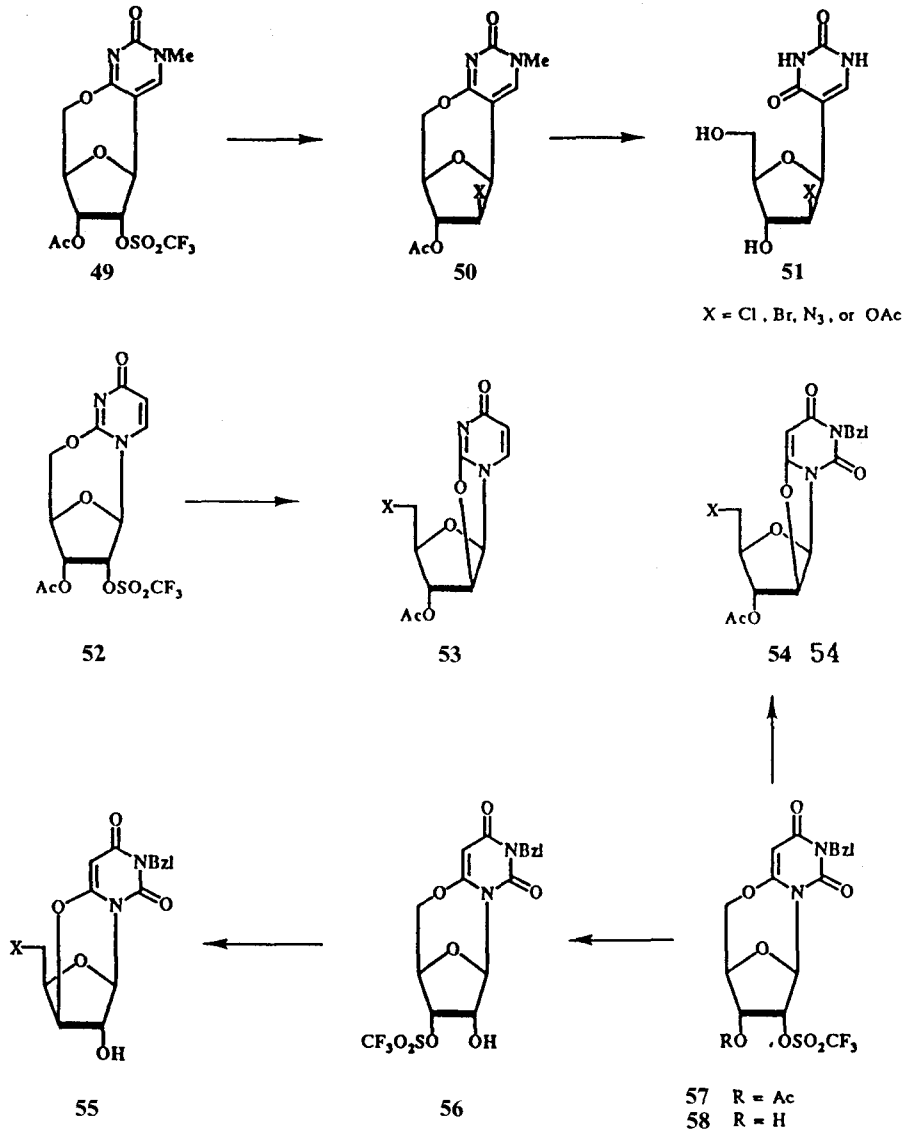


Fig. 9

있지 않다. 다음에 기술하는 반응은 특정의 C-뉴클레오사이드, 즉 슈도이소사이티딘(6)을 슈도우리딘(1)으로부터 수율높게 합성함을 목적으로 개발했으나 그 feedback에 의한 새로운 헤테로환화학 영역의 개발에도 역할을 하게 되었다.

최초로 6이 합성되어 항백혈병 효과가 발견되었을 때 전임상약리나 독성에 필요한 양만큼의 6을 구할 수가 있었으나 어떤 방법으로도 합성법을 개량해 보았으나 요구에 충분한 양의 합성이 어려웠다. 당시

일본의 協和 발효에서는 1을 발효로 대량생산하는 방법을 이미 개발했으나 1의 용도가 거의 없었으므로 이 생산법도 이용되지 않았다.

만일 1의 뇨소부분이 구아니딘으로 치환된다면 목적하는 6을 얻을 수가 있다. 그러나 직접 1을 구아니딘과 작용시켜도 1로부터 1,3위치의 수소가 해리하여 음이온이 될뿐 구해시약은 정전기적 반발을 받아 접근이 되지 않는다. 따라서 1,3위치를 메칠화하여 59 (그림 10)로 한 다음 구아니딘을 작용시키면 수율높

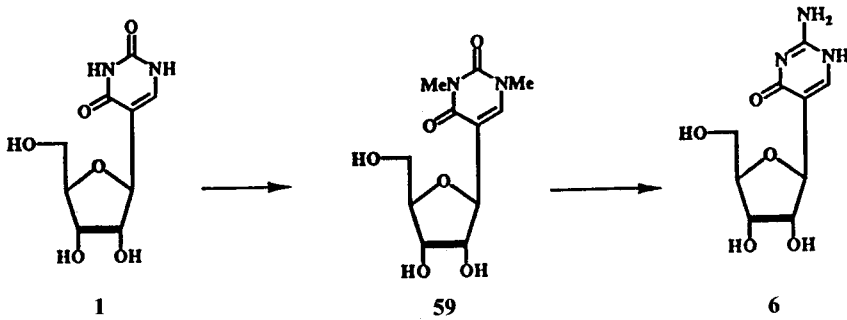


Fig. 10

계 이것을 6으로 변환시킬 수가 있었다.⁴³⁾ 이 방법에 의해 수백그램의 6을 합성하여 임상실험에 사용할 충분한 양이 준비된 것이다. 상기 반응에 있어서 guanidine ambident nucleophile의 구핵중심이 양쪽 질소에 있으나 그 하나를 탄소로 바꾼 것을 사용하면 피리미딘으로부터 피리딘이, 구핵중심이 양쪽다 탄소의 경우에는 피리미딘으로부터 벤젠 유도체가, 또한 구핵시약이 환상구조의 일부를 가진 경우에는 2환 또는 다환화합물의 합성이 가능하게 된다. 이 분야 연구에 관해서는 이미 종설⁴⁴⁾이 있기 때문에 생략하기로 한다.

당의 1'위치와 헤테로환의 직접 축합에 의한 C-뉴크레오사이드의 합성

적당한 당유도체의 1'위치와 헤테로환 금속화합물의 축합에 의해 헤테로환을 직접 그리코실화 하는 C-뉴크레오사이드의 합성법은 가장 오래된 방법으로 처음으로 슈도유리딘 합성에 이용되었다.⁴⁵⁾

이후 여러 가지 개량법이 개발되었으나⁴⁶⁻⁴⁸⁾ 현재 가장 이용가치가 큰 것으로는 헤테로환의 C-lithio 유도체와 당알데하이드의 축합으로서 보통당을 함유하는 C-뉴크레오사이드 합성에만 오로지 이용되고 있다. 또 최근 Daves 등⁴⁹⁾은 그리칼과 헤테로환의 파라디움 화합물을 축합시키는 방법을 개발하였다. 2-deoxy 당을 함유하는 C-뉴크레오사이드의 합성법으로 우수하고 또 이용가치가 높은 방법이다. 본 장에서는 이 두 방법을 기술하기로 한다. Watanabe 등은 최근 니코틴아마이드 뉴크레오사이드의 이성체를 합성하였다(그림 11).⁵⁰⁾ C-뉴크레오사이드(66)은 니코틴아마이드 뉴크레오사이드에 대해 isosteric이나 67은

isoelectronic이 된다. 화합물 66은 생체내에서 NAD가 관여하는 효소와 결합하여도 생체 산화환원 반응에는 관여할 수 없으나 67을 함유하는 NAD계 69는 관여할 가능성이 있다. 그러나 후자는 NAD의 기능중 하나, 즉 효소반응의 제어에 관여한다.⁵¹⁻⁵³⁾ 또 파피 DNA의 복구에 필요한⁵⁴⁻⁵⁷⁾ ADP-ribosyl화에 있어서 ADP-ribose의 공여체로는 되지 않는다. 이들 화합물이 분자생물학의 발전에 얼마나 공헌할 수 있을지는 앞으로의 연구에 기대하지 않으면 안되나 적어도 66은 수종의 암세포의 발육을 저해한다는 것, 그리고 67에는 거의 저해작용이 없다는 것 등이 판명되었다.

그림 11의 반응에 있어서 리치움화합물 60은 할로젠당 또는 당의 환상헤미아세탈과는 반응하지 않는다. 따라서 당알데하이드, 예로서 61의 합성이 이 종류 C-뉴크레오사이드 합성의 열쇠가 되나 아직까지 당알데하이드의 대량생산의 적합한 방법이 없어 그 개발이 기대된다. 당알데하이드와 리치움화합물의 반응은 Brown 등⁴⁶⁾이 최초로 개발한 방법이다. 이 반응에서 altro형 62와 allo형 63이 거의 동량 생성된다. 원하는 62가 주성분이 될 수 있는 반응조건은 아직 발견되지 않고 있다.

그러나 반응생성물을 mesyl화, 크로마토분리한 다음 1'위치를 반전시켜 63을 62으로 전환하는 것은 가능할 것으로 판단된다.

화합물 65를 니코틴아마이드유도체 66 및 67로 변환시키는 데는 특별한 화학반응은 필요하지 않다.

Arai 및 Daves^{49,58)}는 1,3-디메틸유라실-5-초산수은(70, 그림 12)과 dihydropyran, 초산파라디움 및 염화리치움(1 : 1.5 : 1.2의 몰비)의 혼합물을 아세트니트릴중 실은 교반후 5-dihydropyranyluracil 유도체 71 및 72를 각각 66 및 24%의 수율로 얻었다.

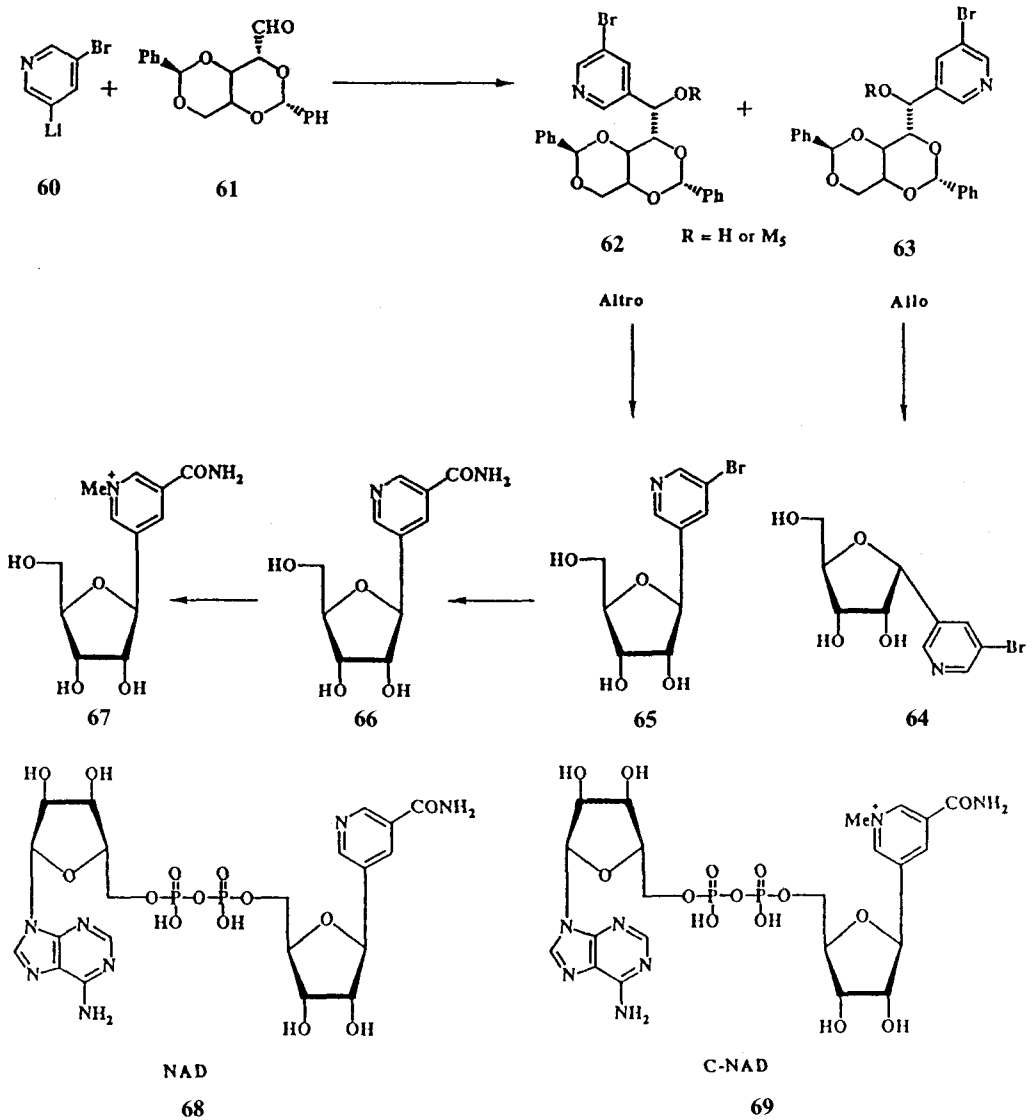


Fig. 11

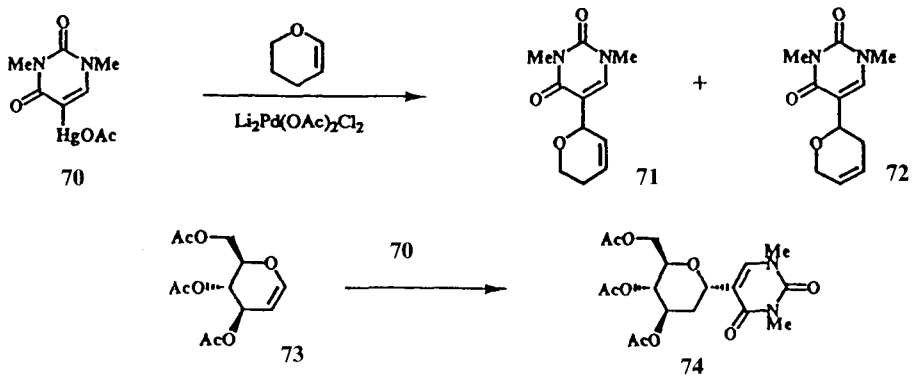


Fig. 12

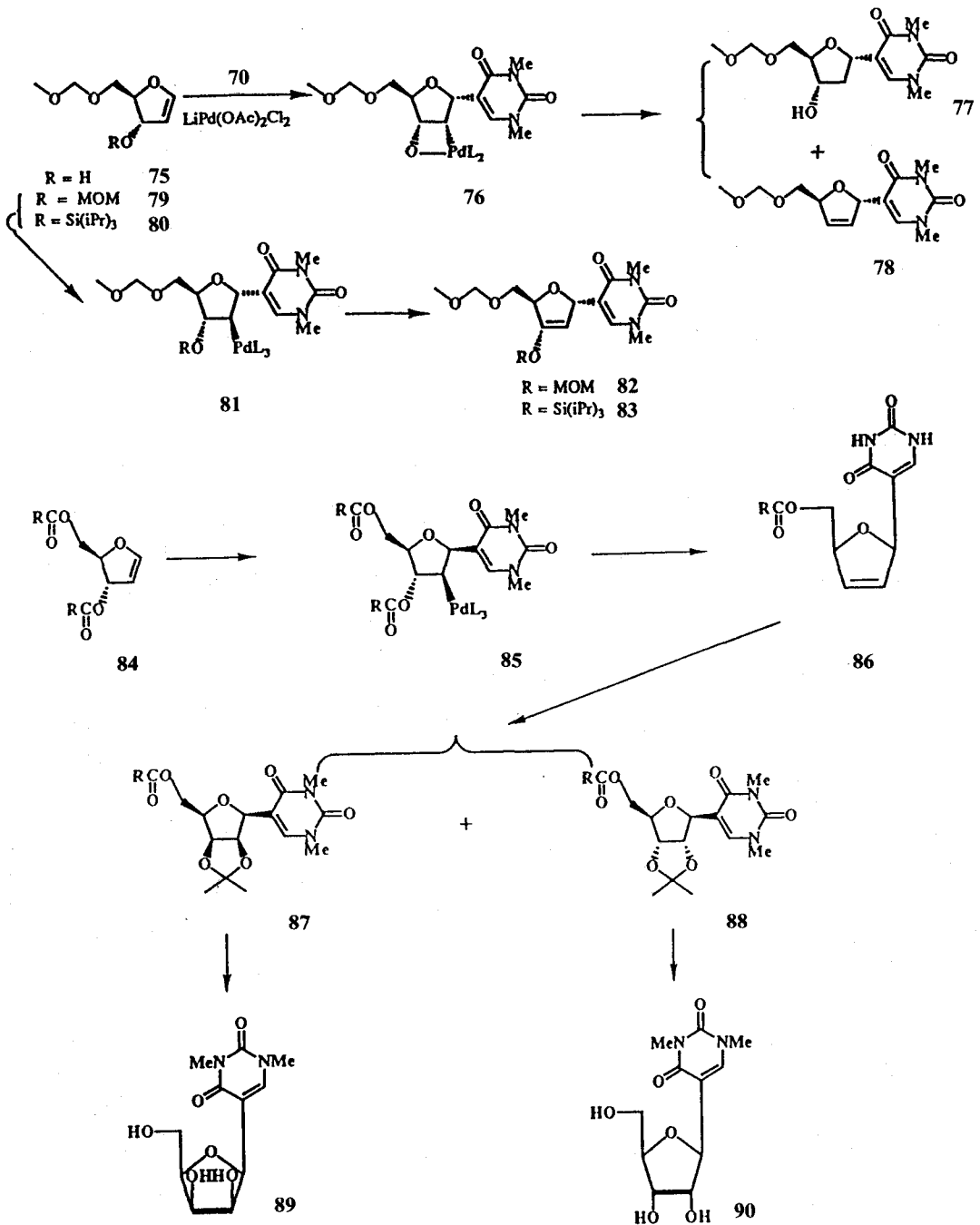


Fig. 13

dihydropyran 대신에 트리아세틸그루칼(73)을 사용하면 약 20%의 수율로 대응하는 α -C-뉴클레오사이드(74)가 얻어진다.

그후 이 반응은 5원환의 그리칼류에 응용되어 상

세히 연구되었다.⁵⁹⁻⁶³⁾

특히 생성물의 입체화학에 원료 그리칼의 보호기가 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다. 즉 ribal의 3 위치가 유리의 수산기인 경우(75, 그림 13), (70)와의

반응에서는 선택적으로 비교적 안정한 파라디움과 유라실의 부가체(76)이 얻어져 이것을 환원하면 2'-deoxy- α -C-뉴크레오사이드(77), 또 열분해(70°C)하면 2',3'-불포화의 α -C-뉴크레오사이드(78)이 얻어진다.⁵⁰⁾

한편 3위치의 수산기를 보호한 ribal(70 및 80)을 사용했을 때에는 선택적으로 대응하는 β -C-뉴크레오사이드(82 및 83)가 생성된다. 중간체인 부가화합물(81)은 불안정하여 순수하게는 단리되지 않는다.

또 ribal의 3위치를 아실화한(84)를 사용하면 2',3'-불포화의 β -C-뉴크레오사이드(86)만이 높은 수율로 얻어진다.⁵¹⁾ 이것은 아실기가 우수한 탈리기기기 때문에 중간체(85)로부터 파라디움과 트랜스탈리가 일어났기 때문이다. 상기 반응(그림 13)에 있어서 생성물은 α -체 혹은 β -체 만으로서 α -체와 β -체의 혼합물이 얻어지지 않는다. 2',3'-불포화-C-뉴크레오사이드, 예로서 86(그림 13)은 사초산오스미움의 작용으로 lyxo체(89)와 ribo체(90)의 혼합물로 산화된다.^{50,51)} 이들 C-뉴크레오사이드는 isopropylidene화 한후 크로마토그래피로 분리가 되며 산성에서 탈아세톤화하면 89 및 90이 순수하게 얻어지게 된다.

상기 반응의 원료가 되는 5원환 그리칼(ribal)류는 Haga 및 Ness⁶⁴⁾에 의해 최초로 합성되었으나 그후 Ireland 등⁶⁵⁾에 의해 보다 간편한 합성법이 개발되었다. 또한 Daves 등은 상기 축합반응에 적당한 보호기를 가진 ribal류의 간편한 합성법을 발표하였다.

Daves 등⁶⁶⁾에 의해 개발된 상기 C-뉴크레오사이드 합성법은 Bergstrom 등⁶⁷⁻⁶⁹⁾이나 Robins 및 Barr⁷⁰⁾에 의해 피리미딘 뉴크레오사이드와 오레원 또는 아세치렌류를 파라디움 촉매하 축합시켜 5위치 치환 피리미딘 뉴크레오사이드를 합성하는 방법과 화학적으로 거의 비슷하다고 할 수 있다.

5위치 치환 피리미딘 뉴크레오사이드류중 많은 수가 흥미있는 항바이러스 작용을 나타내고 있다. 그제 1호는 5-요오드-2-데옥시유리딘으로서 Prusoff⁷¹⁾에 의해 1959년 합성되어 Kaufman 등⁷²⁾이 1962년 이것을 사용하여 허피스성 각막염 환자의 치료에 성공을 보고하였다.

과거 십년간 세계적으로 만연된 허피스 II형의 감염치료에, 또 지금 사회적 문제로까지 되고 있는 에이즈의 치료약 개발을 위해 이 종류의 뉴크레오사이드 연구가 활성화 되고 있다.^{73,74)}

본장에서 취급한 헤테로환과 당의 직접축합에 의한

C-뉴크레오사이드의 합성법은 그 수율이 낮고 또 하나의 목적물을 얻기 위해 대응하는 헤테로환 금속화합물을 따로 따로 합성하지 않으면 안되기 때문에 일반성이 결여되었다는 결점이 있다. 그러나 N-뉴크레오사이드의 분야에서 Niedballa와 Vorbrueggen⁷⁵⁾이 Friedel-Crafts 촉매를 도입하여 고수율로 또 간단히 N-뉴크레오사이드를 합성하는 방법을 개발한 이래 N-뉴크레오사이드의 합성이 더욱 쉽게 된 것과 같이 C-뉴크레오사이드의 분야에서도 간단히 고수율로 헤테로환과 당을 축합시키는 반응의 개발이 절실히 요구된다고 본다.

C-그리코실 유도체의 환화에 의한 C-뉴크레오사이드의 합성

상기 헤테로환과 당의 축합에 의한 C-뉴크레오사이드의 합성법은 지금 일반성이 결여된데 대해 후라노즈 당의 1위치에 관능기를 C-C 결합으로 도입하여 그 관능기를 환화하는 방법에 의한 C-뉴크레오사이드 합성법은 여러 가지 환화시약을 선택할 수 있으므로 하나의 C-그리코사이드로부터 많은 수의 C-뉴크레오사이드가 얻어질 수 있다는 점에서 우수한 방법으로 오늘날 가장 많이 쓰이는 합성법이라 할 수 있다.

Sorm 등은 그림 14의 방법으로 Showdomycin⁷⁶⁾ 및 Pyrazomycin⁷⁷⁾을 합성하였다. 그들은 라이보즈의 1위치에 관능기를 도입하는데 우선 1,3,5-trimethoxybenzene과 ribosylbromide를 산화아연 존재하에 축합시켜 91을 얻고 이것을 오존분해하여 중간체 92를 얻었다. 이 중간체 92를 Wittig 반응으로 호락산 유도체 34로 한후 수공정을 거쳐 Showdomycin(95)을 얻었다. 한편 92는 1-benzylhydrazine 초산과 반응시켜 hydrazone 96으로 전환시키고 다시 수공정을 거쳐 pyrazomycin(98)을 합성하였다. 그후 Moffatt 등은 쉽게 얻을 수 있는 ribosyl nitrile⁷⁸⁾(그림 15, 99)을 알데하이드 100으로 바꾸고⁷⁹⁾ Strecker type 반응으로 α -hydroxyamide(102)로 한후 두 공정으로 중간체 92를 만들어 93을 경유하여 Showdomycin을 합성하였다.⁸⁰⁾

그런데 알데하이드 100은 상당히 불안정한 화합물이나⁷⁹⁾ 여러 가지 C-뉴크레오사이드 합성의 중간체로 유용한 화합물이다.⁸¹⁾ 가장 간단하게 당의 1위치에 관능기를 도입하는 방법으로 생각할 수 있는 할로젠

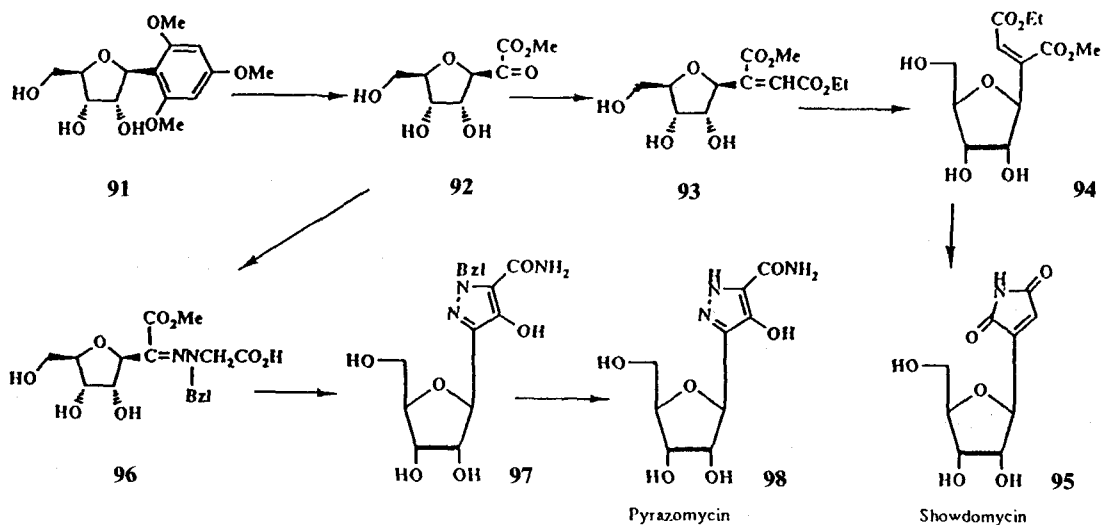


Fig. 14

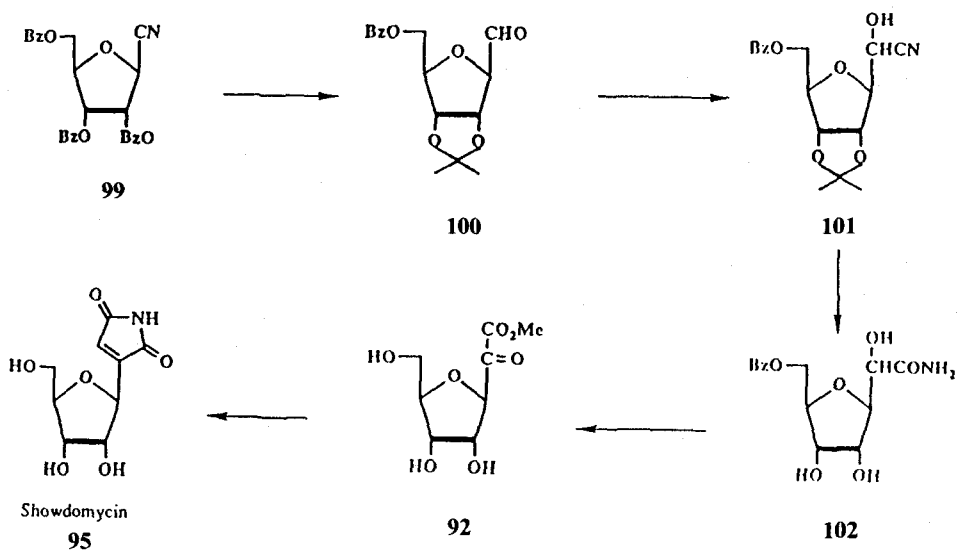


Fig. 15

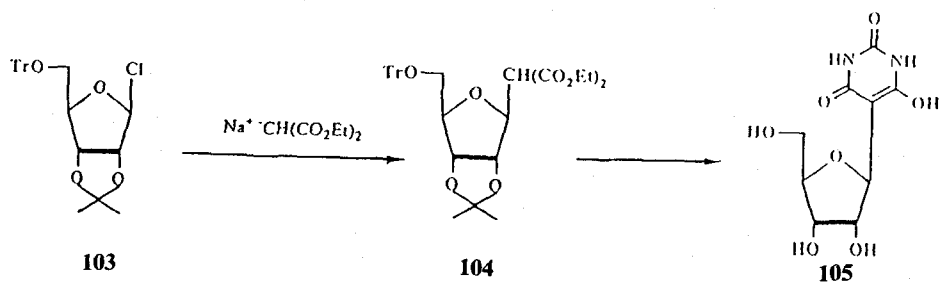


Fig. 16

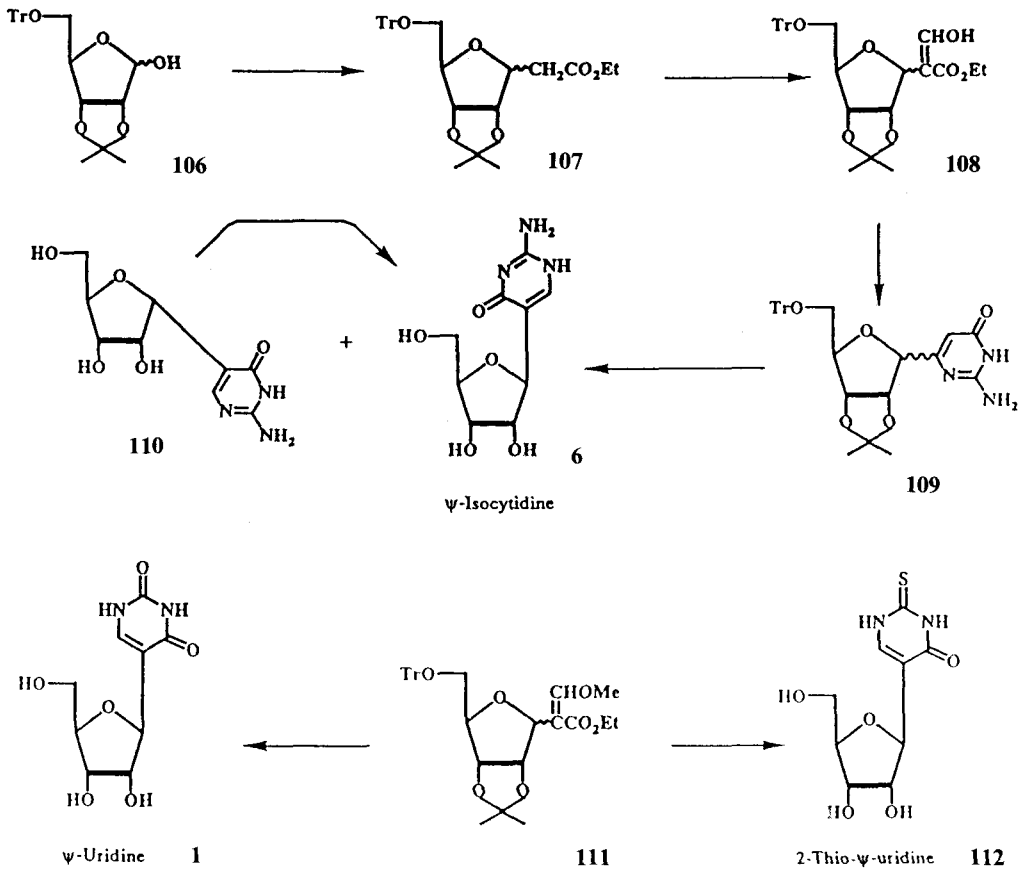


Fig. 17

당과 마론산소다 에스테르의 반응이나 이 반응은 ethyleneglycol · dimethylether 중에서만 수율높게 진행된다.⁸²⁾ 그러나 마론산의 환화에 의해 생성하는 피리미딘(그림 16, 105)은 6위치에 수산기(또는 카보닐기)가 있는 barbituric acid 유도체⁸³⁾로서 천연에 존재하는 피리미딘류를 얻는데는 적당하지가 않다.

Watanabe 등은 ribosyl 초산유도체(그림 17, 107)⁸⁴⁾의 α 위치 methylene을 formyl화한 초산유도체 108을 구아니딘으로 환화한 후 탈보호하여 슈도이소사이티딘 6을 합성하였다.⁸⁵⁾

산성용액 중에서 6은 α 체 110과 평형혼합물로 존재하나 중간체 109를 탈보호할 때 메탄올 염산을 사용하면 목적하는 β -체 6의 용해도가 극히 낮아지기 때문에 수율높게 슈도이소사이티딘이 염산염으로 결성화 한다.

또 108을 알킬화하여 아크릴산 유도체(111)로 한후

환화하면 수율이 높아진다.⁸⁶⁾ 이 아크릴산 유도체 111을 구아니딘 대신 노소 또는 치오노소와 작용시키면 각각 슈도유리딘(1) 및 α -치오슈도유리딘(112)이 어진다.

슈도이소사이티딘은 제암성 항생물질 5-azacytidine과 구조가 유사하여 제암성이 기대되었고 예상과 틀리지 않게 배양액 중 또는 동물실험에 있어서 여러 가지 백혈병에 대해 현저한 효과가 있었다.⁸⁷⁾ 그러나 인간에 대해서 간독성이 강하게 나타나므로 항백혈병 약으로서의 사용될 수 없었다.⁸⁸⁾ 그러나 슈도이소사이티딘은 생물활성을 가지는 합성 C-뉴클레오사이드의 제1호라 할 수 있다.

ribosyl 초산의 α -methylene을 formyl화한 화합물(그림 17, 108 또는 111) 및 ribosylacetonitrile⁸⁴⁾(그림 18, 113)의 활성 methylene을 formyl화한 생성물(114 및 115)은 많은 용도를 가진 중간체로서

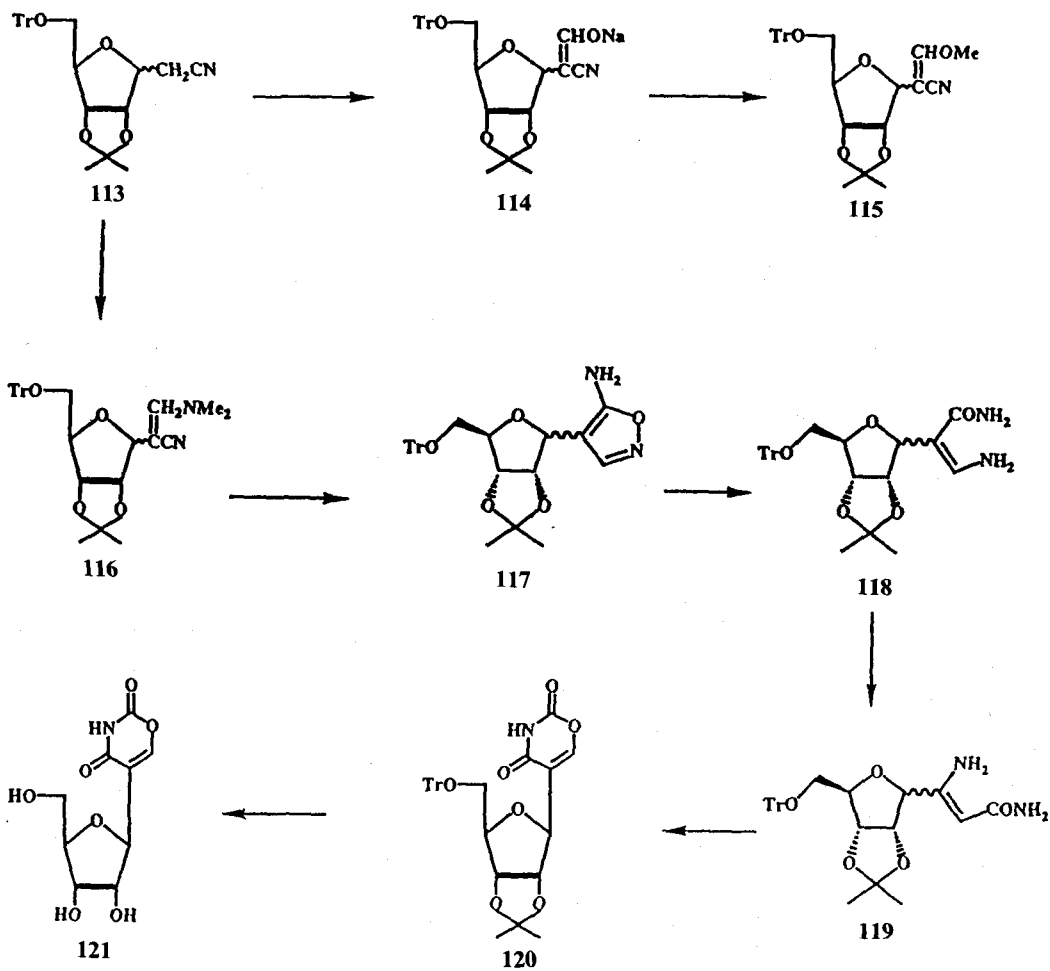


Fig. 18

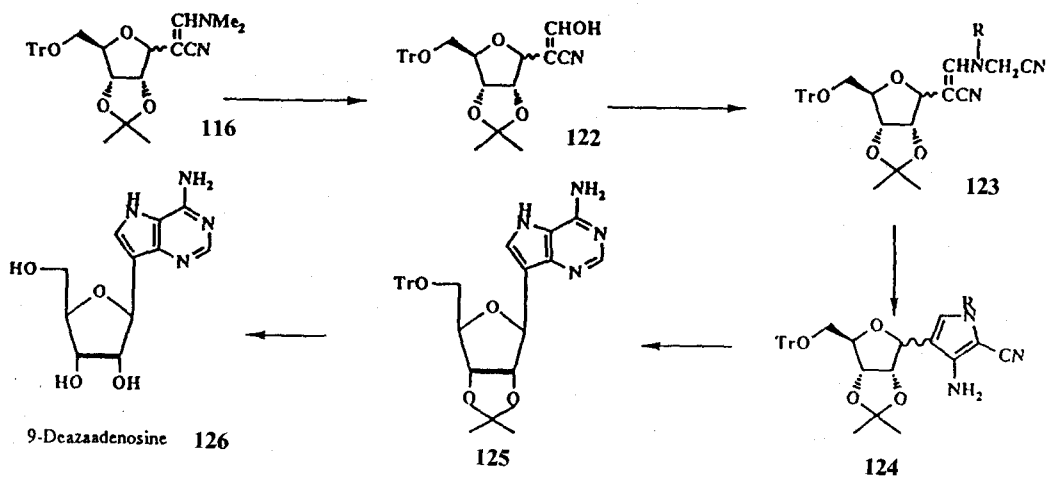


Fig. 19

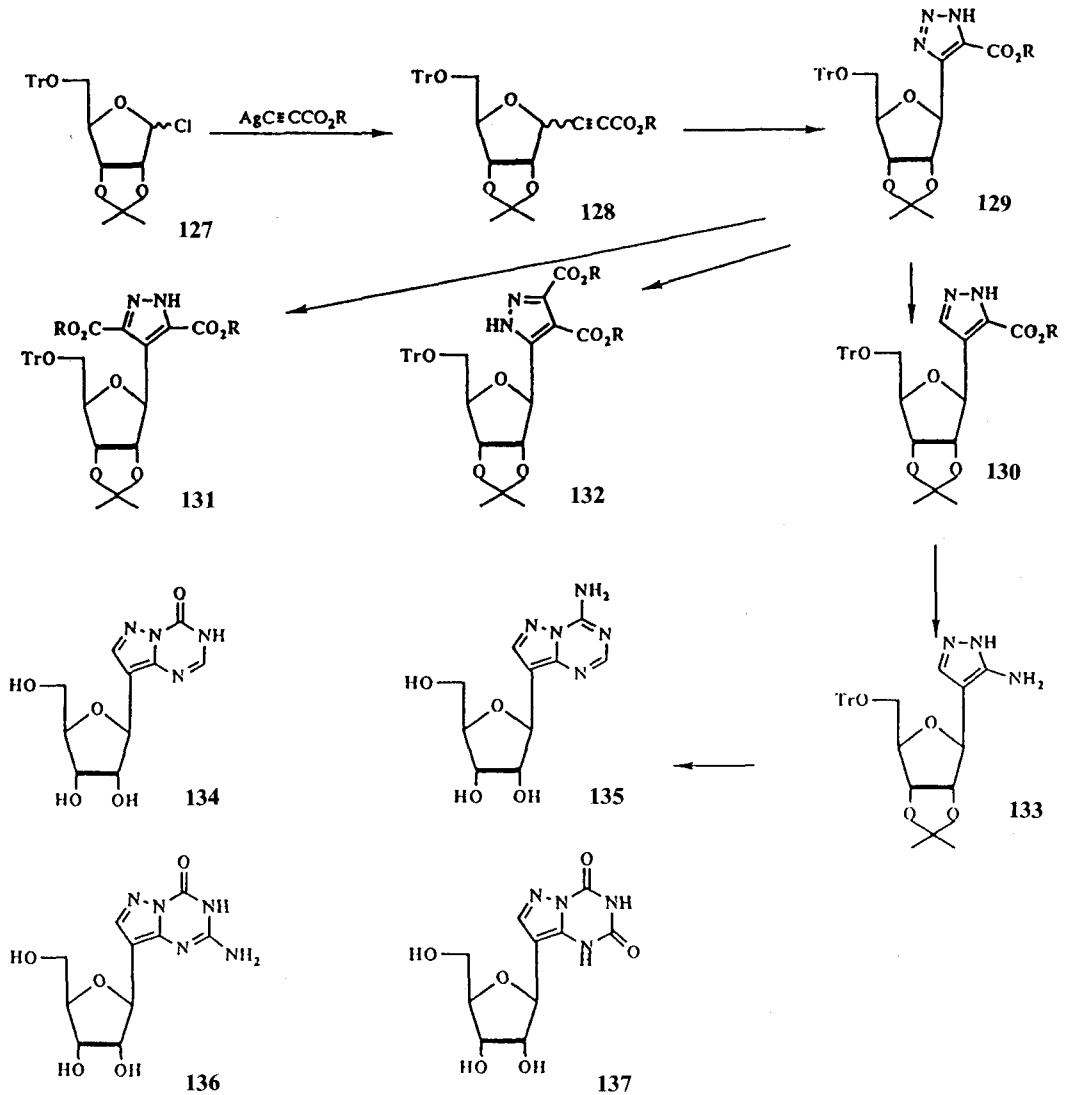


Fig. 20

5원환형^{90,91)}이나 퓨린형⁹⁰⁻⁹²⁾의 C-뉴클레오사이드 합성에 넓게 이용될 수가 있다.

이후에 De Bernardo 및 Weigle⁸⁹⁾는 보다 우수한 formyl화제로서 Brederick 등⁹³⁾이 개발한 bis(dimethylamino)-t-butoxymethane을 이용하여 113을 formyl화 하여 엔아민 116을 얻고 이것을 이용하여 그림 18의 방법대로 Oxazinomycin(121)을 합성하였다.

그후 Lim 등은 엔아민 116을 직접 가수분해하여 엔올 122(그림 19)로 바꾸는 방법을 연구, 수공정을 거쳐 9-deazaadenosine(126)을 합성하였다. 또 동일

한 엔올중간체를 이용하여 많은 수의 퓨린형 C-뉴클레오사이드류가 합성되었다.⁹⁴⁻⁹⁸⁾

이들 퓨린형의 C-뉴클레오사이드류에는 흥미있는 생리활성을 나타내는 것이 많아 예로서 9-deazaadenosine은 극히 독성이 강하고⁹⁴⁾ 또 9-deazinosine은 라이슈마니아나 트리파노소-마 등의 기생충에 대해 극히 선택독성이 강하다.⁹⁹⁾

본장에서 또한 거론될 수 있는 C-뉴클레오사이드의 합성법으로서 당의 1위치에 alkyne류를 도입하여 이것을 헤테로환으로 유도하는 방법이 있다. 즉 Klein

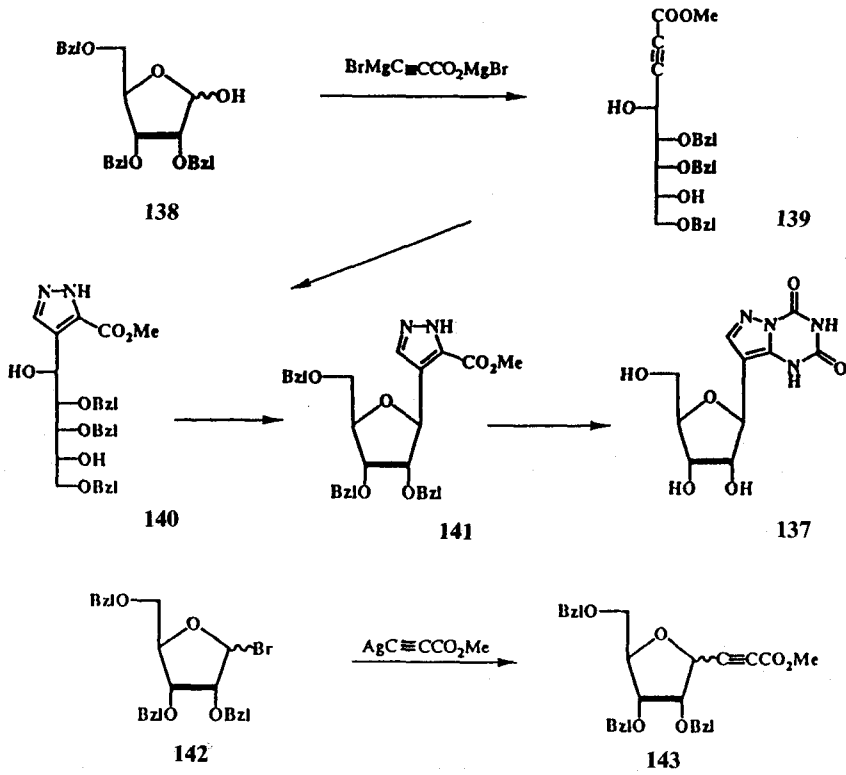


Fig. 21

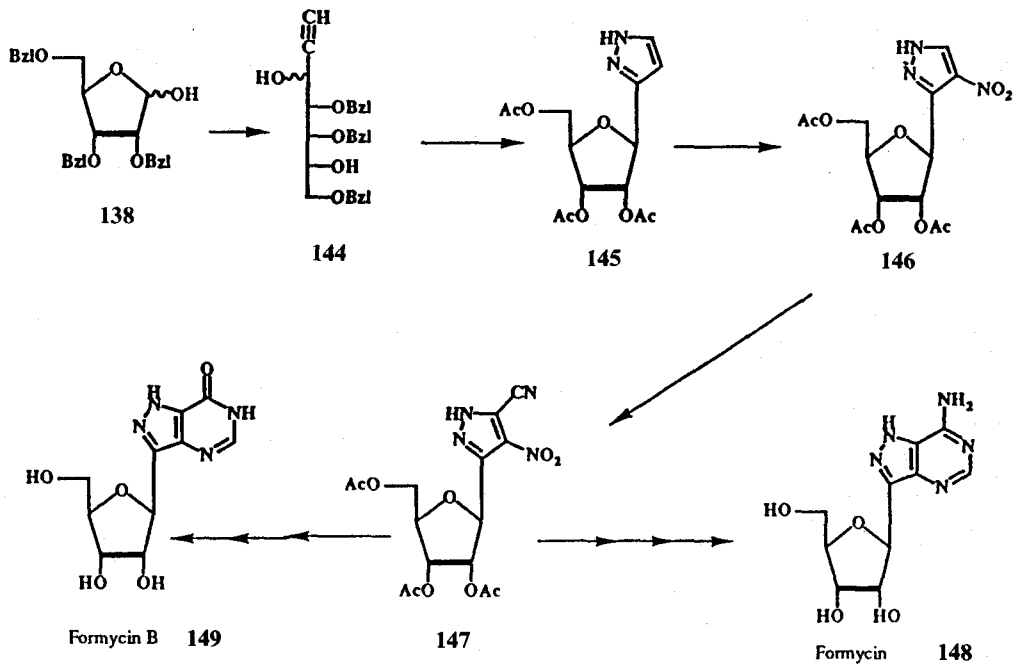


Fig. 22

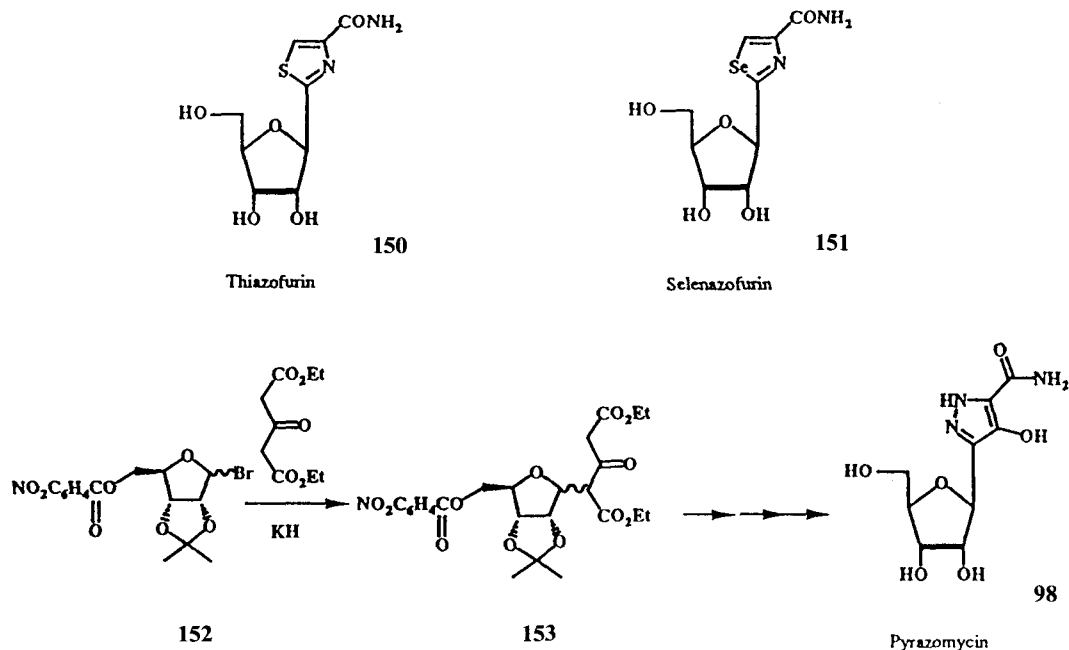


Fig. 23

등^{90,100})은 5-O-trityl-2,3-O-isopropylidene-D-ribose chloride(그림 20, **127**)을 알킬프로피오레이트염과 반응시켜 라이보실프로피오레이트 유도체 **128**을 얻어 α 체와 β 체로 분리한 후 trimethylsilyl azide, diazomethane 또는 diazoester를 작용시켜 triazole **129**, pyrazole **130~132**의 C-뉴클레오사이드류를 얻고 **130**을 Curtius 반응 경유로 3-aminopyrazole **133**으로 변환시킨 다음 각종 pyrazolotriazine-C-뉴클레오사이드류(**134~137**)를 합성하였다.

한편 Moffatt 등¹⁰¹)은 2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribose (**138**)(그림 21)에 Grignard 시약을 반응시켜 직쇄의 생성물 **139**(주생성물은 altro체로 약 70%)를 얻고 diazomethane으로 pyrazole 유도체 **140**으로 환후 산성에서 당을 환화시켜 pyrazole-3-carbon산 ester **141**을 합성, 위와같이 **141**을 Curtius 반응 경유로 3-aminopyrazole-C-뉴클레오사이드로 환후 xanthosine analog **137**을 합성하였다. Buchanan 등¹⁰²)은 tri-O-benzyl-D-ribose bromide와 메칠프로피오레이트염의 반응에서 라이보실프로피오레이트 **143**을 얻고 여기에 diazomethane을 작용시켜 **141**을 합성하였다. 또 Buchanan 등은 동일하게(그림 22) 당 **138**에 Grignard 시약으로서 아세치렌기를 도입하여 직쇄의 불

포화당 **144**를 합성하여¹⁰³) 이것을 이용하여 여러 가지 C-뉴클레오사이드를 합성하였다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷)

특히 유용하다고 할 수 있는 것은 그들이 ribosylpyrazole **145**를 쉽게 니트로화하여 4-니트로체 **146**을 얻는 방법,¹⁰⁸) 또 **146**에 쉽게 니트릴기를 도입하여 **147**을 합성하는 방법¹⁰⁹)을 개발하였다는 점이라 할 수 있다.

중간체 **147**을 이용하여 formycin(**148**),¹⁰⁹) formycin B(**149**)¹¹⁰) 및 pyrazomycin¹¹¹)을 합성하였다. Buchanan 등의 업적중 특기할만한 것이 있다. Brown 등⁴⁶)의 산성용액 중에서의 직쇄당환화법은 산에 대해 불안정한기를 가지는 화합물에는 적용할 수가 없다. 또 염기성기를 가지는 직쇄당에서는 프로톤화가 염기성기에 일어나기 때문에 당의 환화가 극히 어렵게 된다.

이들 문제의 해결법으로서 Buchanan 등¹⁰³)은 직쇄당의 2급 수산기에 탈리기(예로서 tosyl 또는 mesyl기)를 도입하고 피리딘 등의 완화된 염기용액 중에서 환화하는 방법을 개발하였다.

이 방법은 유용한 방법으로 전장에 기술한 니코틴 아마이드-C-뉴클레오사이드의 합성(그림 11)에 있어서도 응용된 바 있다.

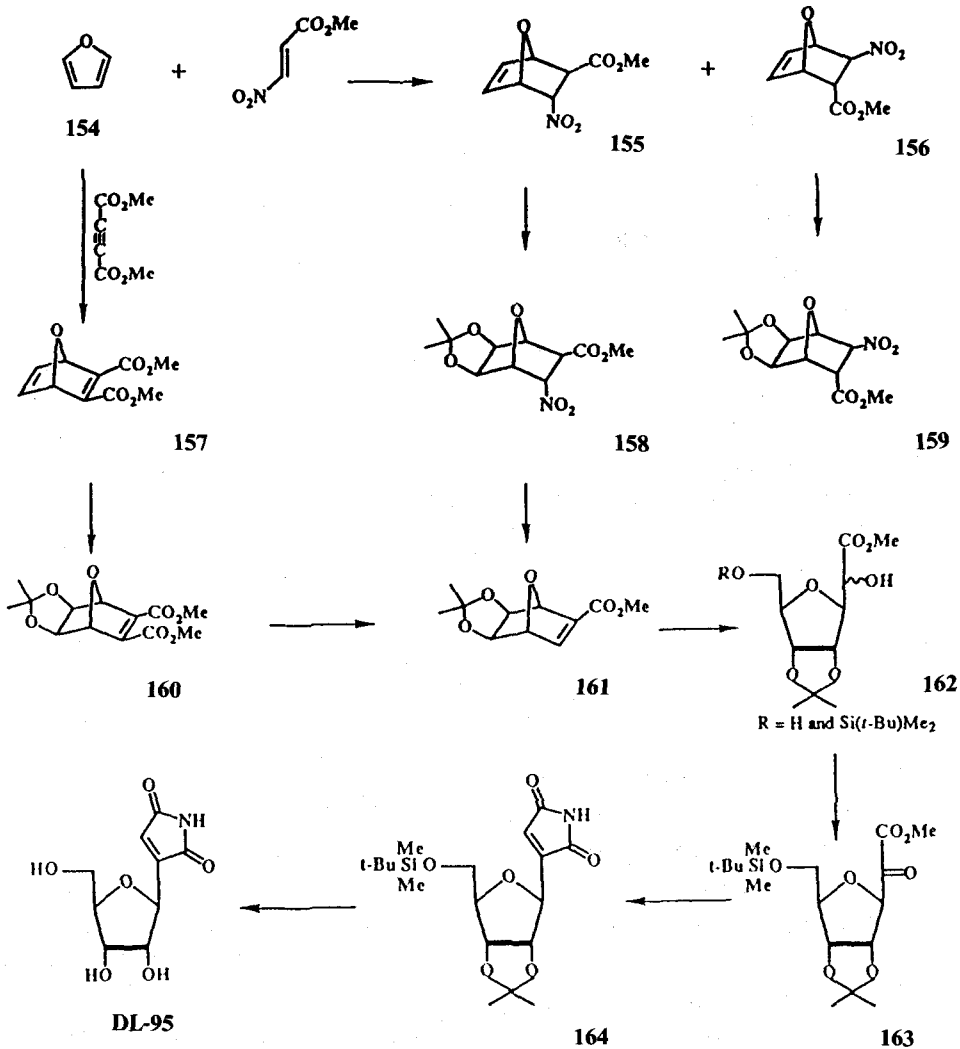


Fig. 24

본장에서 기술한 C-뉴크레오사이드 합성법을 요약하면 당의 1위치에 C-C 결합으로 관능기를 도입한 후에는 일반적인 헤테로환 화합물의 합성이 되기 때문에 여하한 방법으로 여하한 관능기를 당의 1위치에 도입시키는가 하는데 연구의 비중이 주어진다고 할 수 있다.

ribosyl nitrile, 예로서 99를 thiazole환이나 selenazole환으로 하여 얻어지는 thiazofurin(그림 23, 150) 및 selenazofurin(151)은 항종양성이 강하여^{112,113)} 합성 및 임상연구가 진행되고 있다.^{114,115)}

또한 pyrazomycin 합성을 위해 ribosyl bromide

152와 acetone dicarboxylic acid diethylester를 KH 존재하 축합시킨 예도 있다.¹¹⁶⁾

당이나 헤테로환이 아닌 광학불활성 물질로부터 C-뉴크레오사이드의 전합성

본장에서 기술한 C-뉴크레오사이드 합성에 관해서는 사이토 및 野衣의 좋은 종설이 일본의 유기합성 화학협회지에 발표된 바 있다.¹¹⁷⁾

후란을 원료로 하여 쌍극자부가를 경유한 C-뉴크레오사이드의 합성은 Just와 Martel에 의해 처음으로

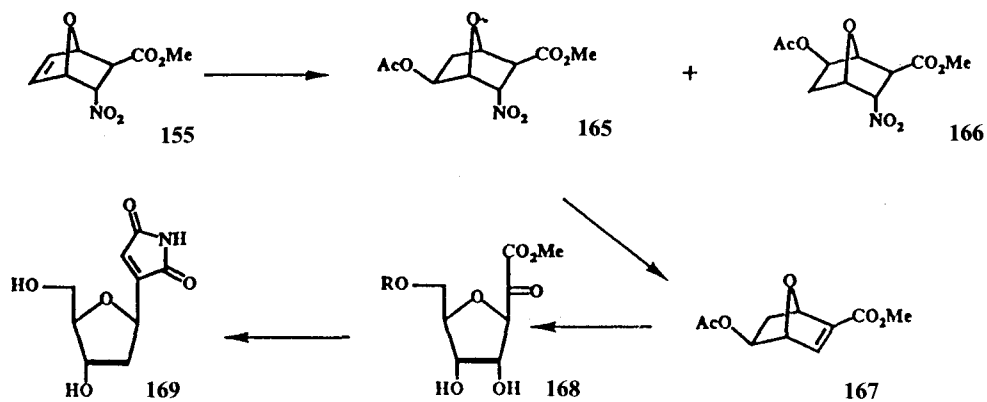


Fig. 25

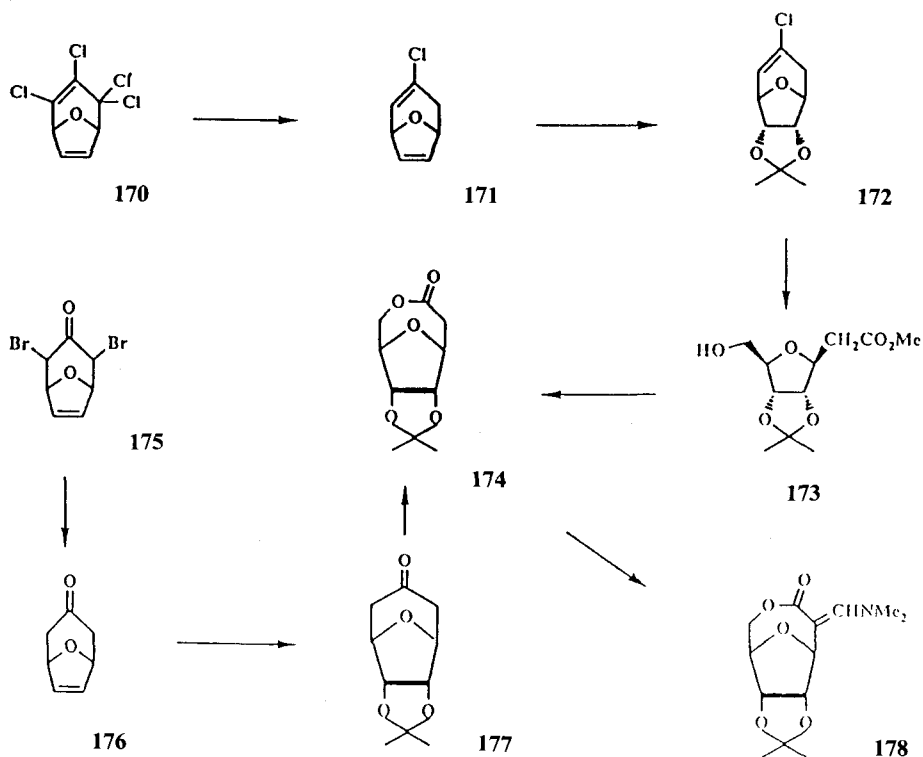


Fig. 26

고안되었다.¹¹⁸⁾(그림 24)

그들은 후란 154에 3-니트로아크릴산 메칠에스텔을 부가시켜 2종의 이환화합물 155 및 156을 얻고 이것을 $\text{OsO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ 산화하여 대응하는 diol로 환후 아세톤체로 하여 158 및 159를 합성, 또한 탈니트로화 하여 중개체 161을 얻었다. 후에 Just 등¹¹⁹⁾은 161을 오존

분해후 생성물을 환원하여 162로 한 다음 수공정을 거쳐 DL-showdomycin을 합성하였다.

또한 Just 및 Martel¹¹⁸⁾은 후란에 acetylene dicarboxylic acid의 dimethyl ester를 작용시켜 157을 얻어 다시 라이보즈의 아세톤체와 유사한 화합물 160을 만들었고 이 160 중개체는 그후 Ohno 등¹²⁰⁾에 의해 광학활성

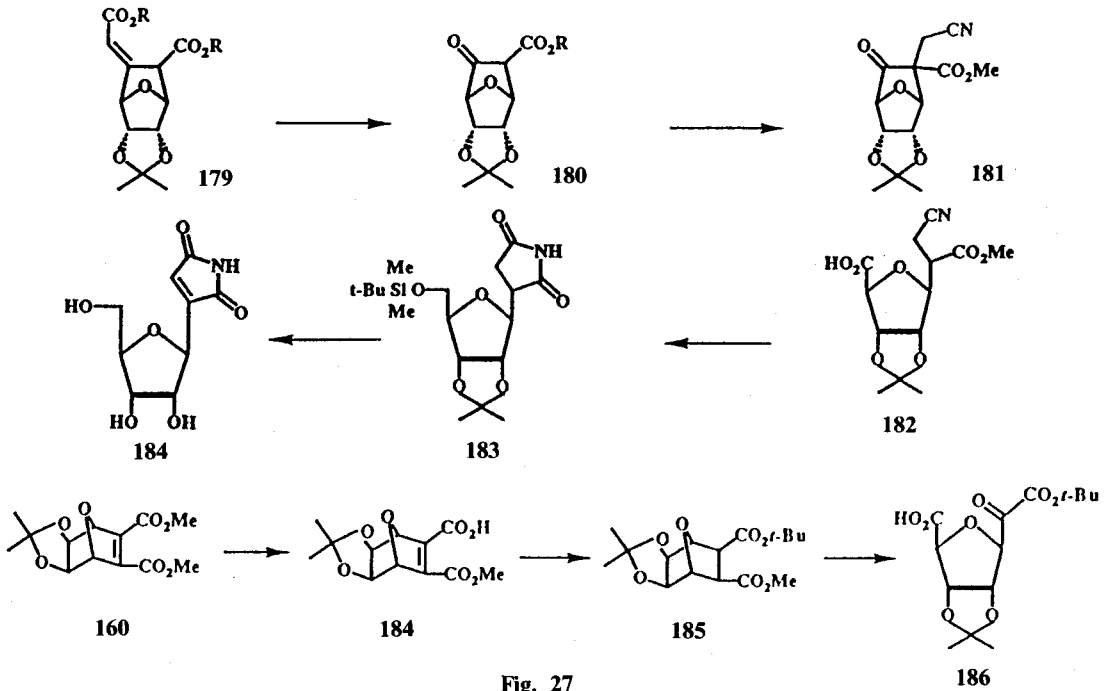


Fig. 27

showdomycin 합성에 이용되었다.

Just 및 Lim¹²¹⁾은(그림 25) 동일한 중간체 155를 hydroboration한후 아세틸화하여 165와 166을 얻어 크로마토그래피로 분리 후 그림 24에 기재된 것과 같은 요령으로 라세미형 2'-deoxyshowdomycin(169)을 합성하였다.

Genstler 등¹²²⁾은 C-뉴클레오사이드를 합성할 목적으로 후란에 tetrachloropropene을 부가시켜 170을 얻고 그림 26에 나타낸 경로로 라세미 이환상 락톤 174를 합성하였고 野衣 등¹²³⁾은 furan과 tetrabromoacetone을 Fe-CO 촉매하에 부가시켜 얻은 175를 환원시키고 환상불포화 케톤을 거쳐 177을 합성, Baeyer-Villiger 반응으로 Genstler 등이 만든 것과 동일한 라세미형 락톤 174를 합성하였다.

합성법으로서는 野衣법이 우수하다고 할 수 있다. 野衣 등은 174를 광학분할한후 활성 methylene을 dimethylformamide dimethyl acetal로 formyl화 하여 178로 하고 이것에 적당한 폐환시약을 작용시켜 광학활성의 슈도유리딘, 슈도이소사이티딘(6) 및 showdomycin(95)을 합성하였다.

DL-showdomycin의 별도합성법의 중간체로서 Kozikowski와 Ames¹²⁴⁾은 후란에 arenedicarbon산의 di-

methylester를 염화알루미늄 촉매하에 부가시켜 179(그림 27)을 합성하였다. 이것을 오존산화로 케톤 180으로 한후 요화아세토니트릴을 작용시켜 181을 얻었다. 이 케톤 181을 중조수 중에서 정량적으로 가수분해하여 182를 얻은 다음 수공정으로 DL-showdomycin으로 전환시켰다. 이상의 기술에서 밝혀진 것과 같이 본 장에서 취급한 C-뉴클레오사이드 합성법에서는 항상 라세미형의 중간체 밖에 얻어지지 않고 합성경로의 도중에서 광학분할을 하지 않으면 안되게 되어 있다.

Ohno¹²⁰⁾ 등은 이러한 난점을 극복하기 위해 기묘한 효소반응을 이용한 합성법을 개발하였다. 즉 Just 등의 중간체 160에 돼지 간 esterase를 작용시켜 광학활성의 에스테르 184를 얻을 수 있었다.

우리의 카복실기를 3급 부틸에스테르 185로 변환시킨 후 리브론산 유도체 186으로 하고 이미 기술한 방법으로 광학적으로 순수한 showdomycin을 합성하는데 성공하였다.

본장에서 기술한 방법을 다른 dienophile에 응용하든가 또 치환후란, pyrrole 또한 cyclopentadiene이나 이들 유도체를 후란 대신에 사용하므로써 여러 가지 종류의 C-뉴클레오사이드의 합성이 이루어질 수

있다고 본다.

결 론

본 총설에서는 비환상당의 헤테로 유도체는 C-뉴크레오사이드로서 취급하지 않았다. 또 퓨린의 2위치나 8위치에 당이 결합된 것도 취급하지 않았다. 그러나 thiazofurin이나 selenazofurin과 같이 얼핏 천연의 뉴크레오사이드와 구조가 무관한 것 같이 보여지는 것도 흥미있는 생리활성 작용을 가지는 것은 C-뉴크레오사이드로서 취급하였다.

최근 컴퓨터의 보급으로 chemical abstracts로부터 관련문헌을 찾아내기는 아주 간단하게 되었다. 따라서 본 총설도 문헌의 나열을 피하고 방법론을 분류, 각 방법에 대해 대표적인 예를 열거했으며 C-뉴크레오사이드화학과의 반응의 개요를 정리하였다.

한편 화학적인 흥미 뿐만 아니라 생물학적, 의학적인 응용면에 대해서도 어느정도 기술하였다.

아직까지는 크게 발전했다고는 볼 수 없으나 항바이러스약물과 항암성 약물의 요구가 크다고 볼때 C-뉴크레오사이드화학 분야의 연구의 활성화와 이로부터 새로운 항바이러스 및 항암성 화학요법제의 출현이 기대된다.

문 헌

- 1) Suhadolnik, R.J.: *Nucleoside Antibiotics*, Wiley-Interscience, New York (1970); *Nucleosides as Biochemical Probes*, Wiley-Interscience, New York (1979); Townsend, L.B., in *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology*, 3rd ed., Nucleic Acids, Fasman, G.D. ed., CRC Press, New York (1975), Vol.1, p.27.
- 2) Hanessian, S. and Pernet, A.G.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **33**, 111(1976); Daves, G.D. and Cheng, C.C.: *Prog. Med. Chem.* **13**, 303(1976); Buchanan, J.G.: *Forsch. Chem. Org. Naturst.* **44**, 243 (1983); Hacksell, U. and Daves, G.D.: *Prog. Med. Chem.* **22**, 1(1985).
- 3) Davis, F.F. and Allen, F.W.: *J. Biol. Chem.* **227**, 907(1957); Cohn, W.E.: *Fed. Proc.* **16**, 166(1957).
- 4) Shapiro, R. and Chambers, R.W.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3290(1961).
- 5) Cortese, R., Kammen, H.O., Spengler, S.J. and Ames, B.N.: *J. Biol. Chem.* **249**, 1103(1974).
- 6) Stewart, T.S., Roberts, R.J. and Strominger, J.L.: *Nature* **230**, 36(1971).
- 7) Shaw, G., Warrenner, R.N., Maguire, M.H. and Ralph, R.K.: *J. Chem. Soc.* 1958, 2294.
- 8) Naito, T. and Kawakami, T.: *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 627(1962).
- 9) Ferris, J.P., Devadas, B., Huang, C-H. and Ren, W-Y.: *J. Org. Chem.* **50**, 747(1985).
- 10) Shannahoff, D.H. and Sanchez, R.A. [*J. Org. Chem.* **38**, 593(1973)]가 아라비노즈로부터 2과정으로 2,2'-안하이드로 아라비노실사이토신을 합성하였으나 그후 Moffatt, J.G. 등 [*J. Med. Chem.* **19**, 654(1976)]이 사이티딘과 2-아세톡시이소부틸크로라이드와의 반응으로 보다 간단하고 고수율로 이 항암화합물을 합성하였다.
- 11) Kusaka, T., Yamamoto, H., Shibata, M., Muroi, M., Kishi, T. and Mizuno, K.: *J. Antibiot.* **21**, 255 (1968); Shealy, Y.F. and Clayton, J.D.: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3075(1969).
- 12) Arita, M., Adachi, K., Ito, Y., Sawai, H. and Ohno, M.: *ibid.* **105**, 4949(1983).
- 13) Hayashi, M., Yaginuma, S., Yoshioka, H. and Nakatsu, N.: *J. Antibiot.* **39**, 675(1981).
- 14) Lim, M-I. and Marquez, V.E.: *Tetrahedron Lett.* **24**, 5559(1983).
- 15) Jung, M., Offenbacher, G. and Retez, J.: *Helv. Chim. Acta.* **67**, 1915(1983).
- 16) Marquez, V.E. and Lim, M-I.: *Med. Res. Revs.* **6**, 1(1986).
- 17) Cohn, W.E., Kurkov, V. and Chambers, R.W.: *Biochem. Preps.* **10**, 135(1963).
- 18) Bobek, M., Farkas, J. and Sorm, F.: *Tetrahedron Lett.* 1968, 1543; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **34**, 1690(1968).
- 19) Cohn, W.E.: *J. Biol. Chem.* **235**, 1488(1960).
- 20) Scannell, J.P., Crestfield, A.M. and Allen, F.W.: *Biochim. Biophys. Acta.* **32**, 406(1959).
- 21) Wigler, P.W., Bindslen, B. and Breitman, R.T.: *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* **1**, 307(1974).
- 22) Wise, D.S., Earl, R.A. and Townsend, L.B.: in *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides*, Harmon, R.E., Robins, R.K. and Townsend,

- L.B.: eds. Academic Press, New York, 1978, p. 109.
- 23) Kim, J.H., Jeon, G.H. and Watanabe, K.A.: *J. Org. Chem.* **53**, 5046(1988).
 - 24) Reichman, U., Hirota, K., Chu, C.K., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *ibid.* **30**, 129(1977).
 - 25) Earl, R.A. and Townsend, L.B.: *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 699(1977).
 - 26) Matsuda, A., Pankiewicz, K., Marcus, B.K., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *Carbohydr. Res.* **100**, 297 (1982).
 - 27) Pankiewicz, K.W., Matsuda, A., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *Tetrahedron*, **40**, 33(1984).
 - 28) Watanabe, K.A., Reichman, U., Fox, J.J. and Chou, T-C.: *Chem. Biol. Interaction* **37**, 41(1981).
 - 29) Hoshi, A., Kanzawa, F., Kuretani, K., Saneyoshi, M. and Arai, Y.: *Gann*, **62**, 145(1971).
 - 30) Lewis, A.F. and Townsend, L.B.: *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1073(1982).
 - 31) Miura, K., Kasai, T. and Ueda, T.: *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 464(1975).
 - 32) Chu, C.K., Reichman, U., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *J. Med. Chem.* **21**, 96(1978).
 - 33) Pankiewicz, K.W. and Watanabe, K.A.: *Nucleosides Nucleotides* **4**, 613(1985).
 - 34) Chu, C.K., Reichman, U., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 1119(1977).
 - 35) Bridges, S.D., Brown, D.M. and Ogden, R.C.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 460(1977).
 - 36) Robins, M.J. and Muh, W.H.: *ibid.* 677(1978).
 - 37) Matsuda, A., Chu, C.K., Reichman, U., Pankiewicz, K., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *J. Org. Chem.* **46**, 3603(1981).
 - 38) Pankiewicz, K., Matsuda, A. and Watanabe, K.A.: *ibid.* **47**, 485(1982).
 - 39) Pankiewicz, K.W., Watanabe, K.A., Takayanagi, H., Itoh, T. and Ogura, H.: *J. Heterocycl. Chem.* **22**, 1703(1985).
 - 40) Pankiewicz, K.W., Kim, J-H. and Watanabe, K.A.: *J. Org. Chem.* **50**, 3319(1985).
 - 41) Pankiewicz, K.W. and Watanabe, K.A.: Unpublished results.
 - 42) Pankiewicz, K.W., Nawrot, B.C. and Watanabe, K. A.: *J. Org. Chem.* **51**, 1525(1986).
 - 43) Hirota, K., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *ibid.* **43**, 1193(1978).
 - 44) Watanabe, K.A., Su, T-L., Pankiewicz, K.W. and Harada, K.: *Heterocycles*, **21**, 289(1984).
 - 45) Shapiro, R. and Chambers, R.W.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3920(1961).
 - 46) Brown, D.M., Burdon, M.G. and Slatcher, R.P.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 77(1965); Brown, D.M. and Burdon, M.G.: *J. Chem. Soc.* 1051(1968).
 - 47) Asbun, W.A. and Binkley, S.B.: *J. Org. Chem.* **33**, 140(1968).
 - 48) Lerch, U., Burdon, M.G. and Moffatt, J.G.: *ibid.* **36**, 1507(1971).
 - 49) Arai, I. and Daves, G.D.: *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 287(1978).
 - 50) Kabat, M. and Watanabe, K.A.: 미발표.
 - 51) Gilman, A.G.: *Cell* **36**, 577(1984).
 - 52) Tsuchiya, M., Tanigawa, Y., Ushiroyama, T., Mat-suura, R. and Shimoyama, M.: *Eur. J. Biochem.* **147**, 33(1985).
 - 53) Begin-Heinck, N.: *J. Biol. Chem.* **260**, 6187(1985).
 - 54) Benjamin, R.C. and Gill, M.G.: *ibid.* **255**, 10502 (1980).
 - 55) Durkacz, B.W., Omidiji, O., Gray, D.A. and Shall, S.: *Nature* **283**, 598(1980).
 - 56) Ohgashi, H., Yoshihara, K. and Kamiya, K.: *J. Biol. Chem.* **255**, 6205(1980).
 - 57) Tanuma, S., Kawashima, K. and Endo, H.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **127**, 896(1985).
 - 58) Arai, I. and Daves, G.D.: *J. Org. Chem.* **43**, 4110 (1978).
 - 59) Hacksell, U. and Daves, G.D.: *ibid.* **48**, 2870(1983).
 - 60) Hacksell, U. and Daves, G.D.: *ibid.* **48**, 4144(1983).
 - 61) Kalinoski, H.T., Hacksell, U., Barofsky, D.F., Barofsky, E. and Daves, G.D.: *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 6476(1985).
 - 62) Czernecki, S. and Dechavanne, V.: *Can. J. Chem.* **61**, 533(1983).
 - 63) Czernecki, S. and Gouy, F.: *Tetrahedron Lett.* **22**, 437(1981).
 - 64) Haga, M. and Ness, R.K.: *J. Org. Chem.* **30**, 158 (1965).

- 65) Ireland, R.E., Wilcox, C.S. and Thaisrivongs, S.: *ibid.* **43**, 786(1978); Ireland, R.E., Thaisrivongs, S., Vanier, N. and Wilcox, C.S.: *ibid.* **45**, 48(1980).
- 66) Cheng, J.C-Y., Hacksell, U. and Daves, G.D.: *ibid.* **50**, 2778(1985).
- 67) Bergstrom, D.E. and Ogawa, M.K.: *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8106(1978).
- 68) Bergstrom, D.E., Inoue, H. and Reddy, P.A.: *J. Org. Chem.* **47**, 2174(1982).
- 69) Bergstrom, D.E.: *Nucleosides Nucleotides* **1**, 1(1982).
- 70) Robins, M.J. and Barr, P.J.: *Tetrahedron Lett.* **22**, 421(1981).
- 71) Prusoff, W.H.: *Biochim. Biophys. Acta.* **32**, 295(1959).
- 72) Kaufman, H.E., Nesburn, A.B. and Maloney, D.E.: *Arch. Ophthalmol.* **67**, 583(1962).
- 73) 피리미딘 뉴클레오사이드의 항바이러스성에 대해서는 다음의 종설이 있음. De Clercq E.: *Biochem. J.* **205**, 1(1982); *Eur. J. Clin. Microbiol.* **3**, 96(1984).
- 74) 3'-아지도사이미딘(AZT)이 AIDS 바이러스(HIV)에 유효하다는 것이 보고되어 FDA의 공인을 받아 현재 임상적으로 사용중. Mitsuya, H., Weinhold, R., Furman, P.A., Furman, M.H., Clair, M.H.St., Lehrman, S.N., Gallo, R.C., Bolognesi, D., Barry, D.W. and Broder, S.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* **82**, 7096(1985).
- 75) Niedballa, U. and Vorbrueggen, H.: *J. Org. Chem.* **39**, 3654(1974).
- 76) Kalvoda, L., Farkas, J. and Sorm, F.: *Tetrahedron Lett.* 2297(1970).
- 77) Farkas, J., Flegelova, Z. and Sorm, F.: *ibid.* 2277(1972).
- 78) Bobek, M. and Sorm, F.: *Coll. Czech. Chem. Commun.* **34**, 247(1968).
- 79) Albrecht, H.P., Repke, D.B. and Moffatt, J.G.: *J. Org. Chem.* **38**, 1836(1973).
- 80) Trummelitz, G. and Moffatt, J.G.: *ibid.* **38**, 1841(1973).
- 81) Albrecht, H.P., Repke, D.B. and Moffatt, J.G.: *ibid.* **39**, 2176(1974).
- 82) Hanessian, S. and Pernet, A.G.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 755(1971); *Can. J. Chem.* **52**, 1266(1974).
- 83) Ohruai, H. and Fox, J.J.: *Tetrahedron Lett.* 1951(1973).
- 84) Ohruai, H., Jones, G.H., Moffatt, J.G., Maddox, M. L., Christensen, A.T. and Bryam, S.K.: *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4602(1975).
- 85) Chu, C.K., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 817(1975).
- 86) Chu, C.K., Wempen, I., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *J. Org. Chem.* **41**, 2793(1976).
- 87) Burchenal, J.H., Ciovacco, K., Kalaher, K., O'Toole, T., Kiefner, R., Dowling, M.D., Chu, C.K., Watanabe, K.A., Wempen, I. and Fox, J.J.: *Cancer Res.* **36**, 1520(1976).
- 88) Woodcock, T.M., Chou, T-C., Tan, C.T.C., Sternberg, S.S., Philips, F.S., Young, C.W. and Burchenal, J.H.: *ibid.* **40**, 4243(1980).
- 89) De Bernardo, S. and Weigele, M.: *J. Org. Chem.* **42**, 109(1977).
- 90) De las Heras, F.G., Chu, C.K., Tam, S.Y-K., Klein, R.S., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *J. Heterocycl. Chem.* **13**, 175(1976).
- 91) Chu, C.K., Watanabe, K.A. and Fox, J.J.: *ibid.* **17**, 1435(1980).
- 92) Tam, S.Y-K., Hwang, J-S., De Las Heras, F.G., Klein, R.S. and Fox, J.J.: *ibid.* **13**, 1305(1976).
- 93) Brederbeck, H., Simchen, G., Rebsdats, S., Kantlehner, W., Horn, P., Wahl, R., Hoffmann, H. and Grieshaber, P.: *Chem. Ber.* **101**, 41(1968).
- 94) Lim, M-I. and Klein, R.S.: *Tetrahedron Lett.* **22**, 25(1981).
- 95) Lim, M-I., Ren, W-Y., Otter, B.A. and Klein, R.S.: *J. Org. Chem.* **48**, 780(1983).
- 96) Ren, W-Y., Lim, M-I., Otter, B.A. and Klein, R.S.: *ibid.* **47**, 4633(1982).
- 97) Bhattacharya, B.K., Lim, M-I., Otter, B.A. and Klein, R.S.: *Tetrahedron Lett.* **27**, 815(1986).
- 98) Tam, S.Y-K., Klein, R.S., Wempen, I. and Fox, J.J.: *J. Org. Chem.* **44**, 4547(1979).
- 99) Marr, J.J., Berens, R.L., Cohn, N.K., Nelson, D.J. and Klein, R.S.: *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 272(1984).
- 100) De Las Heras, F.G., Tam, S.Y-K., Klein, R.S. and Fox, J.J.: *J. Org. Chem.* **41**, 84(1976).
- 101) Gupta, C.M., Jones, G.H. and Moffatt, J.G.: *ibid.*

- 41, 3000(1976).
- 102) Buchanan, J.G., Edgar, A.R., Power, M.J. and Williams, G.C.: *Carbohydr. Res.* **55**, 225(1977).
- 103) Buchanan, J.G., Edgar, A.R. and Power, M.J.: *J. Chem. Soc. Perkin I* 1943(1974).
- 104) Buchanan, J.G., Chacon-Fuertes, M.E. and Wightman, R.H.: *ibid.* 244(1979).
- 105) Buchanan, J.G., Dunn, A.D. and Edgar, A.R.: *ibid.* 1191(1975).
- 106) Buchanan, J.G., Dunn, A.D., Edgar, A.R., Hutchinson, R.J., Power, M.J. and Williams, G.C.: *ibid.* 1786(1977).
- 107) Buchanan, J.G., Edgar, A.R., Power, M.J. and Shanks, C.T.: *ibid.* 225(1979).
- 108) Buchanan, J.G., Edgar, A.R., Hutchinson, R.J., Stobie, A. and Wightman, R.H.: *ibid.* 2567(1980).
- 109) Buchanan, J.G., Stobie, A.B. and Wightman, H.: *Can. J. Chem.* **58**, 2624(1980).
- 110) Buchanan, J.G., Saxena, N.K. and Wightman, R. H.: *J. Chem. Soc. Perkin I* 2367(1984).
- 111) Buchanan, J.G., Stobie, A. and Wightman, R.H.: *ibid.* 2374(1981).
- 112) Fuertes, M., Garcia-Lopez, T., Garcia-Munos, A. and Stud, M.: *J. Org. Chem.* **41**, 4074(1976).
- 113) Srivastava, P.C., Pkering, M.P., Allen, L.B., Streeter, D.G., Campbell, M.T., Witkowski, J.T., Sidwell, P.W. and Robins, R.K.: *J. Med. Chem.* **20**, 256(1977).
- 114) Srivastava, P.C. and Robins, R.K.: *ibid.* **26**, 445 (1983).
- 115) Robins, R.K., Srivastava, P.C., Narayanan, V.L., Plowman, J. and Paull, K.D.: *ibid.* **25**, 107(1982).
- 116) De Bernardo, S., Weigele, M.: *J. Org. Chem.* **41**, 287(1976).
- 117) 佐藤恒雄, 野依良治, 有合化, **38**, 947(1980).
- 118) Just, G. and Martel, A.: *Tetrahedron Lett.* 1517 (1973).
- 119) Just, G., Liak, T.J., Lim, M-I., Potivin, P. and Tsantrizos, Y.S.: *Can. J. Chem.* **58**, 2024(1980).
- 120) Ito, Y., Shibata, T., Arita, M., Sawai, H. and Ohno, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 6739(1981).
- 121) Just, G. and Lim, M-I.: *Can. J. Chem.* **55**, 2993 (1977).
- 122) Genster, W.J., Chan, S. and Ball, D.B.: *J. Org. Chem.* **46**, 3407(1981).
- 123) Noyori, R., Sato, T. and Hayakawa, Y.: *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2561(1978).
- 124) Kozikowski, A.P. and Ames, A.: *ibid.* **103**, 3923 (1981).
- 125) Michelson, A.M. and Cohn, W.E.: *Biochemistry*, **1**, 490(1962).