

D-1,3-디옥솔란 및 L-1,3-옥사티올란 5-페닐세레닐 피리미딘 뉴클레오사이드의 합성

유정만 · 문현주 · 정병호 · 최보길* · 홍준희* · 천문우*

전남대학교 약학대학, *서울대학교 약학대학

(Received October 15, 1995)

Synthesis of D-1,3-Dioxolane and L-1,3-Oxathiolane 5-Phenylselenyl Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents

Jung Man Yoo, Hyun Ju Moon, Byung Ho Chung, Bo Gil Choi[†]
Joong Hee Hong* and Moon Woo Chun*

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 152-742, Korea

Abstract—Eight new D-1,3-dioxolanyl and L-1,3-oxathiolanyl nucleosides containing 5-phenylselenyl pyrimidine bases which are expected to have antiviral activity were synthesized. Condensation of D-1,3-dioxolane acetate and L-1,3-oxathiolane acetate with 5-phenylselenyl pyrimidines gave anomeric mixtures of their nucleosides which were separated by silicagel column chromatography.

Keywords □ Antiviral agent, D-1,3-dioxolanyl acetate, L-1,3-oxathiolane acetate, 5-phenylselenyluracil nucleosides, 5-phenylselenyl 6-azauracil nucleosides.

최근 뉴클레오사이드의 당부분의 3' 위치에 탄소대신 산소나 황으로 치환된 dioxolane 또는 oxathiolane nucleoside류가 항 HIV 등 항 바이러스 활성이 있는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 특히 L-oxathiolane 뉴클레오사이드의 하나인 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine(3TC)는 AZT에 내성인 HIV 뿐아니라 HBV에도 활성이 우수하며^{3,4)} 독성이 적고 임상시험중에 있어 관심의 대상이 되고 있다. Kim 등은 L- 및 D체의 1,3-dioxolane 뉴클레오사이드류^{5,6)}, Jeong 등은 1,3-oxathiolane nucleoside의 비대칭합성법과 이들의 구조활성관계를 보고한 바^{7,8)} 있으며, 이들 화합물중 dioxolane류의 경우 D체가, oxathiolane류의 경우 L체가 세포독성이 적고

활성이 우수한 것으로 알려져 있다. 또한 Hong 등은 피리미딘의 염기로서 unnatural base를 사용하여 이들 뉴클레오사이드류체를 다수 합성한 바 있다.^{9,10)} 한편 셀레늄은 생체 중요한 필수미량원소이면서¹¹⁾ 이를 함유하는 다수의 nucleoside가 항바이러스, 항암작용 등 다양한 활성을 가지고 있으며^{12,13)} 5-phenylselenyl기가 치환된 nucleoside들은 thymidylate synthetase의 억제제로서 항암, 항바이러스작용이 보고된 바있다.¹⁴⁾

따라서 저자 등은 5-phenylselenyl pyrimidine의 1,3-dioxolane 또는 1,3-oxathiolane nucleoside류가 항바이러스 작용 등 생물활성이 있을 것으로 기대되어 우선 당부분으로 D-1,3-dioxolane 및 L-1,3-oxathiolane acetate 2종과 염기로서 5-phenylselenyl 치환 uracil 및 6-azauracil을 사용하여 새로운 뉴클레오사이드류를 합성하였다(Scheme I, II).

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-520-7434 (팩스) 062-522-5654

실험방법

시약은 Aldrich Chemical Co.계 제품을 사용하였으며 용점측정은 Electrothermal IA9000 용점측정기를 사용하여 보정없이 측정하였다. TLC는 precoated된 실리카겔 60F254 plate(Merck제품)를 사용하고 칼럼 크로마토그래피는 실리카겔 60(70~230 mesh, Merck제품)을 사용하였다.

IR스펙트럼은 Perkin-Elmer 783형의 적외선 분광광도계로, UV스펙트럼은 Hewlett Packard 8452 A UV/Vis분광광도계로 각각 측정하였다. ¹H-NMR스펙트럼은 Bruker 80 sy FT-NMR을 사용하여 측정하였으며 내부표준물질로는 TMS를 사용하였고 chemical shift는 δ (ppm)단위로 나타내었으며 뉴클레오사이드의 NMR표기는 furanose ring numbering system을 사용하여 나타냈었다. 선광도측정은 JASCO DIP-360 digital polarimeter를 이용하여 측정하였다.

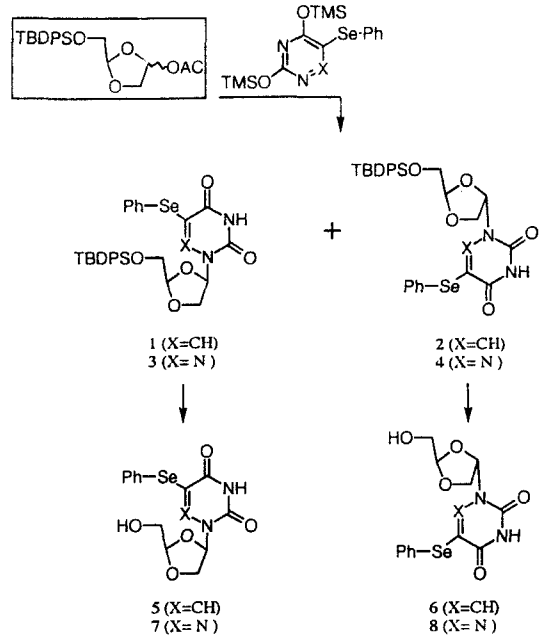
5-Phenylselenyl pyrimidine의 합성 - 문헌에 준해¹¹⁾

phenylselenenyl chloride를 무수피리딘에 녹이고 여기에 uracil 및 6-azauracil를 가해 65°C에서 48시간 반응시켰다. 이 용액을 감압 농축하여 얻어진 잔류물을 MeOH로 재결정하여 목적물을 각각 얻었다.

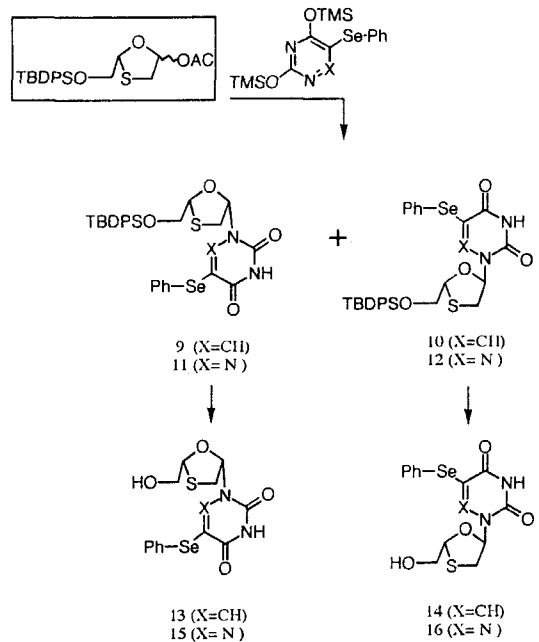
D-1,3-Dioxolane acetate 및 L-1,3-oxathiolane acetate의 합성 - 문헌에 준해^{5,7)} 각각 합성하였다.

보호된 뉴클레오사이드의 합성 - 건조된 염기와 ammonium sulfate(촉매량)을 hexamethyldisilazane 적당량에 가해 5시간 환류시키면서 얻어지는 투명한 용액을 무수조건하에서 감압농축시켜 disilylation된 염기를 얻고, 이를 무수 1,2-dichloroethane에 녹인 후 같은 용매에 용해한 D-1,3-dioxolane acetate 또는 L-1,3-oxathiolane acetate의 용액을 가한 다음 냉각후 trimethylsilyl trifluoromethane sulphonate를 가해 실온으로 1시간 반응시켰다. TLC로 반응을 확인한 다음 포화 NaHCO₃를 가하여 실온에서 다시 30 min 더 교반하여 반응을 정지시켰다. 유기층을 취하고 수층은 다시 CH₂Cl₂로 추출하여 합친 후, 포화 NaHCO₃, 물 및 건조 Na₂SO₄로 처리하여 여과하고 여액을 농축해서 잔류물을 칼럼크로마토그래프로 분리하였다.

비보호된 D-1,3-dioxolane 또는 L-1,3-oxathiolane 5-Phenylselenyl 피리미딘 뉴클레오사이드의 합성 - 보호된 D-dioxolane 또는 L-oxathiolane 뉴클레오사이드를 무수THF에 용해하고 1.0M-tetra-n-butylammo-



Scheme I



Scheme II

nium fluoride in THF(0.5 ml)를 가하여 무수조건으로 1 hr반응시키고 TLC로 반응을 확인한 후에 용매를 감압증발제거하고 잔사를 실리카겔로 정제하여 목적하는 뉴클레오사이드를 얻어 실리카겔칼럼으로 분리하여 목

적물을 얻었다.

(+)-(2R,4R)-5-phenylselenyl-1-[2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]-uracil(1) 및 (-)-(2R,4S)-5-phenylselenyl-1-[2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl] uracil(2) - 반응물인 D-dioxolane acetate 1.37 g 및 5-phenylselenyl uracil 1.84 g을 사용하여 반응시키고 생성된 anomeric mixture를 칼럼크로마토그래피(EtOAc/hexane, 1 : 1)로 분리하여 백색물질 **1**(Rf=0.51) 및 **2**(Rf=0.62)를 얻었다.

화합물 1

수득율: 530 mg(26.5%)

mp: 65°C

$[\alpha]_D^{20} = +18.51$ (C=0.50 in MeOH)

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3180, 1690

$UV_{\max}^{\text{MeOH}} \text{ nm}$: 263(ϵ 16300)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00(9H, s, t-Bu) 3.50(1H, dd, $J_{2b',2a'}=11.2$ Hz, $J_{2b',1'}=4.0$ Hz, H-2b') 3.61(1H, dd, $J_{2a',2b'}=11.2$ Hz, $J_{2a',1'}=3.2$ Hz, H-2a') 4.02(2H, t, $J=4.0$ Hz, H-5') 4.96(1H, t, $J=4.0$ Hz, H'-4) 6.18(1H, t, $J_{1',2b'}=4.0$ Hz, $J_{1',2a'}=3.2$ Hz, H-1') 7.32(16H, m, ArH 및 H-6) 8.46(1H, br. s, NH)

화합물 2

수득율: 450 mg(20%)

$[\alpha]_D^{20} = -8.2$ (C=0.50 in MeOH)

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3180, 1700

$UV_{\max}^{\text{MeOH}} \text{ nm}$: 262(sh)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01(9H, s, t-Bu) 3.59(2H, d, $J_{5',4'}=3.6$ Hz, H-5') 3.92(1H, dd, $J_{2b',2a'}=9.4$ Hz, $J_{2b',1'}=2.0$ Hz, H-2b') 4.26(1H, dd, $J_{2a',2b'}=9.4$ Hz, $J_{2a',1'}=4.8$ Hz, H-2a') 5.25(1H, t, $J=3.6$ Hz, H-4') 6.16(1H, dd, $J_{1',2a'}=4.8$ Hz, $J_{1',2b'}=2.0$ Hz, H-1') 7.41(16H, m, ArH 및 H-6) 8.49(1H, br s, NH)

(±)-(2R,4SR)-5-phenylselenyl-1-[2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]-6-azauracil(3 및 4) - 반응물인 D-dioxolane acetate 1.13 g 및 5-phenylselenyl-6-azauracil 1.48 g을 사용하여 반응시켜서 실리카겔칼럼으로 분리가 어려운 오일상의 화합물 **3** 및 **4**를 anomeric mixture(0.9 g; 52%)로 얻었다.

(-)-(2R,4R)-5-phenylselenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-uracil(5) 및 (+)-(2R,4S)-5-phenylselenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-uracil(6) - 반응물질 **1**(140 mg) 및 **2**(400 mg)를 사용하여 반응시켜서 칼럼크로마토그래피로 각각 백색물질 **5** 및 **6**를 각각 얻었다.

화합물 5

mp: 185~187°C

수득율: 70 mg(82.1%)

$[\alpha]_D^{20} = -16.6$ (C=0.50 in MeOH)

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3490, 1700

$UV_{\max}^{\text{MeOH}} \text{ nm}$: 264(ϵ 9250)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.54(2H, dd, $J_{5',OH}=5.6$ Hz, $J_{5',4'}=2.0$ Hz, H-5') 4.06(1H, dd, $J_{2b',2a'}=9.8$ Hz, $J_{2b',1'}=5.2$ Hz, H-2b') 4.32(1H, dd, $J_{2a',2b'}=9.8$ Hz, $J_{2a',1'}=1.8$ Hz, H-2a') 5.20(1H, t, $J=2.0$ Hz, H-4') 6.20(1H, dd, $J_{1',2b'}=5.2$ Hz, $J_{1',2a'}=1.8$ Hz, H-1') 7.24~7.39(5H, m, ArH) 8.24(1H, s, H-6)

화합물 6

mp.: 150~151°C

수득율: 210 mg(86.2%)

$[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (C=0.50 in MeOH)

$IR_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3480, 1700

$UV_{\max}^{\text{MeOH}} \text{ nm}$: 264(ϵ 11400)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.39(2H, dd, $J_{5',OH}=5.8$ Hz, $J_{5',4'}=3.6$ Hz, H-5') 4.12(1H, dd, $J_{2b',2a'}=9.6$ Hz, $J_{2b',1'}=2.8$ Hz, H-2b') 4.27(1H, dd, $J_{2a',2b'}=9.6$ Hz, $J_{2a',1'}=5.6$ Hz, H-2a') 5.34(1H, t, $J=3.6$ Hz, H-4') 6.11(1H, dd, $J_{1',2a'}=5.6$ Hz, $J_{1',2b'}=2.8$ Hz, H-1') 7.25~7.41(5H, m, ArH) 7.75(1H, s, H-6)

(+)-(2R,4R)-5-phenylselenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-azauracil(7) 및 (-)-(2R,4S)-5-phenylselenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-6-azauracil(8) - anomeric mixture인 **3** 및 **4** (590 mg)를 반응시켜 반응물을 칼럼크로마토그래피(CHCl₃/MeOH, 10/1)로 분리하여 미황색의 거품상의 물질 **7**(Rf=0.28) 및 **8**(Rf=0.33)를 각각 얻었다.

화합물 7

수득율: 140 mg(24.5%)

$[\alpha]_D^{20} = +54.16$ (C=0.50 in MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3440, 1700

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 262(sh)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.26(2H, s, H-5') 3.71 (1H, dd, $J_{2b',2a'}=8.7$ Hz $J_{2b',1'}=4.4$ Hz, H-2b') 4.10 (1H, dd, $J_{2a',2b'}=8.7$ Hz, $J_{2a',1'}=6.7$ Hz, H-2a') 4.40 (1H, t, $J=3.5$ Hz, H-4') 4.72(1H, t, $J=5.6$ Hz, OH) 6.24(1H, dd, $J_{1',2a'}=6.7$ Hz, $J_{1',2b'}=4.4$ Hz, H-1') 7.32~7.70(5H, ArH) 12.83(1H, br s, NH)

화합물 8

수득율: 200 mg(36.5%)

$[\alpha]_D^{20}=-34.07$ (C=0.50 in MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3440, 1170

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 262(sh)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.02(2H, m, H-5') 3.89 (2H, d, $J=4.8$ Hz, H-2') 4.56(1H, t, $J=6.0$ Hz, OH) 4.84(1H, t, $J=4.6$ Hz, H-4') 6.23(1H, t, $J=4.6$ Hz, H-1') 7.32~7.75(5H, m, ArH) 12.38(1H, br s, NH)

(2R,5R)-5-phenylselenyl-1-[2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]uracil(9) 및 (2R,5R)-5-phenylselenyl-1-[2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]uracil(10) - 반응물질인 L-oxathiolane acetate 0.70 g 및 5-phenylselenyluracil 0.89 g을 사용하여 반응시키고 생성된 anomeric mixture를 칼럼크로마토그래피(EtOAc/hexane, 1:1)로 분리하여 백색물질 9(Rf=0.57) 및 10(Rf=0.63)를 각각 얻었다.

화합물 9

수득율: 350 mg(33.5%)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3200, 1690

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 266(sh)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.06(9H, s, t-Bu) 2.96 (1H, dd, $J_{2b',2a'}=12.0$ Hz, $J_{2b',1'}=4.8$ Hz, H-2b') 3.43(1H, dd, $J_{2a',2b'}=12$ Hz, $J_{2a',1'}=5.6$ Hz, H-2a') 3.80(H, d, $J=5.0$ Hz, H-5') 5.20(1H, t, $J=4.8$ Hz, H-4') 6.27(1H, dd, $J_{1',2a'}=5.6$ Hz, $J_{1',2b'}=4.8$ Hz, H-1') 7.08~7.70(16H, m, ArH 및 H-6) 8.19(1H, br s, NH)

화합물 10

mp: 158~159°C

수득율: 280 mg(26.7%)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3190, 1710

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 266(8600)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.07(9H, s, t-Bu) 3.02 (1H, dd, $J_{2b',2a'}=12.8$ Hz, $J_{2b',1'}=2.0$ Hz, H-2b') 3.49(1H, dd, $J_{2a',2b'}=12.8$ Hz, $J_{2a',1'}=5.1$ Hz, H-2a') 3.70(2H, d, $J=4.6$ Hz, H-5') 5.28(1H, t, $J=4.8$ Hz, H-4') 6.34(1H, dd, $J_{1',2a'}=5.1$ Hz, $J_{1',2b'}=2.0$ Hz, H-1') 7.25~7.72(16H, m, ArH 및 H-6) 8.20(1H, br s, NH)

(±)-(2R,5SR)-5-phenylselenyl-1-[2-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]methyl]-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azauracil(11 및 12) - 반응물질인 L-oxathiolane acetate 0.6 g 및 5-phenylselenyl-6-azauracil 0.64 g을 사용하여 반응시켜서 실리카겔칼럼으로 분리가 어려운 오일상의 화합물 11 및 12를 anomeric mixture(0.6 g, 67.0%)로서 얻었다.

(-)-(2R,5S)-5-phenylselenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]uracil(13) 및 (+)-(2R,5R)-5-phenylselenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]uracil(14) - 반응물질 9(280 mg) 및 10(220 mg)를 사용하여 반응시켜서 칼럼크로마토그래피로 각각 백색물질 13 및 14을 얻었다.

화합물 13

mp: 117~118°C

수득율: 150 mg(86.6%)

$[\alpha]_D^{20}=-13.63$ (C=1.05 in MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3440, 1700

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 266(ϵ 7990)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.22(1H, dd, $J_{2b',2a'}=10.4$ Hz, $J_{2b',1'}=4.8$ Hz, H-2b') 3.47(1H, dd, $J_{2a',2b'}=10.4$ Hz, $J_{2a',1'}=4.8$ Hz, H-2a') 3.79(H, m, H-5') 5.29 (1H, t, $J_{4',5a'}=4.8$ Hz, $J_{4',5b'}=4.8$ Hz, H-4') 6.25(1H, t, $J_{1',2b'}=4.8$ Hz, $J_{1',2a'}=4.8$ Hz, H-1') 7.62~7.11 (5H, m, ArH) 7.8(1H, s, H-6) 11.8(H, s, NH)

화합물 14

mp: 108~109°C

수득율: 80 mg(58.8%)

$[\alpha]_D^{20}=+23.41$ (C=0.35 in MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3430, 1700

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 264(ϵ 8990)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.16(H, dd, $J_{2b',2a'}=6.9$

Hz, $J_{2b',1} = 2.0$ Hz, H-2b') 3.39(1H, dd, $J_{2a',2b} = 6.8$ Hz, $J_{2a',1} = 2.0$ Hz, H-2a') 3.71(H, m, H-5') 5.56 (1H, t, $J_{4',5a} = 5.6$ Hz, $J_{4',5b} = 5.6$ Hz, H-4') 6.35 (1H, t, $J_{1',2a'} = 2.0$ Hz, $J_{1',2a'} = 2.0$ Hz, H-1') 7.24~7.66(5H, m, ArH) 7.9(1H, s, H-6) 11.8(1H, br s, NH)

(-)-(2R,5R)-5-phenylselenenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azauracil(15) 및 (+)-(2R,5S)-5-phenylselenenyl-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-6-azauracil(16) - anomeric mixture인 **11** 및 **12** (600 mg)를 반응시켜서 생성물을 칼럼크로마토그래피(CHCl₃/MeOH, 10 : 1)로 분리하여 거품상의 물질 **15**(Rf=0.33) 및 **16**(Rf=0.30)를 각각 얻었다.

화합물 15

수득율: 100 mg(27.0%)

$[\alpha]_D^{20} = -105.35$ (C=0.30 in MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3440, 1690

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.84~3.10(2H, m, H-2') 3.15~3.43(H, m, H-5') 4.89(1H, t, $J = 6.1$ Hz, OH) 5.00(1H, t, $J = 5.5$ Hz, H-4') 6.17(1H, dd, $J_{1',2a'} = 7.7$ Hz, $J_{1',2b} = 6.0$ Hz, H-1') 7.32~7.70(5H, m, ArH) 12.5(1H, br s, NH)

화합물 16

수득율: 110 mg(29.6%)

$[\alpha]_D^{20} = +97.18$ (C=0.20 in MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3440, 1690

UV ν_{\max}^{MeOH} nm: 262(sh)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.98(H, dd, $J_{2b',2a'} = 11.6$ Hz, $J_{2b',1} = 3.2$ Hz, H-2b') 3.27(1H, dd, $J_{2a',2b} = 11.6$ Hz, $J_{2a',1} = 6.0$ Hz, H-2a') 3.45(H, m, H-5') 5.03 (1H, dd, $J_{4',5a} = 9.2$ Hz, $J_{4',5b} = 4.8$ Hz, H-4') 6.45 (1H, dd, $J_{1',2a'} = 6.0$ Hz, $J_{1',2b} = 3.2$ Hz, H-1') 7.37~7.63(5H, m, ArH)

결과 및 고찰

우선 5-phenylselenenyl기의 도입에는 뉴클레오사이드 및 피리미딘염기 각각에 phenylselenenyl chloride를 가하여 합성할 수 있는데 전자의 방법은 수득율이 낮거나 가열시 라세미화 등의 문제점을 고려하여 우선 염기에 도입하여 뉴클레오사이드합성에 사용하였다. D-1,

3-dioxolanyl 5-phenylselenenyl uracil 및 6-azauracil에 ammonium sulfate를 촉매량 가하고 HMDS(hexamethyldisilazane) 용매에서 disilylation한 후, D-1,3-dioxolanyl acetate 또는 L-1,3-oxathiolanyl acetate와 Vorbruggen조건하¹⁵⁾에서 축합하여 보호된 뉴클레오사이드를 얻었으며 이를 n-t-butylammonium fluoride로 탈보호하여 새로운 뉴클레오사이드 8종을 합성하였다. 이들의 anomeric mixture의 분리는 실리카겔칼럼을 사용하였는데 이들 화합물의 물성의 경우 보호된 5-phenylselenenyl uracil 뉴클레오사이드류(**1**, **2**, **9** 및 **10**)는 탈보호하기 전의 경우가 극성차이가 있어 분리할 수 있었는데 반하여 보호된 6-azauracil 뉴클레오사이드류(**3**, **4**, **11**, 및 **12**)는 극성차가 적어서 탈보호한 후에 분리할 수 있었다. 분리 정제된 anomer의 구조결정은 ¹H-NMR 패턴에서 쉽게 확인 할 수 있다.¹⁶⁾ 먼저 anomeric proton은 β -형의 뉴클레오사이드의 chemical shift는 α -형에 비해 upfield에 나타나며, 또한 4'위치의 proton은 α -뉴클레오사이드의 염기와 cis관계로 인한 deshielding effect때문에 β -형에 비해 downfield에 나타나는데 본 실험결과와 기존의 문헌⁷⁾과 일치하는 결과를 얻었다. UV스펙트럼은 uracil 및 6-azauracil류의 뉴클레오사이드 모두 260 nm부근에서 나타났으며, IR스펙트럼의 경우 실리화된 뉴클레오사이드의 경우 NH 및 C=O의 피이크가, 3200 cm⁻¹부근에서 나타났고 탈보호된 뉴클레오사이드의 경우 -OH 및 C=O의 피이크가 3450 cm⁻¹, C=O의 피이크가 1700 cm⁻¹부근에서 흡수극대를 볼 수 있었다. 따라서 이들 분광학적인 자료로부터 목적화합물이 합성됨을 알 수 있었고 새로 합성한 화합물의 항바이러스 활성실험은 진행중에 있다.

감사의 말씀

본 연구는 1994년도 전남대학교 학술연구비지원으로 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) Norbeck, D. W., Spanton, S., Broder, S. and Mitsuya, H.: (\pm)-Dioxolane-T((+)-1-[(2 α ,4 β)-2-(hydroxymethyl)-4-dioxolanyl]thymine. *Tetrahedron Lett.* **30**, 6263 (1989)

- 2) Belleau, B., Dixit, D., Nguyen-Ga, N. and Kraus, J. L.: International Conference on AIDS, Montreal, Canada. June 4-9(1989) paper no. TCO1.
- 3) Schinazi, R. F., Chu, C. K., Peck, A., McMillan, A., Mathis, R., Cannon, D., Jeong, L. S., Beach, J. W., Choi, W.-B., Yeola, S. and Liotta, D. C.: Activity of the four optical isomers of 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine(BCH-189) against human immunodeficiency virus type 1 in human lymphocyte. *Antimicro. Agents Chemother.* **36**, 672 (1992).
- 4) Beach, J. W., Jeong, L. S., Alves, A. J., Pohl, D., Kim, H. O., Chang C.-N., Doong, S.-L., Schinazi, R. F., Cheng, Y.-C. and Chu, C. K.: Synthesis of enantiomerically pure (2'R,5'S)-(-)-[2-(Hydroxymethyl)-oxathiolan-5-yl]cytosine as a potent antiviral agent against hepatitis B virus(HBV) and human immunodeficiency virus(HIV). *J. Org. Chem.* **57**, 2217 (1992).
- 5) Kim, H. O., Ahn, S. K., Alves, A. J., Beach, J. W., Jeong, L. S., Choi, B. G., Van Roey, P., Schinazi, R. F. and Chu, C. K.: Asymmetric synthesis of 1,3-dioxolane-pyrimidine nucleosides and their anti-HIV activity. *J. Med. Chem.* **35**, 1987 (1992)
- 6) Kim, H. O., Schinazi, R. F., Nampalli, S., Shanmuganathan, K., Cannon, D. L., Alves, A. J., Jeong, L. S., Beach, J. W. and Chu, C. K.: 1,3-Dioxolanyl-purine nucleosides (2R,4R) and (2R, 4S) with selective anti-HIV-1 activity in human lymphocytes. *J. Med. Chem.* **36**, 30 (1993)
- 7) Jeong, L. S., Schinazi, R. F., Beach, J. W., Kim, H. O., Nampalli, S., Shanmuganathan, K., Alves, A. J., McMillan, A., Chu, C. K. and Mathis, R.: Asymmetric synthesis and biological evaluation of β -L-(2R,5R)- and α -L-(2R, 5S)-1,3-oxathiolane-pyrimidine and -purine nucleosides as potential anti-HIV agents. *J. Med. Chem.* **36**, 181 (1993).
- 8) Jeong, L. S., Schinazi, R. F., Beach, J. W., Kim, H. O., Shanmuganathan, K., Nampalli, S., Chun, M. W., Chung, W. K., Choi, B. G., and Chu, C. K.: Structure-activity relationships of β -D-(2S,5R)- and α -D-(2S,5S)-1,3-oxathiolanyl nucleosides as potential anti-HIV agents. *J. Med. Chem.* **36**, 2627 (1993).
- 9) Hong, J. H., Cha, M., Shin, S. E., Choi, B. G., Chung, B. H., Kim, J. H., Lee, C. K., Chung, W. K., and Chun, M. W.: Synthesis of D-1,3-dioxolane and D-1,3-oxathiolane pyrimidine nucleosides, *Yakhak. Hoegi* **38**, 703(1994)
- 10) Hong, J. H., Park, J. H., Song, J. Y., Choi, B. G., Chung, B. H., Kim, J. H., Lee, C. K., Chung, W. K., and Chun, M. W.: Synthesis of L-1,3-dioxolane and L-1,3-oxathiolane pyrimidine nucleosides, *Yakhak. Hoegi* **38**, 775 (1994).
- 11) Klayman, D. L. and Gunther, W. H. H.: *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology* Wiley, New York, 1973.
- 12) Kirisi, J. J., North, J. A., Mckernan, P. A., Murray, B. K., Canonico, P. G., Huggins, J. W., Sirivastava, P. C., and Robins, R. K.: Broad-spectrum Antiviral Activity of 2-D-ribofuransyl-selenazole-4-carboxamide, a new antiviral agent, *Antimicro. Agents Chemother.* **24**, 353 (1983).
- 13) Choi, S., Kalman, T. I., and Bardos, T. J.: Synthesis of 5-selenium-substituted uracil derivatives. Inhibition of thymidylate synthetase by 5-hydro-seleno-2'-deoxyuridylate, *J. Med. Chem.* **22**, 618 (1979).
- 14) Schinazi, R. F., Arbiser, J., Lee, J. J. S., Kalman, T. I., and Prusoff, W. H.: Synthesis and biological activity of 5-phenylselenyl-substituted pyrimidine nucleosides, *J. Med. Chem.* **29**, 1293 (1986).
- 15) Vorbruggen, H., Krobkiewicz, K., and Bennua, B.: Nucleoside synthesis with trimethylsilyl triflate and perchlorates as catalysts, *Chem. Ber.* **114**, 1234 (1981).
- 16) Chu, C. K., Kl-Kabbani, F. M. and Thompson, B. B.: Determination of the anomeric configuration of C-nucleosides by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Nucleosides Nucleotides*, **3**(1), 1 and references cited therein. (1984).