

핵산유도체의 비대칭촉매 가능성연구

윤인권, 백기현
배재대학교 화학 및 생명과학부 화학전공

Synthesis of Pyrimidine Nucleosides as a Potential Asymmetric Catalysts

In Kwon Youn and Gi Hyeon Beak
Department of Chemistry, Pai Chai University

본 연구에서는 thymidine으로 부터 시작하여 3'-OH과 5'-OH의 각각의 변형, 동시의 변형을 통해 크게 5종의 amino thymidine 골격의 촉매를 합성하였다. 다양한 thymidine 화합물들이 새로운 키랄 보조체로서의 촉매효과를 위해 우선 3'-OH 자리에 mono-methylamino thymidine과 dimethylamino thymidine을 합성하고, 이들의 합성과정을 응용하여 5'-OH을 Ac-O로 변환한 5'-acetyl-3'-dimethylamino thymidine과 5'-OH를 TBS로 변환하고 up위치의 azido화합물인 5'-TBS-3'-Up-t BOC methylamino thymidine을 합성하였다. 그리고, 5'-OH를 amino group으로 변환하고 3'-OH를 -Me로 변환한 화합물 3'-acetyl-5'-tBOC-amino thymidine을 합성하였다.

We synthesized the following series of 3', 5'hydroxy modified thymidine analogs to check the potential asymmetric catalytic effects. 3'-monomethylammino and dimethylaminothymidine was synthesized from thymidine via 8 step and 7 step in 38%, 20% overall yields respectively. 5'-Acetyl-3'-dimethylamino thymidine was prepared from thymidine via 8 step in 40% overall yield. 5'-TBS-3'-up-t BOC methylamino thymidine was prepared from thymidine via 6 step in 30% overall yield. 3'-acetyl-5'-t BOC amino thymidine was prepared from thymidine via 7 step in 31% overall yield.

Key words : Asymmetric Catalyst, Thymidine, Asymmetric Synthesis, Nucleosides

I. 서론

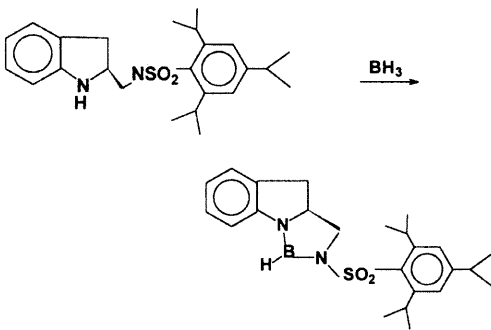
최근 비대칭 합성은 활발한 연구가 진행되고 있고, 그 중요성이 정밀 화학분야에서 크게 부각되고 있다. 일반적인 비대칭 합성에서 효소 촉매의 경우 10⁵%이상 효율을 보이고 있으나, 유기 촉매의 경우 1%의 촉매를 사용하여 95% 이상의

enantiomeric excess (ee)를 얻고 있다.¹ 생리 활성물질 개발의 경우 입체 구조에 따라 생리 활성 효과가 크게 다르므로 촉매를 활용한 합성 개발 방법은 그 효용성이 더욱 부각되고 있고, 실험실적인 연구 분야에서도 실용적인 촉매 비대칭 반응은 반응 단계를 축소하고,고 수율로 합성이 가능하게 되는 등 경제적으로도 유리하게 사용할 수 있다.^{2,3}

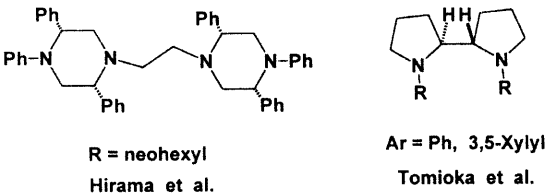
Itsuno 등(1980)^{4,5}에 의해 보고된 아미노 보로리딘 유도체들을 촉매로 사용한 케톤류 비대칭 환원의 예가 본격적인 촉매개발이 시작되는 계기가 되

었다. 그후, Istuno 등의 연구를 토대로 Corey 등은 CBS process로 발전시켜 옥사자 보로리딘을 이용한 선구 키랄 케톤의 비대칭 환원에 적용하여 화합물이 6각 전이상태를 이룬다는 것을 밝혀 반응 과정을 이해하게 되었다. 이들 연구를 바탕으로 최근 본 연구실에서는 Scheme 1과 같은 di-amino sulfonamide 골격에서의 borane complex를 이용한 비대칭 환원과, 기타 화학반응에의 적용가능성이 검토된 바 있다.

Scheme 1. Diamino sulfonamide 골격에서의 borane complex



Scheme 2. trans-1,2-diamino cyclohexane derived Chiral diamine ligands



최근의 연구 방향중 하나로 전이금속 촉매를 이용한 enantioselective 합성방법으로 Brunner 등 (1988)이 보고하고 있고, 그후 amino acid 화합물에서 유도된 촉매들이 Cormal¹, Tail¹, Izumil² 등에 의해서 보고되었다. Hans Ulrich Blaser¹³ 등의 연구에서는 donor atom 즉, O-, N-을 가진 ligand들은 5각, 7각 킬레이트 형태를 할 수 있어 높은 입체선택성 반응에 적용될 수 있음을 보고하였다. 이들 리간드는 주로 금속 촉매들, 예를 들면, Et₂Zn과 같은 것에 의해 O-, N- 기능기를 가진 리간드가 보조체로서 응용 발전하고 있다. 또한, Hartmuth 등¹⁴에 의해 olefin의 비대칭 Osmy-

lation에 대한 Chiral diamine ligand를 사용한 비대칭 촉매반응은 생성되는 diol이 유기화학 반응의 중요성에 비추어 관심을 가져야하는 분야이다.

Osmylation에 좋은 Chiral ligand들은 Hanesian 등¹⁵이 trans-1,2-diamino cyclohexane에서 유도된 ligand를 이용하여 비대칭 반응에 성공적으로 적용한 예가 있다.

이들 화합물을 이용한 연구의 대부분은 diamine과 amine과 알코올을 이용한 착물형태를 바탕으로 하여 비대칭 촉매반응에의 적용이 주가 되고 있다. 이들 연구를 바탕으로 비대칭 촉매 반응에 대하여 thymidine의 알코올과 아민 그룹 그리고, 아민과 아민 그룹이 5,6-membered 전이 상태를 이룰 것으로 예상하여 효율성이 높은 입체 선택성 촉매를 개발 하고자 하는 노력으로 thymidine을 이용하여 3'-OH와 5'-OH를 여러 가지 아민과 히드록시 그룹으로 각각 치환 합성하였다.

II. 실험

1. 기기 및 시약

1) 장비와 측정

NMR spectra는 Bruker AC-200과 AM-300으로 측정하고, chemical shift는 내부의 tetramethylsilane에 관한 ppm단위로 하였다. HPLC는 ultra-violet 검출기가 설치된 model 44기 기종을 물 첨가하에서 하였다. Optical rotations의 측정은 Autopol III 자동 편광계에 의해서 하였다. TLC의 분석은 실리카겔 60F 254 (E. Merck)가 입혀진 유리판 (0.25 mm)에 의해서 하였다. 시판용 TLC는 1.0 mm 두께의 20 cm x 20 cm 유리판으로 된 Merck, silica gel GF254로 전개하였다.

2) 시약

본 실험에서 선택한 시약은 Aldrich, Merck, Wako 사에서 구입한 특급 또는 1급 시약으로 더 이상 정제하지 않고 사용하였으며, 모든 유기용매는 덕산약품으로 부터 구입해 사용하였다. THF는 사용하기 전에 질소 기체 하에서 적어도 5시간 이상 벤조 페논과 나트륨으로 환류하고 충분히 건조시켜 사용하였다. DCM은 수소화 칼슘으로 환류하여 건조한 뒤 사용하였다.

2. 실험방법

1) 5'-TBS thymidine[1]의 합성

용매 DMF 200 ml에 thymidine 22.95 g(94.75 mmol)을 녹인후 imidazole 32.3 g(473.75 mmol)을 첨가하여 교반 시킨다. 여기에 TBDMSCl 16.4 g(108.96 mmol)을 DMF 50ml에 녹여 주사기를 통해 반응용기에 주입하여 교반 시킨다. 반응을 완전히 하기 위해 약 40시간정도 충분히 교반 시킨 후 반응 혼합물을 비이커에 옮겨 NaCl 포화 수용액을 반응 혼합물의 양과 비슷하게 250 ml정도 넣고 혼합하여 15분 실온에서 방치한 후, paper filter 한다. Filter된 결정을 H₂O(50 ml x 3)과 hexane(20 ml x 2)으로 세척하여 진공 펌프에서 완전히 말려 32.47 g의 결정을 얻었다. 그리고 filter된 용액을 ethylacetate로 추출, 농축하여 filter한 후 hexane(20 ml x 2)로 세척하여 0.3 g의 결정을 95% 수율로 얻었다.

2) 5'-TBS-3'-methanesulfonyl thymidine[2]의 합성

실온에서 DCM 용매 30 ml에 [1] 1.069 g(3 mmol)을 녹인후, Et₃N 2.52 ml(18 mmol)를 넣어 염기성 용매를 만든 다음, 반응용기에 CH₃SO₂Cl 348.3 ml(4.5 mmol)을 Ice-cool bath하에서 10분에 걸쳐 주사기로 drop첨가하여 교반 한다. 실온에서 2시간 교반하여 DCM 50 ml로 희석하여 물(50 ml x 3)로 추출하여 유기층을 취한 후, 물층을 DCM 50 ml로 2회 추출하여 유기 층을 모아 MgSO₄로 건조시켜 감압 증류시킨다. 정제를 위해 short silicagel column 하여 1.222 g 얻음. 수율 : 94%

3) 5'-TBS-3',6-anhydrothymidine[3]의 합성

실온에서 THF 용매 50 ml에 [2] 5.3 g(12.2 mmol)을 녹인후 DBU 8.66 ml을 넣고 heating-bath(oil)을 설치하여 100℃로 reflux시켜 5시간 교반 시킨 후, THF를 반으로 농축하여 EtOAc 50 ml로 묽히어 NaCl 포화 수용액(30 ml x 3)으로 추출하여 유기층을 취하고, 물층을 또다시 DCM (20 ml x 2)으로 재 추출하여 각각을 물로 2회 세척, 농축하여 합한다. 이 농축된 반응 혼합물의 정제는 EtOAc로 세척하여 DCM : Hexane에서 재 결정하여 2.62 g을 얻고 유기 층을 다시 재결정하여 총 3.5 g을 얻음 수율 : 84.4 %

4) 5'-TBS-3'-azido thymidine[4]의 합성

DMF 50 ml에 [3] 1.31 g(3.87 mmol)을 녹인후 NaN₃ 1.26 g(19.4 mmol) 첨가하여 oil-heating

bath설치고, 130-140℃로 열을가해 25시간 교반시켜 EtOAc 50 ml로 희석하여 NaCl 포화 수용액으로 3회 추출하고 물로 2회 세척한 후, MgSO₄로 건조하여 감압 농축한다. 정제를 위해 column하여 1.47 g 얻음 수율 : 99.5 %

5) 5'-TBS-3'-amino thymidine[5]의 합성

실온에서 EtOH 20 ml에 [4] 1.48 g(3.88 mmol)을 녹인후, 10% Pd-C 150 mg을 넣고 반응용기를 외부와 차단하여 풍선에 H₂ gas 주입하여 반응 용기에 달아 23시간 교반시켜, celite를 깔고 glass filter한 후, 농축하여 benzene(10 ml x 2)으로 묽힌 후, 다시 농축하여 진공 건조하여 1.234 g 얻음. 수율 : 89 %

6) 5'-TBS-3'-t BOC-amino thymidine[6]의 합성

THF 용매에 [5] 1.141 g(3.2 mmol)을 넣고 Et₃N 1.8 ml(12.8 mmol)을 넣어 염기로 교반 시킨 후, (t-BOC)₂O 1.05 g(4.8 mmol)을 THF에 녹여 반응 용기에 주사기를 사용하여 drop 첨가한다. 실온에서 12시간 교반하여 DCM 50 ml를 넣어 희석 시킨 후, 물(20 ml x 3)로 추출하여 MgSO₄로 건조시켜 감압증류 한다. 정제를 위해 column하여 1.45 g 얻음. 수율 : 99.4 %

7) 5'-TBS-3'-t BOC-methylamino thymidine [7]의 합성

용매 DMF에 [6] 1.45 g(3.18 mmol)을 녹인 후, NaCl-ice cooling bath에서 5분간 교반하고, NaH 192 mg을 넣어 5분간 교반 한다. Cooling bath하의 반응 용기에 CH₃I 438.5 μL를 방울로 첨가하여 30분 교반 후, cooling bath를 제거한다. 반응 혼합물을 1시간 30분 실온에서 교반 후, EtOAc로 희석하여 3회 추출하고, 물 층을 다시 2회 추출하여 유기 층을 모아 MgSO₄로 건조한다. 건조된 반응물을 감압 증류한다. Column 정제하여 900 mg 얻음. 수율 : 58.5%

8) 3'-methylamino thymidine[8]의 합성

실온에서 [7]의 합성물 780 mg(1.6 mmol)에 TFA 8 ml 넣고 15분 교반한 후, H₂O 800 μL를 방울 첨가한다. 반응 혼합물을 15분 교반 후, 감압 증류하고 진공 건조 시킨다. 반응물을 MeOH에 녹여 celite를 깔고 glass filter하여, MPLC 분리 정제한다. 400 mg 얻음. 수율 : 98 %

9) 5'-TBS-4-methoxy-3'-dimethylamino thymidine[9]의 합성

실온에서 DMF에 [5] 880.4 mg(2.48 mmol)과 80% NaH 225 mg(7.5 mmol)을 넣고 ice-salt cooling bath 설치하여 5분 교반 한다. CH_3I 514 μL (8.25 mmol)을 방울 첨가하여 cooling bath에서 2시간 교반한 후, 실온으로 12시간 교반 한다. 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출, 물로 2회 세척하고 MgSO_4 로 건조하여 감압증류 한다. Column 정제하여 290 mg 얻음. 수율 : 29.4 %

10) 4-methoxy-3'-dimethylamino thymidine [10]의 합성

실온에서 THF에 [9] 106 mg(0.27 mmol)을 녹인 후, TBAF 270 μL 를 방울 첨가한다. 30분 교반하여 감압증류 한 후, column 정제하여 흰색 고체 70 mg 얻음. 수율 : 96 %

11) 3'-azido thymidine(AZT)[11]의 합성

실온에서 [4] 1.2 g(3.1 mmol)을 THF에 녹인 후, TBAF 3 ml(3.5 mmol)을 첨가 한다. 1시간 교반 후, 감압 증류하여 column 정제로 790 mg 얻음. 수율 : 95 %

12) 5'-acetic-3'-azido thymidine[12]의 합성

실온에서 DCM에 [11] 790 mg(2.9 mmol)과 Et₃N 2.4 ml(17.4 mmol)을 5분 교반한 후, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ 329 μL (3.48 mmol)을 첨가하여 14시간 교반 한다. 반응 혼합물을 DCM으로 회석하여 추출 3회, 물로 2회 세척하고 MgSO_4 로 건조하여 감압 증류한다. column 정제하여 550 mg 얻음. 수율 : 61.3 %

13) 5'-acetyl-3'-amino thymidine[13]의 합성

실온에서 EtOH에 [12] 440 mg(1.4 mmol)과 10%ww Pd-C 45 mg을 넣고, H_2 gas 를 풍선으로 공급하여 교반 한다. 반응 혼합물을 12시간 교반하고, celite glass filter한 후, 감압 증류 한다. 정제를 위해 benzene (10 ml x 2)으로 감압 증류하고 진공 건조하여 433 mg 얻음. 수율 : 95 %

14) 5'-acetyl-3'-dimethylamino thymidine[14]의 합성

실온에서 CH_3OH 3 ml에 [13] 57 mg(0.2 mmol)과 2N H_2SO_4 1.5 ml, CH_2O 60 mg(2 mmol)을 교반하면서 NaBH_4 38 mg(1 mmol)을 방울 첨가하

여 교반 한다. 반응 혼합물을 10시간 교반하며 HPLC로 반응여부 판별하여 1 N NaOH로 pH 7-8으로 중화 시킨 후, MeOH 20 ml로 회석하여 celite glass filter하고 감압 증류한다. MPLC 정제하고 진공 건조하여 60 mg 얻음. 수율 : 95%

15) 5'-TBS-3'-Up-azido thymidine[15]의 합성

실온에서 DMF에 [2] 2.4 g(5.5 mmol)과 NaN₃ 1.81 g(27.9 mmol)을 첨가하고, oil-heating bath 설치하여 90°C로 가열하여 20시간 교반 후, EtOAc로 추출 3회, 물로 세척 2회하고 유기 층을 Miso₄로 건조하여 감압 증류한다. column 정제하여 980 mg 얻음. 수율 : 46.7%

16) 5'-TBS-3'-Up-amino thymidine[16]의 합성

실온에서 EtOH에 [15] 244 mg(0.64 mmol)과 10%ww Pd-C 24 mg 넣고 H_2 gas를 풍선으로 넣어 20시간 교반 후, celite glass filter 하여 감압 증류 와 진공 건조하여 225 mg 얻음. 수율 : 98 %

17) 5'-TBS-3'-Up-t BOC-amino thymidine [17]의 합성

실온에서 건조시킨 THF에 [16] 189 mg(0.53 mmol)과 Et₃N 445 μL (3.18 mmol)을 교반하면서 $(t\text{-BOC})_2\text{O}$ 175 mg(0.8 mmol)을 THF에 녹여 방울 첨가한다. 반응 혼합물을 18시간 교반 후, DCM 추출 3회, 물로 2회 추출하여 MgSO_4 로 건조한 후, 감압 증류한다. Column 정제하여 212 mg 얻음. 수율 : 87.8 %

18) 5'-TBS-3'-Up-t BOC-methylamino thymidine[18]의 합성

DMF에 [17] 127 mg(0.28 mmol)과 NaH 16.8 mg(0.56 mmol)을 5분 교반한 후, ice-cooling bath 설치하여 5분 교반 한다. 반응용기에 CH_3I 38.6 μL (0.62 mmol)을 방울 첨가하여 cooling bath에서 2시간 교반시킨 후, 실온에서 2시간 교반 시킨다. 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출, 물로 2회 세척하고 MgSO_4 로 건조하여 감압 증류한다. column 정제하여 112.3 mg 얻음. 수율 : 82.3 %

19) 3'-acetyl-5'-TBS thymidine[19]의 합성

실온에서 DCM 용매에 [1] 3 g(8.4 mmol)을 녹

인 후, Et₃N 3.53 ml(25.2 mmol) 넣고, 염기성 용매화 한 다음 촉매인 DMAP 5ww % 첨가하여 교반하면서(CH₃CO)₂O 873 μL(9.24 mmol)을 방울 첨가한다. 4시간 교반하여 DCM으로 회석시켜 추출 3회하고 물로 세척 2회하여 MgSO₄ 건조 시키고 감압 증류한다. 재결정으로 정제하여 2.9 g 얻음. 수율 : 86.6 %

20) 3'-acetyl thymidine[20]의 합성

실온에서 THF 용매에 [19] 1.21 g(3.04 mmol)을 녹인 후, TBAF 1M solution 3.3 ml를 방울 첨가하여 4시간 10분 교반한다. 교반 후, 그대로 반응 혼합물을 감압 증류하고 column 정제하여 842 mg 얻음. 수율 : 97 %

21) 3'-acetyl-5'-methanesulfonyl thymidine [21]의 합성

실온에서 DCM 10 ml용매에 [20] 50.2 mg을 녹이고 Et₃N 146.5 μL를 넣은 후, ice-cooling bath를 설치하여 5분 교반하고, CH₃SO₂Cl 25 μL 방울 첨가하여 그대로 서서히 실온으로 올려 4시간 40분 교반 한다. DCM으로 회석한 후, 추출 3회, 물로 세척 2회하여 유기 층을 MgSO₄ 건조한 후, 감압 증류한다. 정제를 위해 column하여 61.6 mg 얻음. 수율 : 94 %

22) 3'-acetyl-5'-azido thymidine[22]의 합성

DMF 30 ml에 [21] 2.53 g(7 mmol)과 NaN₃ 2.3 g(35 mmol)을 넣은 후, oil-heating bath를 설치하여 110-120°C로 2시간 10분 환류한다. EtOAc 50 ml로 회석하여 추출 3회, 세척 2회하고 MgSO₄로 건조하여 감압 증류한다. 정제를 위해 short column하고 진공 건조하여 2.03 g 얻음. 수율 94 %

23) 3'-acetyl-5'-amino thymidine[23]의 합성

EtOH 15 ml에 [22] 305 mg(1 mmol)과 10 %ww의 Pd-C 넣은 후, H₂ gas를 풍선을 통해 주입한다. 22시간 30분 교반 후, 겔 형태의 반응 혼합물을 따뜻하게 열을 가하여 celite glass filter 한다. 재결정으로 정제하여 262 mg 얻음. 수율 : 92.6 %

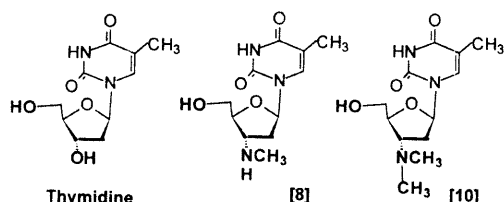
24) 3'-acetyl-5'-t BOC-amino thymidine[24]의 합성

실온에서 THF에 [23] 1.1 g과 Et₃N 1.7ml를 교반하면서 (t-BOC)₂O 1.34 g을 THF에 녹여 방울 첨가하여 3시간 교반 한다. DCM으로 3회 추출하고 물로 2회 세척하여 MgSO₄로 건조하여 감압 증류한다. 반응 혼합물을 column 정제하고 hexane로 재결정하여 737 mg 얻음. 수율 : 48 %

III . 결과 및 토의

본 연구에서는 Thymidine으로 부터 3', 5'의 O-, N- 기능기를 변화시킨 여러 유도체를 합성하였다. Thymidine이 키랄 보조체로 이용될 수 있도록 하기 위하여 thymidine의 3'-OH 와 5'-OH 그룹을 변화시켜 Scheme 4와 같은 다양한 methyl-amino thymidine 골격의 화합물을 합성하였다.

Scheme 4. 다양한 methylamino thymidine 골격의 화합물

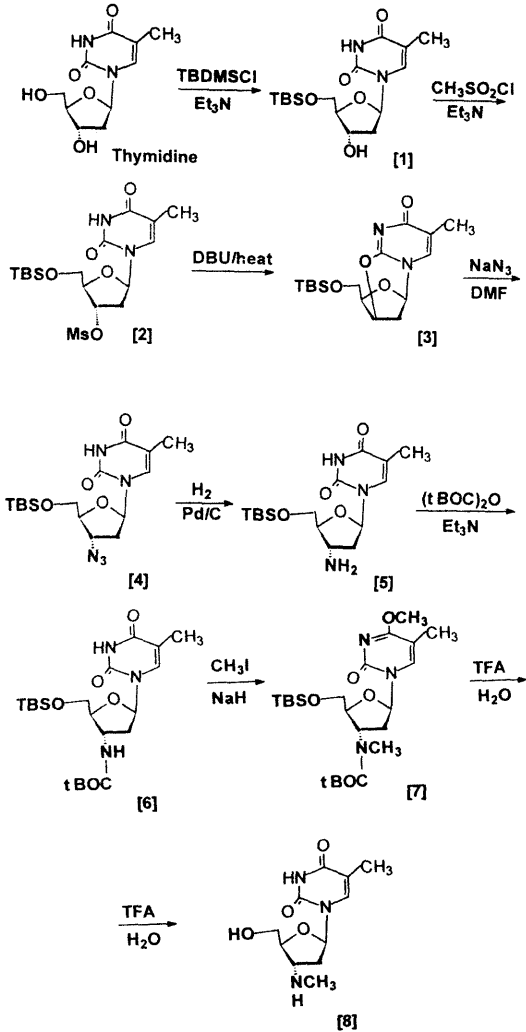


1. 3'-methylamino thymidine 화합물의 합성

우선적으로 thymidine의 3'-OH 그룹을 3'-methyl-amino 그룹으로 변화하여 5'-OH와 3'-methyl-amino 그룹 사이에 이루어지는 킬레이트로 인한 촉매효과를 확인하기 위해 Scheme 5 와 Scheme 6에서 같이 3'-methylamino thymidine과 3'-dimethylamino thymidine을 합성하였다.

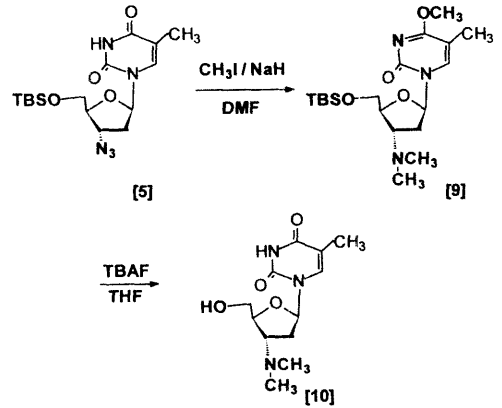
3'-methylamino thymidine을 합성하기 위해서 thymidine을 출발물질로 사용하였다. 먼저 thymidine의 반응성이 좋은 5'-hydroxy group (5'-OH)를 선택적으로 보호하기 위해서는 DMF에 thymidine을 분산 시킨 뒤 염기로서 triethyl amine (Et₃N)을 첨가하여 염기화 시킨 후, imidazole을 실온에서 넣고 t-butyl-di-methylsilyl chloride (TBDMSCl)로 5'-OH 그룹을 5'-TBS thymidine 으로서 변화시켜 활성을 없애 보호하여 [1] 화합물을 재결정으로 정제하여 수율 95 %로 합성하였다.

Scheme 5. 3'-methylamino thymidine 화합물



¹H NMR 에서 1.87 ppm peak로 5-methyl 그룹을 singlet peak로 확인하고, 7.52 ppm에서 4-vinyllic proton을 보아 합성을 확인하였다. 합성된 [1]의 3'-OH 그룹에 염기 하에서 methanesulfonyl chloride(R-Ms)와 mesylation 반응시켜 silica gel column chromatography 정제하여 [2]를 94%의 수율로 합성하였다. 그 화합물의 구조는 ¹H NMR에서 5-methyl peak가 1.9 ppm 에서 보이고, 3'-OMs peak는 3.07 ppm에서 흡수됨으로 보아서 합성을 확인할 수 있다. [3]의 합성은 THF 용매에 DBU를 첨가하여 비교적 온화한 조건에서 [2]를 환류시켜 anhydrous nucleoside인 [3]을

Scheme 6. 3'-dimethylamino thymidine 화합물



column chromatographic 분리하여 84.4% 수율로 얻었다. ¹H NMR 에서 3'-OMs peak 가 3.07 ppm에서 흡수 peak를 보였으나, 합성하여 확인한 후 이 위치의 흡수 띠가 사라짐으로 [3]의 합성을 알 수 있었다. 합성된 [3]을 DMF용매 하에서 과량의 NaN3를 가하여 환류시켜 99.5 %의 수율로 azido thymidine 화합물 [4]를 합성하였다. 또한, [4]의 합성은 3'-azido-2', 3'-dideoxy- thymidine (AZT)에 TBDMSCl 보호기를 반응시켜 합성할 수도 있다. 합성의 성공 여부는 AZT의 ¹H NMR 과 비교하여 확인할 수 있었다.

Azido thymidine 화합물 [4]를 10% Pd-C 촉매 존재 하에서 수소환원시켜 1차 amino group로 전환하여 amino thymidine 화합물 [5]를 89 % 수율로 합성하였다. 이 합성된 amino thymidine 화합물은 높은 polarity를 가지고 있어 silica gel chromatography 정제를 하지 못하고, ether/ hexane 용매에서 재결정되어 정제할 수 있었다. 그러나, 본 연구에서는 [5]를 합성하여 더 이상 정제하지 않고 crude한 합성물을 가지고 다음 단계반응으로 3'-N-methylation하였다. Amino thymidine 화합물에 직접 methylation할 때 3'-amine이 되므로 2차 amine인 N-methyl thymidine 화합물을 성공적으로 합성하기 위해서는 우선, amino thymidine에 di-t-butoxy carbonic anhydride(t-BOC)으로 반응시켜 amino group을 보호하여 [6]을 합성하였다. 그 구조를 ¹H NMR에서 보면, 보호기인 O-t-Butyl peak가 특징적으로 1.44 ppm에서 관찰

4되었다.

Amino group이 t-BOC 보호기로 보호된 화합물 [6]에 2 당량(eq)의 NaH와 2.2 당량의 MeI를 첨가하여 methylation 시키면 5'-amino 자리와 pyrimidine의 에톡시 자리에 methyl 그룹이 methylation 되어 di-methylated thymidine nucleoside 화합물인 [7]가 58.5 % 수율로 column chromatographic 분리하여 얻어진다. 그 구조는 ¹H NMR spectrum에서 보면 5-Me는 1.88 ppm, 4-OMe은 2.82 ppm 3'-N-Me는 3.27ppm, 4-vinilyic은 7.44 ppm에서 흡수를 보이고 있어 di-methylated thymidine 화합물이 되었음을 알 수 있다.

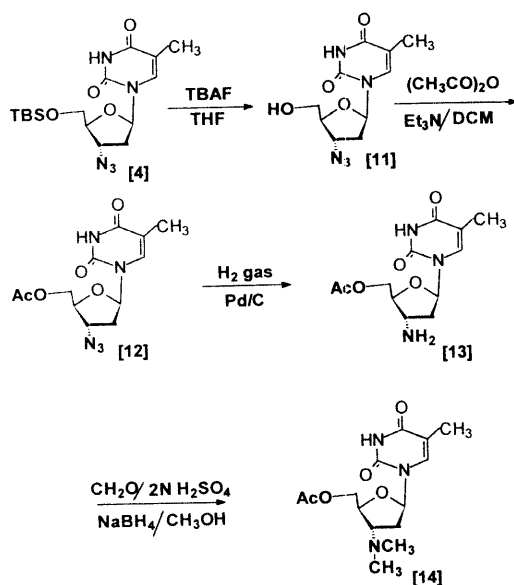
마지막으로, [7] 화합물에 보호기로 작용하고 있는 5'-t-BOC 그룹과 thymidine의 4-OMe 그룹을 제거하기 위해 10 %의 물과 과량의 TFA로 반응시켜서 4-methoxy 그룹의 methane 작용기와 5'-TBS 보호기 그룹, 그리고 3'-t-BOC 보호기 그룹이 모두 제거되어 본 실험에서 얻고자하는 3'-ethylamino thymidine 화합물 [8]을 합성하였다. 합성된 화합물 [8]은 polarity가 커서 C-8 revers phase column chromatography인 MPLC로 분리하여 98% 수율로 합성되었다. 합성된 화합물의 ¹H NMR spectrum을 보면 pyrimidine group의 4-methoxy peak 와 3'-t-BOC peak, 5'-TBS peak 가 보이지 않는 것으로 보아 [8]의 합성 성공을 확인하였다.

또한, scheme 6 에서 3'위치에 methylamino group 대신에 dimethylamino group으로 변환하여 합성하기 위해 [5] 합성물에 직접 NaH를 사용하여 3.3 당량의 CH₃I 와 반응하여 tri-methylation된 화합물 [9]를 29.4 %의 낮은 수율로 합성할 수 있었다. 합성된 화합물의 보호기인 TBS 와 5-methoxy group을 TBAF를 사용하여 제거하여 원하는 3'-di-methylamino thymidine 화합물 [10]을 합성하였다.

2. 5'-acetic-3'-di-methylamino thymidine 화합물의 합성

앞의 Scheme 5, Scheme 6 에서 합성된 화합물 [10]에 5'-알코올 위치를 acetyl group(AcO-)으로 치환하고 amino group에 dimethylation 된 유도체를 합성하여 촉매효과를 확인하기 위해 scheme 7 에서 보는 것과 같이 [4] 화합물을 출발물질로 하여 4 단계를 거쳐 [14] 화합물을 합성하였다.

Scheme 7. 5'-acetyl-3'-di-methylamino thymidine 화합물



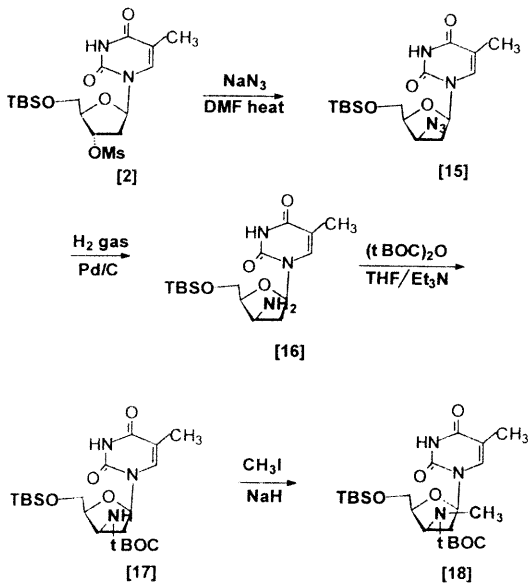
[4] 화합물의 5'-위치에 보호기로 작용하고 있는 TBS를, TBAF를 사용하여 알코올로 변화한 후 (CH₃CO)₂O과 반응시켜 중간체 [12] 화합물을 합성하였다.

그 구조는 ¹H NMR spectrum 5.31 ppm에서 AcO-group이 broad하게 흡수를 보임으로 알 수 있었다. Acetylation된 중간체 [11]를 수소환원 시켜 azido group이 amino group으로 변환된 화합물 [13]를 95% 수율로 합성하였다. 이 합성된 amino group에 직접 NaH를 사용하여 di-methylation을 시도하여 MPLC 정제후 [14] 화합물을 얻을 수 있었다.

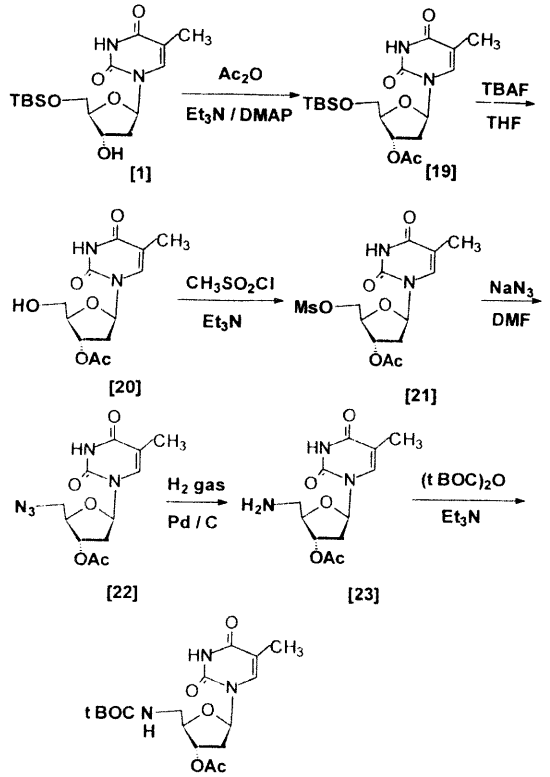
3. 5'-TBS-3'-Up-t BOC-amino thymidine 의 합성.

Azido 화합물 중 down 위치의 N₃를 갖지 않고 up 위치의 N₃를 합성하여 amine 유도체를 합성하기 위해서 [2] 화합물에 NaN₃를 과량 가하여 up 위치의 azido 화합물 [15]을 합성하였다. 이 합성된 azido 화합물 [15]을 수소환원시켜 amino 화합물 [16]을 합성한 후 amino group에 methylation 시키기 위해 (t-BOC)₂O를 반응시켜 amino group을 t-BOC 작용기로 보호하여 DMF 용매에

Scheme 8. 5'-TBS-3'-Up-t BOC-amino thymidine
화합물



Scheme 9. 3'-acetyl-5'-t BOC-amino thymidine
화합물



서 NaH로 [17] 화합물의 amino proton을 free 시킨 후, CH₃I를 첨가하여 82.3%의 수율로 [18]을 합성하였다.

4. 5'-amino thymidine 화합물의 합성

Thymidine에서 5'-OH를 amino group으로 변화시키고 3'-OH에는 acetylation하여 AcO- 작용기로 치환하기 위해 scheme 9 와 같이 총 6 단계의 반응을 거쳐 thymidine의 유도체인 [24]를 합성하였다. 이 합성은 3'-methylamino thymidine 화합물과 비슷한 합성과정을 거쳐 이루어진다. 다만 [8] 합성에서는 5'-알코올 자리의 보호기를 TBS를 사용하였으나 아래의 합성은 3'-알코올 자리에 acetyl group으로 치환하여 촉매효과를 확인 하고자 [24]를 합성하였다.

[24]를 합성하기 위해 Scheme 4에서 TBS 보호기가 치환된 [1]을 출발물질로 하여 3'-OH 자리에 5% DMAP 촉매를 사용하여 (CH₃CO)₂O 첨가 반응시켜 [19]를 합성한 후 TBAF로 5'-TBS 보호기를 제거하여 [20]을 합성하였다.

합성된 [20]의 5'-알코올 자리에 CH₃SO₂Cl를 반응 시켜 메실화할 수 있었고, 메실화된 유도체를 NaN₃를 사용하여 azido 반응시켜 [22] 합성하

여 Pd-C 촉매에서 수소 환원하여 amino 화합물 [23]를 합성할 수 있었다. Amino 화합물 [23]에 t-BOC로 작용기를 5'-amino group에 반응시켜 [24]를 합성하였다.

IV. 결 론

본 연구에서는 thymidine을 사용하여 3'-알코올과 5'-알코올을 각각 다른 치환체로 변화시킨 thymidine 유도체를 합성하였다.

이들 다양한 thymidine 화합물들이 새로운 키랄 보조체로서 촉매효과를 개발하기 위해 thymidine의 3'-알코올을 아민으로 치환한 후 3'-아민 자리에 mono methylation하여 3'-methylamino thymidine 화합물을 총 8단계, 수율 38%로 합성하고, 3'-아민에 dimethylation 반응하여 3'-dimethylamino thymidine 화합물을 thymidine로 부터 총 6단계, 수율 20%로 합성하였다. 여기서 5'-알

코올은 변형시키지 않고 그대로 두어 보란과 Et₂Zn complex 효과를 기대하였다. 3'-dimethyl-amino thymidine 화합물의 5'-알코올에 acetylation하여 5'-acetyl group을 갖는 화합물을 합성하였다. thymidine의 3'-알코올을 acetyl group으로 변형하고 5'-알코올 자리에 아민 그룹의 화합물을 합성하기 위해 5'-알코올을 아민으로 변화시킨 후, t-BOC를 반응하여 3'-acetyl-5'-t BOC-amino thymidine 화합물을 thymidine로부터 총 8단계, 수율 40%로 합성하였다. 또한, 3'-methyl-amino 화합물에서 3'-amino group은 Down의 위치를 점유하고 있어 이와 다른 up 위치의 3'-amino 그룹을 합성하기 위해 up-아지도 화합물을 합성하고 수소 환원 반응 후, amine에 t-BOC와 mono methylation 반응하여 5'-TBS-3'-Up-tOC-methylamino thymidine 화합물을 thymidine로부터 6단계, 총 수율 30%로 합성하였다. 5'-알코올을 TBDMSCl과 반응시켜 5'-TBS로 변형고 3'-알코올에 acetyl group을 도입한 후, 5'-TBS를 제거하여 5'-알코올로 활성을 되살린 후, 5'-t BOC-amino group으로 변환하여 3'-acetyl-5'-t BOC-amino thymidine를 thymidine로부터 총 7단계, 수율 31%로 합성하였다.

본 연구에서 총 23 종의 화합물을 합성하였다. 합성한 새로운 촉매 물질은 추후 보란과 금속촉매 complex를 이루어 케톤류의 비대칭 촉매반응에 이용하고, 첨가반응, 환원반응, 산화반응 등에 응용할 예정이다.

감사의 글

본 논문은 96년도 배재대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 수행된 것임.

V. 참고 문헌

1. Eliel, E.L. 1974. *Tetrahedron*. 30: 1503.
2. For a recent review, see: Takaya, H., Ohta, T. and Noyori, R. 1993. Asymmetric Hydrogenation. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Ojima, I. (eds): VCH Publishers, New York, pp. 1-39.
3. For a recent review, see: Akutagawa, S. and Tani, K. 1993. Asymmetric Isomeri-

- zation of Allyl-amines. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Ojima, I. (eds): VCH Publishers: New York, pp. 41-61.
4. a) Itsuno, S., Ito, K and Nakahama, S. 1983. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 469. b) Itsuno, S., Nakano, M., Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K. 1985: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 203
5. a) Itsuno, S.; and Ito, K.: *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 555. b) Itsuno, S.; Nakano, M.; Masuda, H.; Ito, K.: *J. Chem. Soc. Perkin. Teans. I*, 1985, 2039 c) Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K.; Hirao, A.; *Bull. Chem. Soc. JPN.*, 1987, 60, 395.
6. Corey E. J.; Bakshi, ZR, K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5551.
7. a) Corey, E.J.; McCaully, R.J.; Sachdev, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*: 1970, 92, 2476. b) Corey, E.J.; Sachdev, H.S.; Gougoutas, J. Z., and Saengen, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2488. c) Youn, I.K.; Yon, G.H.; Park, C. S.; *Tetrahedron Lett.*, 1986, 1409. d) Youn, I. K.; Park, C.S.; *Bull. Chem. Soc. Korean*, 1987, 8, 434.
8. Kim. H.C., Paichai University, 1994.
9. Brunner, H. *Top. Stereochem.* 1988, 18, 843.
10. Corma, A.; Iglesias, M.; del Pino, C.; Sanchez, F.J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 1253.
11. Tai, A.; Harada, T. In: *Taylorred Metal Catalysts*; Iwasawa, Y., Ed.; d. Reidel: Dordrecht, 1986; p. 265.
12. Izumi, Y. *Adv. Catal.* 1983, 32, 215.
13. Hans-Ulrich Blaser. *Chem. Rev.* 1992, 92, 935-952.
14. Hartmuth, C.; Kolb.; Michael, S.; Van Nieuwenhze.; K. Barry Sharpless., *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483-2547.
15. Johnson, R. A.;Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation*. In: *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: New York, 1993; pp. 227-272.
16. a) Hanessian, S.; Meffre, P.; Girard, M.; Beaudoin, S.; Sanceau, J.-Y.; Bennani, Y.L. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1991. b) Corey, E.

J.; Jardine, P.D.; Virgil, S.; Yuen, P.-W.;
Connell, R.D. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111,
9243. c) Nakajima, M.; Tomioka, K.; Iitaka,
Y.; Koga, K. Tetrahedron. 1993, 49, 10793. d)
Fuji, K.; Tanaka, K.; Miyamoto, H.
Tetrahedron 1992, 33, 4021. e) Oishi, T.;
Hirama, M. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 639.
f) Oishi, T.; HIRAMA, M.J. Org. Chem. 1989,
54, 5834. g) Yamada, T.; Narasaka, K.
Chem. Lett. 1986, 131
