

## 2'-메틸 및 4'-페닐 측쇄를 가진 새로운 카보사이클릭 뉴클레오사이드의 합성 및 항바이러스 약효검색

양선화 · 홍준희\*

조선대학교 약학대학

(Received February 2, 2004; Revised February 19, 2004)

### Synthesis and Antiviral Activity of Novel 2'-Methyl and 4'-Phenyl Branched Carbocyclic Nucleosides

Sun Wha Yang and Joon Hee Hong\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Republic of Korea

**Abstract** — In this study, a series of 2',4'-doubly branched carbocyclic nucleosides (**8**, **9**, **10**) were synthesized from simple acyclic ketone derivative as starting material. The installation of the 4'-quaternary carbon needed was carried out using a [3,3]-sigmatropic rearrangement. In addition, the introduction of a methyl group in the 2'-position was accomplished by Grignard reaction. Bis-vinyl was successfully cyclized using a Grubbs' catalyst II. The natural bases (adenine, cytosine, uracil) were efficiently coupled with the use of a Pd(0) catalyst. Although all the synthesized compounds were assayed against several viruses, only cytosine analogue **9** showed weak antiviral activity ( $EC_{50}=45.4 \mu M$ ) against CoxB3 virus.

**Keywords** □ branched nucleoside, antiviral agents, grignard reaction, ring-closing metathesis (RCM)

카보사이클릭 뉴클레오사이드<sup>1)</sup>는 당부분의 산소가 탄소로 치환된 분자구조를 가지며 흥미있는 항암효과와 항바이러스효과를 가진 매우 전망이 밝은 분자구조로 이루어 졌다. 특히, (-)-aristeromycin<sup>2)</sup>과 neplanocin A<sup>3)</sup>는 천연에서 얻을 수 있는 화합물로서 카보사이클릭 뉴클레오사이드를 대표하는 화합물이다. 그 외에 abacavir<sup>4)</sup>와 entecavir<sup>5)</sup>(Fig. 1)와 같은 합성 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 human cytomegalovirus(HCMV),<sup>6)</sup> herpes virus,<sup>7)</sup> hepatitis B virus(HBV),<sup>8)</sup> human immunodeficiency virus(HIV)<sup>9)</sup>와 같은 바이러스에 대하여 탁월한 항바이러스 효과를 나타낸다.

이들 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 분자구조에 glycosidic bond를 가지고 있지 않아 뉴클레오사이드의 가수분해 효소인 phosphorylase<sup>10)</sup>에 대하여 화학적으로 안정한 분자구조이다. 또한 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 체세포 효소인 S-adenosyl-L-homocysteine(AdoHcy) hydrolase를 저해하여 여러 가지 약효를 나타내는 것으로 알려지고 있다. 이 효소는 S-adenosyl-

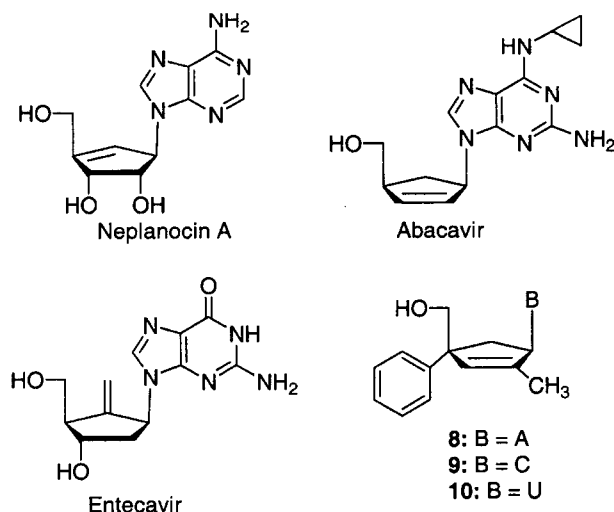


Fig. 1 – Structures of olefinic carbocyclic nucleosides and target nucleosides.

methionine(SAM) 의존성 methylation을 조절하며 AdoHcy를 가역적으로 adenosine과 homocysteine으로 가수분해한다.<sup>11)</sup> S-adenosyl-L-homocysteine(AdoHcy) hydrolase를 저해함으로써 결과적으로 AdoHcy의 농도가 증가된; 그럼으로 AdoHcy가 효소의

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-230-6378 (팩스) 062-222-5414  
(E-mail) hongjh@chosun.ac.kr

작용을 저해하게 되며 AdoMet-dependent methylation reaction 이 차단된다.<sup>12)</sup> Methyltransferase는 mRNA를 성숙시키는데 반드시 필요한 효소이다. 결과적으로 AdoHcy 대사를 차단함으로써 methyltransferase가 저해되어 바이러스의 mRNA 생성이 중단된다. AdoHcy는 대개 광범위 항바이러스 약효를 가진다. 특히 이와같은 작용기전과 다른 기전을 가진 뉴클레오사이드와 combination therapy을 통한 약물개발이 활발하게 진행되고 있다. 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 이와 같이 흥미있는 작용기전과 다양한 항바이러스 약효를 가지고 있기 때문에 본 연구에서는 2'번 위치에 methyl기와 4'번 위치에 phenyl기를 동시에 가진 새로운 카보사이클릭 뉴클레오사이드를 합성하고 이들의 항바이러스 약효를 검색하고자 일련의 반응을 수행하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich社, Sigma社, Tokyo Kasei社, 및 Fluka社에서 구입한 특급과 일급시약을 사용하였으며 silica gel(230~400 mesh)은 Merck사 제품을 사용하였고, 용매는 필요에 따라 정제하여 사용하였다. Thin layer chromatography(tlc)는 Kieselgel F<sub>254</sub>(0.25 mm)를 바른 유리판을 잘라 이용하였으며 tlc spot은 자외선램프 UVGL-58과 Anisaldehyde, KMnO<sub>4</sub> 발색시약을 사용하였다. 융점 측정은 Gallen-Kamp melting point apparatus를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra는 tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300 MHz를 사용하였다.

**(rel)-(3R and 3S,5S)-5-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-6-phenyl-hepta-1,6-dien-3-ol(2)** – 알데히드 **1**(5.0 g, 16.42 mmol)를 무수 THF(120 ml)에 용해하였다. 여기에 isopropylmagnesium bromide(19.7 ml, 1.0 M in THF)를 -20°C에서 천천히 부가하였다. 2시간 후에 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 부가하여 반응을 종결하였다. 천천히 반응액을 상온까지 올리고 EtOAc와 물로 추출하였다. 유기용매층을 brine으로 씻은 후, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:7)로 정제하여 오일상의 화합물 **2**(4.83 g, 85%)를 얻었다. Diastereomeric mixture로서: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.48-7.32 (m, 5H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.44-4.23 (m, 4H), 4.25-3.53 (m, 3H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 0.96 (m, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 148.19, 144.65, 143.17, 142.42, 128.10, 127.59, 127.42, 126.48, 115.23, 114.07, 109.99, 72.18, 72.02, 69.03, 67.90, 49.39, 43.04, 42.25, 25.79, 18.19, 17.83, -5.52, -5.78.

**(rel)-(1R,4S)-4-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-enol(3β); and (rel)-(1S,4S)-**

**4-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-enol(3α)** – 혼합물 **2**(4.0 g, 11.54 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml)에 용해하고 여기에 Grubbs' catalyst II(195 mg, 0.23 mmol)을 0°C에서 부가하였다. 반응액을 철야동안 환류교반한 후 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:5)로 정제하여 유상의 cyclopentenol 유도체 **3β**(1.7 g, 46%)과 **3α**(1.7 g, 46%)를 각각 얻었다. 화합물 **3β**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.26-7.11 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 4.26 (dd, J=11.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.10 (d, J=13.8 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 145.61, 144.98, 129.79, 128.38, 126.47, 78.24, 70.25, 58.05, 46.45, 25.97, 18.59, 14.07, -5.42; 화합물 **3α**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.36-7.23 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 4.75 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.95 (dd, J=13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 146.60, 143.49, 131.13, 128.12, 126.55, 126.07, 79.38, 71.19, 56.62, 46.12, 25.79, 18.16, 13.71, -5.62.

**(rel)-(1R,4S)-1-Ethoxycarbonyloxy-4-(t-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-ene(4)** – 화합물 **3β**(2.0 g, 6.27 mmol)을 무수 pyridine(7 ml)에 용해하고, 여기에 0°C에서 ethyl chloroformate(0.89 ml, 9.40 mmol)과 dimethyl aminopyridine(85 mg, 0.7 mmol)을 부가하였다. 반응액을 상온에서 철야동안 교반한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(2 ml)를 부가하여 반응을 종결하였다. 반응혼합액을 toluene과 혼합하여 감압 농축한 후, EtOAc와 물로 추출하였다. 유기 용매층을 brine으로 씻고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:10)로 정제하여 유상의 화합물 **4**(2.20 g, 90%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.57 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.80 (dd, J=12.9, 9.3 Hz, 2H), 2.69 (dd, J=14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=14.4, 3.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 155.30, 145.79, 138.61, 135.55, 127.93, 126.94, 126.05, 84.70, 71.39, 63.80, 57.25, 41.82, 25.77, 18.19, 14.31, 13.98, -5.60.

**(rel)-(1'R,4'S)-9-[4-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine(5)** – NaH(53.25 mg, 2.22 mmol)을 무수 DMSO(6.0 ml)에 용해하고, 여기에 adenine(300 mg, 2.22 mmol)을 가한 후 50~55°C에서 30분 동안 교반하고 상온으로 온도를 내렸다. 한편, 무수 THF(5 ml)에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub>(28 mg, 15 μmol)을 용해하고 P(O-*i*-Pr)<sub>3</sub>

(0.56 ml, 1.4 mmol)을 가하고 30분 동안 상온에서 교반한 용액을 위의 adenine이 들어있는 반응액에 천천히 부가하였다. 이 반응 혼합액에 무수 THF(5 ml)에 용해된 출발물질 4(819 mg, 2.1 mmol)을 천천히 가한 후, 반응액을 60°C에서 철야동안 교반하였다. 반응액을 상온까지 냉각한 후에 물(4 ml)을 가하여 반응을 종결하였다. 반응액을 methylene chloride와 물로 추출한 후에 유기용매 층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 감압 증발하였다. 잔사를 column chromatography(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:10)로 정제하여 백색고체상의 화합물 6(320 mg, 35%)을 얻었다. mp 198~200°C; UV (MeOH) λ<sub>max</sub> 261.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (dd, *J*=8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.85 (dd, *J*=13.5, 8.7 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J*=13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 156.27, 153.33, 151.03, 147.12, 142.50, 140.12, 131.77, 129.46, 126.47, 125.50, 119.05, 79.31, 72.24, 57.89, 46.47, 25.86, 18.24, 13.32, -5.41.

**(rel)-(1'R,4'S)-1-[4-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine(6)** - 화합물 5와 유사한 방법으로 6번 화합물을 합성 하였다. Yield 32%; mp 180~182°C; UV (MeOH) λ<sub>max</sub> 271.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.50 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 5H), 5.94 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.91 (dd, *J*=14.0, 8.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J*=14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 167.21, 157.45, 147.63, 143.01, 142.82, 131.73, 127.71, 126.59, 126.12, 93.50, 78.62, 71.78, 57.12, 46.12, 25.52, 18.20, 13.89, -5.54.

**(rel)-(1'R,4'S)-1-[4-(t-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-en-1-yl]uracil(7)** - 화합물 5와 유사한 방법으로 7번 화합물을 합성 하였다. Yield 30%; mp 188~190°C; UV (MeOH) λ<sub>max</sub> 268.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 5.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.78 (dd, *J*=13.4, 4.5 Hz, 2H), 2.30 (dd, *J*=13.6, 8.5 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J*=13.6, 6.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 166.47, 151.92, 145.12, 142.34, 130.32, 128.17, 126.45, 126.12, 102.67, 78.21, 69.67, 57.61, 46.01, 26.21, 18.34, 13.23, -5.47.

**(rel)-(1'R,4'S)-9-[4-(Hydroxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-en-1-yl]adenine(8)** - 화합물 5(100 mg, 0.23 mmol)을 무수 THF reagent(TBAF)(5 ml)에 용해하고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후에 잔사를 column chromatography(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:5)로 정제하여 백색고체상의 화합물 8(63.5 mg, 86%)을 얻었다. mp 202~204°C; UV (H<sub>2</sub>O)

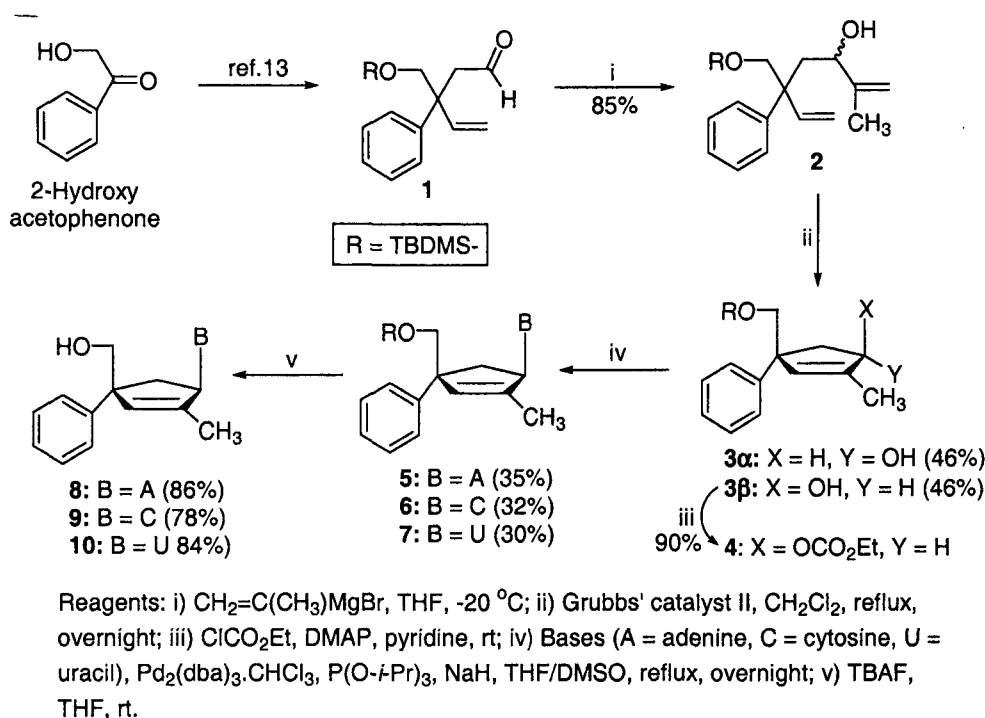
λ<sub>max</sub> 261.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.20 (br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 4.69 (br s, D<sub>2</sub>O exchangeable, OH), 3.65 (d, *J*=3.9, Hz, 2H), 2.49 (dd, *J*=14.0, 9.4 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J*=14.0, 6.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 156.90, 154.23, 151.92, 145.77, 142.63, 139.56, 132.51, 128.67, 126.61, 126.12, 118.71, 78.63, 70.78, 57.21, 46.78, 14.02.

**(rel)-(1'R,4'S)-1-[4-(Hydroxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-en-1-yl]cytosine(9)** - 화합물 8과 유사한 방법으로 9번 화합물을 합성 하였다. yield 78%; mp 179~181°C; UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 271.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.48 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.02 (br d, D<sub>2</sub>O exchangeable, -NH<sub>2</sub>), 5.94 (s, 1H), 5.76 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.46 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.72 (t, *J*=6.6 Hz, D<sub>2</sub>O exchangeable, OH), 3.54 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J*=13.5, 9.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J*=13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H) <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 166.87, 156.70, 145.81, 143.45, 142.45, 130.78, 128.21, 127.12, 126.45, 92.12, 80.82, 71.48, 56.73, 47.54, 13.88.

**(rel)-(1'R,4'S)-1-[4-(Hydroxymethyl)-2-methyl-4-phenyl-cyclopent-2-en-1-yl]uracil(10)** - 화합물 8과 유사한 방법으로 10번 화합물을 합성 하였다. yield: 84%; mp 198~200°C; UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 267 nm; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 5.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.70 (t, *J*=6.7 Hz, D<sub>2</sub>O exchangeable, OH), 3.39 (dd, *J*=12.5, 8.6 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J*=13.0, 8.5 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J*=13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 165.76, 151.51, 145.81, 143.21, 142.78, 129.34, 128.46, 126.99, 126.12, 103.22, 78.24, 71.21, 57.21, 47.12, 13.56.

## 실험결과 및 고찰

Scheme 1에 나타낸 바와 같이 목적하는 뉴크레오사이드를 합성하기 위해서 합성방법이 알려진<sup>13)</sup> α,β-unsaturated ester유도체 1를 출발물질로 선택하였다. 1번 화합물에 CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)MgBr를 이용한 Grignard 반응을 수행하여 부분입체이성질체로서 bis-olefin 유도체 2를 85%의 높은 수율로 합성할 수 있었다. 이성질체를 분리하지 않고 Grubbs' catalyst II<sup>14)</sup>를 처리하여 3α와 3β를 1:1 비율로 합성하였으며 이들은 silica gel column chromatography로 분리되었다. 각각의 입체구조는 NOE를 이용하여 쉽게 확인할 수 있었다. 3β와 달리 3α의 H-1과 H-5에서는 NOE가 관찰되었다. 이들 화합물중에서 3β만이 목적하는 뉴크레오사



Scheme 1 – Synthesis of 2'-methyl and 4'-phenyl branched carbocyclic nucleosides.

이드와 같은 입체구조를 가진 반응 중간체이기 때문에 **3β**에 ethyl chloroformate를 촉매량의 DMAP와 함께 처리하여 목적하는 ethoxycarbonyl 화합물 **4**을 90% 수율로 합성 할 수 있었다.

염기류(A=adenine, C=cytosine, U=uracil)를 금속촉매인  $\text{Pd}_2(\text{pda})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 을 이용하여<sup>15)</sup> 촉합한 결과 원하는 입체구조를 가진 뉴클레오사이드 유도체인 **5~7**을 30~35% 수율로 각각 합성할 수 있었다. 최종 뉴클레오사이드를 합성하기 위하여 각각의 화합물에 tetrabutyl ammonium fluoride(TBAF)를 처리하여 목적하는 **8~10**을 합성할 수 있었다.

본 연구에서 합성된 adenine, cytosine, uracil 유도체는 모두 신규 화합물임을 문헌조사에서 알 수 있었으며 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스(HIV-1, HSV-1, HSV-2, CoxB3 virus)에 대한 항바이러스 약효를 검색하였지만, 오직 cytosine 유도체 **9**가 CoxB3 virus에 대하여 약한 항바이러스 약효( $\text{EC}_{50}=45.4 \mu\text{M}$ )를 보여주었다.

### 감사의 말씀

이 논문은 2002년도 조선대학교 학술연구비 (연구조교D)의 지원을 받아 연구되었으므로 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

1) (a) Borthwick, A. D. and Biggadike, K. : Synthesis of chiral

carbocyclic nucleoside. *Tetrahedron* **48**, 571 (1992); (b) Agrofoglio, L., Suhas, E., Farese, A., Condom, R., Challand, S., Earl, R. A. and Guedj, R. : Synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron* **50**, 10611 (1994).

- (a) Borchardt, R. T. and Wu, Y. S. : Potential inhibitors of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase. 1. Modification of the amino acid portion of S-adenosylhomocysteine. *J. Med. Chem.* **17**, 862 (1974); (b) Borchardt, R. T., Huber, J. A. and Wu, Y. S. : Potential inhibitors of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase. 2. Modification of the base portion of S-adenosylhomocysteine. *J. Med. Chem.* **17**, 868 (1974); (c) Borchardt, R. T. : Inhibition of indolethylamine-N-methyltransferase by analogs of S-adenosylhomocysteine. *Biochem. Pharmacol.* **24**, 1542 (1975).
- Marquez, V. E. : In advances in antiviral drug design, JAI press, vol. 2, pp 89 (1996), and references therein.
- Daluge, S. M., Good, S. S., Faletto, M. B., Miller, W. H., StClair, M. H., Boone, L. R. Tisdale, M., Parry, N. R., Reardon, J. E., Dornsife, R. E., Averett, D. R. and Krenitsky, T. A. : 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1082 (1997).
- Levine, S., Hernandez, D., Yamanaka, G., Zhang, S., Rose, R., Weinheimer, S. and Colonno, R. J. : Efficacies of entecavir against lamivudine-resistance hepatitis B virus replication and recombinant polymerase *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2525 (2002).

- 6) Slusarchyk, W. A., Young, M. G., Bissacchi, G. S., Hockstein, D. R. and Zahler, R. : Synthesis of SQ-33,054, a novel cyclobutane nucleoside with potent antiviral activity. *Tetrahedron Lett.* **30**, 6453 (1989).
- 7) Borthwick, A. D., Kirk, B., Biggadike, K., Exall, A., Butt, S., Roberts, S., Knight, D., Ryan, J. and Coates, D. : Fluorocarbocyclic nucleosides: synthesis and antiviral activity of 2'- and 6'-fluorocarbocyclic 2'-deoxy guanosine. *J. Med. Chem.* **34**, 907 (1991).
- 8) Price, P. M., Banerjee, R. and Acs, G. : Inhibition of the replication of hepatitis B virus by the carbocyclic analogues of 2'-deoxyguanosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 8541 (1989).
- 9) Hayashi, S., Norbeck, D. W., Rosenbrook, W., Fine, R. L., Matsukura, M., Plattner, J. J., Broder, S. and Mitsuya, H. : Cyclobut-A and cyclobut-G, carbocyclic oxetanocin analogs that inhibit the replication of human immunodeficiency virus in T cells and monocytes and macrophages *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 287 (1990); Vince, R. and Hua, M. : Synthesis and anti-HIV activity of carbocyclic 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxy-2,6-disubstituted purine nucleosides. *J. Med. Chem.* **33**, 17 (1990).
- 10) Herdewijn, P., De Clercq, E., Balzarini, J. and Vanderhaeghe, H. : Synthesis and antiviral activity of the carbocyclic analogues of (*E*)-5-(2-halovinyl)-2'-deoxyuridines and (*E*)-5-(halovinyl)-2'-deoxycytidines. *J. Med. Chem.* **28**, 550 (1985).
- 11) (a) Palmer, J. L. and Abeles, R. H. : The mechanism of action S-adenosyl homocysteinase. *J. Biol. Chem.* **254**, 1217 (1979); (b) Ueland, P. M. : Pharmacological and biochemical aspects of S-adenosyl homocysteine and S-adenosylhomocysteine hydrolase. *Pharmacol. Rev.* **34**, 223 (1982).
- 12) (a) Hoffman, J. L. : The rate of transmethylation in mouse liver as measured by trapping S-adenosylhomocysteine. *Arch. Biochem. Biophys.* **205**, 132 (1980); (b) Helland, S. and Ueland, P. M. : Inactivation of S-adenosylhomocysteine hydrolase by 9- $\beta$ -D- arabinofuranosyladenine in intact cells. *Can. Res.* **42**, 1130 (1982).
- 13) Hong, J. H. and Ko, O. H. : Synthesis of 4' $\alpha$ -C phenyl-branched carbocyclic nucleoside using ring-closing metathesis. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **24**, 1289 (2003).
- 14) (a) Grubbs, R. H. and Chang, S. : Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. *Tetrahedron* **54**, 4413 (1998); (b) Gurjar, M. K. and Maheshwar, K. : Stereoselective synthesis of a novel carbocyclic nucleoside. *J. Org. Chem.* **66**, 7552 (2001).
- 15) (a) Crimmins, M. T., King, B. W., Zuercher, W. J. and Choy, A. L. : An efficient, general asymmetric synthesis of carbocyclic nucleosides: application of an asymmetric aldol/ring-closing metathesis strategy. *J. Org. Chem.* **65**, 8499 (2000); (b) Hong, J. H., Shim, M. J., Ro, B. O. and Ko, O. H. : An efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides with use of ring-closing metathesis from D-lactose. *J. Org. Chem.* **67**, 6837 (2002).