

## 4',5'-측쇄를 가진 새로운 피리미딘 뉴클레오사이드의 합성 및 항바이러스 약효검색

김애홍 · 구대호\* · 고옥현 · 홍준희#

조선대학교 약학대학, \*하원제약

(Received November 12, 2004; Revised January 10, 2005)

### Synthesis and Antiviral Activity of Novel 4',5'-Branched Pyrimidine Nucleosides

Aihong Kim, Dae-Ho Kooh\*, Ok Hyun Ko and Joon Hee Hong#

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

\*HAWON Pharm. Coporation, Yeoksam-Dong, Kangnam-Ku, Seoul 135-080, Republic of Korea

**Abstract** — The synthesis of 4',5'-doubly branched carbocyclic nucleosides was accomplished in this study. The selective methylation in the 5'-position was made by Felkin-Anh controlled Grignard addition. The construction of the required 4'-quaternary carbon was carried out by using a [3,3]-sigmatropic rearrangement. Bis-vinyl **6** was successfully cyclized using a Grubbs' catalyst II. The natural pyrimidine bases (cytosine, uracil, thymine) were efficiently coupled using a Pd(0) catalyst. When the synthesized compounds were examined for their activity against several viruses such as the HIV-1, HSV-1, HSV-2 and HCMV, the cytosine analogue **13** exhibited weak antiviral activity against the HCMV.

**Keywords** □ doubly branched nucleoside, antiviral agents, grignard addition, felkin-anh model

항암 및 항바이러스제로서 당부분에 측쇄를 가진 뉴클레오사이드에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 특히 4'( $\alpha$ )-C-hydroxymethyl-thymidine<sup>1</sup>처럼 (Fig. 1) 4'-측쇄를 가진 뉴클레오사이드는 높은 항바이러스 약효를 가지고 있다. 최근에 항바이러스제로서 abacavir,<sup>2)</sup> carbocvir<sup>3)</sup>와 같은 우수한 약효를 나타내는 카보사이클릭 뉴클레오사이드가 개발된 이래 이 분야에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 카보사이클릭 뉴클레오사이드<sup>4)</sup>는 당부분의 산소가 탄소로 치환됨으로서 화학적 혹은 가수분해 효소에 매우 안정한 분자구조로 이루어졌다. 또한 5'-위치에 측쇄를 가진 5'( $\alpha$ )-hydroxymethyl carbocvir<sup>5)</sup> 혹은 5'( $\alpha$ )-methyl carbathymidine analogue<sup>6)</sup>가 높은 항암 및 항바이러스 약효를 가지고 있는 사실등이 측쇄를 가진 카보사이클릭 뉴클레오사이드에 대하여 흥미를 더해주고 있다. 이들 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 체세포 효소인 S-adenosyl-L-homocysteine(AdoHcy) hydrolase를 저해하여 여러 가지 약효를 나타내는 것으로 알려지고 있다. 이 효소는 S-adenosylmethionine(SAM) 의존성

methylation을 조절하며 AdoHcy를 가역적으로 adenosine과 homocysteine으로 가수분해한다.<sup>7)</sup> S-adenosyl-L-homocysteine (AdoHcy) hydrolase을 저해함으로써 결과적으로 AdoHcy의 농

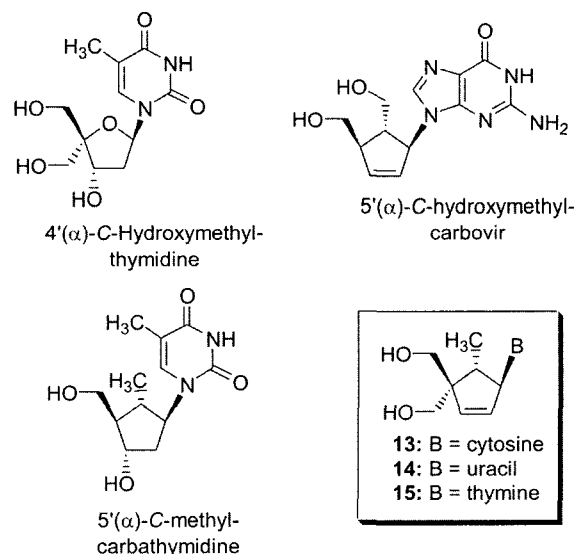


Fig. 1 – Structures of branched furanose nucleoside, carbocyclic nucleosides and target nucleosides.

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

도가 증가되며 그림으로 AdoMet-dependent methylation reaction이 차단된다.<sup>8)</sup> Methyltransferase는 mRNA를 성숙시키는데 반드시 필요한 효소이다. 결과적으로 AdoHcy 대사를 차단함으로써 methyltransferase가 저해되어 바이러스의 mRNA 생성이 중단된다. AdoHcy는 보통 광범위 항바이러스 약효를 가진다. 특히 이와 같은 작용기전과 다른 기전을 가진 뉴클레오사이드와 combination therapy를 통한 약물개발이 활발하게 진행되고 있다. 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 이와 같이 흥미있는 작용기전과 다양한 항바이러스 약효를 가지고 있기 때문에 본 연구에서는 4,5번 위치에 치환기를 동시에 가진 새로운 카보사이클릭 뉴클레오사이드를 합성하고 이들의 항바이러스 약효를 검색하고자 일련의 반응을 수행하였다.

## 실험 방법

### 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.

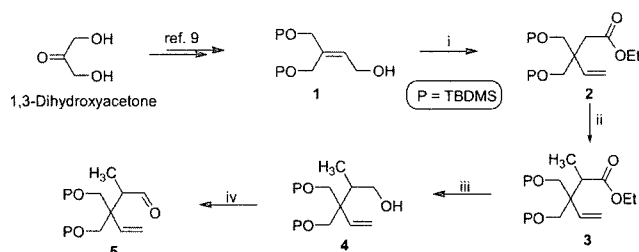
**3,3'-Bis-(t-butyltrimethylsilyloxymethyl)-pent-4-enoic acid ethyl ester (2)** – Allylic alcohol **1**, 15.0 g(43.3 mmol)을 triethyl orthoacetate 250 ml에 용해한다. 여기에 반응 촉매인 propionic acid(1.0 ml)을 취하고 140°C에서 18시간 교반하여 준다. 반응종결 후 반응용매를 감압 증발 농축하고 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:40)로 정제하여 오일상의 화합물 **2**(15.5 g, 86%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.87(dd, 1H, J=18.0, 11.4 Hz), 5.09(d, 1H, J=11.1 Hz), 4.98(d, 1H, J=19.5 Hz), 4.05(q, 2H, J=7.5 Hz), 3.64(dd, 2H, J=15.6, 9.0 Hz), 2.40(s, 2H), 1.22(t, 3H, J=7.5 Hz), 0.85(s, 18H), 0.01(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 171.92, 139.76, 114.48, 64.67, 59.88, 45.98, 36.84, 25.85, 18.25, 14.25, -5.56.

**(±)-3,3'-Bis-(t-butyltrimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enoic acid ethyl ester (3)** – 무수 THF(50 ml)에 LiHMDS 12.7 ml(1.0 M solution in THF)를 취하고 여기에 출발물질 **2** (2.6 g, 6.3 mmol)을 THF(10 ml)에 용해하여 반응액에 -78°C에서 천천히 부가한 후 4시간 동안 교반한다. 반응액의 온도를

-78°C에서 -20°C로 올리고 2시간 더 교반한다. 반응액에 포화 ammonium chloride 용액(10 ml)를 부어 반응을 종결하고 ethylacetate로 추출한다. 유기용매층을 brine으로 씻은후, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 감압농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:50)로 정제하여 오일상의 화합물 **3** (2.2 g, 80%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.79(dd, 1H, J=11.7, 18.3 Hz), 5.12(d, 1H, J=11.4 Hz), 4.96(d, 1H, J=18.3 Hz), 4.06(q, 2H, J=6.9 Hz), 3.71(d, 1H, J=9.6 Hz), 3.65(d, 1H, J=9.6 Hz), 3.56(d, 1H, J=9.6 Hz), 3.49(d, 1H, J=9.6 Hz), 2.71(q, 1H, J=7.5 Hz), 1.05(d, 3H, J=7.5 Hz), 0.83(s, 18H), 0.03(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 175.43, 142.54, 138.20, 115.43, 63.74, 61.71, 59.89, 47.94, 40.76, 25.82, 18.21, 14.27, 12.32, -5.63.

**(±)-3,3'-Bis-(t-butyltrimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enol (4)** – 출발물질 **3**(5.2 g, 12.1 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 ml)에 용해하고 dibal-H(26.55 ml, 1.0 M solution in hexane)을 0°C에서 천천히 부기한다. 반응액을 1시간 동안 교반하고 methanol (20 ml)를 천천히 부가하여 반응을 종결한다. 상온에서 2시간 동안 교반하고 석출된 고체를 여과 한 다음 여액을 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:30)로 정제하여 오일상의 화합물 **4**(4.3 g, 91%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.67(dd, 1H, J=18.3, 11.4 Hz), 5.06(d, 1H, J=11.4 Hz), 4.86(d, 1H, J=18.3 Hz), 3.61-3.48(m, 6H), 1.80(m, 1H), 0.90(d, 3H, J=7.2 Hz), 0.82(s, 18H), 0.04(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 140.67, 114.32, 64.44, 64.17, 63.90, 48.14, 38.68, 25.84, 18.23, 12.38, -5.62.

**(±)-3,3'-Bis-(t-butyltrimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enal (5)** – 출발물질 **4**(5.0 g, 12.8 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml)에 용해하고, 4A molecular sieve(7.5 g)와 PCC(6.9 g, 32.1 mmol)를 부가한 후 상온에서 4시간 동안 교반한다. 반응액에 과량의 diethyl ether(500 ml)를 부기한 후 격렬하게 2시간 동안 더 교반하고 고체를 여과한다. 여액을 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:30)로 정제하여 오



Reagents: i) Triethylorthoacetate, propionic acid, 140°C; ii) LiHMDS, CH<sub>3</sub>I, THF, -78°C; iii) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; iv) PCC, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 h, rt.

**Scheme 1** – Synthesis of key intermediate **5**.

일상의 화합물 **5**(4.3 g, 86%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  9.74(s, 1H), 5.82(dd, 1H,  $J=17.7, 11.1 \text{ Hz}$ ), 5.14(d, 1H,  $J=11.1 \text{ Hz}$ ), 5.00(d, 1H,  $J=17.7 \text{ Hz}$ ), 3.65(d, 2H,  $J=9.9 \text{ Hz}$ ), 3.59(d, 2H,  $J=9.9 \text{ Hz}$ ), 2.48(q, 1H,  $J=6.9 \text{ Hz}$ ), 1.02(d, 3H,  $J=6.9 \text{ Hz}$ ), 0.84(s, 18H), 0.02(s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  204.77, 139.27, 115.47, 63.88, 49.54, 47.98, 25.81, 18.23, 17.74, 8.71, -5.69.

**(rel)-(3R and 3S,4S)-5,5'-Bis-(t-butyl dimethylsilyloxy-methyl)-4-methyl-hepta-1,6-dien-3-ol (6)** - 출발물질 **5**(5.0 g, 12.9 mmol)을 무수 THF(150 ml)에 용해하고,  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$  (19.4 ml, 1.0 M solution in THF)를  $-78^\circ\text{C}$ 에서 부가한다. 반응액을 2시간 동안 교반하고, 포화 ammonium chloride 용액(20 ml)를 부가하여 반응을 종결한다. 상온에서 2시간 동안 더 교반한 후 ethyl acetate로 추출한다. 유기용매층을 brine으로 씻은 후, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조, 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:30)로 정제하여 오일상의 화합물 **6**(4.6 g, 85%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  5.73-5.63(m, 2H), 5.21-4.84(m, 4H), 3.69-3.48(m, 5H), 1.77(m, 1H), 0.82-0.78(m, 21H), 0.02(s, s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  141.82, 140.96, 113.97, 113.68, 69.96, 64.51, 63.86, 48.67, 41.86, 25.85, 18.29, 6.94, -5.62.

**(rel)-(1R,5S)-4,4'-Bis-(t-butyl dimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-enol (7) and (rel)-(1S,5S)-4,4'-Bis-(t-butyl dimethylsilyl oxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-enol (8)** - 혼합물 **6**(3.2 g, 7.7 mmol)을 무수 benzene(20 ml)에 용해하고 여기에 Grubbs' catalyst II(50 mg, 0.06 mmol)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 부가하였다. 반응액을 밤새 환류교반한 후 용매를 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:5)로 정제하여 유상의 cyclopentenol 유도체 **7**(2.1 g, 72%)과 **8**(208 mg, 7%)를 각각 얻었다. 화합물 **7**:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  5.80(dd, 1H,  $J=5.4, 1.8 \text{ Hz}$ ), 5.58(d, 1H,  $J=6.0 \text{ Hz}$ ), 4.26(m, 1H), 3.57-3.43(m, 4H), 1.75(m, 1H), 1.05(d, 3H,  $J=7.5 \text{ Hz}$ ), 0.84(s, 9H), 0.82(s, 9H), 0.03(s, 6H), 0.01(s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  136.19, 134.67, 84.37, 67.51, 63.78, 57.04, 47.95, 25.81, 18.41, 18.13, 13.16, -5.60; 화합물 **8**:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  6.04(dd, 1H,  $J=5.4, 2.1 \text{ Hz}$ ), 5.73(d, 1H,  $J=6.0 \text{ Hz}$ ), 4.29-4.22(m, 1H), 3.61(d, 1H,  $J=9.9 \text{ Hz}$ ), 3.50(d, 2H,  $J=10.2 \text{ Hz}$ ), 3.36(d, 1H,  $J=9.6 \text{ Hz}$ ), 1.80(m, 1H), 1.01(d, 3H,  $J=7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 0.86(s, 18H), 0.03(s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  137.39, 135.32, 77.24, 67.94, 63.05, 57.14, 42.70, 25.95, 25.80, 18.51, 18.17, 9.40, -5.57.

**(rel)-(1R,5'S)-1-Ethoxycarbonyloxy-4,4'-(t-butyl dimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-ene (9)** - 화합물 **7**(2.0 g, 5.2 mmol)을 무수 pyridine(10 ml)에 용해하고, 여기에

$0^\circ\text{C}$ 에서 ethyl chloroformate(0.8 ml, 5.6 mmol)과 dimethyl aminopyridine(55 mg, 0.4 mmol)을 부가하였다. 반응액을 상온에서 철야동안 교반한 후 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액(1 ml)를 부가하여 반응을 종결하였다. 반응혼합액을 toluene과 혼합하여 감압 농축한 후, EtOAc와 물로 추출하였다. 유기 용매층을 brine으로 씻고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:25)로 정제하여 유상의 화합물 **9**(2.1 g, 88%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  5.87(dd, 1H,  $J=5.7, 1.5 \text{ Hz}$ ), 5.80(dd, 1H,  $J=6.0, 1.2 \text{ Hz}$ ), 5.31(dt, 1H,  $J=6.9, 1.5 \text{ Hz}$ ), 4.18(q, 2H,  $J=6.9 \text{ Hz}$ ), 3.62-3.43(m, 4H), 2.04(m, 1H), 1.30(t, 3H,  $J=6.9 \text{ Hz}$ ), 1.15(d, 3H,  $J=7.5 \text{ Hz}$ ), 0.88(s, 18H), 0.02(s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  155.26, 139.25, 130.55, 90.07, 67.07, 63.70, 63.30, 56.90, 44.48, 25.88, 25.83, 18.25, 18.16, 14.29, 12.42, -5.59.

**(rel)-(1R,5'S)-1-[4,4'-Bis-(t-butyl dimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (10)** - NaH(26.6 mg, 1.11 mmol)을 무수 DMSO(6.0 ml)에 용해하고, 여기에 adenine(123 mg, 1.11 mmol)을 가한 후  $50\sim 55^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하고 상온으로 온도를 내렸다. 한편, 무수 THF(5 ml)에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (14 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ )을 용해하고  $\text{P}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (0.28 ml, 0.7 mmol)을 가하고 30분 동안 상온에서 교반한 용액을 위의 adenine이 들어있는 반응액에 천천히 부가하였다. 이 반응 혼합액에 무수 THF(3 ml)에 용해된 출발물질 **9**(481 mg, 1.05 mmol)을 천천히 가한 후, 반응액을  $60^\circ\text{C}$ 에서 철야동안 교반하였다. 반응액을 상온까지 냉각한 후에 물(4 ml)을 가하여 반응을 종결하였다. 반응액을 methylene chloride와 물로 추출한 후에 유기용매 층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조, 여과, 감압 증발하였다. 잔사를 column chromatography(MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =1:10)로 정제하여 백색고체상의 화합물 **10**(146 mg, 29%)을 얻었다. mp  $170\sim 172^\circ\text{C}$ ; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  271.0 nm;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  7.70(d, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 5.70(d, 1H,  $J=5.2 \text{ Hz}$ ), 5.61(d, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 3.65-3.52(m, 4H), 2.21(m, 1H), 1.09(d, 3H,  $J=7.0 \text{ Hz}$ ), 0.84(s, 18H), 0.03(s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  165.40, 156.21, 145.34, 142.09, 137.81, 132.50, 84.12, 68.21, 64.55, 58.34, 48.78, 25.42, 18.12, 13.09, -5.51.

**(rel)-(1R,5'S)-1-[4,4'-Bis-(t-butyl dimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] uracil (11)** - 화합물 **10**와 유사한 방법으로 **11**번 화합물을 합성 하였다. Yield 22%; mp  $168\sim 170^\circ\text{C}$ ; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  261.0 nm;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$   $\delta$  7.51(d, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 5.72(dd, 1H,  $J=5.4, 1.8 \text{ Hz}$ ), 5.58(d, 1H,  $J=6.0 \text{ Hz}$ ), 5.51(d, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 4.30(m, 1H), 3.52-3.45(m, 4H), 1.83(m, 1H), 1.05(d, 3H,  $J=7.5 \text{ Hz}$ ), 0.84(s, 18H), 0.04(s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz})$   $\delta$  165.10, 152.33, 142.92, 137.21, 134.87, 101.05, 85.45, 67.61, 63.88,

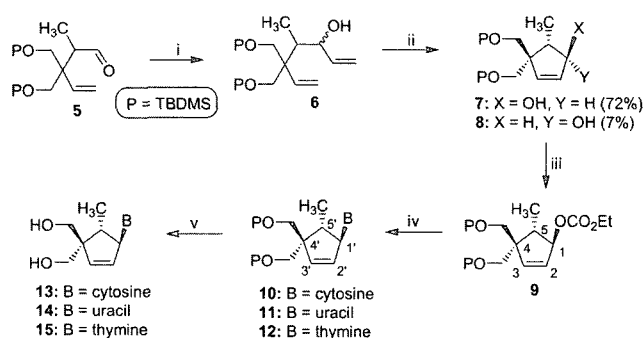
57.24, 48.32, 25.81, 18.42, 18.02, 13.28, -5.55.

**(rel)-(1'R,5'S)-1-[4,4'-Bis-(t-butylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] thymine (12)** – 화합물 10와 유사한 방법으로 12번 화합물을 합성 하였다. Yield 26%; mp 164~167°C; UV(MeOH)  $\lambda_{\max}$  266.5 nm;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.30(s, 1H), 5.74(d, 1H,  $J=6.8$  Hz), 5.61(d, 1H,  $J=6.2$  Hz), 4.26(m, 1H), 3.78-3.61(m, 4H), 1.77-1.75(m, 4H), 1.11(d, 3H,  $J=7.6$  Hz), 0.86(s, 9H), 0.82(s, 9H), 0.04(s, 6H), 0.02(s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  164.93, 151.56, 137.71, 136.19, 134.67, 107.87, 84.37, 67.51, 63.78, 57.04, 47.95, 25.84, 18.43, 18.23, 13.23, 11.73, -5.55.

**(rel)-(1'R,5'S)-1-[4,4'-Bis-(hydroxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (13)** – 화합물 10(100 mg, 0.21 mmol)을 무수 THF reagent(TBAF) (5 ml)에 용해하고 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후에 잔사를 column chromatography( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:5$ )로 정제하여 백색 고체상의 화합물 13(38 mg, 72%)을 얻었다. mp 170~172°C; UV( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\max}$  271.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.74 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 7.20(br d,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable,  $-\text{NH}_2$ ), 5.78 (d, 1H,  $J=5.6$  Hz), 5.59(d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 5.29-5.20(br d,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable,  $2 \times \text{OH}$ ), 3.66-3.55(m, 4H), 2.23(m, 1H), 1.08(d, 3H,  $J=7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  165.56, 156.31, 145.90, 142.11, 138.02, 131.56, 84.21, 68.01, 64.82, 58.34, 49.92, 13.19.

**(rel)-(1'R,5'S)-1-[4,4'-Bis-(hydroxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-en-1-yl]uracil (14)** – 화합물 13와 유사한 방법으로 14번 화합물을 합성 하였다. Yield 70%; mp 170~173°C; UV( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\max}$  262.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.34(br s,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable, NH), 7.49(d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 5.70(d, 1H,  $J=5.8$  Hz), 5.58(dd, 1H,  $J=6.0, 1.8$  Hz), 5.56(d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 5.27(br s,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable, OH), 5.21(br s,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable, OH), 4.30(m, 1H), 3.52-3.45 (m, 4H), 1.83(m, 1H), 1.8(d, 3H,  $J=7.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  165.14, 152.81, 143.02, 137.21, 134.87, 102.11, 85.45, 67.45, 63.80, 57.25, 48.24, 13.21.

**(rel)-(1'R,5'S)-1-[4,4'-Bis-(hydroxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] thymine (15)** – 화합물 13와 유사한 방법으로 15번 화합물을 합성 하였다. Yield 71%; mp 170~172°C; UV( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\max}$  266.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.34(br s,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable, NH) 7.31(s, 1H), 5.75(d, 1H,  $J=7.0$  Hz), 5.65(d, 1H,  $J=6.4$  Hz), 5.30-5.25(br, d,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable,  $2 \times \text{OH}$ ), 4.26(m, 1H), 3.82-3.75(m, 4H), 1.77(s, 3H), 1.72-1.67(m, 1H), 1.06(d, 3H,  $J=7.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  164.97, 151.62, 137.78, 136.20, 134.34,



Reagents: i)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; ii) Grubbs' catalyst II, benzene, reflux, overnight; iii)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ , DMAP, pyridine, rt, overnight; iv) Bases (cytosine, uracil, thymine),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ,  $\text{P}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ , NaH, THF/DMSO, reflux, overnight; v) TBAF, THF, rt.

Scheme 2 – Synthesis of target nucleosides.

107.72, 84.32, 67.61, 62.12, 58.78, 48.07, 13.28, 11.22.

## 실험결과 및 고찰

목적하는 뉴클레오사이드를 합성하기 위해서 합성방법이 알려진<sup>9)</sup>  $\alpha, \beta$ -unsaturated ester 유도체 1를 출발물질로 선택하여 [3,3]-sigmatropic rearrangement를 수행하여 2번 화합물을 86% 수율로 합성하였다. 여기에 methylation( $\text{LiHMDS}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ )하여  $\alpha$ -위치에 methyl기를 가진 화합물 3를 80% 수율로 합성하였다. Ester 화합물 3으로부터 직접 aldehyde 화합물 5를 합성하기 위하여 다양한 조건에서 환원반응 수행하였지만 만족할만한 수율로 얻을 수 없어 우회하기로 하였다. 화합물 3에 2-equivalent의 dibal-H를 처리하여 alcohol 4를 합성하고 계속하여 PCC를 처리하여 aldehyde 5를 78% 수율(two steps)로 합성하였다. 화합물 5에  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ 를 이용한 Grignard 반응을 수행하여 부분입체이성질체로서 bis-olefin 유도체 6을 85%의 높은 수율로 합성할 수 있었다. 이 반응 단계에서 입체이성질체를 분리하지 않고 Grubbs' catalyst II를 처리하여 7와 8을 각각 72%와 7% 수율로 합성하였으며 이들은 쉽게 silica gel column chromatography로 분리되었다. 이들 화합물 생성에대한 논리적 설명은 Felkin-Anh model에 근거를 둔 Grignard 부가반응에서 설명할 수 있다(Fig. 2). 화합물 7과 8의 상대적 입체구조는 NOE를 이용하여 쉽게 확인할 수 있었다. Trans 관계인 8와 달리 cis 관계인 7번 화합물의 H-1과  $\text{CH}_3$ -5에서는 상대적으로 높은 NOE(1.8%)가 관찰되었다. 이들 화합물 중에서 7만이 목적하는 뉴클레오사이드와 같은 입체구조를 가진 반응 중간체이기 때문에 7에 ethyl chloroformate를 촉매량의 DMAP와 함께 처리하여 목적하는 ethoxycarbonyl 화합물 9를 88% 수율로 합성할 수 있었다.

염기류(C=cytosine, U=uracil, T=thymine)를 금속촉매인  $\text{Pd}_2(\text{pda})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 을 이용하여<sup>10)</sup> 축합한결과 원하는 입체구조를

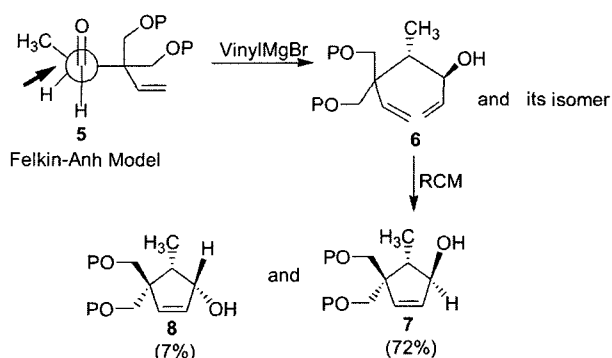


Fig. 2 – Addition of nucleophile to aldehyde 5 using Felkin-Anh rule.

가진 뉴클레오사이드 유도체인 **10**, **11**, **12**을 각각 합성할 수 있었다. 최종 뉴클레오사이드를 합성하기 위하여 각각의 화합물에 tetrabutyl ammonium fluoride(TBAF)를 처리하여 목적하는 **13**, **14**, **15**을 합성할 수 있었다.

## 결 론

본 연구에서 합성된 cytosine, uracil, thymine 유도체는 모두 신규 화합물임을 문헌조사에서 알 수 있었으며 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스: HIV-1(MT-4 cells), HSV-1(CCL81 cells), HSV-2(CCL-81 cells), HCMV(AD-169, Davis cells)에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 하지만 대부분의 화합물이 약효 및 독성을 나타내지 않았으며 오직 cytosine 유도체 **13**가 HCMV에 대하여 미약한 항바이러스 약효( $EC_{50}=32.4 \mu\text{M}$ )를 보여주었다. 따라서 본 연구에서 개발한 카보사이클릭 뉴클레오사이드는 kinase의 인식에 적합한 구조가 있음을 알 수 있다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2004년도 조선대학교 학술연구비(연구조교D)의 지원을 받아 연구되었으므로 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) O-Yang, C., Wu, H. Y., Fraser-Smith, E. B. and Walker, K. A. M. : Synthesis of 4'-cyanothymidine and analogs as potent inhibitors of HIV. *Tetrahedron Lett.* **33**, 37 (1992).
- 2) Daluge, S. M., Good, S. S., Faletto, M. B., Miller, W. H., St Clair, 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).
- 3) Vince, R., Hua, M., Brownell, J., Daluge, S., Lee, F. C., Shannon, W. M., Lavelle, G. C., Qualla, J., Weislow, O. S. and Kiser, R. : Potent and selective activity of a new carbocyclic nucleoside analog (carbovir: NSC 614846) against human immunodeficiency virus *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **156**, 1046 (1988).
- 4) (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).
- 5) Katagiri, N., Nomura, M., Sato, H., Kaneko, C., Yusa, K. and Tsuruo, T. : Synthesis and anti-HIV activity of 9-[c-4,t-5-bis(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-r-1-yl]-9H-adenine. *J. Med. Chem.* **35**, 1882 (1992).
- 6) Tanaka, M., Norimine, Y., Fujita, T., Suemune, H. and Sakai, K. : Chemoenzymatic synthesis of antiviral carbocyclic nucleosides : asymmetric hydrolysis of meso-3,5-bis(acetoxymethyl)cyclopentenes using rhizopusdelemar lipase. *J. Org. Chem.* **61**, 6952 (1996).
- 7) (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).
- 8) (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-β-D-arabinofuranosyladenine in intact cells. *Can. Res.* **42**, 1130 (1982).
- 9) Ko, O. H. and Hong, J. H. : Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides via sequential Claisen rearrangement via ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **43**, 6399 (2002).
- 10) (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).