

## 신규 피리미딘 티오에피오 뉴클레오사이드의 합성 및 항바이러스 약효검색

이내상 · 홍준희 · 고옥현\*

조선대학교 약학대학

(Received September 1, 2005; Revised February 27, 2006)

### Synthesis and Antiviral Evaluation of Novel Pyrimidine Thioapionucleosides

Rae Sang Lee, Joon Hee Hong and Ok Hyun Ko\*

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

**Abstract** — Novel 4'-hydroxymethyl branched thioapiosyl nucleosides were synthesized in this study. The introduction of hydroxymethyl group in the 4'-position was accomplished by a [3,3]-sigmatropic rearrangement. Thioapiosyl sugar moiety was constructed by sequential ozonolysis, reduction and cyclization. The pyrimidine nucleosidic bases (uracil, 5-fluorouracil, 5-iodouracil, 5-chlorouracil, 5-bromouracil) were efficiently coupled by Vorbruggen glycosyl condensation procedure (per-silylated base and TMSOTf). The antiviral activities of the synthesized compounds were evaluated against the HIV-1, HSV-1, HSV-2 and EMCV. 5-Iodouracil **18** showed weak antiviral activity against HSV-1 ( $EC_{50}=30.7 \mu M$ ).

**Keywords** □ antiviral agent, thioapionucleoside, Vorbruggen reaction

에피오뉴클레오사이드(apio-ddNs)는 4'위치의 hydroxymethyl 기가 3'위치로 옮겨진 non-classical 뉴클레오사이드이다.<sup>1)</sup> 특히, 이 계열의 화합물중 아데닌유도체인 apio-ddA **1**가 대표적이며 이 화합물은 furanose 아데닌 뉴클레오사이드보다 높은 anti-HIV 활성을 가지고 있다(Fig. 1).<sup>2)</sup> Apio-ddA는 구조적으로 furanose 구조인 adenosine보다 안정하기 때문에 adenosine deaminase 나 phosphorylase과 같은 효소에 의하여 쉽게 파괴되지 않은 장점을 가지고 있다.<sup>3)</sup> 이와 같은 구조적 장점을 가지고 있기 때문에 이 계열에 대한 연구가 보다 체계적이며 지속적으로 이루어진다면 보다 훌륭한 약효를 가진 약물이 발견될 수 있다고 판단된다. 최근에 4'-cyanothymidine **2**,<sup>4)</sup> 4'-azidothymidine **3**,<sup>5)</sup> 4'-hydroxymethylthymidine **4**<sup>6)</sup>과 같은 측쇄를 가진 뉴클레오사이드에 많은 관심이 집중되고 있는데 이들은 매우 높은 항바이러스 및 항암효과를 가진 새로운 계열의 분자구조이다. 그러나 이와 같은 훌륭한 약효에도 불구하고 약물내성 및 독성과 같은 부작용을 가지고 있어 보다 개선된 새로운 약물개발이 요구된다. 화학적으로 안정한 에피오뉴클레오사이드의 구조와 훌륭한 약효를

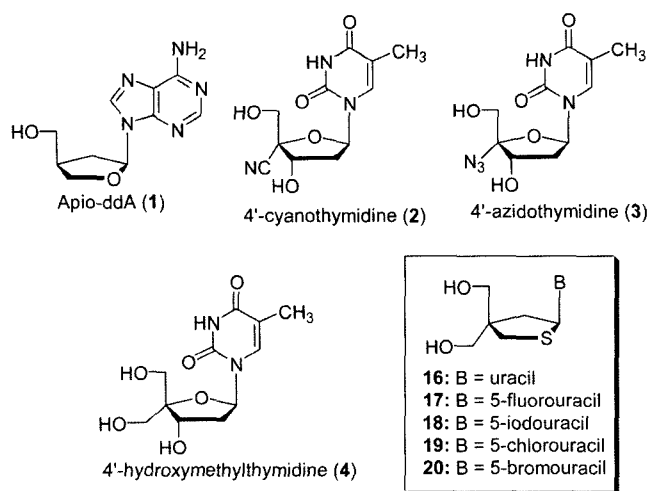


Fig. 1 – Structures of potent 4'-branched nucleosides, and target nucleosides.

가진 측쇄뉴클레오사이드류의 분자구조에서 아이디어를 착안하여 본 연구에서는 이들의 구조가 서로 접목된 즉 furanose의 산소원자 대신 유황원자로 치환되고 동시에 측쇄를 가진 새로운 분자유형의 티오에피오뉴클레오사이드(branched thioapionucleoside)를 합성하고 이들의 항바이러스 약효를 검색하고자 일련의 반응을 수행하였다.

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-230-6375 (팩스) 062-222-5414  
(E-mail) ohgo@chosun.ac.kr

## 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.

**Ethyl-3,3'-bis-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-oxobutyrate(6)의 합성** - 화합물 5(10 g, 23.9 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해하고 -78°C에서 오존을 통과시켰다. 반응액이 약 5분 정도 청색이 유지 될 때까지 오존을 통과하며 종료 후 질소 가스를 통과시켜 용존 오존을 모두 제거하였다. 반응액에 dimethylsulfide(8.7 ml, 119 mmol)을 가하고 상온에서 2시간 더 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:30)로 정제하여 오일상의 화합물 6(8.7 g, 87%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 4.05 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.84-3.64(m, 4H), 2.36(s, 2H), 1.19(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.83(s, 18H), 0.06(s, 6H), 0.03(s, 6H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 204.41, 171.06, 65.40, 60.22, 55.11, 25.48, 18.22, 14.10, -5.72.

**2,2'-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-butane-1,4-diol(7)의 합성** - 출발물질 6(4.5 g, 10.7 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml)에 용해하고 DIBAL-H(32.1 ml, 1.0 M solution in hexane)을 -20°C에서 천천히 가하였다. 반응액을 1시간 동안 교반하고 methanol(30 ml)를 천천히 가하여 반응을 종결하였다. 상온에서 2시간 동안 교반하고 석출된 고체를 여과 한 다음 여액을 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:2)로 정제하여 오일상의 화합물 7(3.52 g, 87%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.65-3.47(m, 8H), 3.36(t, J=5.4 Hz, 1H), 3.02(t, J=6.0 Hz, 1H), 1.52(t, J=5.4 Hz, 2H), 0.80(s, 18H), 0.03(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 66.63, 65.75, 58.38, 43.65, 34.39, 25.81, 18.16, -5.66.

**Methanesulfonic acid-2,2'-bis-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methanesulfonyloxy-butyl ester(8)의 합성** - 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해한 화합물 7(4.2 g, 11.09 mmol)의 용액에 methanesulfonyl chloride(571 mg, 4.99 mmol)을 0°C에서 천천히 가한 후 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 잔사를 EtOAc/H<sub>2</sub>O에서 추출, 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>에서 건조, 여

과한 후 여액을 감압 농축하였다. 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:1)로 정제하여 오일상의 화합물 5(4.74 g, 80%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.33(t, J=7.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.41(s, 4H), 2.95(s, 6H), 1.79(t, J=6.9 Hz, 2H), 0.82(s, 18H), 0.05(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 64.78, 60.48, 57.34, 34.89, 26.64, 25.62, 18.42, -5.71.

**3,3'-Bis-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-tetrahydrothiophene(9)의 합성** - 화합물 8(2.4 g, 4.48 mmol)을 무수 DMF(10 ml)에 용해하고 여기에 Na<sub>2</sub>S(528 mg, 6.72 mmol)을 가한 후 상온에서 철야 동안(overnight) 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 반응을 종결하고 diethyl ether/H<sub>2</sub>O로 추출하였다. 유기용매층을 brine으로 씻어주고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:40)로 정제하여 오일상의 화합물 9(1.0 g, 60%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.49(dd, J=12.0, 9.3 Hz, 4H), 2.79(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.58(s, 2H), 1.79(t, J=6.6 Hz, 2H), 0.91(s, 18H), 0.03(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 63.80, 54.49, 34.60, 30.07, 29.70, 25.56, 18.52, -5.47.

**(±)-Acetic acid-[4,4'-bis-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-tetrahydrothiophen-2-yl] ester(10)의 합성** - 화합물 9(1.4 g, 3.71 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해하고 여기에 80% mCPBA(797 mg, 3.71 mmol)을 -78°C에서 가하고 같은 온도에서 1시간 교반하였다. 반응액에 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 반응을 종결하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O로 추출하였다. 유기용매층을 10% sodium sulfite용액 및 brine으로 씻어주고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여과한 후 그 잔사를 acetic anhydride(12 ml)에 용해하고 110°C에서 2시간 동안 교반하고 반응액을 감압 농축하였다. 잔사를 EtOAc/H<sub>2</sub>O로 추출하고 유기용매층을 포화 중조수로 씻어주고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 여과하고 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=1:20)로 정제하여 유상의 화합물 10(871 mg, 54%) 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.57 (s, 1H), 3.82(dd, J=12.4, 10.2 Hz, 2H), 3.70(dd, J=12.0, 8.8 Hz, 2H), 2.74(dd, J=10.8, 8.8 Hz, 2H), 2.18(dd, J=10.2, 8.2 Hz, 2H), 2.01(s, 3H), 0.89(s, 18H), 0.02(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.74, 82.45, 63.81, 62.54, 58.72, 45.82, 32.60, 29.07, 25.44, 18.62, 16.4, -5.57.

**(±)-1-[3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl] uracil(11)의 합성** - Uracil(150 mg, 1.33 mmol), ammonium sulfate(20 mg)을 무수 HMDS(10 ml)에 현탁한 후에 용액이 투명하게 될 때까지(약 5~6시간) reflux 하였다. 반응액을 상온까지 냉각한 후 무수상태를 유지하면서 감압농축하여 오일상의 persilylated uracil을 얻고 그 잔사를 무수

1,2-dichloroethane(10 ml, DCE)에 용해한다. 역시 무수 DCE (5 ml)에 용해된 출발물질 **10**(289 mg, 0.667 mmol)을 0°C에서 반응기에 가하였다. 반응기에 촉합촉매인 trimethylsilyltrifluoromethane sulfonate(0.24 ml, 1.33 mmol)을 0°C에서 천천히 가하고 상온에서 4시간 교반하였다. 포화중조수(3 ml)를 가하여 반응을 종결하고 10분간 더 교반하였다. 석출된 고체를 celite를 통과하여 제거하고 여액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O로 추출, 무수 MgSO<sub>4</sub>에서 건조하고 여과하였다. 여액을 감압농축 후 그 잔사를 column chromatography(EtOAc/hexane=2:1)로 정제하여 화합물 **11**(446 mg, 69%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.11(br s, 1H), 7.72(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 3.63(dd, *J*=13.8, 6.8 Hz, 2H), 3.57(d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.50(d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.21(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.16(dd, *J*=13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.96(dd, *J*=12.8, 8.8 Hz, 1H), 0.85(s, 18 H), 0.02(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 165.62, 153.62, 143.96, 101.32, 63.00, 62.44, 59.39, 32.05, 29.92, 25.74, 18.13, -5.62.

(±)-1-[3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl] 5-fluorouracil(**12**)의 합성 - 화합물 **11**제법과 유사한 촉합조건을 이용하여 화합물 **12**를 합성하였다. yield 60%; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.23(br s, 1H), 7.75(d, *J*=6.1 Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 3.58(dd, *J*=13.2, 8.2 Hz, 2H), 3.51(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.40(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.18(d, *J*=4.6 Hz, 1H), 2.79(m, 1H), 2.20(dd, *J*=12.2, 6.6 Hz, 1H), 1.93(dd, *J*=12.2, 8.4 Hz, 1H), 0.89(s, 18 H), 0.03(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 159.74, 150.70, 141.66, 138.25, 126.48, 62.89, 62.23, 58.45, 32.11, 29.97, 25.34, 18.67, -5.54.

(±)-1-[3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl] 5-iodouracil(**13**)의 합성 - 화합물 **11**제법과 유사한 촉합조건을 이용하여 화합물 **13**를 합성하였다. yield 70%; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.56(br s, 1H), 7.85(s, 1H), 5.96(s, 1H), 3.55(dd, *J*=13.4, 6.8 Hz, 2H), 3.44(dd, *J*=12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.32(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.20(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.64(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.20(dd, *J*=13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.92(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 0.87(s, 18 H), 0.04(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 161.11, 151.21, 146.85, 67.32, 63.43, 61.26, 57.76, 32.76, 29.45, 25.67, 18.77, -5.62.

(±)-1-[3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl] 5-chlorouracil(**14**)의 합성 - 화합물 **11**제법과 유사한 촉합조건을 이용하여 화합물 **14**를 합성하였다. yield 68%; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.82(br s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.04(s, 1H), 3.56(dd, *J*=13.2, 6.6 Hz, 2H), 3.48(dd, *J*=12.4, 6.6 Hz, 1H), 3.37(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.24(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.72(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.42(dd, *J*=12.2, 6.8

Hz, 1H), 1.90(d, *J*=6.6 Hz, 1H), 0.89(s, 18 H), 0.03(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 160.11, 151.21, 139.85, 107.32, 63.87, 61.67, 58.32, 32.41, 29.63, 25.58, 18.38, -5.70.

(±)-1-[3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl] 5-bromouracil(**15**)의 합성 - 화합물 **11**제법과 유사한 촉합조건을 이용하여 화합물 **15**를 합성하였다. yield 72%; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.72(br s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.01(s, 1H), 3.65(d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.52(dd, *J*=12.4, 8.8 Hz, 1H), 3.40(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.32(dd, *J*=12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.72(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.35(dd, *J*=13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.90(dd, *J*=13.2, 8.6 Hz, 1H), 0.88(s, 18 H), 0.02(s, 12H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 160.61, 151.67, 142.45, 97.32, 63.43, 62.76, 58.82, 32.12, 29.81, 25.66, 18.51, -5.56.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) uracil(**16**)의 합성 - 화합물 **11**(92.08 mg, 0.191 mmol)을 무수 THF(5 ml)에 용해하고 TBAF(0.573 ml, 1.0 M solution in THF)을 가하고 상온에서 철야동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후에 잔사를 column chromatography(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:7)로 정제하여 화합물 **16**(37.5 mg, 76%)를 얻었다. mp 162~165°C; UV(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 261.5 nm; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.20(br s, 1H), 7.58(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 4.99(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.78(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.80(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.67(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.42(m, 2H), 3.21(dd, *J*=12.4, 5.8 Hz, 1H), 2.88(m, 1H), 2.03(m, 2H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 165.65, 152.81, 141.67, 101.36, 64.12, 62.83, 58.43, 33.21, 30.65.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) 5-fluorouracil(**17**)의 합성 - 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **17**를 합성하였다. yield 78%; mp 167~169°C; UV(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 269.5 nm; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.25(br s, 1H), 7.84(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 4.97(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.80(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.67(d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.54(dd, *J*=12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.47(dd, *J*=13.4, 6.0 Hz, 1H), 3.25(d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.65(dd, *J*=12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.20(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.87(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 0.89(s, 18H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 158.98, 157.45, 150.75, 141.28, 138.32, 125.56, 124.76, 63.27, 61.76, 54.78, 32.37, 29.72.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) 5-iodouracil(**18**)의 합성 - 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **18**를 합성하였다. yield 81%; mp 165~167°C; UV(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 285 nm; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.56(br s, 1H), 7.81(s, 1H), 5.99(s, 1H), 4.95(br s, 1H), 4.80(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.62(d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.48(dd, *J*=12.6, 6.8 Hz, 1H), 3.38(d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.24(dd, *J*=12.8, 6.0 Hz,

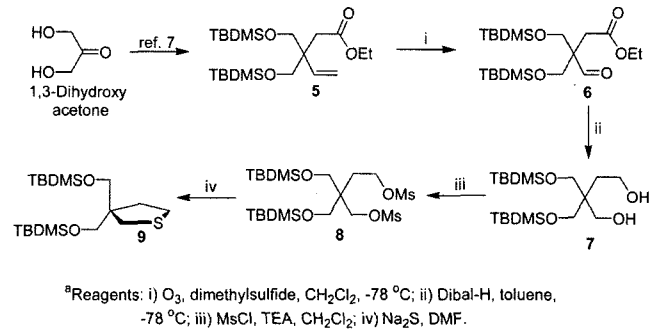
1H), 2.73(d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 2.25(dd,  $J=13.2, 6.2$  Hz, 1H), 1.98(d,  $J=13.2, 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  161.87, 151.67, 146.45, 68.72, 63.81, 61.96, 56.34, 33.01, 30.11.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetra-thiophenyl) 5-chlorouracil(**19**) - 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **19**을 합성하였다. yield 80%; mp 161~163°C; UV ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  277 nm;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.34 (br s, 1H), 7.92(s, 1H), 6.01(s, 1H), 5.01(t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.82(br s, 1H), 3.66(d,  $J=12.8$  Hz, 2H), 3.50(dd,  $J=12.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.27(dd,  $J=12.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.20(d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 2.69(dd,  $J=10.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.40(m, 1H), 1.96(dd,  $J=12.4, 4.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  160.72, 151.43, 138.76, 107.45, 63.67, 62.34, 57.78, 31.81, 30.12.

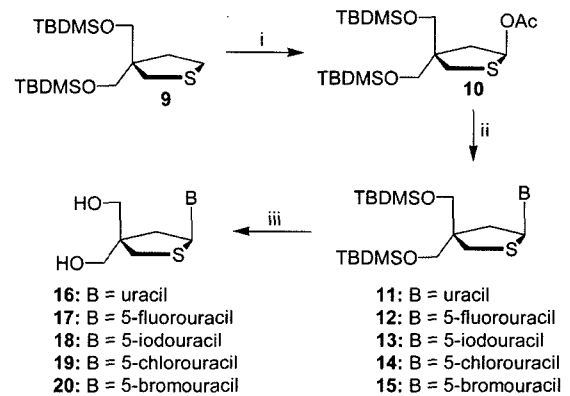
(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetra-thiophenyl) 5-bromouracil(**20**) - 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **20**을 합성하였다. yield 79%; mp 165~167°C; UV ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  278 nm;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.76 (br s, 1H), 7.82(s, 1H), 5.94(s, 1H), 4.88(br s, 1H), 4.75(t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.66(dd,  $J=12.4, 6.0$  Hz, 2H), 3.51(d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 3.46(dd,  $J=12.4, 6.8$  Hz, 1H), 3.56(dd,  $J=12.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.65(d,  $J=12.2$  Hz, 1H), 2.23(dd,  $J=12.2, 6.2$  Hz, 1H), 1.96(dd,  $J=12.2, 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  160.23, 151.76, 142.43, 96.87, 62.56, 61.34, 57.77, 32.43, 29.76.

## 실험결과 및 고찰

목적하는 뉴클레오사이드를 합성하기 위해서  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester 유도체 **5**를 출발물질로 시작하였으며 화합물 **5**는 1,3-dihydroxyacetone로부터 잘 알려진 방법으로 쉽게 합성할 수 있었다.<sup>7)</sup> 화합물 **5**를 -78°C에서 오존분해조건( $\text{O}_3/\text{DMS}$ )으로 처리하여 aldehyde **6**을 얻을 수 있었으며 계속하여 화합물 **6**에



Scheme 1 - Synthesis of thiophene structure 9.



Scheme 2 - Synthesis of target thioapiosyl nucleosides.

DIBALH을 가하여 diol 유도체 **7**를 얻을 수 있었다. 중요반응 중간체인 thiophene 유도체를 합성하기 위해 먼저 diol에 methanesulfonyl chloride(MsCl)을 처리하여 dimesylate **8**을 합성하였으며 계속하여 sodium sulfide( $\text{Na}_2\text{S}$ )을 처리하여 목적하는 thiophene 유도체 **9**를 합성하였다(Scheme 1). 축합반응중간체인 thioglycosyl donor **10**를 합성하기 위해서 화합물 **9**에 *m*CPBA를 가하여 sulfoxide 유도체를 합성하였으며 정제과정없이 계속하여 acetic anhydride을 이용한 Pummerer 반응<sup>8)</sup>을 수행하여

Table I - The antiviral activities of the synthesized compounds

Compounds	HIV-1 $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	HSV-1 $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	HSV-2 $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	EMCV $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	cytotoxicity $\text{CC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>16</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>17</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>18</b>	>100	30.7	>100	78.6	>100
<b>19</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>20</b>	>100	>100	>100	>100	>100
AZT	0.0018	ND	ND	ND	5.50
ACV	ND	1.8	1.8	ND	>10
Ribavirin	ND	ND	ND	20.1	300.00

ND : Not Determined.

$\text{EC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) : Concentration required to inhibit 50% of virus induced cytopathicity.

$\text{CC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) : Concentration required to reduce cell viability by 50%.

화합물 **10**을 합성하였다. 염기축합은 Vorbruggen(persilylated base/TMSOTf) 반응을 이용하여 수행하였다. 먼저 축합하고자한 nucleosidic pyrimidine bases(uracil, 5-fluorouracil, 5-iodouracil, 5-chlorouracil, 5-bromouracil)을 HMDS/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 persilylation하였으며 여기에 축합촉매인 trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate(TMSOTf)을 가하여 뉴클레오사이드 유도체 **11**~**15**를 합성하였다(Scheme 2). 목표로 하는 최종화합물들을 합성하기 위해서 tetrabutyl ammonium fluoride(TBAF)을 처리하여 티오에피오뉴클레오사이드 **16**~**20**을 합성하였다. 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스: HIV-1, HSV-1, HSV-2, EMCV에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 대부분의 화합물이 약효 및 독성을 나타내지 않았으며 5-iodouracil 유도체 **18**가 HSV-1에 대하여 미약한 항바이러스 약효(EC<sub>50</sub>=30.7 μM)를 보여주었다.

## 결 론

본 연구에서 합성된 uracil 유도체들은 모두 신규 화합물임을 문헌조사에서 알 수 있었으며 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스: HIV-1, HSV-1, HSV-2, EMCV에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 이 중에서 5-iodouracil 유도체 **18**가 HSV-1에 대하여 약한 항바이러스 약효(EC<sub>50</sub>=30.7 μM)를 보여주었다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2003년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으므로 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1) Nair, V. and Jahnke, T. S. : Antiviral activities of isometric

- dideoxynucleosides of D- and L-related stereochemistry. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 1017 (1995).
- 2) Terao, Y., Akamatsu, M. and Achiwa, K. : Synthesis of chiral 3-substituted gamma-lactones and 9-furanosyladenine from (*R*)-2-(2,2-diethoxyethyl)-1,3-propanediol monoacetate prepared by lipase-catalyzed reaction. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 823 (1991).
- 3) Sells, T. B. and Nair, V. : Synthetic approaches to novel isomeric dideoxynucleosides containing a chiral furanethanol carbohydrate moiety. *Tetrahedron Lett.* **34**, 3527 (1993).
- 4) 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).
- 5) Maag, H., Rydzewski, R. M., McRoberts, M. J., Crawford-Ruth, D., Verheyden, J. P. and Prisbe, E. J. : Synthesis and anti-HIV activity of 4'-azido- and 4'-methoxynucleosides. *J. Med. Chem.* **35**, 1440 (1992).
- 6) O-Yang, C., Kurz, W., Eugui, E. M., McRoberts, M. J., Verheyden, J. P., Kurz, L. J. and Walker, K. A. M. : 4'-Substituted nucleosides as inhibitors of HIV: an unusual oxetane derivative. *Tetrahedron Lett.* **33**, 41 (1992).
- 7) Ko, O. H. and Hong, J. H. : Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides via sequential Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **43**, 6399 (2002).
- 8) Yoshimura, Y., Kitano, K., Yamada, K., Satoh, H., Watanabe, M., Miura, S., Sakata, S., Sasaki, T. and Matsuda, A. : A novel synthesis of 2'-modified 2'-deoxy-4'-thiocytidines from D-glucose. *J. Org. Chem.* **62**, 3140 (1997).