creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:24011-200000264115

2013 年 8 月

碩士學位論文

Synthesis and Conformation Study of Novel Nucleoside Phosphonic Acid Analogues

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

康 麗 恩

Synthesis and Conformation Study of Novel Nucleoside Phosphonic Acid Analogues

항바이러스제로서 신규 핵산유도체의 합성 및 구조연구

2013 年 8 月 23 日

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

康 麗 恩

Synthesis and Conformation Study of Novel Nucleoside Phosphonic Acid Analogues

指導敎授 洪 俊 憙

이 論文을 藥學 碩士學位申請 論文으로 提出함

2013 年 4 月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

藥 學 科

康 麗 恩

康麗恩의 碩士學位論文을 認准함

委員長　　朝鮮大學校 敎 授　　李 元 宰　　印

委　員　　朝鮮大學校 敎 授　　金 恩 愛　　印

委　員　　朝鮮大學校 敎 授　　洪 俊 憙　　印

2013 年 5 月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

目 次

ABSTRACT

약어

Ⅰ. 연구배경 ····· 1

Ⅱ. 서론 ····· 3

Ⅲ. 실험결과 및 고찰 ····· 5

Ⅳ. 결론 ····· 11

Ⅴ. 실험 ····· 12

Ⅵ. 참고문헌 ····· 22

Ⅶ. 국문초록 ····· 25

LIST OF FIGURES

Figure 1. Structures of threosyl or 5'-deoxyphosphonic acid nucleosides as potent antiviral agents ····· 3

Figure 2. NOE differences between the proximal hydrogens of **15a** and **15b** ····· 6

Figure 3. Superimpose of PMDTA and **21** ····· 10

LIST OF SCHEMES

Scheme 1. Synthesis of lactol intermediate 13 ····· 5

Scheme 2. Synthesis of 4'-fluorinated threosyl-5'-deoxyphosphonate adenine analogues ····· 7

Scheme 3. Synthesis of 4'-fluorinated threosyl-5'-deoxyphosphonate guanine analogues ····· 8

LIST OF TABLE

Table 1. The antiviral activities of the synthesized compounds·····9

ABSTRACT

Synthesis and Conformation Study of Novel Nucleoside Phosphonic Acid Analogues

Lien Kang
Advisor: Prof. Joon Hee Hong, Ph.D.
Department of Pharmacy
Graduate School of Chosun University

Efficient synthetic route to novel 4'-fluorinated 5'-deoxythreosyl phosphonic acid nucleosides was described from glyceraldehyde using Horner-Emmons reaction in the presence of triethyl α-fluorophosphonoacetate. Glycosylation reaction of nucleosidic bases with glycosly donor **14** gave the nucleosides which were further phosphonated and hydrolyzed to reach desired nucleoside analogues. Synthesized nucleoside analogues **18**, **21**, **25** and **28** were tested for anti-HIV activity as well as cytotoxicity. Adenine derivatives **18** and **21** showed significant anti-HIV activity up to 100 μM.

Key Words: Antiviral agent, 4'-Fluorinated nucleoside, Deoxythreosyl nucleoside, Phosphonic acid nucleoside

약어

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

HIV: Human immunodeficiency virus

DNA: Deoxyribonucleic acid

RNA: Ribonucleic acid

NRTIs: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors

TNA: Threose nucleic acids

DIBALH: Diisobutylaluminum hydride

TBDPSCl: *tert*-Butyl(chloro)diphenylsilane

TMSOTf: Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate

TMSBr: Bromotrimethylsilane

THF: Tetrahydrofuran

TBAF: Tetra butyl ammonium fluoride

DCE: 1, 2-Dichloroethane

DME: Dimethoxyethane

DMAP: 4-(Dimethylamino)pryidine

Ac: Acetyl

연구배경

바이러스는 오랫동안 동물과 인간에게 여러 가지 질병을 일으키는 원인으로 알려져 왔다. 통계자료에 의하면 약 3/4의 전염병은 바이러스에 의해 일어난다. 특히 인류 역사에 있어서 가장 큰 재앙 중의 하나는 20세기의 흑사병이라 불리는 AIDS 즉 HIV 바이러스 질병일 것이다.

바이러스는 간단한 구조로 감염성이 있으며 다른 생명체와 달리 세포로 되어 있지 않다. 바이러스는 절대세포내기생체이기 때문에 살아 있는 세포에서만 증식할 수 있다. 바이러스는 한 종류의 핵산만을 자신의 유전체로 갖는데, 핵산에 따라 DNA와 RNA 바이러스로 분류한다.

바이러스는 다양한 방식으로 전달할 수 있다. 수도, 홍역, 천연두와 같은 병이 감염자의 재채기나 기침을 통해 전염될 수 있다. 다른 바이러스는 절지동물이나 진드기에 의해 전파되어 진드기열이나 황열병을 일으킬 수 있다. 어떤 바이러스는 숙주를 벗어나 오랫동안 생존할 수 없고 신체적인 접촉에 의해서 전염된다. AIDS, 입술헤르페스, 감기, 백혈병을 일으키는 바이러스는 이런 종류에 속한다. 마지막으로 식중독 바이러스는 A형과 E형 간염, 척수성 소아마비 등을 일으킬 수 있다.

역사적으로 바이러스 감염은 인구를 크게 감소시키는 것으로 증명되었다. 과거에는 바이러스 질병들이 고립된 지역에만 발생하여 통제할 수 있으나 오늘날, 비행기를 이용하여 값싸고 손쉽게 아주 먼 곳까지 여행이 가능하여 전 세계로 바이러스 질병이 퍼질 가능성이 증가하고 있다. 바이러스가 사회안정을 파괴할 수 있다는 잠재적인 파괴력을 생각해볼 때 효과적인 항바이러스제에 대한 연구가 의약 관련된 연구분야의 주요 부분이라는 것은 분명하다.

바이러스는 숙주의 세포대사를 이용하여 증식 함으로서 이상적인 항바이러스제는 숙주세포의 대사과정에는 영향을 미치지 않고 오직 바이러스의 증식과정에만 선택적으로 작용하는 것을 필요로 한다.

AIDS은 1981년 미국 질병통제예방센터(CDC)가 이를 발표한 뒤 매년 환자가 급증하여 현재는 전 세계적으로 감염자 수가 4,000만 명이 넘었으며 인간적인 고통 외에는 개발도상국가의 경제성장 및 사회안정에 걸림돌이 되고 있다.

HIV는 주로 질병에 대해서 싸우는 면역기능을 담당하고 있는 T 림파구와 같은 표적 세포를 감염시켜 AIDS에 걸리면 병 자체 때문보다는 주변 환경에 존재하는 다른 병원성 미생물에 의한 2차 감염에 저항하지 못하므로 여러 가지 증후군이 생기거나

사망하게 된다.

HIV의 이런 특이한 능력은 연구자를 매우 도전적으로 만들어 왔다. AIDS를 일으키는 HIV의 작용이 비록 복잡하지만 HIV 바이러스의 생명주기를 파악하고 가능한 약물표적을 찾는 것이 매우 중요하다. 이는 또한 HIV 의약품을 개발하는 기초였으며, 현재의 치료 또한 개발 이러한 개념을 따르고 있다.

HIV가 복제하는데 필요로 하는 효소인 역전사효소 (reverse transcriptase)와 단백분해효소(protease) 및 통합효소(integrase)의 3종류 바이러스 효소를 표적으로 다국적 재약회사들이 지난 수년간 이 효소들의 저해제를 개발하기 위하여 많은 노력을 기울려 왔다. 그러나 역전사효소 억제제는 아직 AIDS를 치료하는 기본적인 약물이다.

때문에 본 연구에서는 HIV 바이러스의 생명주기에서 독특한 역전사효소를 이상적인 약물표적으로 사용하여 AIDS 치료제를 합성 개발하고자 한다. 역전사효소는 다기능 효소로서 3가지 중요한 기능을 수행한다. 첫째: RNA를 원본으로 DNA를 합성 둘째: 원본 RNA를 분해하여 제거 셋째: RNA로부터 만든 DNA를 원본으로 삼아 새로운 DNA를 복제 등 기능이 있다. 그럼에도 불구하고, 이 효소는 DNA polymerase 이고 억제제가 세포질 DNA polymerase에 상당한 억제효과를 가지지 않아야 한다.

다양한 뉴클레오시드 형태의 구조는 역전사효소억제제로 항바이러스제에 유용하다는 것이 증명되었다. 뉴클레오시드는 인간 유전체인 DNA나 RNA를 이루는 원료가 되는 물질로 주로 당과 염기 및 인산으로 구성되였다. NRTIs계열의 항바이러스제는 대부분의 것들이 그 자체로는 활성이 없고 감염된 세포내에서 활성형 뉴클레오시드 삼인삼염을 형성해서 2가지 방법으로 DNA 복제를 억제한다. 먼저, 이것은 몸에 있는 뉴클레오시드 삼인삼염과 충분히 비슷하기 때문에 DNA polymeras에 결합하여 이것을 억제한다. 두번째로, DNA polymeras는 NRTIs계열의 치료제를 자라고 있는 DNA 사슬에 결합시키는 반응을 촉진한다. 당 부분이 완전하지 않고 당의 3′ 위치에 일반적으로 존재하는 중요한 OH기가 존재하지 않기 때문에 핵산 사슬이 더 이상 자랄 수 없다.

뉴클레오시드 역전사효소역제제 NRTIs계열의 치료제는 HIV를 치료하는데 일반적으로 좋은 경구 생리 응용성을 가지고, 혈장 단백질과 최소로 결합하고 신장을 통해 배설된다. 그러나 최근에 이들의 부작용 및 내성 바이러스의 발현이 보고되어 화학적으로 안정하고 생리적 활성이 더 높고 독성 및 내성을 나타내지 않는 선택적인 물질의 합성이 필요하다.

서론

NRTIs 계열의 역전사효소억제제는 인간 면역결핍 바이러스 HIV, 즉 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)을 치료하는 기본적인 약물이다. 기존의 NRTIs계열의 역전사효소억제제는 부작용(유산증, 췌장염 및 간독성 등) 이 심각하고 일정한 독성 및 내성이 출현되므로 HIV환자 치료의 주요 단점이였다.[1] 때문에 보다 화학적으로 안정하고 생리적 활성이 높으며 독성 및 내성을 나타내지 않는 선택적이고 우수한 약효를 나타내는 NRTIs계열의 유도체를 효율적으로 합성하는데 관심이 집중되고 있다.

연구결과에 의하면 일반적으로 뉴클레오사이드의 4위치에 친화성 그룹의 도입, 특히 4'-ethynyl-cpAP 와 같은 purine nucleosides 는 흥미로운 생물활성을 보인다.[2] 현재까지 4'-fluorinated nucleosides[3]의 합성이 제한된 상태라 보다 효율적으로 4'-fluorinated threose-type modification과 같은 뉴클레오사이드 유사체의 합성에 최선을 다하기로 하였다.[4] 인산기를 뉴클레오사이의 당부분에 바인딩한 결과 탁월한 항바이러스 효과를 나타내고 있다.[5] 특히 항바이러스 효과는 당부분의 phosphono methoxy group와 밀접히 연관되여 있어 일반적으로 다른 Phosphonate functions 과 항바이러스 생물활성 사이의 관계에 대해 별로 관심을 돌리지 않은 상태이다. PMDTA (1), PMDTT (2)와 같은 Threose phosphonate 뉴클레오사이드[6] 는 이미 자연 전구체로부터 합성된 상태이다.[7] (Figure 1)

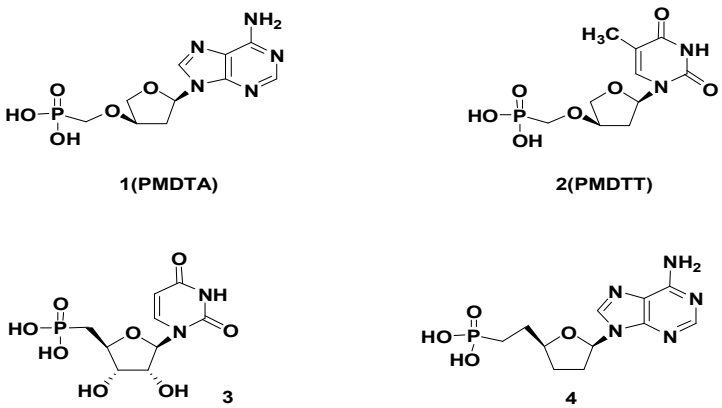


Figure 1. Structures of threosyl or 5'-deoxyphosphonic acid nucleosides as potent antiviral agents.

threose nucleic acids (TNA)는 자연적인 DNA, RNA와 유사한 구조 및 열 안정성을 가지고 있다. Phosphono alkoxy group을 threose nucleoside phosphonate의 3위치에 바인딩한 결과 전에 합성한 인산기가 primary hydroxyl group에 바인딩한 nucleoside phosphonate 보다 인 아톰이 nucleobase와 구조적으로 더 가깝게 되였다.

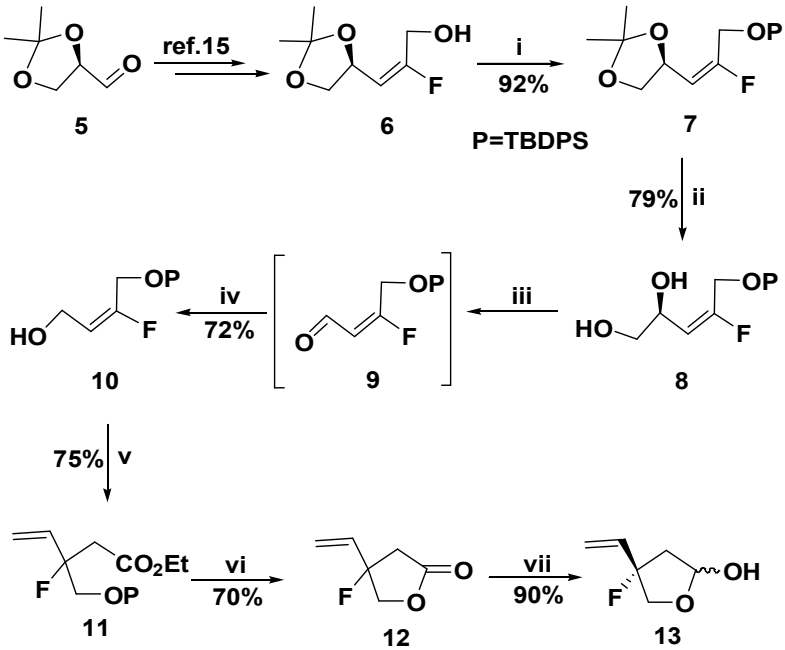
화합물 3[8]과 4[9]는 간단한 5'-deoxynucleoside phosphonic acid으로서 5위치의 산소가 탄소로 치환되였다. 항바이러스제의 중요한 메커니즘은 세포 내에서 효소에 의하여 인산화 되여 핵산 사슬에 결합하여 증식을 억제한다.[10] phosphonylated nucleobase의 탁월한 항바이러스 작용은 그들의 세포 내 바이러스 및 세포 효소에 의해 활성형 삼인삼염으로 형성한 결과이다.[11]

P-C 카본 사이의 강한 공유결합은 효소에 의한 가수분해에 민감하지 않아 대사에 안정하다.[12] 입체구조에 따라면 인 아톰에서 즉 β위치의 탄소는 항바이러스 활동에서 중요한 역할임을 증명되었다.[13] 그리고 이 원자들은 phosphonate 유사체가 표적효소에 대한 바인딩 능력을 증가함으로써 우수한 항바이러스 효과를 나타내고 있다.[14]

활발한 연구결과에 의하면 4'-modified 와 threose modification nucleosides 및 5'-deoxynucleoside phosphonic acid 는 우수한 생리활성을 보이고 있다. 때문에 본 연구에서는 보다 효능이 강한 새로운 HIV 제해제의 탐색하기 위하여 구조적으로 새로운 화합물 4'-fluorinated 5'-deoxythreosyl nucleoside phosphonic acid 유사체를 디자인 및 합성하기로 하였다.

실험결과 및 고찰

Scheme 1. Synthesis of lactol intermediate 13



Reagents: i) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2; ii) 1,4-dioxane, 2 N HCl solution; iii) $NaIO_4$, MeOH, H_2O; iv) $NaBH_4$, MeOH; v) $(EtO)_3CCH_3$, $CH_3CH_2CO_2H$; vi) TBAF, THF; vii) DIBALH, toluene

Scheme 1에서 표시된 것과 같이 이미 알려진 Horner-Wadsworth-Emmons 반응을 수행하여 출발물질 D-glyceraldehyde 5를 Triethylfluorophosphonoacetate과 DIBALH로 처리하여 fluoroallylic alcohol 6을 얻었다.[15] 합성한 화합물 6을 TBDPSCl로 처리하여 화합물 7을 얻었고 화합물 7의 isopropylidene group이 2N HCl용액에서 가수분해되면서 화합물 diol derivative 8을 합성하였다. 합성한 화합물 8을 $NaIO_4$ 로 diol를 Oxidative cleavage 시켜 화합물 9를 얻었고 $NaBH_4$ 시약으로 처리하여 화합물 alcohol derivative 10을 합성하였다.[16] 화합물 10에 시약

triethyl orthoacetate 와 촉매 propionic acid를 추가하여 Claisen rearrangement반응을 수행하여 수율이 75%인 화합물 γ,δ-unsaturated tertiary fluorinated ethylester **11**을 얻었다.[17] 합성한 화합물 **11**은 desilylation 와 cyclization를 통해 화합물 lactone derivative **12** 을 얻는다. 화합물 **12**을 무수 Toluene에 용해한 후 -78℃에서 DIBALH 추가하여 화합물 lactol **13**을 얻었다.

화합물 **13**은 Pyridine용매 속에서 아세틸화 되어 중요한 glycosyl donor인 화합물 **14**을 얻을 수 있다. 합성한 화합물 **14**를 DCE에 용해한 후 촉매 TMSOTf와 무수화한 silylated 6-chloropurine을 사용하여 각각 화합물 protected 6-chloropurine derivative **15a** 와 **15b**를 얻었다. **Figure 2**에서와 같이 화합물 **15b**의 H-1' ↔ CF-4'(0.8%) 사이의 NOE가 **15a**의 H-1' ↔ CF-4'(0.5%) 보다 강하기 때문에 **15b** 는 1', 4'-cis 구조이고 **15a**는 1', 4'-trans 구조를 가진다.

Cross-metathesis[18]반응을 수행하기 위하여 화합물 **15b**를 촉매 2nd generation Grubbs[19]와 diethylphosphonate로 처리하여 화합물 vinylidene phosphonate nucleoside analogue **16**을 합성하였다. 화합물 **16**을 65℃에서 NH_3/MeOH로 처리하여 화합물 adenosine phosphonate derivative **17**을 얻었다. 화합물 **17**을 CH_3CN에 용해하고 TMSBr와 2,6-lutidine 를 추가하여 가수분해 되어 화합물 adenosine phosphonic acid derivative **18**을 합성하였다.[20] 화합물 **16**은 촉매의 작용하에 수소 첨가되어 화합물 **19**을 얻었고 화합물 **21**의 합성방법은 화합물 **18**의 합성방법과 유사한 방법 즉 ammonolysis와 hydrolysis을 통해 얻을 수 있다.

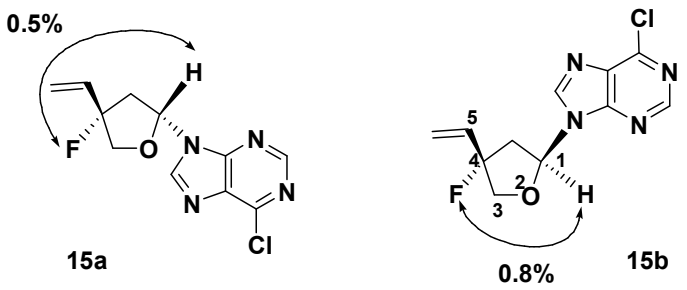
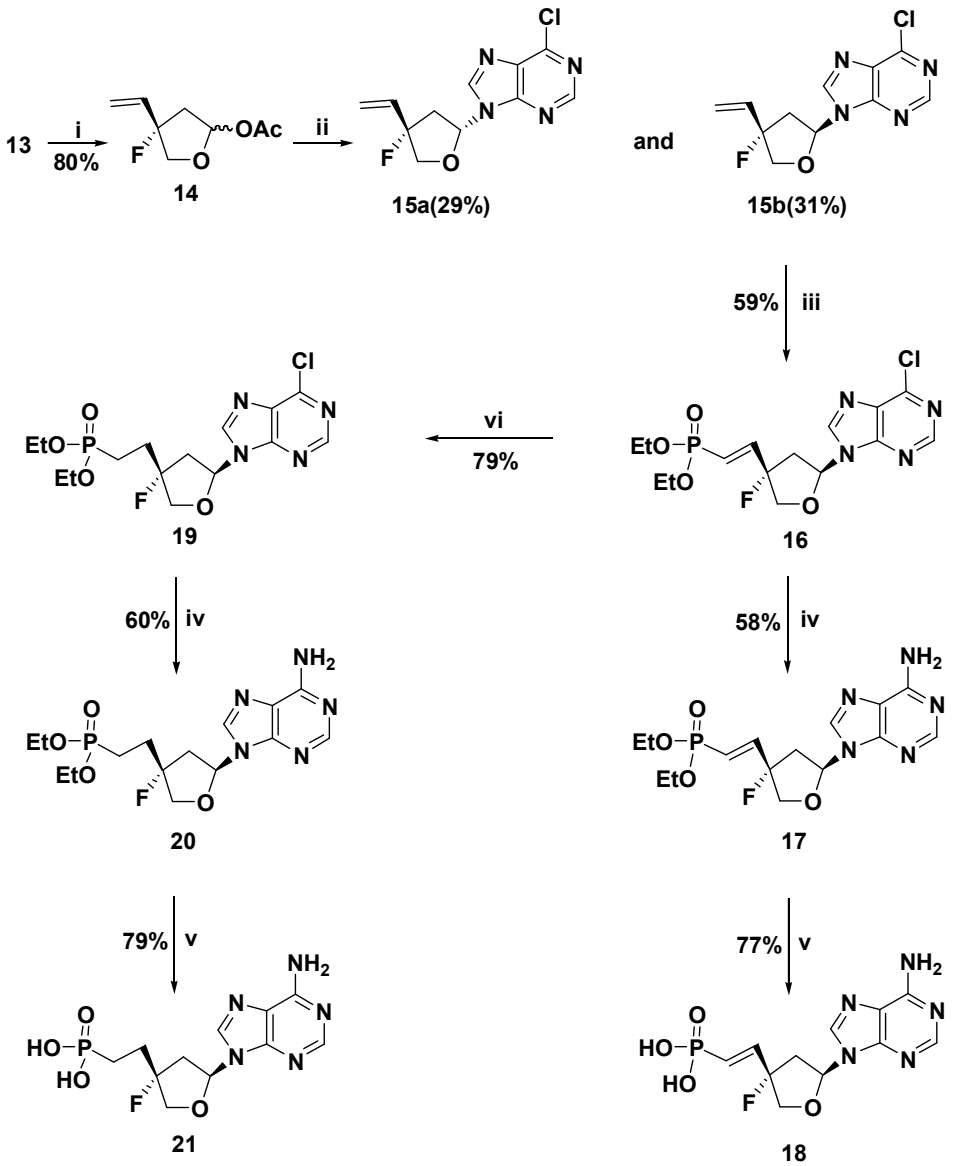


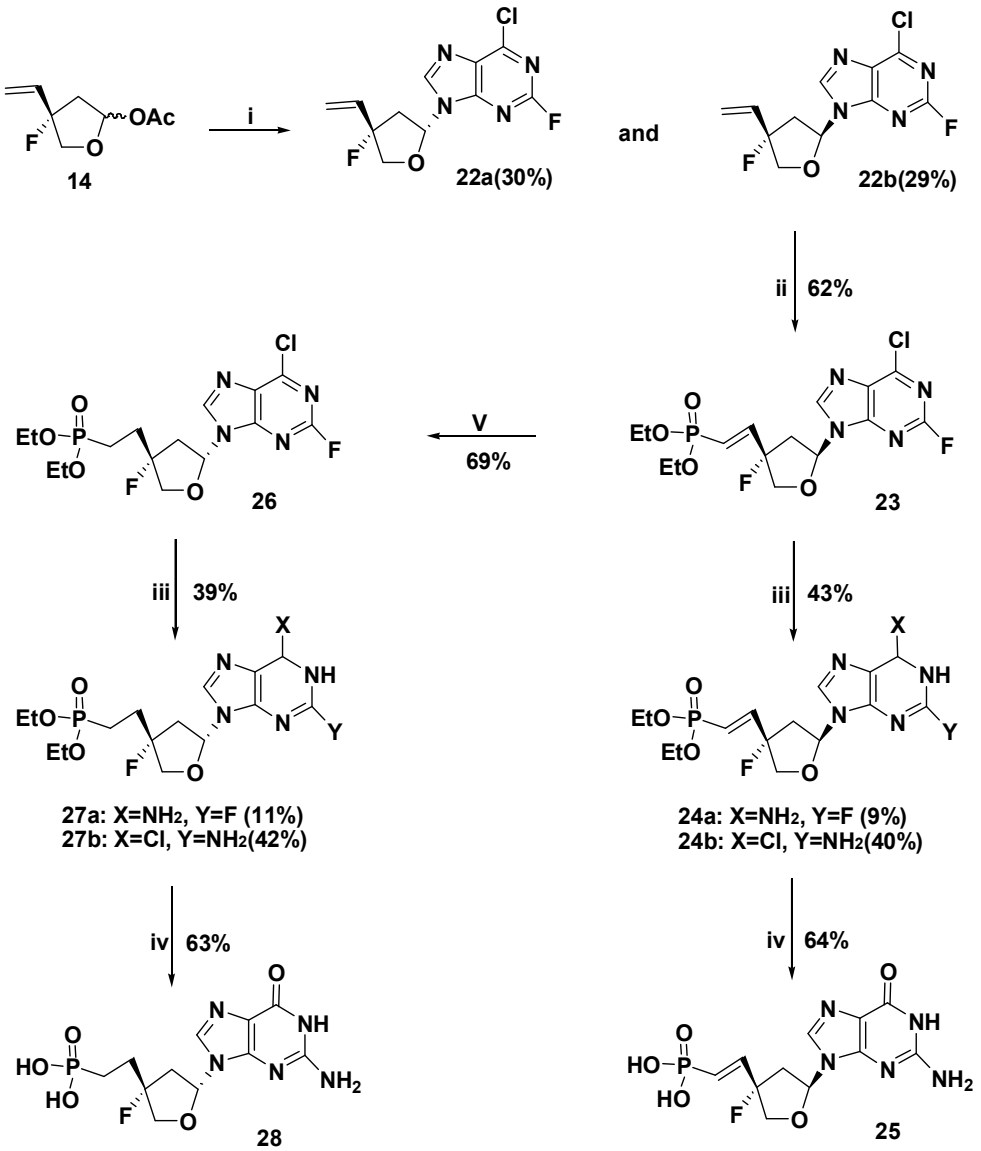
Figure 2. NOE differences between the proximal hydrogens of **15a** and **15b**.

Scheme 2. Synthesis of 4'-fluorinated threosyl-5'-deoxyphosphonate adenine analogues.



Reagents: i) Ac_2O, DMAP, pyridine; ii) silylated 6-chloropurine, TMSOTf, DCE; iii) vinyldiethylphosphonate, Grubbs cat. (II) CH_2Cl_2; iv) NH_3/MeOH; v) TMSBr, 2,6-lutidine, CH_3CN; vi) Pd/C, cyclohexene, MeOH.

Scheme 3. Synthesis of 4'-fluorinated threosyl-5'-deoxyphosphonate guanine analogues.



Reagents: i) silylated 2-fluoro-6-chloropurine, TMSOTf, DCE; ii) vinyldiethyl phosphonate, Grubbs cat. (II) CH_2Cl_2; iii) NH_3, DME, rt; iv) (a) TMSBr, 2, 6-lutidine, CH_3CN; (b) NaOMe, $HSCH_2CH_2OH$,MeOH; v) Pd/C, cyclohexene, MeOH

목적한 guanine analogues를 합성하기 위하여 Scheme 3 에서 본 것과 같이 합성을 진행하였다. 화합물 22 의 합성은 화합물 15의 합성과 유사한 방법으로 6-chloropurine 대신 2-fluoro-6-chloropurine[21]로 화합물 14를 처리하여 Vorbruggen[22]반응을 통해 각각 화합물 22a (30%) 와 22b (29%)을 얻었다. 화합물 22b은 Cross-metathesis반응을 수행하기 위하여 diethylvinylphosphonate 로 처리하여 화합물 23을 합성하였다. 화합물 23을 암모니아 가스로 버블링시켜(Bubbling ammonia) 각각 2-fluoro-6-aminopurine analogue[23] 인 24a (9%) 와 2-amino-6-chloropurine analogue 24b (40%)을 얻었다. 화합물 24b 를 TMSBr 과 2,6-lutidine로 처리한 후 이 혼합물을 methanol에 용해시키고 순서적으로 sodium methoxide 과 2-mercaptoethanol 를 가하여 수율 64% 인 화합물 guanine vinylidene phosphonic acid 25 (Scheme 2)[24]을 얻었다. 화합물 23로부터 화합물 guanine phosphonate 28의 합성은 화합물 25의 합성과 유사한 방법인 즉 catalytic hydrogenation, ammonolysis 그리고 hydrolysis 을 시행하여 얻을 수 있다.

Table 1. The antiviral activities of the synthesized compounds

compound	HIV-1		Cytotoxicity IC_{50} (μM)		
	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	PBM	CEM	Vero
18	18	90	>100	>100	>100
21	10	80	>100	>100	>100
25	42	95	>100	>100	>100
28	53	95	>100	>100	>100
PMEA	4.2	ND	>100	40.0	>100
AZT	0.0843	ND	>100	15.8	50.0

ND: Not Determined. PMEA: 9-[2-(Phosphonomethoxy) ethyl]adenine. AZT: Azidothymidine. EC_{50} (μM): EC_{50} values are for 50% inhibition of virus production as indicated by supernatant RT levels. EC_{90} (μM): EC_{90} values are for 90% inhibition of virus production as indicated by supernatant RT levels. IC_{50} (μM): IC_{50} values indicate 50% inhibition of cell growth.

Phosphonate nucleoside 의 항바이러스 작용은 대부분 그들이 세포내대사에 의해 활성형 3인산염으로 전환되어 바이러스의 증식을 중지시키는 것이다.[25] 합성한 화합물 **18, 21, 25, 28**들이 HIV-1에 대한 생물활성을 측정한 결과 Adenine derivatives **18**과 **21**은 일정한 항바이러스 효과를 가지고 있으며 세포독성 테스트를 한 결과 100 Mm(Table 1)까지 달한다. HIV strain LAI가 감염된 PBM(MOI=0.02) 세포를 농도별 화합물로 처리하고 37℃인 상태에서 4일 동안 배양한 후 3-(4,5-di-methylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide로 처리하여 살아있는 세포수를 체크하여 세포독성 및 활성을 테스트 한다.[26] 활성이 제일 우수한 것은 화합물 **21**이였으며 PMDTA(1)와 furanose을 겹쳐 (**Figure 3**) 구조를 비교한 결과 인산기의 차이가 염기의 차이보다 심하지만 구조적으로 비슷한 점이 많다.[27]

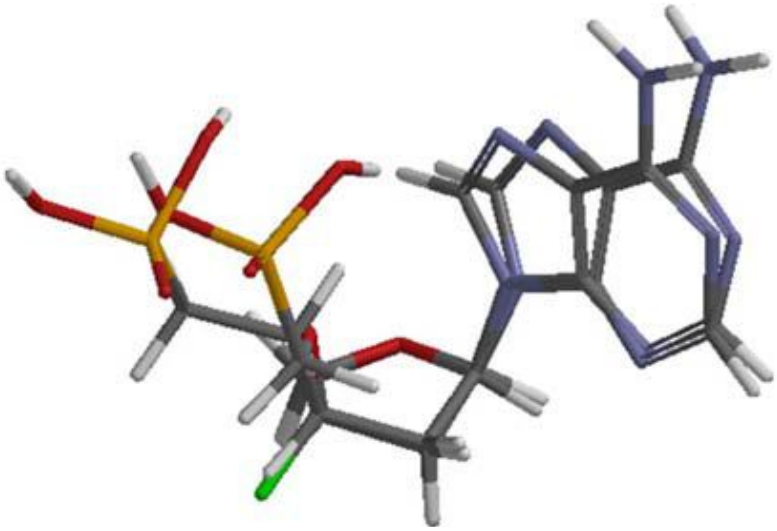


Figure 3. Superimpose of PMDTA and **21**.

결론

본 연구에서는 4'-branched nucleosides와 threosyl phosphonic acid nucleosides의 우수한 항바이러스 효과를 토대로 4'-fluorinated 5'-deoxyphosphonic acid nucleoside 유사체를 디자인하고 성공적으로 glyceraldehydes 로부터 합성하였다. 합성 한 화합물들을 약효테스트 한 결과 화합물 21은 가장 좋은 항바이러스 효과를 보였으며 EC_{50}=10에 도달하여 AZT보다 활성이 100배 낮지만 PMEA와 PMDTA 유사한 약효를 가지고 있다

실 험

시약 및 기기 – 본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich 社, Tokyo Kasei 社, Sigma 社 및 Fluka 社 에서 구입한 특급과 일급시약을 사용하였으며 silica gel(230–400 mesh)은 Merck 社 제품을 사용하였고, 용매는 필요에 따라 정제하여 사용하였다. TLC는 Analtech (7558, Newark, DE, USA) 社에서 구입한 것을 이용하였으며 TLC spot은 자외선램프 UVGL–58과 Anisaldehyde, $KMnO_4$ 발색시약을 사용하였다. 융점측정은 Mel–temp II를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra는 JEOL 300 푸리에 변환 분광기 (JEOL, Tokyo, Japan)을 이용하였으며 tetramethylsilane (TMS)를 내부표준물질로 하여 FT–300MHz를 사용하였다. UV 스펙트럼은 Beckman DU–7 분광 광도계(Beckman, South Pasadena, CA, USA)를 사용하였고 MS 스펙트럼은 전기 분무 이온화 (ESI) 에서 수집하였다. 원소 분석은 Perkin–Elmer 2400 분석기 (Perkin–Elmer, Norwalk, CT, USA)를 사용하였다. 특별 설명 없는 모든 반응은 질소 기체 통과 상태에서 수행하였다. 무수 dichloromethane, benzene 와 pyridine 은 CaH_2에서 증류하여 얻었다. 무수 THF은 사용 직전 Na 와 benzophenone로 증류하여 얻었다.

t–Butyl–[3–(2,2–dimethyl–[1,3]dioxolan–4–yl) 2–fluoro–allyloxy] diphenylsilane (7): 화합물 **6** (1.69 g, 9.6 mmol)과 imidazole (0.98 g, 14.4 mol)을 무수 CH_2Cl_2 (40mL)에 용해시킨 후 0℃에서 TBDPSCl (2.90 g, 10.56 mmol)을 천천히 가하고 상온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 진행을 확인한 후 포화 $NaHCO_3$용액 (10mL)을 넣고 반응을 종결시켰다. H_2O (100mL)을 추가하여 혼합물을 희석한다. CH_2Cl_2로 2회 정도 추출하고 무수 $MgSO_4$ 로 건조한 후 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane, 1:15)로 정제하여 oil상의 화합물 **7** (3.66 g, 92%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.68–7.40 (m, 10H), 5.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.45 (d, J =18.0 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J =11.7, 8.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 157.6 (d, J = 170.3 Hz), 135.9, 135.8, 133.1, 132.8, 130.2, 128.3, 104,6, 94.3 (d, J =30.5 Hz), 76.2, 73.1, 68.6 (d, J = 28.5 Hz), 28.3, 27.7, 27.2,19.6.

5–(t–Butyldiphenylsilanyloxy) 4–fluoro–pent–3–ene–1,2–diol (8): 화합물 **7** (4.23 g, 10.2 mmol) 을 1,4–dioxane (20 mL)에 용해시키고 2 N aqueous HCl solution (50 mL) 을 천천히 가하여 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 반응

진행을 확인한 후 포화 $NaHCO_3$용액을 넣어 반응을 종결하였고, 소금물(100 mL)을 가하여 희석한다. EtOAc (100 mL × 3)로 추출하고 무수 $MgSO_4$ 로 건조한 후 여과, 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane, 3:1)로 정제하여 diol상의 화합물 **8** (3.01 g, 79%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.68-7.39(m, 10H), 5.54 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.9, 2.8Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 1.07 (s, 9H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 158.2 (d, J = 172.2 Hz), 135.6, 135.4, 133.2, 133.0, 130.6, 128.4, 116.4, 95.2 (d, J = 28.8Hz), 71.2, 68.5 (d, J = 22.4 Hz), 67.5, 27.9, 19.3; Anal. Calc. for $C_{21}H_{27}FO_3Si$: C, 67.35; H, 7.27. Found: C, 67.38; H, 7.29.

4-(t-Butyldiphenylsilanyloxy) 3-fluoro-but-2-en-1-ol(10): 물(15 mL)에 용해된 $NaIO_4$ (1.12 g, 5 mmol)을 0℃에서 MeOH (15 mL)에 용해된 화합물 **8** (1.31 g, 3.5 mmol)에 10분 거쳐 천천히 가하고 0℃에서 15분 더 반응시킨다. 이 반응 혼합물에 $NaBH_4$ (397 mg, 10.5 mmol)를 가하여 0℃에서 10분 동안 반응시켰다. 흰색 고체를 MeOH (30 mL)로 여과하고 0.5 N HCl을 천천히 가하여 혼합물을 중화시키고 감압 농축하여 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane, 1:1)로 정제하여 oil상 화합물 **10** (3.01 g, 79%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.70-7.41 (m, 10H), 5.58 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 157.8 (d, J = 176.0 Hz), 136.0, 135.8, 133.7, 132.9, 131.3, 128.7, 120.1, 119.5, 96.0 (d, J = 28.4 Hz), 68.3 (d, J = 25.3 Hz), 57.1, 28.2, 19.5; Anal. Calc. for $C_{20}H_{25}FO_2Si$: C, 69.73; H, 7.31. Found: C, 69.68; H, 7.28.

(±)-3-(t-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)3-Fluoro-pent-4-enoic Acid Ethyl Ester (11): 화합물 **10** (1.17 g, 3.41 mmol) 을 triethyl orthoacetate (15mL) 에 용해시키고 상온에서 propionic acid(0.1 mL)을 가한 후, Claisen apparatus장치를 연결하고 135-140 ℃에서 overnight 환류교반 함으로써 ethanol을 제거한다. TLC로 반응 진행을 확인한 후 감압 농축하여 과량의 triethyl orthoacetate을 제거한 후 column chromatography (EtOAc/hexane, 1:30)로 정제하여 oil상의 화합물 **11** (1.06 g, 75%) 을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.67-7.38 (m, 10H), 5.86 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 2H), 4.08(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 18.4, 15.2Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 15.2, 15.0 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 170.2, 141.2(d, J = 19.2 Hz), 135.8, 135.1, 133.6, 133.0, 132.2, 128.4, 123.3, 119.2, 112.5, 94.7 (d, J = 178.4

Hz), 67.8 (d, J = 26.4 Hz), 60.4, 40.3 (d, J = 26.0 Hz), 28.2, 20.1, 14.5; Anal. Calc. for $C_{24}H_{31}FO_3Si$: C, 69.53; H, 7.54. Found: C, 69.49; H, 7.56; MS *m/z* 415 $(M+H)^+$.

(±)-4-Fluoro-4-vinyl-dihydrofuran-2-one (12): 화합물 **11** (550 mg, 1.32 mmol) 을 THF (10 mL)에 용해시키고 0℃에서 TBAF(1.58 mL, 1.0M solution in THF) 를 천천히 부가하고 상온에서 overnight 교반하였다. TLC로 반응진행을 확인한 후에 감압농축하고 그 잔사를 column chromatography(Hexane/EtOAc, 12:1)로 정제하여 화합물 **12** (120 mg, 70%)을 얻었다. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.88-5.81 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 18.6, 10.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 19.0,10.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 18.4, 8.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J =17.8, 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 171.1,142.6 (d, J = 19.4 Hz), 93.8 (d, J = 172.8 Hz), 79.7 (d, J =24.2 Hz), 49.5 (d, J = 21.3 Hz); MS *m/z* 131 $(M+H)^+$

(±)-4-Fluoro-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-ol (13): 화합물 **12** (250 mg, 1.92 mmol)을 무수 toluene (7 mL)에 용해한다. -78℃까지 냉각 시킨 후 1.0 M의 DIBALH (2.1mL, 2.1 mmol)을 천천히 부가하고 15분간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 -78℃에서 methanol (2.0 mL)과 ethyl acetate (30 mL)을 넣고 상온으로 천천히 방치하여 고체를 석출시켰다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후 석출한 고체를 여과하였다. 여과 액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane, 1:8) 으로 정제하여 화합물 **13** (228 mg, 90%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.81-5.70 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 3.89-3.72 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H).

(±)-Acetic Acid 4-Fluoro-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-yl Ester (14): 화합물 **13** (233 mg, 1.76 mmol) 을 무수 pyridine (10 mL) 에 용해시키고 DMAP (10 mg), Ac_2O (267 mg, 2.62 mmol)을 천천히 부가한 후 상온에서 overnight 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 감압 농축하여 용매를 날린 후 Toluene을 가하여 다시 감압 농축시킨다. H_2O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하며 무수 $MgSO_4$ 로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane, 1:20)로 정제하여 화합물 14 (245 mg, 80 %)을 얻었다. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.21-6.17 (m, 1H), 5.90-5.78 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.02 (s, s, 3H).

(*rel*)-(2'R,4'S)-9-(4-Fluoro-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-yl)6-chloropurine

(15a) and (*rel*)-(2'S,4'S)-9-(4-Fluoro-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-yl) 6-Chloropurine (15b): 무수화시킨 6-Chloropurine (188 mg, 1.22 mmol)와 ammonium sulfate (10 mg)을 무수 HMDS (11mL)용해시켜 refluxed overnight한다. 무수상태에서 위 혼합물의 용매를 깨끗이 날린 후 무수 1,2-dichloroethane (11 mL)에 용해시켰다. 위의 혼합물에 무수 DCE (11 mL) 에 용해된 화합물 **14** (106 mg, 0.61 mmol) 와 TMSOTf (271 mg, 1.22 mmol)을 천천히 가한 후 상온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인하고 반응 혼합물을 2.0 mL 포화 $NaHCO_3$을 가하여 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite pad로 여과시켜 여과 액을 H_2O (80 mL)로 희석한 후 CH_2Cl_2 (2 × 80 mL)로 추출한다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 (EtOAc/hexane/MeOH, 3:1:0.01)로 정제하여 화합물 **15a** (47 mg, 29%) 과 **15b** (50 mg, 31%)을 얻었다. **15a**: ^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.02 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 5.91-5.78 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 18.2, 10.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.4, 8.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 16.8, 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 151.8, 151.3, 150.6, 144.1, 142.6 (d, J = 19.4 Hz), 141.2, 132.8, 113.1, 101.9 (d, J = 175.2 Hz), 80.3, 73.7(d, J = 27.6 Hz), 42.2 (d, J = 23.3 Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_{10}ClFN_4O$ (+1.0 MeOH): C, 47.93; H, 4.69; N, 18.63.Found: C, 47.90; H, 4.71; N, 18.65; MS *m/z* 269 $(M+H)^+$.**15b**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.69 (s, 1H),8.24 (s, 1H), 5.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.90-5.77 (m, 1H),5.27-5.16 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 16.8, 8.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 17.6, 8.4 Hz, 1H), 2.41(dd, J = 18.2, 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 152.0, 151.5, 150.8, 144.5, 142.8 (d, J = 21.0 Hz), 140.8, 133.5, 112.6, 102.3 (d, J = 176.2 Hz), 81.2, 73.5 (d, J = 26.8Hz), 41.8 (d, J = 22.7 Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_{10}ClFN_4O$: C, 49.17; H, 3.75; N, 20.85. Found: C, 49.21; H, 3.72; N, 20.83; MS *m/z* 269 $(M+H)^+$.

(*rel*)-(2'S,4'S)-Diethyl[9-(4-fluoro-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-yl)6-Chloropurine]Phosphonate(16): 화합물 **15b** (110 mg, 0.412 mmol) 을 무수 CH_2Cl_2(10 mL)에 용해하고 diethyl vinylphosphonate (338 mg, 2.06mmol), 2nd-generation Grubbs catalyst (17.4 mg, 0.0206mmol) 을 가하여 아르곤 가스상태에서 48시간 동안 refluxed 한다. 혼합물을 감압 농축한 후 column chromatography (EtOAc/n-Hexane/MeOH, 4:1:0.04) 로 정제하여 화합물 **16** (98

mg, 59%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 17.2, 21.4 Hz, 1H), 6.21−6.10 (m, 1H), 5.97 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 4.08−4.04(m, 4H), 3.94 (dd, J = 17.0, 8.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 17.2, 8.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 17.4, 9.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, J =18.0, 9.2 Hz, 1H), 1.28−1.23 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl3, 75MHz) δ 151.9, 151.3, 150.5, 148.8 (d, J = 20.8 Hz), 143.5,141.5, 133.6, 111.3, 99.5 (d, J = 177.1 Hz), 80.7, 74.5 (d, J =26.5 Hz), 63.7, 63.1, 42.2 (d, J = 23.4 Hz), 14.6; Anal. Calc. for $C_{15}H_{19}ClFN_4O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 43.99; H, 5.31; N, 12.83. Found: C, 44.02; H, 5.29; N, 12.85; MS *m/z* 405(M+H)$^{+}$.

(*rel*)−(2'S,4'S)−Diethyl{9−(4−Fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl)Adenine}Phosphonate (17): 화합물 16 (125 mg, 0.309 mmol)을 무수 MeOH에 용해시켜 가스반응용기에 옮긴 후 포화 methanolic ammonia (8mL)을 재빨리 넣고 가스반응용기를 밀봉하고 65℃에서 overnight 교반하였다. TLC 로 반응 종결을 확인한 후 가스반응용기의 혼합물을 플라스크에 옮겨 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2, 1:10) 로 정제하여 백색 solid상의 화합물17 (64.3 mg, 54%)을 얻었다. mp 176−178 ℃; UV(MeOH) λmax 261.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.3, 21.2 Hz, 1H), 6.24−6.12 (m, 2H), 4.09−4.04 (m, 4H), 3.96 (dd, J = 16.8, 8.8Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 17.8, 8.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.8, 9.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 17.2, 9.0 Hz, 1H), 1.29−1.25 (m,6H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ 155.3, 152.7, 151.9(d, J = 20.8 Hz), 150.5, 141.5, 120.3, 112.6, 98.8 (d, J =176.8 Hz), 81.4, 74.5 (d, J = 25.8 Hz), 63.9, 63.4, 41.8 (d, J = 24.4 Hz), 14.6; Anal. Calc. for $C_{15}H_{21}FN_5O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 46.04; H, 6.04; N, 16.78; Found: C, 46.08; H, 6.02; N, 16.80; MS *m/z* 386 (M+H)$^{+}$.

(*rel*)−(2'S,4'S)−{9−(4−Fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl) Adenine} Phosphonic Acid (18): 화합물 17 (185 mg, 0.482 mmol) 을 무수 CH_3CN (15 mL)에 용해하고 순서적으로 2,6−lutidine (1.124 mL, 9.6 mmol) 과 trimethylsilyl bromide (0.538 mg, 4.82 mmol)를 가하여 75 ℃ 에서 overnight 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (130 mL)/H_2O(130 mL)로 2번 추출하고 동결 건조하여 yellowish foam 화합물 18 (122 mg, 77%)을 얻었다. UV (H_2O) λmax 261.0 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 17.8, 21.4 Hz, 1H), 6.21−6.10 (m, 1H), 5.99 (dd, J = 5.5,1.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 17.1, 8.8

Hz, 1H), 3.80 (dd, J =17.6, 8.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 17.2, 9.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, J= 16.8, 9.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ 154.7,152.2, 150.4 (d, J = 19.8 Hz), 149.8, 142.2, 122.6, 111.3,99.4 (d, J = 177.2 Hz), 81.7, 75.6 (d, J = 27.2 Hz), 42.2 (d, J = 25.4 Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_{13}FN_5O_4P$ (+2.0 H_2O): C, 36.17; H, 4.69; N, 19.17; Found: C, 36.21; H, 4.71; N, 19.15; MS *m/z* 330 $(M+H)^+$.

(*rel*)−(2'S,4'S)−Diethyl {9−(4−Fluoro−4−ethyl−tetrahydrofuran−2−yl) 6−Chloropurine} Phosphonate (19): 화합물 16 (202 mg, 0.5mmol)을 무수 methanol (10 mL)에 용해하고 10% Pd/C (10 mg) 와 cyclohexene (5 mL) 을 넣는다. 반응용기에 아르곤 기체를 통과시키고 36시간 동안 refluxed 하였다. 반응혼합물을 Celite pad 로 여과하고 여액을 감압 농축하여 column chromatography (EtOAc/n−Hexane/MeOH, 3:1:0.1) 로 정제하여 흰색 solid상 화합물 19 (160 mg, 79%)을 얻었다. mp 178−180 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.99 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 4.11−4.07 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 17.4, 10.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 16.8, 9.0 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 17.8, 9.1 Hz, 1H), 2.14−1.77 (m, 4H), 1.26−1.22 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ 151.5, 151.0, 150.4, 144.1, 132.7, 102.5 (d, J = 174.8 Hz), 82.2,73.2 (d, J = 25.8 Hz), 64.2, 63.6, 62.0, 41.7 (d, J = 25.6Hz), 26.8 (d, J = 23.2 Hz), 19.9, 15.1; Anal. Calc. for $C_{15}H_{21}ClFN_4O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 43.79; H, 5.74; N, 12.76;Found: C, 43.83; H, 5.76; N, 12.79; MS *m/z* 407 $(M+H)^+$

(*rel*)−(2'S,4'S)−Diethyl {9−(4−Fluoro−4−ethyl−tetrahydrofuran−2−yl) Adenine} Phosphonate (20): 화합물 20의 합성은 화합물 17의 합성과 유사한 ammonolysis방법으로 수행할 수 있다. yield 60%; mp 180−182 ℃; UV (MeOH) λmax 261.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),6.00 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 4.12−4.07 (m, 4H), 3.86 (dd, J= 17.5, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 2.55(dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 17.2, 8.8 Hz, 1H),2.12−1.87 (m, 4H), 1.24−1.19 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6,75 MHz) δ 155.5, 152.5, 150.7, 141.5, 120.2, 98.8 (d, J =177.2 Hz), 81.6, 75.5 (d, J = 24.5 Hz), 63.6, 62.5, 40.9 (d, J = 22.7 Hz), 28.6, 21.4 (d, J = 21.8 Hz), 14.7; Anal. Calc. for $C_{15}H_{23}FN_5O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 45.82; H, 6.49; N, 16.70; Found: C, 45.78; H, 6.51; N, 16.73; MS *m/z* 388 $(M+H)^+$.

(*rel*)−(2'S, 4'S)−{9−(4−Fluoro−4−ethyl−tetrahydrofuran−2−yl) Adenine}

Phosphonic Acid (21): 화합물 21의 합성은 화합물 18의 합성과 유사한 가수분해방법으로 수행할 수 있다. yield 79%; UV(H_2O) λmax 262.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.98 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J =17.2, 9.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 17.2, 9.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.7, 9.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 17.4, 9.8 Hz, 1H), 2.12−1.87 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ 154.9,152.5, 150.7, 141.5, 120.2, 100.3 (d, J = 177.2 Hz), 81.6,75.5 (d, J = 24.5 Hz), 40.9 (d, J = 22.7 Hz), 28.6, 18.4 (d, J = 21.8 Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_{15}FN_5O_4P$ (+1.0 H_2O): C, 37.83; H, 4.90; N, 20.05; Found: C, 37.79; H, 4.91; N, 20.07; MS *m/z* 332 $(M+H)^+$.

(rel)−(2'R,4'S)−9−(4−Fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl) 2−fluoro−6−chloropurine (22a) and (rel)−(2'S,4'S)−9−(4−fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl) 2−Fluoro−6−chloropurine(22b): 화합물 14를 2−fluoro−6−chloropurine로 처리하며 화합물 15의 합성과 유사한 condensation 방법을 수행하여 화합물 22a 와 22b을 얻을 수 있다. yield 30%; UV (MeOH) λmax 268.0 nm; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.41 (s, 1H), 5.98 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 5.90−5.79 (m, 1H), 5.24−5.13 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 6, 9.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 18.0, 9.8 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 17.2, 8.6Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 16.9, 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$,75 MHz) δ 158.8 (d, J = 228.4 Hz), 153.6, 145.7, 142.6 (d, J = 19.4 Hz), 136.6, 122.9, 110.5, 100.4 (d, J = 174.8 Hz), 79.3, 73.3 (d, J = 26.6 Hz), 41.2 (d, J = 24.4 Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_9ClF_2N_4O$: C, 46.09; H, 3.16; N, 19.54. Found: C, 46.13; H, 3.17; N, 19.56; MS *m/z* 287 $(M+H)^+$. data for 22b: yield 29%; UV (MeOH) λmax 268.5 nm; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.89−5.76 (m, 1H), 5.22−5.13 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 17.2, 9.8Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 18.1, 9.9 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 17.6, 8.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 16.8, 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 75 MHz) δ 157.8 (d, J = 238.4 Hz), 153.6, 146.9,144.8, 141.6 (d, J = 19.6 Hz), 137.2, 122.8, 111.4, 99.6 (d, J = 175.2 Hz), 81.2, 73.7 (d, J = 27.6 Hz), 42.2 (d, J = 23.3Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_9ClF_2N_4O$: C, 46.09; H, 3.16; N, 19.54. Found: C, 46.12; H, 3.18; N, 19.55; MS *m/z* 287 $(M+H)^+$.

***(rel)*−(2'S, 4'S)−Diethyl {9−(4−Fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl) 2−Fluoro−6−chloropurine} Phosphonate (23):** 화합물 22b로부터 화합물 23의 합성은 화합물 16의 합성과 같은 cross−metathesis방법을 수행하여 합성하였다. yield 62%;

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 16.8, 20.4 Hz, 1H), 6.25−6.13 (m, 1H), 5.99(dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 4.10−4.06 (m, 4H), 3.87 (dd, J =17.4, 8.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 17.4, 9.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 18.0, 9.4 Hz, 1H), 1.25−1.20 (m, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 158.6 (d, J =235 Hz), 153.6, 152.8 (d, J = 20.6 Hz), 146.6, 145.2, 138.5,122.4, 111.6, 98.8 (d, J = 176.6 Hz), 79.4, 73.5 (d, J = 24.6Hz), 63.7, 63.1, 62.5, 41.4 (d, J = 25.4 Hz), 14.1; Anal. Calc. for $C_{15}H_{18}ClF_2N_4O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 42.25; H, 4.87; N, 12.32; Found: C, 42.20; H, 4.89; N, 12.30; MS *m/z* 423(M+H)$^+$.

(*rel*)−(2'S,4'S)−Diethyl {9−(4−Fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl) 2−Fluoro−6−aminopurine} phosphonate (24a) and (*rel*)−(2'S,4'S)−Diethyl {9−(4−fluoro−4−vinyl−tetrahydrofuran−2−yl) 2−Amino−6−chloropurine} Phosphonate (24b): 화합물 **23**(250 mg, 0.59 mmol) 을 DME (15 mL)에 용해하고 반응용기에 무수화한 암모니아 기체를 통과하여 실온에서 overnight 교반한다. 여과한 여액을 감압 농축한 후 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2, 1:12) 로 정제하여 화합물 **24a** (21 mg, 9%) 과 **24b** (99 mg, 40%)을 얻었다. 24a; UV (MeOH) λmax 260.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 6.71 (dd, J =17.6, 21.6 Hz, 1H), 6.29−6.13 (m, 1H), 6.03 (dd, J = 5.4, 2.0Hz, 1H), 4.11−4.06 (m, 4H), 3.92 (dd, J = 17.6, 10.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 16.4, 9.2 Hz,1H), 2.34 (dd, J = 18.2, 92 Hz, 1H), 1.22−1.17 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ160.3 (d, J = 226.4 Hz), 154.6,152.8 (d, J = 20.2 Hz), 149.2, 142.1, 119.4, 114.6, 99.3 (d, J = 172.8 Hz), 81.2, 75.0 (d, J = 22.8 Hz), 63.7, 62.9, 42.2 (d, J = 22.6 Hz), 14.6; Anal. Calc. for $C_{15}H_{20}F_2N_5O_4P$ (+1.0MeOH): C, 44.67; H, 5.00; N, 17.36; Found: C, 44.14; H,5.55; N, 16.08; MS *m/z* 404 (M+H)$^+$. Data for **24b**; UV (MeOH) λmax 308.0 nm; ^{1}H NMR(DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 17.0,22.2 Hz, 1H), 6.19−6.09 (m, 1H), 5.98 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz,1H), 4.10−4.05 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 18.2, 10.0 Hz, 1H),3.72 (dd, J = 17.8, 10.0 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 18.0, 9.2 Hz,1H), 2.32 (dd, J = 17.4, 9.2 Hz, 1H), 1.23−1.16 (m, 6H); ^{13}CNMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ 160.7, 155.1, 151.7, 148.2 (d, J = 22.7 Hz), 143.6, 125.6, 116.3, 94.8 (d, J = 169.7 Hz),78.8, 73.0 (d, J = 24.0 Hz), 62.8, 62.3, 40.8 (d, J = 21.2 Hz),13.8; Anal. Calc. for $C_{15}H_{20}ClFN_5O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 42.53; H, 5.35; N, 15.50;

Found: C, 42.49; H, 5.37; N,15.53; MS *m/z* 420 $(M+H)^+$.

(*rel*)-(2'S, 4'S)-9-{(4-Fluoro-4-vinyl-tetrahydrofuran-2-yl) Guanine} Phosphonic Acid (25): 화합물 **24b**(148 mg, 0.353 mmol)를 무수 CH_3CN (10 mL)에 용해하고 상온에서 2,6-lutidine(0.94 mL, 12.32 mmol)와 trimethylsilyl bromide(0.945 g, 6.18 mmol)를 가한 후 반응 혼합물을 15시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축하여 용매를 날리고 MeOH를 이용하여 농축을 3번 더 진행한다. 위의 농축액을 MeOH (10.0 mL)에 용해하고 2-mercaptoethanol (110mg, 1.417 mmol)와 NaOMe (75.26 mg, 1.417 mmol)를 가하고 반응용기에 질소기체를 통과시키며 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 glacial AcOH로 중화한 후 진공상태에서 건조한다. 건조한 잔사를 reversed-phase C18 silicagel로 정제하여 화합물 **25** (79 mg, 64%)을 얻었다. UV (H_2O) λmax 253.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.47 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 17.2, 22.0 Hz, 1H), 6.21-6.12 (m, 1H), 5.97 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J =16.8, 9.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 17.5, 9.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 17.6, 9.4 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 17.8, 9.4 Hz, 1H); ^{13}CNMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 157.9, 154.8, 152.6, 149.2 (d, J = 20.7 Hz), 137.9, 119.2, 113.6, 99.1 (d, J = 176.2 Hz), 79.9, 73.2 (d, J = 23.4 Hz), 64.4, 63.3, 62.8, 42.0 (d, J = 19.9Hz); Anal. Calc. for $C_{11}H_{13}FN_5O_5P$ (+1.0 H_2O): C, 36.37; H, 4.16; N, 20.19; Found: C, 36.35; H, 4.18; N, 20.21; MS *m/z* 346 $(M+H)^+$.

(*rel*)-(2'S, 4'S)-Diethyl {9-(4-Fluoro-4-ethyl-tetrahydrofuran-2-yl) 2-Fluoro-6-chloropurine} Phosphonate (26): 화합물 **26**의 수소 첨가 방법은 화합물 **19**의 합성과 유사한 방법으로 수행할 수 있다. yield 69%; UV (MeOH) λmax 270.0 nm; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.47 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 17.6, 8.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J =17.0, 8.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 18.0, 10.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 17.4, 10.0 Hz, 1H), 2.13-1.78 (m, 4H), 1.22-1.17 (m, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ157.8 (d, J = 248.2 Hz), 152.8, 146.6, 138.5, 121.7, 102.2 (d, J = 168.4 Hz), 78.6, 71.2 (d, J = 23.4 Hz), 63.1, 62.7, 43.1 (d, J = 23.6 Hz), 22.6(d, J = 22.6 Hz), 20.2, 14.6; Anal. Calc. for $C_{15}H_{20}ClF_2N_4O_4P$: C, 42.41; H, 4.75; N, 13.19; Found: C, 42.37; H, 4.76; N, 13.22; MS *m/z* 425 $(M+H)^+$.

(*rel*)-(2'S,4'S)-Diethyl {9-(4-Fluoro-4-ethyl-tetrahydrofuran-2-yl) 2-Fluoro-6-aminopurine} Phosphonate (27a) and (*rel*)-(2'S,4'S)-Diethyl {9-(4-

Fluoro−4−ethyl−tetrahydrofuran−2−yl) 2−Amino−6−chloropurine} Phosphonate (27b): 화합물 26의 Ammonolysis반응은 24의 합성과 유사한 방법을 수행하여 27a 및 27b을 얻었다. Data for 27a; yield 11%; UV (MeOH) λmax 261.0 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300MHz) δ 8.21 (s, 1H), 6.00 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.18−4.09 (m,4H), 3.88 (dd, J = 18.2, 8.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 17.4, 8.9Hz, 1H), 2.58−2.48 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 17.4, 10.1 Hz, 1H),2.16−1.85 (m, 4H), 1.25−1.20 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6,75 MHz) δ 159.6 (d, J = 252.4 Hz), 154.7, 152.5, 142.2,120.2, 94.2 (d, J = 173.6 Hz), 79.6, 70.7 (d, J = 22.4 Hz),63.9, 62.9, 41.3 (d, J = 21.8 Hz), 27.6 (d, J = 20.5 Hz), 21.2, 14.1; Anal. Calc. for $C_{15}H_{22}F_2N_5O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 43.94; H, 5.99; N, 16.01; Found: C, 43.96; H, 6.02; N, 15.97; MS *m/z* 406 $(M+H)^+$. Data for 27b; yield 42%; UV (MeOH) λmax 308.5 nm; ^{1}HNMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 5.90 (dd, J =5.4, 2.0 Hz, 1H), 4.21−4.14 (m, 4H), 3.90 (dd, J = 18.0, 9.8Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 17.8, 9.8 Hz, 1H), 2.54−2.43 (dd, J =17.2, 8.8 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.21−1.90 (m, 4H), 1.21−1.17 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ 158.4, 154.3,151.2, 144.2, 125.6, 98.8 (d, J = 178.6 Hz), 80.2, 71.2 (d, J =24.7 Hz), 63.2, 62.5, 61.9, 40.6 (d, J = 24.1 Hz), 29.7 (d, J =24.6 Hz), 22.6, 15.1; Anal. Calc. for $C_{15}H_{22}ClFN_5O_4P$ (+1.0 MeOH): C, 42.34; H, 5.77; N, 15.43; Found: C, 42.29; H, 5.78; N, 15.40; MS *m/z* 422 $(M+H)^+$.

(*rel*)−(2'S, 4'S)−9−{(4−Fluoro−4−ethyl−tetrahydrofuran−2−yl) Guanine} Phosphonic Acid (28): 화합물 27b로부터 화합물 28(수율 65%)의 합성은 가수분해 조건 하에서 화합물 25의 합성과 유사하다. UV (H_2O) λmax 253.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO−d_6, 300 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 5.97 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 17.6, 9.6Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 2.54−2.43 (dd, J =17.6, 9.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 2.26−1.95 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO−d_6, 75 MHz) δ 157.6, 154.4,152.7, 138.6, 119.5, 95.5 (d, J = 176.8 Hz), 79.8, 72.6 (d, J =22.8 Hz), 63.0, 62.3, 42.2 (d, J = 23.8 Hz), 29.5 (d, J = 22.8 Hz), 20.2; Anal. Calc. for $C_{11}H_{15}FN_5O_5P$ (+2.0 H_2O): C, 34.47; H, 4.99; N, 18.27; Found: C, 34.51; H, 5.02; N, 18.25; MS *m/z* 348 $(M+H)^+$.

참고문헌

1. Richman, D. D.; Fischl, M. A.; Grieco, M. H.; Gottlieb, M. S.; Volberding, P. A.; Laskin, O. L.; Leedom, J. M.; Groopman, J. E.; Mildvan, D.; Hirsch, M. S.; Jackson, G. G.; Durack, D. T.; Phil, D.; Lusinoff-Lehrman, S. *N. Engl. J. Med.* 1987, *317*, 192. (b) Starnes, M. C.; Cheng, Y. C. *J. Biol. Chem.* 1987, *262*, 988. (c) Lambert, J.S.; Seidlin, M.; Reichman, R. C.; Plank, C. S.; Laverty, M.; Morse, G. D.; Knupp, C.; McLaren, C.; Pettinelli, C.; Valentine, F. T.; Dolin, R. *N. Engl. J. Med.* 1990, *322*, 1333.
2. Boojamra, C. G.; Parrish, J. P.; Sperandio, D.; Gao, Y.; Petrakovsky, O. V.; Lee, S. K.; Markevitch, D. Y.; Vela, J. E.; Laflamme, G.; Chen, J. M.; Ray, A. S.; Barron, A. C.; Sparacino, M. L.; Desai, M. C.; Kim, C. U.; Cihlar, T.; Mackman, R. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, *17*, 1739.
3. (a) Borthwick, A. D.; Biggadike, K.; Paternoster, I. L.; Coates, J. A. V.; Knight, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, *3*, 2577. (b)Biggadike, A. D.; Borthwick, A. D.*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 380. (c) Gumina, G.; Chong, Y.; Choi, Y.; Chu, C. K. *Org. Lett.* 2000, *2*, 1229.
4. (a) Hong, J. H.; Lee, K.; Choi, Y.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 3443. (b) Jeong, B. S.; Lee, J. W.; Son, H. J.; Kim, B. Y.; Ahn, S. K. *Terahedron* ; *Asymmetry* 2005, *16*, 3795.
5. (a) Holy, A. *Curr. Pharm.* Des. 2003, *9*, 2567. (b) De Clercq, E.; Holy, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005, *4*, 928.
6. Vina, D.; Wu, T.; Renders, M.; Laflamme, G.; Herdewijn, P.*Tetrahedron* 2007, *63*, 2634.
7. Schöning, K.; Scholz, P.; Guntha, S.; Wu, X.; Krishnamurthy, R.; Eschenmos-er, A. *Science* 2000, *5495*, 1347.
8. (a) Holy, A. *Tetrahedron Lett.* 1967, *10*, 881. (b) Yengoyan, L.; Rammler, D. H. *Biochemistry* 1966, *5*, 3629.
9. Jones, G. H.; Moffat, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, *90*, 5338.
10. De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* 2011, *82*, 99.
11. (a) Balzarini, J.; Hao, Z.; Herdewijn. P.; Johns, D. G.; De Clercq, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, *88*, 1499. (b) Magee, W. C.; Aldern, K. A.;

Hostetler, K. Y.; Evans, D. H. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2008, *52*, 586.
12. Wu, T.; Froeyen, M.; Kempeneers, V.; Pannecouque, C.; Wang, J.; Busson, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 5056.
13. Koh, Y. H.; Shim, J. H.; Wu, J. Z.; Zhong, W.; Hong, Z.; Girardet, J. L. *J. Med. Chem.* 2005, *48*, 2867.
14. Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Misco, P. F.; Bronson, J. J.; Hitchcock, M. J.; Ghazzouli, I.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* 1990, *33*, 1207.
15. (a) Patrick, T. B.; Lanahan, M. V.; Yang, C.; Walker, J. K. *J. Org. Chem*. 1994, *59*, 1210. (b) Morikawa, T.; Sasaki, H.; Mori. K.; Shiro, M.; Taguchi, T. *Chem. Pharm. Bull*. 1992, *40*, 3189. (a) Hong, J. H.; Lee, K.; Choi, Y.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett*. 1998, *39*, 3443. (b) Gumina, G.; Chong, Y.; Choi, Y.; Chu, C. K. *Org. Lett*. 2000, *2*, 1229.
16. Kim, H. O.; Schinazi, R. F.; Shanmuganathan, K.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Nampalli, S.; Cannon, D. L.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* 1993, *36*, 519.
17. (a) Hong, J. H.; Ko, O. H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* 2003, *24*, 1284. (b) Ko, O. H.; Hong, J. H. *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 6399.
18. (a) Kumamoto, H.; Topalis, D.; Broggi, J.; Pradere, U.; Roy, V.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Deville-Bonne, D.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Garin, D.; Crance, J.-M.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* 2008, *64*, 3517. (b) Montagu, A.; Pradere, U.; Roy, V.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* 2011, *67*, 5317. (c) Huang, Q.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem*. 2011, *76*, 3742.
19. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. 1999, *1*, 953.
20. (a) Hocková, D.; Holý, A.; Masojídková, M.; Keough, D. T.; De Jersey, J.; Guddat, L. W. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, *17*, 6218. (b)Bronson, J. J.; Ghazzouli, I.; Hitchocock, M. J. M.; Webb, R. R.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* 1989, *32*, 1457.
21. Robins, M. J.; Uznanski, B. Can. *J. Chem*. 1981, *59*, 2608.
22. Vorbruggen, H.; Ruh-Pohlenz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
23. Montgomery, J.; Hewson, K. *J. Med. Chem.* 1969, *12*, 498.
24. Tong, G. L.; Ryan, K. J.; Lee, W. W.; Acton, E. M.; Goodman, L. *J. Org.Chem*. 1967, *32*, 859.

25. Holy, A.; Votruba, I.; Merta, A.; Cerny, J.; Vesely, J.; Vlach, J.; Sediva, K.; Rosenberg, I.; Otmar, M.; Hrebabecky, H.; Travniekb, M.; Vonkac, V.; Snoeck, R.; De Clercq, E. *Antiviral Res.* 1990, *13*, 295.
26. Pauwels, R.; Balzarini, J.; Baba, M.; Snoeck, R.; Schols, D.; Herdewijn, P.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *J. Virol. Methods* 1988, *20*, 309.
27. All geometries were optimize with the framework of the density functional theory (DFT), with Spartan modeling software. The B3LYP functional with 6−31G* basis set was employed

국문초록

새로운 4'-fluorinated 5'-deoxythreosyl phosphonic acid nucleosides를 효율적으로 합성하기 위하여 알려진 Horner-Emmons reaction반응을 이용하여 glyceraldehyde로부터 triethyl α-fluorophosphonoacetate의 존재 하에 합성을 진행하였다. nucleosidic bases의 Glycosylation반응은 화합물 glycosly donor **14**를 nucleoside의 기본 골격으로 하고 phosphonated 와 hydrolyzed 반응을 수행하여 이상적인 뉴클레오사이드 유사체를 합성하였다. 합성한 nucleoside 유사체 **18**, **21**,**25** 와 **28**의 항 HIV활성과 세포독성을 테스트한 결과 Adenine derivatives **18**과 **21**은 상당한 항 HIV활성을 보였으며IC_{50}가 100 μM 이상이다.