



### 저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 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](#)

2014 년 8월

석사학위논문

Synthesis of Novel 5'-  
Deoxynucleoside Phosphonic  
Acid as Antiviral Agents

조선대학교 대학원

약 학 과

김 경 미

Synthesis of Novel 5'-  
Deoxynucleoside Phosphonic  
Acid as Antiviral Agents

항 바이러스제로서 새로운 5'-데옥시뉴클레오사이드

포스폰산의 합성

2014년 8월 25일

조선대학교 대학원

약 학 과

김 경 미

Synthesis of Novel 5' –  
Deoxynucleoside Phosphonic  
Acid as Antiviral Agents

지도교수 홍준희

이 논문을 약학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2014 년 4월

조선대학교 대학원

약 학 과

김 경 미

# 김 경 미의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 이원재 (인)

위원 조선대학교 교수 김은애 (인)

위원 조선대학교 교수 홍준희 (인)

2014년 5월

조선대학교 대학원

# 목 차

약어	
ABSTRACT	
I. 연구 배경 .....	1
II. 서론 .....	3
III. 결과 및 고찰 .....	5
IV. 결론 .....	11
V. 실험 방법 .....	12
참고문헌 .....	27
국문초록 .....	33

## List of Tables

TABLE 1 The antiviral activities of the synthesized compound· 10

## List of Figures

<b>FIGURE 1</b> Synthesis rationale of threosyl 5'-deoxyphosphonic acid nucleosides as potent antiviral agents .....	3
<b>FIGURE 2</b> NOE differences between the proximal hydrogens of 7a and 7b .....	5
<b>FIGURE 3</b> NOE differences between the proximal hydrogens of 10a and 10b .....	7
<b>FIGURE 4</b> Superimpose of monophosphate of PMDTA (1) and 18 .....	11



## List of Schemes

<b>SCHEME 1</b> Synthesis of 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl-5'-deoxythreo syl phosphonic acid adenine analogues .....	6
<b>SCHEME 2</b> Synthesis of 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl-5'-deoxythreo syl phosphonic acid adenine analogues .....	9

## 약 어

AIDS : Acquired immunodeficiency syndrome  
AZT : 3' -Azido thymidine  
DCE : 1,2-dichloroethane  
DIBALH : Diisobutylaluminum hydride  
DMSO : Dimethyl sulfoxide  
DNA : Deoxyribonucleic acid  
EC<sub>50</sub> : Effective concentration of 50%  
HIV : Human immunodeficiency virus  
HMDS : Hexamethyldisilazane  
HPLC : High performance liquid chromatography  
IC<sub>50</sub> : Inhibitory concentration of 50%  
LiHMDS : Lithium bis(trimethylsilyl)amide ; Lithium hexamethyldisilazide  
MS : Molecular sieves  
NFSi : N-Fluorodibenzenesulfonimide  
NMR : Nuclear magnetic resonance  
NRTIs : Nucleoside reverse transcriptase inhibitors  
RNA : Ribonucleic acid  
RT : Reverse transcriptase  
TBAF : Tetra butyl ammonium fluoride  
THF : Tetrahydrofuran  
TLC : Thin layer chromatography  
TMSOTf : Trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate

# ABSTRACT

## Synthesis of Novel 5'-Deoxynucleoside Phosphonic Acid as Antiviral Agents

KIM KYUNG MI

Advisor : Prof. Hong, Joon Hee. Ph.D.

Department of Pharmacy

Graduate School of Chosun University

Novel Fluorinated phosphonic acid analogues were designed and synthesized to mimic naturally occurring purine monophosphate from commercially available 1,3-dihydroxyacetone. The discovery of threosyl phosphonate nucleoside (PMDTA,  $EC_{50} = 2.53 \mu M$ ) as a potent anti-HIV agent has led to the synthesis and biological evaluation of 2',3'-modified 5'-deoxyversions of the threosyl phosphonate nucleosides. The synthesized 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl 5'-deoxythreosyl phosphonic acid nucleoside analogues **14**, **18**, **23**, and **27** were tested for anti-HIV activity as well as cytotoxicity. The adenine analogue **18** exhibits weak in vitro anti-HIV-1 activity ( $EC_{50} = 19.2 \mu M$ )

**Keyword** Antiviral agent; fluorinated nucleoside; deoxythreosyl nucleoside phosphonic acid

## 연구 배경

바이러스로 인한 질병은 우리 주변에서 흔하게 발견할 수 있으며 주로 감기, 대상포진, 간염, AIDS 등 수많은 것들이 있다. 바이러스성 질병을 앓고 있는 환자가 점점 증가하고 해마다 급변하는 바이러스성 질병을 예방 및 치료하고자 여러 연구자들이 항 바이러스제 연구 및 개발을 꾸준히 하고 있다. 이러한 노력에도 불구하고 항 바이러스제의 개발이 늦어지는 데에는 여러 이유가 있는데 그 중 하나를 예를 들면, 바이러스는 숙주세포의 기능에 의존하는 절대적인 세포 내 병원체로 바이러스 증식을 선택적으로 억제하는 약제를 개발하는 것이 어렵다는 점이다.<sup>1</sup>

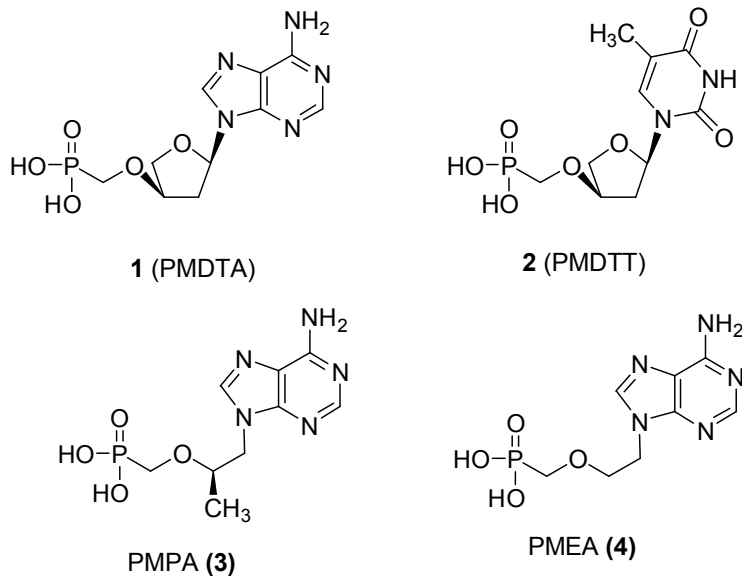
바이러스 감염이 급성인지 만성인지에 따라 치료목적의 방향이 달라지는데 급성 바이러스 감염의 경우, 면역상태가 정상이기에 질병의 정도와 합병증을 줄이고 바이러스 전파를 감소시키는 것으로 약제의 안정성과 편리함이 중요한 고려사항인 반면 만성 바이러스 감염은 바이러스에 의한 주요 내부 장기의 손상을 막는 것이 주된 항 바이러스 치료의 목적으로 약제의 안정성보다는 효능이 우선적 고려사항이 되는데 이는 면역 저하 환자는 항 바이러스제의 효능이 제한적이기에 예방과 억제 목적의 치료가 더 중시 되는 것이다.<sup>2</sup>

AIDS는 후천성 면역 결핍증으로 HIV-1과 HIV-2로 나뉘는데 전 세계적으로 문제가 되는 것은 HIV-1에 속한다. AIDS 치료 약물은 항 레트로 바이러스로 불리기도 하는데 레트로 바이러스는 AIDS의 유발원으로 보통의 바이러스나 세포성 생물과는 달리 RNA 형태로 유전정보를 전달하는 바이러스를 칭한다. 항 레트로 바이러스를 작용기전에 따라 뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI), 비뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제 (Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI), 단백질 분해 효소 억제제 (Protease inhibitor)로 구분 되었는데 뉴클레오사이드 유사체는 dideoxynucleosides와 구조가 유사하여 HIV가 인간의 세포 내에서 증식할

때 dideoxynucleoside 대신 바이러스 DNA 가닥에 결합하여 HIV 역전사 효소를 억제 한다.<sup>3</sup> 대표적인 NRTIs 약물로는 Zidovudine(AZT), Stavudine, Abacavir, Lamivudine(3TC)등 이외에도 여러가지가 있으며, 피리미딘의 유사물인 AZT는 HIV감염과 AIDS치료에 공인된 가장 효과적인 약 중 하나이지만 골수에 독성이 있고 두통이 빈번히 발생하며, 진행된 AIDS환자에게는 발작이 일어나는 등의 부작용을 가지고 있어 좀 더 효과적인 약효를 가지고 독성이 적은 뉴클레오사이드 유사체를 바라며 합성실험을 하기로 하였다.

## 서론

뉴클레오사이드의 당부분 또는 염기부분에 불소 원자를 포함하거나 불소를 가진 그룹인 불소가 첨가된 뉴클레오사이드는 일부 뉴클레오사이드에 불소원자의 도입이 해당 화합물의 생리활성 및 안정성에 크게 향상된 결과를 가져와 관심을 모으고 있다. 불소가 첨가된 뉴클레오사이드로 잘 알려진 것으로는 L-FMAU,<sup>4</sup> FIAC,<sup>5</sup> FLT,<sup>6</sup> F-ddC,<sup>7</sup> SFDC,<sup>8</sup> 그리고 gemcitabine<sup>9</sup> 등이 있으며, 일부 경우 이것들 모두 항암활성 뿐만 아니라 높은 항 바이러스 활성을 가지고 있다.<sup>10</sup>



**Figure 1** Synthesis rationale of threosyl 5'-deoxyphosphonic acid nucleosides as potent antiviral agents

최근에, PMDTA(1), PMDTT(2)와 같은 트레오스 뉴클레오사이드<sup>11</sup>가 합성되었고 그들은 자연 전구체 분자로부터 결합할 수 있기 때문에<sup>12</sup> 강한 항 HIV활성을 보여준다.(Figure 1) 트레오스 핵산은 열 안정성의 복합구조로

DNA와 RNA를 가졌고, 천연 핵산의 구조와 유사함이 증명되었다. 당 부분에 포스포네이트 그룹과 관련한 인으로 수정된 뉴클레오사이드 유사체는 강한 항 바이러스 활성을 나타낸다.<sup>13</sup> 항 바이러스 활성은 종종 당 부분에 포스포노메톡시 그룹과 관련된 뉴클레오사이드 유사체와 연관이 있기에, 생물학적 활성과의 관계에 다른 포스포네이트 작용의 성질과 범위를 탐구하는데 작은 관심을 기울였다. 뉴클레오사이드 5'-포스페이트는 본질적으로 뉴클레오사이드 1인산염 유사체이다.<sup>14</sup> 그러나, 포스포네이트는 인산염을 통해 특정한 이점이 있는데 그것은 신진대사 안정 대응으로 인해 인과 탄소결합이 가수분해 분열에 민감하지 않다는 것이다.<sup>15</sup> 5'-triphosphonate로의 전환하는 이 비효율적이고 속도제한 단계를 거치지 않고, 뉴클레오사이드 활성화에 필요한 인산화 단계를 생략하는 것을 허용한다.

뉴클레오사이드 1인산염과 같이, 뉴클레오사이드 포스포네이트는 더 나아가 세포의 nucleotide kinase에 의한 인산화를 할 수 있다.<sup>16</sup> 뉴클레오사이드 포스포네이트의 개념은 항 HIV 화학요법에 대한 사슬종결을 디자인하는데 적용되고 유효함을 증명하였다. 9-(2-Phosphonylmethoxypropyl) adenine (PMPA)<sup>17</sup> (3)과 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine (PMEA)<sup>18</sup> (4)는 HIV 역전사 효소에 대해 효과적이고 강한 뉴클레오사이드 포스포네이트 사슬 종결을 가진 두가지 물질이다. 반응 연구 메커니즘은 HIV-RT에 의한 PMPA diphosphate(PMPApp)의 결합이 거의 dATP나 ddATP<sup>19</sup>만큼 효과적이라는 것을 보여준다. 최근에, 우리는 이런 종류의 포스포산 유사체에 관한 논문을 발표했다.<sup>20</sup> 항 HIV 뉴클레오사이드의 삼인산염의 HIV-RT에 비해 미토콘드리아 DNA 중합효소에 대한 선택성은 생체 내 독성을 결정짓는 중요한 요소이다.<sup>21</sup> 강하고 선택적인 항 HIV 뉴클레오사이드 포스포네이트를 찾기 위해, 우리는 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl 5'-deoxythreosyl 뉴클레오사이드 포스포산 유사체를 포함한 뉴클레오사이드의 새로운 연구를 합성하고 평가하기로 결정했다.

## 결과 및 고찰

Schem 1에서 보이는 바와 같이, **6**의 락톤 작용기 그룹은 5로부터의 desilylation, cyclization, resilylation을 통해 5로부터 얻어진다.<sup>22</sup> 플루오르 첨가를 위해, 시약 첨가의 순서는 매우 중요하다. 락톤과 N-fluorodibenzenesulfonimide(NFSi)는 THF에 같이 용해시키고  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 식힌다. LiHMDS (lithium hexamethyldisilazane)을 천천히 가하면 각각의 형성 결과물의 수율이 20%와 30%인 **7a**와 **7b**가 얻어진다.<sup>23</sup> 화합물 **7a**의 경우, H-2'  $\leftrightarrow$  3' (vinyl-H)의 강한 NOE(0.7%)는 2(H)와 3(vinyl-H)사이에 cis 관계를 보였다. 반면에 그림2에서 화합물 **7b**는 H-2'  $\leftrightarrow$  3' (vinyl-H)의 약한 NOE(0.4%)는 2', 3' 사이에 trans 관계를 나타냈다.  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 톨루엔에 DIDALH (diisobutylaluminum hydride)를 사용해 락톤 **7b**를 감소시켜 lactol **8**을 얻고, glycosyl donor로써 중요한 중간물질인 **9**를 얻기 위해 화합물 **8**을 피리딘과 아세틸화 하였다.

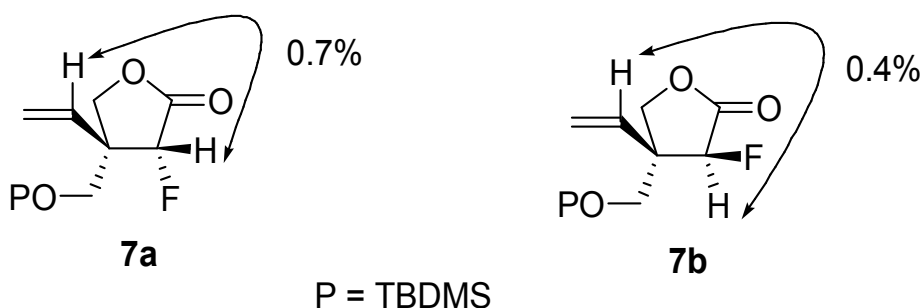
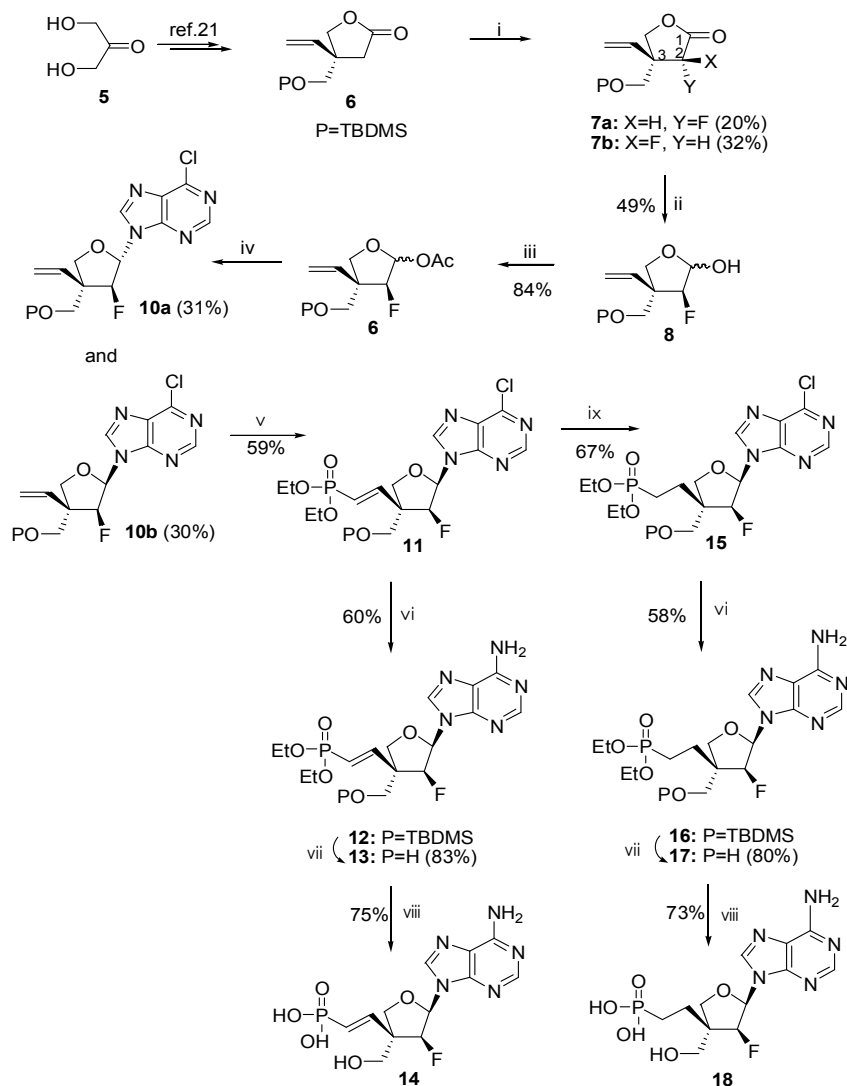


FIGURE 2 NOE differences between the proximal hydrogens of **7a** and **7b**.

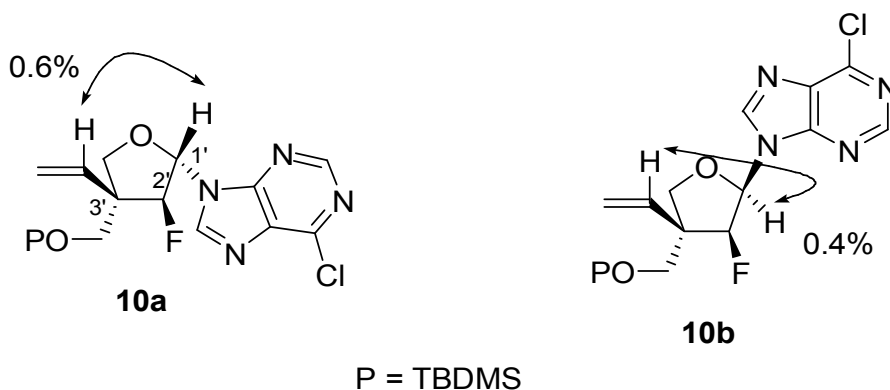


Scheme 2. Synthesis of 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl-5'-deoxythreosyl  
acid guanine analogues.



Reagents: (i) NFSi, LiHMDS, THF; (ii) DIBALH, toluene; (iii) Ac<sub>2</sub>O, pyridine; (iv) silylated 6-chloropurine, TMSOTf, DCE; (v) vinyl diethyl phosphonate, Grubbs cat.(II) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (vi) NH<sub>3</sub>, MeOH, 65°C; (vii) TBAF, CH<sub>3</sub>CN; (viii) TMSBr, 2,6-lutidine, CH<sub>3</sub>CN; (ix) Pd/C, cyclohexene, MeOH.

아데닌 뉴클레오사이드의 합성은 DCE(1,2-dichloroethane)에 촉매제인 TMSOTf (trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate)를 사용함으로써 실리화된 6-chloropurine과 함께 화합물 9의 축합에 의해 수행하여 각각 보호된 6-chloropurine 유도체 10a 와 10b를 얻었다. 완성한 NOE연구는 상대적 입체화학의 명확한 결정을 허용했다. 화합물 10a의 경우, H-1' ↔ vinyl H-3' 의 강한 NOE(0.6%)는 1' ,3' 사이의 cis 관계임을 보이는 것으로 관찰되었다. 이 결과에 따르면, 3' -vinyl과 10a의 1' -purine 염기가  $\alpha$  표면에 위치했다. 반면, 화합물 10b의 경우, H-1' ↔ vinyl H-3' 의 약한 NOE(0.4%)는 1' ,3' 사이의 trans 관계로 정해졌다. 그러므로 10b의 3' -vinyl과 1' -purine 염기는  $\beta$  표면에 위치했다.(Figure 3)



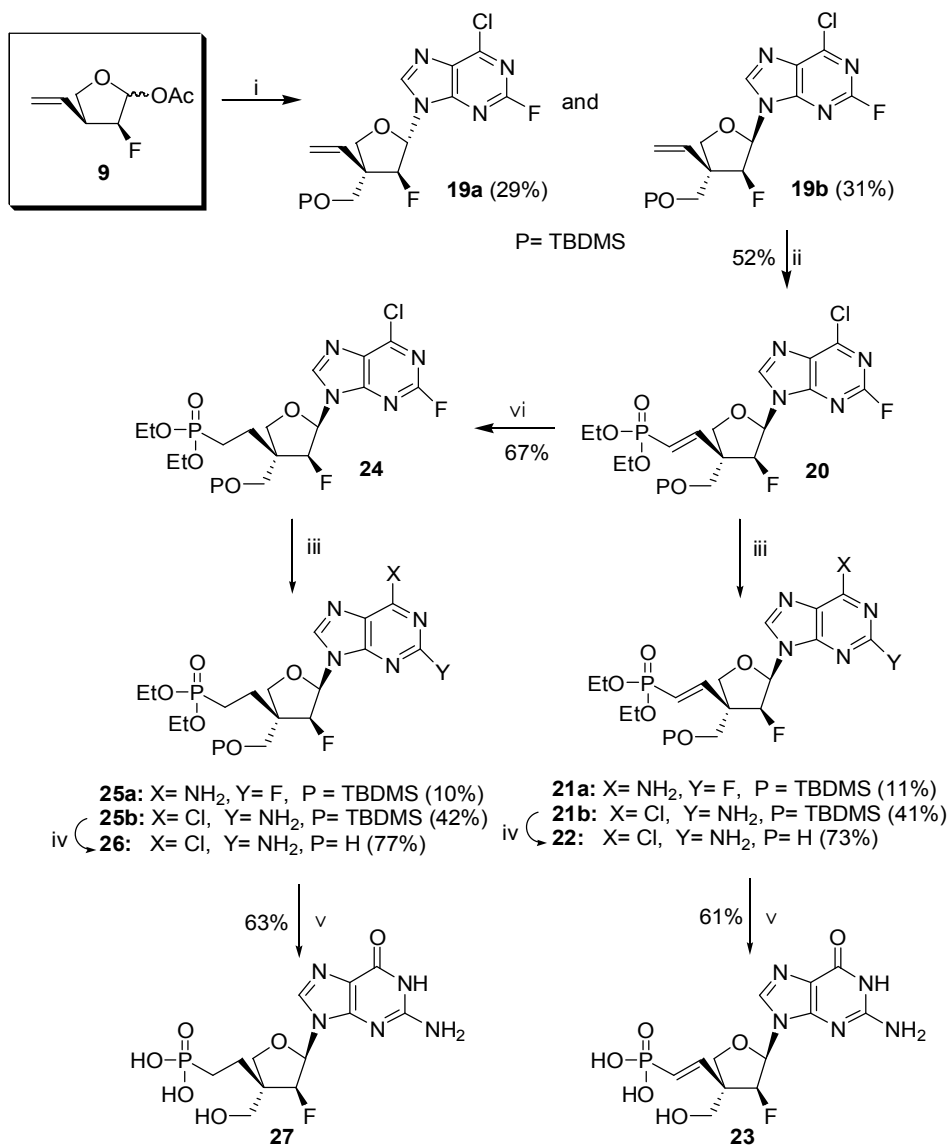
**Figure 3** NOE differences between the proximal hydrogens of 10a and 10b.

Grubbs(II) 촉매<sup>24</sup>를 사용하여 dieethylphosphonate와 10b의 Cross-metathesis<sup>25</sup>는 vinylidene 포스포네이트 뉴클레오사이드 유사체 11을 얻게한다. amine으로 전환하여 해당되는 아데닌 포스포네이트 유도체 12를 얻었고, 수득률 83% 인 13을 얻기 위해 12를 desilylation 한다. CH<sub>3</sub>CN Bromotrimethylsilane 과 2,6-lutidine의 첨가로 처리한 13의 diethyl

phosphonate 작용기 그룹의 가수분해로 아데노신 포스폰산 유도체 **14**<sup>26</sup>를 얻었다. Vinylidene phosphonate는 이동하는 촉매 수소화 조건에서 포화되어 수득률 67%인 에틸 포스포네이트 뉴클레오사이드 유사체 **15**를 얻었다. 아데닌 포스폰산 유사체 **18**은 **14**과정에 기재한 암모놀리시스, 탈실릴화, 가수분해와 같은 유사한 반응 조건을 통해 얻었다.

구아닌 유사체 합성의 경우, 2-fluoro-6-chloropurine<sup>27</sup>는 6-chloro purine의 축합에 사용된 유사한 조건에서 glycosyl donor와 농축되었다. 2-fluoro-6-chloropurine과 함께 acetate 9의 Vorbruggen coupling<sup>28</sup>은 유사체 **19a**(29%)와 **19b**(31%)를 각각 얻게 한다. diethylvinyl phosphonate와 19b cross-metathesis는 52% 수득률의 물질 **20**을 얻게 한다. 화합물 **20**과 암모니아를 버블링하면 분리가능한 2-fluoro-6-aminopurine 유사체<sup>29</sup> **21a**(21%)와 2-amino-6-chloropurine 유사체 **21b**(41%)가 각각 얻어진다. 2-amino-6-chloropurine 유도체 **21b**는 수득률 73%인 **22**를 얻기 위해 탈 실릴화 하였다. 포스폰산을 얻기 위해 **22**에 TMSBr을 가하고 연속적으로 메탄올에 sodium methoxide 와 2-mercaptoethanol을 가해 원하던 구아닌 비닐리덴 포스폰산 **23**을 얻었다. (Scheme 2)<sup>30</sup> 구아닌 포스포네이트 **27**은 **23**의 합성에서 기재한 것과 유사한 방법을 사용하여 촉매 수소첨가 전달, 암모놀리시스, 탈실릴화, 그리고 가수분해 등을 통해 **20**으로부터 합성되었다. 포스포네이트 뉴클레오사이드의 항 바이러스 활성은 주로 바이러스 게놈과 사슬종결의 결합에 의한 그들의 이인산염을 모방하는 세포 내 신진대사에 의해 설명된다.<sup>31</sup> 합성된 화합물 **14**, **18**, **23**, 그리고 **27**은 HIV-1에 대한 테스트를 했고, 안타깝게도 아데닌 유사체 **18**은 항 HIV-1에 대한 약한 항 바이러스 활성을 띠고(Table 1), 이 바이러스가 이인산화 또는 바이러스 중합효소에 이인산염의 약한 친화성에 대해 당 부분이 허용되지 않음을 나타내는 것을 보여주었다. 항 HIV활성은 인간의 말초 혈액 단핵(PBM) 세포에 LAI 활동범위를 감염시키는 것으로 결정된다.

Scheme 2. Synthesis of 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl-5'-deoxythreosyl acid guanine analogues.



Reagents: (i) silylated 2-fluoro-6-chloropurine, TMSOTf, DCE; (ii) vinyl-diethylphosphonate, Grubbs cat.(II) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (iii) NH<sub>3</sub>, DME, rt; (iv) TBAF, CH<sub>3</sub>CN; (v) (a) TMSBr, 2,6-lutidine, CH<sub>3</sub>CN; (b) NaOMe, HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, MeOH; (vi) Pd/C, cyclohexene, MeOH.

PBM( $1 \times 10^5$  cell /mL)세포들은 0.02의 감염의 다중성(MOI)에서 HIV-1와 함께 감염시켰고, 시험 화합물의 다양한 농도로 배양했다. 37°C에서 4일간 배양한 후에, 생균 세포의 수는 3-(4,5-di-methylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide 방법을 사용하여 결정되었다. 화합물의 세포독성은 그들의 항 바이러스 활성과 비슷하게 평가되었고, 모의감염 세포의 생존능력에 기반을 두고 평가했다.<sup>32</sup>

**TABLE 1** The antiviral activities of the synthesized compounds.

Compound	HIV-1	Cytotoxicity IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		
	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	PBM	CEM Vero	
<b>14</b>	56.6	>100	>100	>100
<b>18</b>	<b>19.2</b>	57.5	44.0	>100
<b>23</b>	73	>100	>100	>100
<b>27</b>	88	>100	>100	>100
<b>PMDTA</b>	4.3	>100	40.5	>100
<b>AZT</b>	0.88	>100	12.5	50.0

PMEA: 9-[2-(Phosphonmethoxy)ethyl]adenine; AZT: Azidothymidine;  
 EC<sub>50</sub>( $\mu$ M): EC<sub>50</sub> values are for 50% inhibition of virus production as indicated by supernatant RT levels. IC<sub>50</sub>( $\mu$ M): IC<sub>50</sub> values indicate 50% inhibition of cell growth.

## 결론

트레오실 포스폰산 뉴클레오사이드 유사체 뿐만 아니라 2'-fluorinated nucleosides의 잠재적 항 HIV 활성에 기초해, 우리는 1,3-dihydroxyacetone로부터 새로운 2'-fluoro-3'-hydroxymethyl 5'-deoxythreosyl 포스폰산 뉴클레오사이드 유사체를 성공적으로 합성했다. 2',3'-modified adenine 포스폰산 유도체 **18**은 약한 항 바이러스 활성을 나타냈다 ( $EC_{50} = 19.2 \mu M$ ). 그러나, 다른 유도체인 **14**, **23**, 그리고 **27**은 어떤 중요한 항 바이러스성 활성과 세포독성을 나타내지 않았다. PMDTA (1)와 해당하는 유사체 **18**의 모델 합성에서 보듯이(Figure 4), 포스폰산 영역의 기울기는 그들의 염기부분 보다 더 두드러진다. 그러나, PMDTA (1)의 당 일그러짐은 아데닌 유사체 **18**과 매우 가깝다. 에너지 최소화는 Spartan 모델링 소프트웨어로 밀도함수이론의 체계를 최적화하고, 6-31G\*이 기준으로 설정된 B3LYP기능이 사용되었다. 포스폰산 유사체의 세포 흡수를 늘리기 위해, bis-SATE phosphonodiester 전구약물의 개발이 진행중이며, 이전의 연구에서 얻어진 정보는 새로운 뉴클레오사이드 유사체의 개발에 유용할 것이다. 앞으로 유사한 플루오르화한 트레오실 포스폰산은 SAR관계 연구를 위해 합성 되어질 것이다.

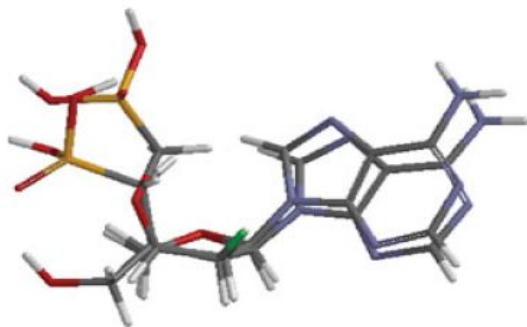


Figure 4 Superimpose of monophosphate of PMDTA (1) and 18.

## V. 실험 방법

**시약 및 기기**— 본 실험에서 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. TLC 는 Analtech (7558, Newark, DE, USA) 社에서 구입한 것을 이용하였으며 TLC spot 은 자외선 램프 UVGL-58 과 Anisaldehyde,  $\text{KMnO}_4$  발색시약을 사용하였다. 융점 측정은 Mel-temp II 를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra 는 JEOL 300 푸리에 변환 분광기(JEOL, Tokyo, Japan)를 이용하였고, tetramethylsilane (TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300MHz 를 사용하였다. UV 스펙트럼은 Beckman DU-7 분광 광도계 (Beckman, South Pasadena, CA, USA)를 사용하였고, MS 스펙트럼은 전기 분무 이온화 (ESI) 모드에서 수집하였다. 원소 분석은 Perkin-Elmer 2400 분석기 (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA)를 사용하였다. 지정하지 않은 모든 반응은 질소 기체 하에 수행하였다. 무수 dichloromethane, benzene, 및 pyridine 은  $\text{CaH}_2$  로부터 증류하여 얻었다. 무수 THF 는 사용하기 직전에 Na 와 benzophenone 로부터 즉시 증류하여 얻었다.

(rel)-(2R,3R)-2-Fluoro-dihydro-3-(tbutyldimethylsilanyloxymethyl)-3-vinylfuran-1-one (7a) and (rel)-(2S,3R)-2-fluoro-dihydro-3-(tbutyldimethylsilanyloxymethyl)-3-vinylfuran-1-one (7b): 무수 THF 25mL 에 락톤 유도체 6(1.44 g, 5.64 mmol)을 용해시키고 여기에 *N*-Fluorodibenzenesulfonimide (NFSi, 1.78 g, 5.64 mmol)를 첨가한 뒤  $-78^\circ\text{C}$  도로 냉각한다. THF 에 LiHMDS (6.8 mL, 1.0 M)를 1 시간 이상 천천히 dropwise 하고, 그 용액을  $-78^\circ\text{C}$  에서 추가 3 시간 동안

교반시킨 후, 1 시간 동안 상온에서 식혀주며 교반시킨다. 반응물을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  1.0 mL 를 더하고, diethyl ether (75 mL)로 희석시킨 뒤, 동일한 양의 포화된  $\text{NaHCO}_3$  를 부음으로써 반응을 종결시킨다. 유기층은 포화  $\text{NaHCO}_3$  로 두 번, 소금물로 한번 씻어낸 뒤  $\text{MgSO}_4$  로 건조시키며 그것을 여과, 농축시킨다. 잔여물을 silica gel column chromatography (hexane/EtOAc, 40:1)로 정제하여 **7a** (309 mg, 20%)와 **7b** (495 mg, 32%)를 얻는다.: data for **7a**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.70 (dd,  $J = 7.4, 5.4$  Hz, 1H), 5.02–4.95 (m, 2H), 4.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 25.8$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  171.5 (d,  $J = 22.2$  Hz), 155.3, 110.4, 102.2 (d,  $J = 176.4$  Hz), 65.6, 63.2, 43.7 (d,  $J = 20.8$  Hz), 25.2, 18.3, -5.5; data for **7b**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.72 (dd,  $J = 7.6, 5.5$  Hz, 1H), 5.05–4.97 (m, 2H), 4.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 24.6$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  171.2 (d,  $J = 21.8$  Hz), 154.5, 109.6, 103.2 (d,  $J = 178.4$  Hz), 64.7, 62.8, 44.4 (d,  $J = 21.4$  Hz), 25.6, 18.5, -5.3.

(±)-(2*S*,3*R*)-2-Fluoro-dihydro-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-vinylfuran-1-ol (**8**): -78°C 로 식히기 위해, 락톤 **7b** (691 mg, 2.52 mmol)를 dry toluene (12 mL)에 용해시키고 1.0 M diisobutylaluminium hydride (DIBALH) (2.76 mL, 2.76 mmol)용액을 drop wise 하여 첨가한다. 반응은 -78°C 에서 25 분 동안 교반시킨 뒤, methanol (2.76 mL)를 dropwise 하며 첨가하고 ethyl acetate 로 희석시킨다. 반응한 혼합물을 상온으로 데우며 1 시간동안 교반시킨다.



침전물은 Celite 패드를 통해 여과시켜 제거하고, ethyl acetate 로 씻어낸다. 여과와 씻은 용액을 진공상태에서 농축시키고 잔여물은 silica gel column chromatography (EtOAc/hexane, 1:15)를 이용해 정제시켜 무색의 오일인 **8** (571 mg, 82%)을 얻는다.:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.75–5.71 (m, 1H), 5.62–5.59 (m, 1H), 5.02–4.95 (m, 2H), 3.85–3.81 (m, 1.5H), 3.62–3.56 (m, 1.5H), 2.89–2.85 (m, 1H), 2.65–2.57 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

( $\pm$ )-Acetic acid 2-fluoro-3-(*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-vinyl-tetrahydro-furan-1-yl ester (**9**): 화합물 **8** (685 mg, 2.478 mmol)을 무수 pyridine (14mL)에 용해시키고,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.371 g, 3.668 mmol)를 천천히 부가시킨 뒤, 혼합물을 질소 상태 아래서 밤새도록 교반시킨다. Pyridine 을 toluene 과 함께 압력을 줄인 상태에서 농축시켜 증발시킨다. 잔여물을  $\text{H}_2\text{O}$  (110 mL)로 희석시키고, EtOAc ( $2 \times 110$  mL)로 추출한다. 결합한 유기층은  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 여과한 후 여과액을 감압 농축시킨다. 잔여물은 silica gel column chromatography (EtOAc/hexane, 1:30)를 통해 정제하여 무색의 오일인 화합물 **9** (663 mg, 84%)를 얻는다.:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.51–6.49 (m, 1H), 5.72–5.68 (m, 1H), 5.03–4.96 (m, 2H), 4.31–4.29 (m, 0.5H), 4.10–4.08 (m, 0.5H), 3.86–3.84 (m, 2H), 3.63–3.58 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

(*rel*)-(1'*S*,2'*S*,3'*R*)-9-(3'-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)6-chloropurine (**10a**) and (*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl) 6-chloropurine (**10b**): 6-Chloro

purine (283 mg, 1.845 mmol)을 무수 HMDS(15 mL)에 용해시키고, 촉매작용을 할 양만큼의 황산 암모늄 (21 mg)을 첨가 후 환류시켜 용매를 무수 조건하에 증류하였다. 잔여물은 무수 1,2-dichloroethane (15 mL)에 용해시킨다. 이 혼합물에 무수 DCE (15 mL)에 **9** (344 mg, 1.08 mmol)를 용해시키고 TMSOTf (409 mg, 1.845 mmol)를 첨가한 용액을 섞은 결과 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반시킨다. 반응물을 3.0 mL 의 포화 NaHCO<sub>3</sub> 로 중결시키고 1 시간 동안 교반시킨다. 결과물 고체를 Celite pad 를 이용해 여과하고, 여과액을 물(90 mL) 로 희석시킨 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 90 mL)로 추출한다. 결합한 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub> 로 건조, 여과, 감압농축한다. 잔여물은 silica gel column chromatography (EtOAc/hexane, 3:1)를 통해 정제하여 화합물 **10a** (138 mg, 31%)와 **10b** (133 mg, 30%)를 얻는다.: data for **10a**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 5.8, 2.0Hz, 1H), 5.72–5.68 (m, 1H), 5.02–4.97 (m, 2H), 3.87–3.79 (m, 2.5H), 3.64–3.58 (m, 2.5H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 154.2, 151.8, 151.2, 150.8, 144.5, 131.8, 109.6, 98.4 (d, *J* = 180.6Hz), 87.2 (d, *J* = 21.2 Hz), 69.7, 58.4, 46.6 (d, *J* = 20.3 Hz), 25.5, 18.4, -4.9; Anal. Calc. for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 52.35; H, 6.35; N, 13.57. Found: C, 52.46; H, 6.52; N, 13.43; MS *m/z* 414 (M+H)<sup>+</sup>. data for **10b**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.09 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 5.74–5.70 (m, 1H), 5.03–4.98 (m, 2H), 3.84–3.79 (m, 2.5H), 3.62–3.98 (m, 2.5H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 155.1, 151.8, 151.4, 151.0, 146.1, 141.4, 132.5, 110.2, 96.9 (d, *J* = 176.2 Hz), 86.8 (d, *J* = 22.6 Hz), 70.8, 56.2, 46.9 (d, *J* = 20.8 Hz), 25.6, 18.7, -5.5; Anal. Calc. for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 52.35; H,

6.35; N, 13.57. Found: C, 52.26; H, 6.27; N, 13.67; MS  $m/z$  414 (M+H)+.

**(rel)-(1'R,2'S,3'R)-Diethyl{9-(3'-*t*-Butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)6-chloropurine} phosphonate (11):** 6-chloropurine 유도체 **10b** (239.7 mg, 0.576 mmol) 와 diethyl vinylphosphonate (473 mg, 2.884 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)에 용해시키고, Grubbs(II) 촉매 (24.49 mg, 0.02884 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 건조한 아르곤 가스 상태 아래 환류시키고 감압 농축시킨다. 잔여물은 silica gel column chromatography (EtOAc/*n*-hexane/MeOH, 4:1:0.03)로 정제하여 화합물 **11** (157.9 mg, 59%)을 얻는다: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 14.6, 21.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 15.4, 20.6 Hz, 1H), 4.16–4.12 (m, 4H), 3.83–3.78 (m, 2.5H), 3.61–3.57 (m, 2.5H), 1.12–1.10 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 151.7, 151.2, 143.5, 141.6, 138.3, 132.5, 112.9, 98.0 (d, *J* = 182.2 Hz), 85.7 (d, *J* = 22.6 Hz), 70.2, 59.4, 63.2, 62.6, 46.9 (d, *J* = 20.5 Hz), 25.4, 18.2, 15.6, -5.2; Anal. Calc. for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>PSi: C, 48.13; H, 6.43; N, 10.20; Found: C, 48.27; H, 6.33; N, 10.32; MS  $m/z$  550 (M+H)+.

**(rel)-(1'R,2'S,3'R)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)adenine} phosphonate (12):** 포화 methanolic ammonia (10 mL)에 **11** (205 mg, 0.375 mmol)을 용해시키고 steel bomb 에서 60°C 로 밤새도록 교반시킨 뒤, 휘발성 물질을 증발시킨다. 잔여물을 silica gel column chromatography (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:10)로 정제하여 하얀 고체인 **12** (138 mg, 67%)를 얻는다: mp 167–

169°C; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  262.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*6, 300 MHz)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.67 (dd,  $J = 19.8, 14.5\text{Hz}$ , 1H), 6.19 (dd,  $J = 19.8, 18.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.06 (dd,  $J = 6.0, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.14–4.10 (m, 4H), 3.81–3.76 (m, 2.5H), 3.63–3.58 (m, 2.5H), 1.18–1.14 (m, 9H), 0.83 (m, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*6, 75MHz)  $\delta$  154.5, 153.3, 148.7, 145.5, 137.2, 121.4, 114.1, 98.2 (d,  $J = 178.4\text{ Hz}$ ), 87.2 (d,  $J = 20.4\text{ Hz}$ ), 69.5, 62.9, 62.2, 58.6, 47.3 (d,  $J = 21.2\text{ Hz}$ ), 25.3, 18.6, 16.2, -5.2; Anal. Calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_5\text{PSi}$ : C, 49.89; H, 7.04; N, 13.22; Found: C, 50.06; H, 7.13; N, 13.11; MS  $m/z$  530 (M+H)+.

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3-hydroxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)adenine}phosphonate (13):** THF 에  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL)와 **12** (201 mg, 0.380 mmol)를 용해시키고 0°C 에서 TBAF (0.456 mL, 1.0M solution in THF)를 첨가한다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반시키고 진공상태에서 농축시킨다. 잔여물은 silica gel column chromatography (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:10)로 정제하여 **13** (131 mg, 83%)을 얻는다.:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*6, 300 MHz)  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.60 (dd,  $J = 20.3, 17.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.16 (dd,  $J = 20.4, 16.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.07 (dd,  $J = 5.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 5.04 (t,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.17–4.12 (m, 4H), 3.79–3.72 (m, 2.5H), 3.63–3.59 (m, 2.5H), 1.18–1.15 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*6, 75 MHz)  $\delta$  154.8, 153.7, 151.7, 148.3, 143.3, 118.6, 112.7, 96.7 (d,  $J = 182.4\text{ Hz}$ ), 87.2 (d,  $J = 20.4\text{Hz}$ ), 69.7, 62.9, 62.2, 60.3, 47.5 (d,  $J = 19.8\text{Hz}$ ), 15.2; Anal. Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_5\text{P}$ : C, 46.27; H, 5.58; N, 16.86; Found: C, 46.35; H, 5.44; N, 16.72; MS  $m/z$  416 (M+H)+.

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-9-(3'-Hydroxysymethy-3'-vinyl-2'-fluorotetrahydrofuran-1'-yl)adenine}phosphonic acid (14):** 포스포네이트 13 (288.5 mg, 0.695 mmol)을 무수 CH<sub>3</sub>CN (15 mL)와 2,6-lutidine (1.62 mL, 13.92 mmol)에 용해시키고 trimethylsilyl bromide (1.06 mg, 6.948 mmol)를 첨가한다. 혼합물을 질소가스 아래 24 시간 동안 가열시킨 뒤 감압농축하여 갈색 잔여물을 얻게 되며, 농축된 물과 같은 NH<sub>4</sub>OH (2 × 40 mL)로부터 증발시킨다. 얻어진 고체는 아세톤 (2 × 12 mL)으로 연마하고 잔여물은 역상 크로마토그래피로 정제한다. 적당한 부분 동결건조는 하얀 염인 포스폰산 염 **14** (196 mg, 75%)를 제공한다. (암모늄 염): UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> 262.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 20.6, 18.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 20.5, 17.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 3.82–3.77 (m, 2.5H), 3.65–3.59 (m, 2.5H); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz) δ 154.5, 152.5, 150.3, 145.7, 140.6, 119.7, 112.3, 98.3 (d, *J* = 172.8 Hz), 87.2 (d, *J* = 20.2 Hz), 70.5, 61.5, 45.5 (d, *J* = 19.6 Hz); HPLC *t*R = 10.51 min HRMS [*M*-H]<sup>+</sup> req. 358.0684, found 358.0686.

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethy-3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)6-chloropurine}phosphonate (15):** 메탄올(8 mL)에 용해시킨 비닐 포스포네이트 뉴클레오사이드 유사체 **11** (314 mg, 0.574 mmol)용액에 아르곤 기체 하에 10% Pd/C (8 mg)와 cyclohexene (6 mL)을 가하고 반응 혼합물을 36 시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과, 농축한 뒤, 메탄올과 메틸렌 클로라이드 (EtOAc/*n*-hexane/MeOH:4/1/0.01)를 사용하여 silica gel column chromatography 로 정제해 하얀 고체인 ethyl phosphonate 유사체 **15** (211 mg, 67%)를 얻는다.: mp 170–172°C; <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.07 (dd,  $J$  = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 4.16–4.10 (m, 4H), 3.70–3.65 (m, 2.5H), 3.56–3.52 (m, 2.5H), 2.23–2.20 (m, 6H), 1.56–1.48 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  151.8, 151.4, 150.6, 142.4, 121.5, 96.5 (d,  $J$  = 172.4 Hz), 85.2 (d,  $J$  = 19.8 Hz), 72.1, 63.5, 62.0, 43.6 (d,  $J$  = 20.2 Hz), 29.4, 25.6, 18.9, 18.3, 14.6, -4.8; Anal. Calc. for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>PSi: C, 47.95; H, 6.77; N, 10.17; Found: C, 47.83; H, 6.64; N, 10.09; MS  $m/z$  552 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilyloxymethyl-3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)adenine}phosphonate**

**(16):** 12 에서 기술한 바와 같이 아데닌 유도체 15 는 유사한 암모놀리시스 과정에 의해 6-chloropurine 유사체 16 으로부터 준비된다.: yield 58%; mp 167–169°C; UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  262.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.12 (dd,  $J$  = 5.9, 1.8 Hz, 1H), 4.20–4.16 (m, 4H), 3.74–3.68 (m, 2.5H), 3.59–3.55 (m, 2.5H), 2.16–2.08 (m, 4H), 1.70–1.63 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75MHz)  $\delta$  154.6, 152.7, 151.4, 144.7, 121.5, 96.4 (d,  $J$  = 184.4 Hz), 86.4 (d,  $J$  = 20.2 Hz), 72.5, 62.4, 61.1, 43.5 (d,  $J$  = 19.8 Hz), 30.4, 25.5, 20.2, 18.5, 14.5, -5.4; Anal. Calc. for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>PSi: C, 49.70; H, 7.39; N, 13.17; Found: C, 49.59; H, 7.47; N, 13.28; MS  $m/z$  532 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-hydroxymethyl-3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)adenine}phosphonate (17):** 퓨린 포스포네이트 유사체 16 의 desilylation 은 13 에 대한 유사한 조건으로 수행하여 17 을 얻었다.: yield 80%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.42 (s,

1H), 8.21 (s, 1H), 6.12 (dd,  $J = 6.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.18–4.12 (m, 4H), 3.77–3.71 (m, 2.5H), 3.57–3.53 (m, 2.5H), 2.23–2.13 (m, 4H), 1.48–1.41 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  154.4, 152.5, 151.2, 143.4, 121.5, 98.2 (d,  $J = 179.8$  Hz), 86.2 (d,  $J = 18.8$  Hz), 70.8, 62.8, 60.2, 44.6 (d,  $J = 19.8$  Hz), 29.6, 28.8, 19.3, 18.4, 15.2; Anal. Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_5\text{P}$ : C, 46.04; H, 6.04; N, 16.78; Found: C, 46.15; H, 5.95; N, 16.65; MS  $m/z$  418 ( $M+H$ ) $^+$ .

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-(9-(3'-Hydroxymethyl-3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)adenine}phosphonic acid (18)**: 아데닌 포스폰 산 **18** 은 **14** 에서 기재한 유사한 가수분해 과정과 동결건조를 사용하여 **17** 로 부터 합성하여 백색 염인 **18** 을 얻는다.(암모늄 염): yield 73%, UV ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  262.5 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz)  $\delta$  8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.10 (dd,  $J = 5.8, 2.0$  Hz, 1H), 3.79–3.73 (m, 2.5H), 3.63–3.58 (m, 2.5H), 2.23–2.13 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)  $\delta$  154.6, 152.4, 144.5, 142.6, 120.7, 98.3 (d,  $J = 177.2$  Hz), 86.2 (d,  $J = 20.5$  Hz), 60.2, 44.5 (d,  $J = 19.2$  Hz), 28.4, 19.7; HPLC  $t_R = 10.62$  min HRMS [ $M-H$ ] $^+$  req. 360.0773, found 360.0775.

**(*rel*)-(1'*S*,2'*S*,3'*R*)-(3'-*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)2-fluoro-6-chloropurine (19a)** and **(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-(3'-*t*-butyldimethylsilyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)2-fluoro-6-chloropurine (19b)**: **10** 에서 기재한 유사한 축합 조건하에 2-fluoro-6-chloropurine 와 **9** 의 커플링은 각각 **19a** 와 **19b** 를 얻게 한다.: data for 19a: yield 29%; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  270.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 6.07 (dd,  $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.74–5.69 (m, 1H), 5.01–4.94 (m, 2H),

3.78–3.72 (m, 2.5H), 3.63–3.58 (m, 2.5H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  158.5 (d,  $J = 253.6$  Hz), 153.4, 147.7, 144.8, 138.4, 120.3, 108.6, 96.6 (d,  $J = 176.4$  Hz), 87.4 (d,  $J = 21.0$  Hz), 70.7, 58.5, 47.2 (d,  $J = 19.8$  Hz), 25.5, 18.7,  $-5.2$ ; Anal. Calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ : C, 50.17; H, 5.85; N, 13.00; Found: C, 50.23; H, 5.76; N, 13.12; MS  $m/z$  431 ( $M+H$ ) $^+$ . data for 19b: yield 31%; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  269.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.48 (s, 1H), 6.06 (dd,  $J = 6.1, 2.0$  Hz, 1H), 5.72–5.68 (m, 1H), 5.00–4.97 (m, 2H), 3.77–3.70 (m, 2.5H), 3.60–3.55 (m, 2.5H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  156.6 (d,  $J = 250.3$  Hz), 153.3, 146.6, 142.5, 136.2, 120.6, 109.4, 96.5 (d,  $J = 172.4$  Hz), 87.6 (d,  $J = 18.9$  Hz), 69.7, 60.2, 45.6, 25.3, 18.5,  $-5.6$ ; Anal. Calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{Si}$ : C, 50.17; H, 5.85; N, 13.00; Found: C, 50.08; H, 5.96; N, 12.92; MS  $m/z$  431 ( $M+H$ ) $^+$ .

**(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)2-fluoro-6-chloropurine} phosphonate (20)**: 포스포네이트 뉴클레오사이드 유사체 20 은 12 에서 기재한 같은 cross-metathesis 방법을 사용하여 19b 로부터 준비되었다.: yield 52%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.46 (s, 1H), 6.61 (dd,  $J = 18.4, 20.4$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 18.5, 21.8$  Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.20–4.16 (m, 4H), 3.72–3.67 (m, 2.5H), 3.58–3.53 (m, 2.5H), 1.46–1.41 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  159.2 (d,  $J = 249.6$  Hz), 153.6, 148.2, 145.4, 138.6, 128.3, 111.4, 96.8 (d,  $J = 176.8$  Hz), 86.9 (d,  $J = 22.0$  Hz), 70.2, 63.8, 59.6, 48.2 (d,  $J = 20.8$  Hz), 25.6, 18.2,  $-4.6$ ;



Anal. Calc. for  $C_{22}H_{34}ClF_2N_4O_5PSi$ : C, 46.60; H, 6.04; N, 9.88; Found: C, 46.49; H, 5.98; N, 9.78; MS  $m/z$  567 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)2-fluoro-6-aminopurine} phosphonate (21a) and (*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-diethyl {9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-vinyl-2'-fluorotetrahydrofuran-1'-yl) 2-amino-6-chloropurine} phosphonate (21b): 건조 암모니아 가스는 DME (10 mL)에 교반시킨 20(250 mg, 0.455 mmol) 용액을 상온에서 밤새 버블링시켰다. 염은 여과로 제거하고 여과액은 감압 농축시킨다. 잔여물은 silica gel column chromatography (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:10)로 정제하여 각각 21a (31 mg, 11%) 와 21b (104 mg, 41%)를 얻었다.: data for 21a; UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  260.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.75 (br s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.68 (dd,  $J = 20.1, 17.6$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 20.2, 17.5$  Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.16–4.11 (m, 4H), 3.75–3.67 (m, 2.5H), 3.60–3.56 (m, 2.5H), 1.26–1.23 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  158.6 (d,  $J = 243.2$  Hz), 154.7, 151.7, 147.4, 138.5, 120.3, 112.4, 96.8 (d,  $J = 182.4$  Hz), 88.1 (d,  $J = 18.8$  Hz), 70.7, 69.4, 62.4, 58.7, 46.8 (d,  $J = 19.5$  Hz), 25.6, 18.4, 15.1, -4.3; Anal. Calc. for  $C_{22}H_{36}F_2N_5O_5PSi$ : C, 48.25; H, 6.63; N, 12.79; Found: C, 49.93; H, 7.06; N, 13.19; MS  $m/z$  548 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Data for 21b; UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  310.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.74 (br s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.68 (dd,  $J = 21.0, 18.4$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 21.1, 17.7$  Hz, 1H), 6.05 (dd,  $J = 5.8, 1.8$  Hz, 1H), 4.15–4.11 (m, 4H), 3.81–3.72 (m, 2.5H), 3.61–3.58 (m, 2.5H), 1.22–1.20 (m, 6H),

0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75MHz)  $\delta$  158.2, 154.8, 152.5, 148.6, 142.8, 122.7, 112.3, 98.1 (d,  $J = 182.4$  Hz), 86.7 (d,  $J = 18.8$  Hz), 71.2, 61.8, 58.5, 46.2 (d,  $J = 21.3$  Hz), 25.5, 18.3, 15.7, -5.2; Anal. Calc. for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>PSi: C, 46.85; H, 6.63; N, 12.42; Found: C, 46.77; H, 6.57; N, 12.34; MS  $m/z$  564 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**(rel)-(1'R,2'S,3'R)-Diethyl{9-(3'-hydroxymethyl-3'-vinyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl) 2-amino-6-chloropurine} phosphonate (22):** 포스포네이트 21b 의 desilylation 은 13 에 대한 동일한 조건으로 실행하였다.: yield 73%; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  309.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.70 (br s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.68 (dd,  $J = 20.2, 17.7$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 20.3, 16.8$  Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J = 5.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.06 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 4H), 3.71-3.65 (m, 2.5H), 3.58-3.54 (m, 2.5H), 1.20-1.16 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  157.8, 154.3, 151.6, 148.7, 142.4, 122.7, 112.5, 97 (d,  $J = 182$  Hz), 88.2 (d,  $J = 19.9$  Hz), 70.2, 62.8, 58.7, 47.6 (d,  $J = 21.4$  Hz), 15.3; Anal. Calc. for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P: C, 42.72; H, 4.93; N, 15.57; Found: C, 42.61; H, 4.87; N, 15.68; MS  $m/z$  450 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**(rel)-(1'R,2'S,3'R)-9-{(3'-Hydroxymethyl-3'-vinyl-2'-fluorotetrahydrofuran-1'-yl) guanine} phosphonic acid (23):** 화합물 22 (142.0 mg, 0.316 mmol)을 무수 CH<sub>3</sub>CN (15 mL)에 용해시키고 상온에서 trimethylsilyl bromide (0.0728 mL, 5.52 mmol)를 첨가한다. 혼합물을 24 시간 동안 교반시킨 후, 용매를 제거하고 메탄올로 세 번 추출한다. 잔여물을 MeOH (12.0 mL)에 용해시키고 2-mercaptoethanol (86.4  $\mu\text{L}$ , 1.266 mmol)와 NaOMe (67.2 mg, 1.266 mmol)를 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 질소기체 아래 16 시간 환류시키고 식힌 뒤 차가운 AcOH 로

중화시키고, 감압농축한다. 얻어진 잔여물은 농축된  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $2 \times 20$  mL)로부터 증발시켜 얻어진 잔여물과 결과 고체는 아세톤 ( $2 \times 10$  mL)과 함께 연마된다. 아세톤을 증발시킨 후, 잔여물을 준비한 역상 C18 silica gel 과물로 용출을 사용한 column chromatography 정제한다. 해당 부분의 동결건조는 황색 염인 **23** (75.58 mg, 61%)을 제공한다. (암모늄 염). UV ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  252.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  10.07 (br s, NH, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.08 (br s,  $\text{NH}_2$ , 2H), 6.68 (dd,  $J = 20.4$ , 17.4 Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 19.8$ , 17.4 Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J = 6.0$ , 2.1 Hz, 1H), 3.78–3.71 (m, 2.5H), 3.63–3.58 (m, 2.5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  158.2, 154.8, 152.6, 148.7, 123.6, 112.4, 97.6 (d,  $J = 175.8$  Hz), 86.5 (d,  $J = 19.8$  Hz), 70.6, 62.8, 58.3, 47.3 (d,  $J = 20.4$  Hz); HPLC  $t_R = 9.78$  min; HRMS  $[\text{M}-\text{H}]^+$  req. 374.0754, found 374.0756.

(*rel*)-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl)2-fluoro-6-chloropurine} phosphonate (**24**): 화합물 **24** 는 **15** 에 기재된 방법과 유사한 촉매 수소화 과정에 의해 **20** 으로부터 합성되었다.: yield 67%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.54 (s, 1H), 6.10 (dd,  $J = 6.0$ , 1.8 Hz, 1H), 4.19–4.13 (m, 4H), 3.71–3.65 (m, 2.5H), 3.59–3.53 (m, 2.5H), 2.23–2.17 (m, 4H), 1.37–1.29 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  157.4 (d,  $J = 247.4$  Hz), 153.2, 146.2, 141.2, 121.4, 96.8 (d,  $J = 176.4$  Hz), 84.6 (d,  $J = 21.6$  Hz), 70.4, 62.9, 46.2 (d,  $J = 20.4$  Hz), 29.5, 25.6, 19.3, 18.4, -5.0; Anal. Calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{PSi}$ : C, 46.43; H, 6.38; N, 9.85; Found: C, 46.56; H, 6.49; N, 9.76; MS  $m/z$  569 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

*(rel)*-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-Diethyl{9-(3'-*t*-butyldimethylsilanyloxymethyl-  
 3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl) 2-fluoro-6-  
 aminopurine} phosphonate (25a) and *(rel)*-(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-diethyl {9-  
 (3'-*t*-butyl dimethylsilanyloxymethyl-3'-ethyl-2'-  
 fluorotetrahydrofuran-1'-yl) 2-amino-6-chloropurine} phosphonate  
 (25b): 24 의 암모놀리시스는 17 에서 설명한 바와 같이 유사한 과정을  
 사용해 실시하였다.: data for 25a; yield 10%; UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  260.5  
 nm;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.63 (br s, NH<sub>2</sub>,  
 2H), 6.05 (d, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 4.21–4.17 (m, 4H), 3.78–3.72 (m,  
 2.5H), 3.62–3.57 (m, 2.5H), 2.29–2.19 (m, 4H), 1.23–1.18 (m, 6H),  
 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  157.1 (d,  
*J* = 253.6 Hz), 153.6, 147.4, 141.3, 123.7, 96.4 (d, *J* = 176.8 Hz), 89.4  
 (d, *J* = 19.4 Hz), 70.8, 61.5, 47.8 (d, *J* = 20.7 Hz), 28.6, 25.6, 19.3, 18.5,  
 14.6, -5.3; Anal. Calc. for C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>PSi: C, 48.08; H, 6.97; N,  
 12.74; Found: C, 48.16; H, 7.04; N, 12.83; MS *m/z* 550 (*M*+H)<sup>+</sup>. Data  
 for 25b; yield 42%; UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  308.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  
*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.68 (br s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.06 (dd, *J* = 5.9,  
 2.0, Hz, 1H), 4.23–4.19 (m, 4H), 3.69–3.63 (m, 2.5H), 3.56–3.51 (m,  
 2.5H), 2.21–2.14 (m, 4H), 1.22–1.16 (m, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s,  
 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  157.7, 153.5, 151.2, 143.7,  
 123.6, 97.5 (d, *J* = 176.8 Hz), 86.6 (d, *J* = 20.4 Hz), 70.5, 61.6, 47.2  
 (d, *J* = 19.6 Hz), 28.4, 25.7, 19.6, 18.3, 15.5, -5.1; Anal. Calc. for  
 C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>PSi: C, 46.68; H, 6.77; N, 12.37; Found: C, 46.76; H,  
 6.69; N, 12.45; MS *m/z* 566 (*M*+H)<sup>+</sup>.

**(rel)-(1'R,2'S,3'R)-Diethyl{9-(3'-hydroxymethyl-3'-ethyl-2'-fluoro-tetrahydrofuran-1'-yl) 2-amino-6-chloropurine} phosphonate (26):** 25b 의 deprotection 은 22 에 대해 동일한 desilylation 조건으로 수행하였다.: yield 77%; UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  309.0 nm;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.71 (br s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.07 (dd, *J* = 6.0, 1.8, Hz, 1H), 4.19–4.15 (m, 4H), 3.77–3.70 (m, 2.5H), 3.60–3.56 (m, 2.5H), 2.20–2.15 (m, 4H), 1.20–1.15 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  157.7, 154.8, 152.5, 145.7, 122.7, 96.8 (d, *J* = 176.8 Hz), 88.7 (d, *J* = 19.4 Hz), 71.2, 60.1, 44.9 (d, *J* = 20.2 Hz), 30.2, 19.3, 15.3; Anal. Calc. for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>P: C, 42.53; H, 5.35; N, 15.50; Found: C, 42.43; H, 5.26; N, 15.42; MS *m/z* 452 (*M*+H)+.

**(rel)-(1'R,2'S,3'R)-9-{(3'-Hydroxymethyl-3'-ethyl-2'-fluorotetrahydrofuran-1'-yl)guanine} phosphonic acid (27):** 구아닌 뉴클레오사이드 포스폰 산 27 은 화합물 23 에 사용된 것과 같은 가수분해 조건과 동결과정에 의한 화합물 26 으로부터 얻어진다.: yield 63%; UV (H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  253.5 nm;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  10.6 (br s, NH, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.06 (br s, NH<sub>2</sub>, 2H), 6.04 (dd, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 3.76–3.69 (m, 2.5H), 3.58–3.54 (m, 2.5H), 2.19–2.10 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  156.8, 153.7, 151.9, 134.6, 119.3, 97.3 (d, *J* = 174.8 Hz), 88.4 (d, *J* = 19.6 Hz), 69.8, 58.4, 46.2 (d, *J* = 19.2 Hz), 28.6, 19.0; HPLC *t*R = 9.68 minutes; HRMS [*M*-H]<sup>+</sup> req. 376.0684, found 376.0686.

## 참고문헌

1. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al; Hepatoc failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl. J Med Chem.* **1995**, 333, 1099–1105.
2. Balfour HH Jr: Antiviral drugs. *N Engl. J Med Chem*, **1999**, 340, 1255–1268.
3. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL; Antimicrobial therapy and vaccines. *Williams & Wilkins press*, **1999**, 1366–1415.
4. Chu, C.K.; Ma, T.; Shanmuganathan, K.; Wang, C.; Xiang, Y.; Pai, S.B.; Yao, G.Q.; Sommadossi, J.P.; Cheng, Y.C. Use of 2'-fluoro-5-methyl- $\beta$ -L-arabinofuranosyluracil as a novel antiviral agent for hepatitis B virus and Epstein-Barr virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 979–981.
5. Watanabe, K.A.; Reichman, U.; Hirota, K.; Lopez, C.; Fox, J.J. Synthesis and antiherpes virus activity of some 2'-fluoro-2'-deoxyarabinofuranosylpyrimidine nucleosides. *J Med Chem.* **1979**, 22, 21–24.
6. Etzold, G.; Hintsche, R.; Kowollik, G.; Langen, P. Synthese und reaktivit`at von 3'-fluor- und 3'-chlor- 3'-desoxy-thymidin. *Tetrahedron* **1971**, 12, 2463–2472.
7. Okabe, M.; Sun,R.C.; Zenchoff, G.B. Synthesis of 1-(2,3-dideoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-threopentofuranosyl) cytosine (F-ddC). A promising agent for the treatment of acquired immune deficiency syndrome. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4392–4397.
8. Yoshimura, Y.; Saitoh, K.; Ashida, N.; Sakata, S. Synthesis of 1-(2-deoxy-2-C-fluoromethyl- $\beta$ -Darabinofuranosyl)

- cytosine as a potent antineoplastic agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 721–724.
9. Hertel, L.W.; Kroin, J.S.; Misner, J.W.; Tustin, J.M. Synthesis of 2-deoxy-2,2-difluoro-D-ribose and 2-deoxy-2,2'-difluoro-D-ribofuranosyl nucleosides. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2406–2409.
  10. Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. Recent advances in the synthesis of fluorinated nucleosides. *Tetrahedron* **2010**, 66, 789–843.
  11. Vina, D.; Wu, T.; Renders, M.; Laflamme, G.; Herdewijn, P. Synthesis of 3'-O-phosphonomethyl nucleosides with an adenine base moiety. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2634–2646.
  12. Schilling, K.; Scholz, P.; Guntha, S.; Wu, X.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. Chemical etiology of nucleic acid structure: the alpha-threofuranosyl-(3' → 2') oligonucleotide system. *Science* **2000**, 289, 1347–1351.
  13. (a) Holy, A. Phosphonomethoxyalkyl analogs of nucleotides. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2567–2592.; (b) De Clercq, E.; Holy, A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, 4, 928–940.
  14. Koh, Y.H.; Shim, J.H.; Wu, J.Z.; Zhong, W.; Hong, Z.; Girardet, J.L. Design, synthesis, and antiviral activity of adenosine 5'-phosphonate analogues as chain terminators against hepatitis C virus. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2867–2875.
  15. Wu, T.; Froeyen, M.; Kempeneers, V.; Pannecouque, C.; Wang, J.; Busson, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. Deoxythreosyl

- phosphonate nucleosides as selective anti-HIV agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5056–5065.
16. (a) De Clercq, E. The clinical potential of the acyclic (and cyclic) nucleoside phosphonates: the magic of the phosphonate bond. *Biochem. Pharmacol.* **2011**, 82, 99–109.; (b) Balzarini, J.; Hao, Z.; Herdewijn, P.; Johns, D.G.; De Clercq, E. Intracellular metabolism and mechanism of anti-retrovirus action of 9-(2-phosphonyl methoxyethyl)adenine, a potent anti-human immunodeficiency virus compound. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* **1991**, 88, 1499–1503.
17. De Clercq, E.; Holy, A.; Rosenberg, I.; Sakuma, T.; Balzarini, J.; Maudgal, P.C. A novel selective broad-spectrum anti-DNA virus agent. *Nature* **1986**, 323, 464–467.
18. Balzarini, J.; Naesens, L.; Herdewijn, P.; Rosenberg, I.; Holy, A.; Pauwels, R.; Baba, M.; Johns, D.G.; De Clercq, E. Marked in vivo antiretrovirus activity of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine, a selective anti-human immunodeficiency virus agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1989**, 86, 332–336.
19. Suo, Z.; Johnson, K.A. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonyl methoxypropyl) adenine. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 27250–27258.
20. (a) Liu, L.J.; Kim, E.; Hong, J.H. Design and synthesis of novel threosyl-5'-deoxyphosphonic acid purine analogues as potent anti-HIV agents. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic acids* **2012**, 31, 411–422.; (b) Shen, G.H.; Kang, L.; Kim, E.; Hong, J.H. Synthesis of novel 3'-hydroxymethyl 5'-deoxythreosyl phosphonic acid nucleoside analogues as potent antiviral agents.



- Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2012**, 31, 720–735.; (c) Shen, G.H.; Hong, J.H. Synthesis of novel 2'-spirocyclopropyl-5'-deoxyphosphonic acid furanosyl nucleoside analogues as potent antiviral agents. *Nucleosides Nucleotides Nucleic acids* **2012**, 31, 503–521.
21. Lee, H.; Hanes, J.; Johnson, K.A. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry* **2003**, 42, 14711–14719.
22. Ko, O.H.; Hong, J.H. Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides *via* sequential Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6399–6402.
23. McAtee, J.J.; Schinazi, R.F.; Liotta, D.C. A completely diastereoselective electrophilic fluorination of a chiral, noncarbohydrate sugar ring precursor: application to the synthesis of several novel 2'-fluoronucleosides. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2161–2167.
24. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R.H. Synthesis and activity of a new generation of rutheniumbased olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimethyl-4,5-dihydroimidazole-2-ylidene ligands. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
25. (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. Preparation of acyclonucleoside phosphonate analogues based on cross-metathesis. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3517–3526.; (b) Montagu, A.; Pradere, U.; Roy, V.; Nolan, S.P.; Agrofoglio, L.A. Expedient convergent procedure for the preparation of bis(POC) prodrug of

- new (*E*)-4-phosphono-but-2-en-yl nucleosides. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5317–5328.; (c) Huang, Q.; Herdewijn, P. Synthesis of (*E*)-3-phosphonoalkenyl modified nucleoside phosphonates via a highly stereoselective olefin cross-metathesis reaction. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3742–3753.
26. Hockov´ a, D.; Hol´ y, A.; Masoj´ idkov´ a, M.; Keough, D.T.; De Jersey, J.; Guddat, L.W. Synthesis of branched 9-[2-(2-phosphonoethoxy)ethyl]purines as a new class of acyclic nucleoside phosphonates which inhibit *Plasmodium falciparum* hypoxanthine-guanine-xanthine phosphoribosyltransferase. *Bio-org. Med. Chem.* **2009**, 17, 6218–6232.
27. Robins, M.J.; Uznanski, B. Non-aqueous diazotization with *t*-butyl nitrite. Introduction of fluorine, chlorine, and bromine at *C*-2 of purine nucleoside. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 2608–2611.
28. Vorbruggen, H.; Ruh-Pohlenz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.
29. Montgomery, J.; Hewson, K. Nucleosides of 2-fluoroadenine. *J. Med. Chem.* **1969**, 12, 498–504.
30. Tong, G.L.; Ryan, K.J.; Lee, W.W.; Acton, E.M. Goodman, L. Nucleosides of thioguanine and other 2-amino-6-substituted purines from 2-acetamido-5-chloropurine. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 859–862.
31. 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. Acyclic nucleotide analogues: synthesis, antiviral activity and inhibitory effects on

some cellular and virus-encoded enzymes *in vitro*. *Antiviral Res.* **1990**, 13, 295–311.

32. Pauwels, R.; Balzarini, J.; Baba, M.; Snoeck, R.; Schols, D.; Herdewijn, P.; Desmyter, J.; De Clercq, E. Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds. *J. Virol. Methods* **1988**, 20, 309–321.

## 국문초록

# 항 바이러스제로서 새로운 5'-데옥시뉴클레오사이드 포스폰산의 합성

김 경 미

지도교수: 홍 준 희

약 학 과

조선대학교 대학원

불소가 첨가된 새로운 포스폰산 유사체는 1,3-dihydroxyacetone 으로 부터 자연적으로 발생하는 퓨린 일인산염을 모방함으로써 디자인되고 합되었다. 강한 항 HIV 물질로서 드레오실 포스포네이트 뉴클레오사이드 (PMDTA,  $EC_{50}=2.53$ )의 발견은 트레오실 포스포네이트 유사체의 2' -fluoro-3' -hydroxymethyl 5'-deoxyversion 합성과 생물학적 평가를 이끌어냈다. 합성된 2' -fluoro-3' -hydroxymethyl 5'-deoxythreosyl 포스폰산 뉴클레오사이드 유사체 14, 18, 23, 그리고 27은 세포독성뿐만 아니라 항 HIV 활성에 대해 테스트 했다. 아데닌 유사체 18은 약학 생체 외 항 HIV-1 활성을 나타냈다. ( $EC_{50} = 19.2 \mu M$ )