[UCI]I804:24011-200000232657

2006 年 2月

碩士學位論文

Stereoselective Synthesis of Novel 6'(α)-Methyl Branched Carbocyclic Nucleosides

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

金 震 宇

Stereoselective Synthesis of Novel 6'(α)-Methyl Branched Carbocyclic Nucleosides

6'(α)-메칠 측쇄를 가진 신규 카복사이클릭
뉴크레오사이드의 입체선택적 합성

2006 年 2 月

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

金 震 宇

Stereoselective Synthesis of Novel 6'(α)-Methyl Branched Carbocyclic Nucleosides

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.

2005 年　10月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

藥 學 科

金　震　宇

金震宇의 碩士學位論文을 認准함

委員長　　朝鮮大學校 敎　授　　高 玉 鉉　　印

委　員　　朝鮮大學校 敎　授　　李 元 宰　　印

委　員　　朝鮮大學校 敎　授　　洪 俊 憙　　印

2005 年　11月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

目　　次

약어 iv

Abstract vi

I. 연구배경 1

Ⅱ. 서론 5

III. 실험결과 및 고찰 8

Ⅳ. 실험 15

Ⅴ. 결론 28

VI. 참고 문헌 29

LIST OF TABLE

Table 1. The antiviral activities of the synthesized compounds 14

LIST OF FIGURE

Figure 1. Anti-HIV activity를 가진 2',3'-dideoxy nucleosides.....2

Figure 2. Structures of olefinic carbocyclic nucleosides.....3

Figure 3. Rationale to the design of target nucleosides.....6

Figure 4. NOE observation of compounds 7 and 8.....9

Figure 5. Addition of nucleophile to aldehyde 5 using Felkin-Anh rule 9

Figure 6. Addition of nucleophile to aldehyde 18 using the Felkin-Anh rule 12

Figure 7. NOE results of compounds 20 and 21 13

약어

Ac : Acetyl

AdoHcy : S-adenosyl-L-homocysteine

AIDS : Acquired immunodeficiency syndrome

AZDU : 3'-Azido-2',3'-dideoxy uridine

AZT : 3'-Azido thymidine

ddC : 2',3'-Dideoxy cytidine

ddI : 2',3'-Dideoxy inosine

d4T : 2',3'-Didehydro-3'-deoxy thymidine

DMAP : 4-(Dimethylamino)pyridine

DMSO : Dimethyl sulfoxide

DIBAL-H : Diisobutylaluminum hydride

FDA : Food and drug administration

FDT : 3'-Fluoro-3'-deoxy thymidine

HIV : Human immunodeficiency virus

HSV : Herpes simplex virus

HCMV : Human cytomegalovirus

HBV : Hepatitis B virus

IC_{50} : 50% Inhibitory concentration

LiHMDS : Lithium bis(trimethylsilyl)amide ; Lithium hexamethyldisilazide

Me : Methyl

4A MS : 4A Molecular sieves

NOE : Nuclear overhauser effect (enhancement)

PCC : Pyridinium chlorochromate

RCM : Ring-closing metathesis

RT : Reverse transcriptase

SAM : S-adenosyl methionine

THF : Tetrahydrofuran

TBAF : Tetra butyl ammonium fluoride

TBDMS-Cl : *tert*-Butyldimethylsilyl chloride

TLC : Thin layer chromatography

WHO : World health organization

ABSTRACT

Stereoselective Synthesis of Novel 6'(α)-Methyl Branched Carbocyclic Nucleosides

Zhenyu Jin

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

Department of Pharmacy

Graduate School of Chosun University

A new stereoselective synthesis of 6'-branched Carbovir analogues was accomplished in this study. The introduction of a methyl group in the requisite 6'-(α)-position was carried out using an ester enolate alkylation (LiHMDS. CH_3I). The desired cyclopentenol **7, 12** was synthesized via a Felkin-Anh-controlled Grignard addition and ring-closing metathesis using second-generation Grubbs' catalyst. The natural bases (adenine, cytosine) were efficiently coupled using a Pd(0) catalyst. When the synthesized compounds were examined for their activity against several viruses such as the HIV-1, HSV-1, HSV-2, and HCMV, the adenine analogue **12, 25** exhibited moderate antiviral activity against the HCMV.

Key word: Synthesis; Assay; HIV-1; Grignard reaction; Antiviral agent; Branched carbocyclic nucleoside; Felkin-Anh model.

연구배경

옛 부터 virus는 수많은 사람들을 괴롭혀 왔으며 생명까지 앗아 갔다. 1981년 미국에서 바이러스에 감염된 동성연애들을 발견된 이래 현재 혈청반응 양성자들의 수가 약 2백만 명에 이르고 전 세계적으로 약 500-1000만 명에 이르는 것으로 추정되며 이들은 3-5년 이내에 AIDS 환자로 발전할 것으로 보인다. WHO 보고서에 따르면 전 세계적으로 AIDS 환자가 36만 명에 이르고 있으며 점차적으로 늘어나는 추세라고 한다. 이 뿐만 아니라 B형간염 등 질병도 늘어나는 추세로 보이고 있는 상황이다.

virus는 core가 가지는 핵산의 종류에 따라 DNA virus와 RNA virus가 있으며 DNA virus가 유발 시키는 질병으로는 upper respiratory infections, herpes성 감염질환, chicken pox와 small pox 등이 있고, RNA virus로는 arbo viruses, myxo viruses, picorna viruses, rhino viruses 가 있으며 주로 encephalitis (뇌염), gastroenteritis, influenza, measles, meningitis (뇌막염), mumps, pericarditis (신낭염), pleurodynia, poliomyelitis, rabies 등의 질병을 일으킨다. virus의 성장 과정은 virion이 host target cell에 접근해서 virion capsid의 reactive site가 host cell wall의 receptor에 부착하게 되고 viral genomeol host cell wall을 통과해서 virus program에 따라 새로운 virus의 particle가 되는 macromolecules를 생산하게 되고 원래의 virus의 copy들이 밖으로 축출되는 경로를 거치게 된다. 그러므로 이러한 과정에 관여하는 enzyme은 침투한 virus에 특이적이라 할 수 있으며 이러한 특성이 바로 항 virus성 화학요법제의 기초가 되어 왔다. virus는 host cell안에서만 영양과 재생 등의 증식을 할 수 있기 때문에 대부분의 항 virus성 약물은 우선적으로 virus 증식을 억제하기 위해서는 일단 cell 내부로 약물이 통과할 수 있을 뿐만 아니라, 이상적인 약물이 되기 위해서는 virus 감염에 대한 세포의 정상적인 방어기전에는 방해를 주지 않고, virus의 감염 시에 세포의 정상적 면역성과 virus 증식을 멈추게 하는 체내 항체반응을 보조해주어야만 한다. 따라서 항 virus성 화학요법제의 최종목표는 바로 이러한 선택적 억제에 있다고 할 수 있다. 또한 이러한 작용을 가지는 화학물질들이 효과적인 항 virus성 약물이 되기 위해서는 약으로서는 몇 가지 조건을 겸비하여야 한다. 즉 항 virus 작용의 spectrum 이 넓어야 하는 점, 이외에도 virus 변종에 대해서 내성이 없을수록,

또한 toxicity가 적을수록 좋은 항 virus성 화학요법제라고 말 할 수 있다.

전 세계적으로 항 바이러스제의 개발은 시급한 현실로 대두되었다. 최초로 FDA승인을 받은 AZT는 1964년 Horwitz등에 의해 합성되었으며 최근에는 selenium을 이용한 합성방법도 보고되었다. 이 AZT가 AIDS 환자의 생명연장 효과를 어느 정도 나타내기는 하였으나 장기투여로 인한 HIV 변형체의 출현, 골수장애 독성 등의 부작용이 출현하고 있는 실정이다. 그 외에도 HIV의 복제를 보다 효과적으로 억제하는 ddI, 와 ddC 는 FDA의 승인을 받아 임상적으로 사용되고 있으며 d4T, AZDU, FLT 등은 현제 clinical trial중에 있다. 특히 ddI는 HIV복제를 강력히 억제시키고 nucleoside류 중 독성이 가장 적은 임상 연구를 통해 밝혀졌다.(Figure 1)

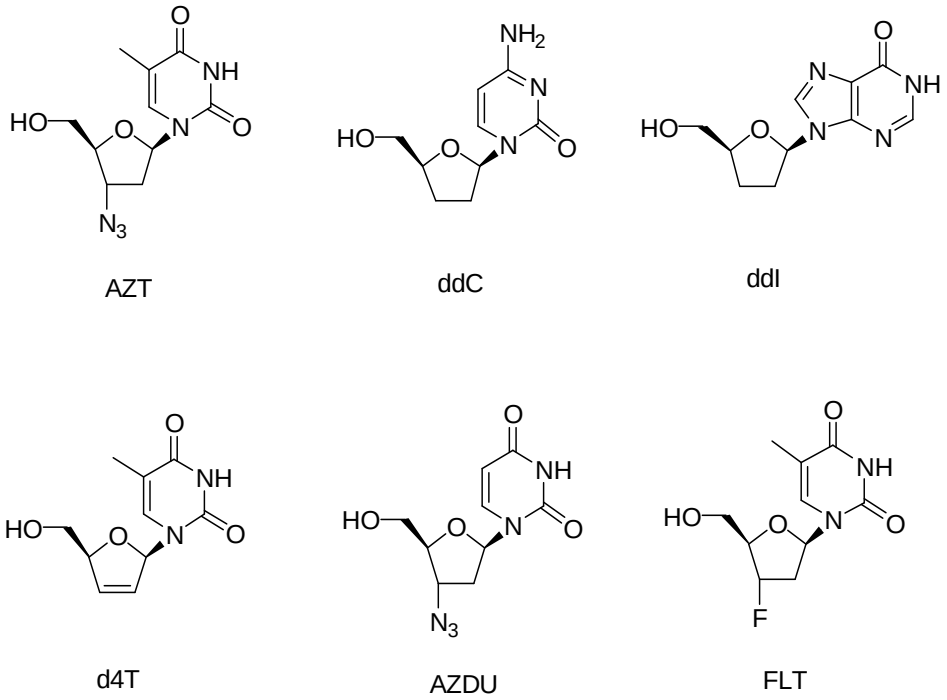


Figure 1. anti-HIV activity를 가진 2',3'-dideoxy nucleoside

그러나 이들 nucleoside류는 많은 부작용이 있고 특히 ddI, ddC등과 같은

glycosidic bond를 가진 nucleoside류는 화합물 그 자체가 수용액에서 불안정하며 합성 화학적 면에서도 많은 제한이 있다. 하지만 sugar 부분의 furanose의 oxygen이 carbon으로 치환된 cyclopentane ring을 가진 nucleoside류는 구조적으로 안정된 결합이다. 이런 화합물중 천연물로 존재하는 aristeromycin과 neplanocin A 그리고 합성한 2'-ara-fluoro-guanosine와 carbovir 등 carbocyclic nucleoside류는 HSV에 대해 높은 anti-viral activity를 가지고 있다.(Figure 2)

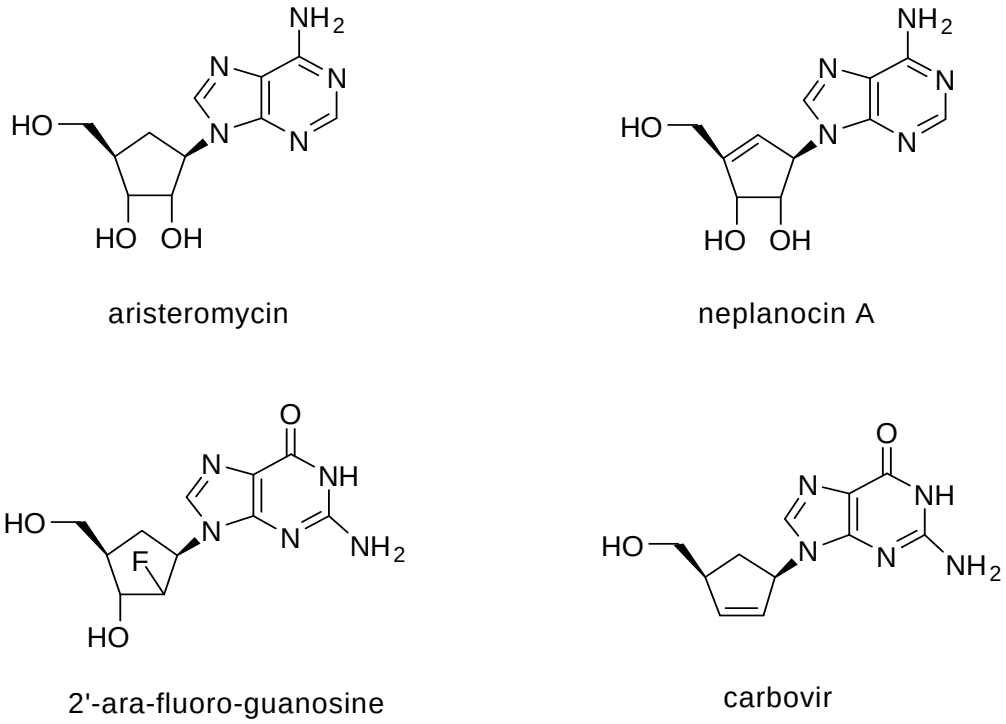


Figure 2. Structures of olefinic carbocyclic nucleoside

최근에 carbocyclic nucleoside류에 대한 새로운 화합물의 개발은 날로 늘어나고 있다. 그중에서도 1', 4', 6' 번 carbon위치에 여러 가지 치환체를 가진 carbocyclic nucleoside류의 생물학적 활성도를 연구하는 중인 것으로 알려져

있다. 그래서 본 연구에서는 4', 6' 번 위치에 carbon group으로 치환함으로서 기존보다 더 좋은 약효를 가질 것을 기대하며 4', 6' 번 carbon위치에 여러 가지 치환체를 가진 carbocyclic nucleoside류를 합성하였다.

서 론

많은 2', 3'-dideoxy- 와 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehydronucleoside계의 화합물은 사람들이 합성하였으며 인체의 human immunodeficiency virus (HIV-1) [2]와 hepatitis B virus (HBV) [1]에 대해 높은 antiviral activity를 나타내고 있다. 이들 화합물은 모두가 reverse transcriptase [3, 4]의 작용을 억제한다. AIDS의 원인이 되는 HIV의 life cycle중에는 reverse transcriptase가 중요한 효소로서 현제 항바이러스 작용물질은 대부분 이 효소의 작용억제 물질이다. Six nucleoside analogues는 이미 임상에서 AIDS환자의 치료제로 승인을 받았다. 항바이러스 화학요법제 [5]중에서 제일 중요한 문제는 항바이러스제의 효과적인 약효, 그리고 약물의 부작용과 독성이다.

AIDS 치료제 AZT가 발견된 이후로 사람들은 약효가 더 좋고 독성이 더 낮은 약물을 찾는데 많은 관심을 모으고 있다. 이로서 sugar 부분을 변형시키는 많은 연구가 진행되었다. 최근 sugar 부분에 여러 가지 치환체를 도입 하는 것이 전망이 있는 항암제와 항바이러스제로 평가 되었다. 그중에 4'(α)-C-hydroxymethyl-thymidine **1** [6]는 4'번 위치에 하나의 치환체를 도입한 것이다. 이는 antiviral activity를 나타내는 것으로 보고되었다. 또한 carbocyclic nucleoside [7, 8]는 흥미 있는 항암효과와 항바이러스효과를 가진 전망이 아주 밝은 약물이다. Abacavir **4** [9]는 HIV-1에 대하여 탁월한 항바이러스 효과를 나타내며 현저한 부작용과 독성도 나타나지 않는다. 일반적으로 carbocyclic nucleoside는 furanose nucleoside보다 수용액에서 더 안정하다. 이것은 carbocyclic nucleoside는 분자구조에 glycosidic bond를 가지고 있지 않아 nucleoside의 가수분해 효소인 phosphorylase에 대하여 화학적으로 안정한 분조이다. 이 특징은 새로운 활성이 높은 약물을 연구하는데 큰 도움이 되고 있다.

carbocyclic nucleoside의 cyclopentane는 furanose 부분으로 볼 수 있다. 또한 대부분 이런 화합물은 현저한 생물학적 activity를 갖고 있으며 특히 항암, 항바이러스 화학요법 영역에서 높은 antiviral activity를 가지고 있다. 최근에는 치환체가 도입된 carbocyclic nucleoside가 연구되고 있다. 예를 들면 6'(α)-hydroxymethyl carbovir **2** [10] 와 6'(α)-methyl-carbathymidine **3** [11]는 antiviral 및 antitumor에 잠재력이 큰 것으로 알려져 있으며 새로운

nucleoside의 개발에 촉진 작용을 할 것이다. (Figure 1).

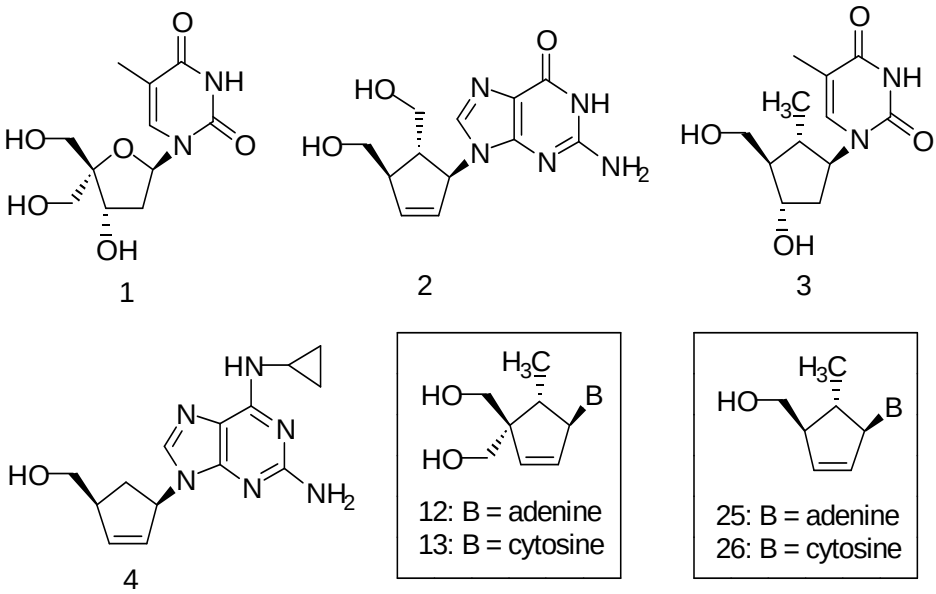


Figure 3. Rationale to the design of target nucleosides

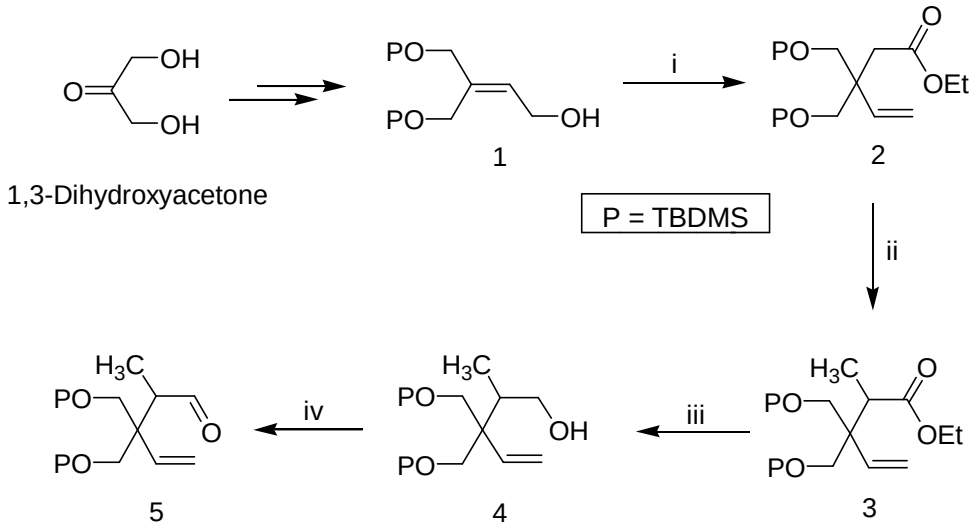
Carbocyclic nucleosides는 당 부분의 산소가 탄소로 치환된 분자 구조를 가지고 있으며 세포 효소를 억제하는 능력이 탁월하다고 알려져 있다. 체세포 효소인 S-adenosyl-L-homocysteine (AdoHcy) hydrolase를 저해하여 여러 가지 약효를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 S-adenosylmethionine (SAM) 의존성 methylation을 조절하며 AdoHcy를 가역적으로 adenoside과 homocysteine [12] 으로 가수분해한다. AdoHcy hydrolase을 저해함으로서 AdoHcy 의 농도가 증가 된다. 그럼으로 AdoHcy가 효소의 작용을 저해하게 되며 AdoMet-dependent methylation reaction [13]이 차단된다. Methyl transferases는 mRNA의 성숙시키는데 반드시 필요한 효소이다. 결과적으로 AdoHcy 대사를 차단해 주고 이어서 Methyl transferases를 억제시킴으로써 mRNA 생성을 중단한다. AdoHcy 억제제는 보통 광범위한 항바이러스 활성을 나타낸다. 이런 mechanism은 nucleoside와 다른 활성 mechanism 물질을 더

한 병용요법에 연구되고 있다.

이런 흥미로운 mechanism과 carbocyclic nucleosides의 항바이러스 활성 관점에서 측쇄가 달린 새로운 4'(α)-hydroxymethyl 및 6'(α)-methyl dually branched carbocyclic nucleoside와 6'(α)-methyl-carbovir analogues을 합성하고 이들의 항바이러스 약효를 검색하자고 일련의 반응을 수행하였다.

실험결과 및 고찰

Schem 1에서 본 것과 같이 α,β-unsaturated ester 1 은 이미 알려진 합성 방법 [14] 으로 1,3-dihydroxy acetone을 출발 물질로 합성하였다. 그리고 Claisen rearrangement 을 이용하여 ϒ,δ-unsaturated ester 2를 합성하였다.



Scheme 1. Reagents: i) Triethylorthoacetate, propionic acid, 140 °C; ii) LiHMDS, CH_3I, THF, -78 °C; iii) DIBAL-H, CH_2Cl_2, 0 °C; iv) PCC, 4A MS, CH_2Cl_2, 4h, rt.

우선 ester derivative 2을 대표적인 alkylation (LiHMDS/CH_3I)을 이용하여 compound 3을 높은 수율로 합성하였다. 그리고 ester 3을 무수 CH_2Cl_2에 용해시킨 후 0 °C에서 DIBAL-H를 처리하여 alcohol derivative 4를 합성하였다. 합성한 화합물 4에 PCC로 oxidation하여 aldehyde 5를 합성하였다. 화합물 5에 vinyl magnesium bromide을 시약으로 Grignard 반응을 수행하여 부분입체이성질체인 bis-olefin 6을 10 : 1 혼합비율로 합성하였다. 이 단계에서는 column으로 분리하기가 어렵고 정확한 ^{1}H NMR도 다음 단계에서 알 수가 있다.

Compound **6**을 분리하지 않고 ring-closing metathesis (RCM) 반응 [15]을 수행하기 위해서 Grubbs' catalyst II [(Im)$Cl_2PCy_3RuCHPh$] [16, 17]을 사용하여 원하는 목적물질 cyclopentenol **7**을 72%의 높은 수율로 합성 하였다. 그리고 원하지 않은 Compound **8**을 7%의 낮은 수율로 얻었다. cyclized product **(Figure 4)**에 관한 구체적인 NOE의 연구는 **Figure 5**에서와 같이 Felkin-Anh rule [18]에 기초하였다. C_1-H을 중심으로 상대적으로 **7**의 methyl proton 사이의 NOE가 **8**의 methyl proton 사이 보다 강하다. 또한 ^{1}H NMR data 에서도 **7**과 **8**의 비례가 10 : 1정도로 현저하게 갈라진다.

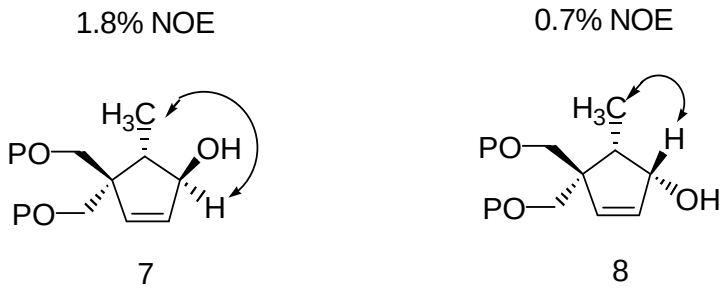


Figure 4. NOE observation of compound 7 and 8

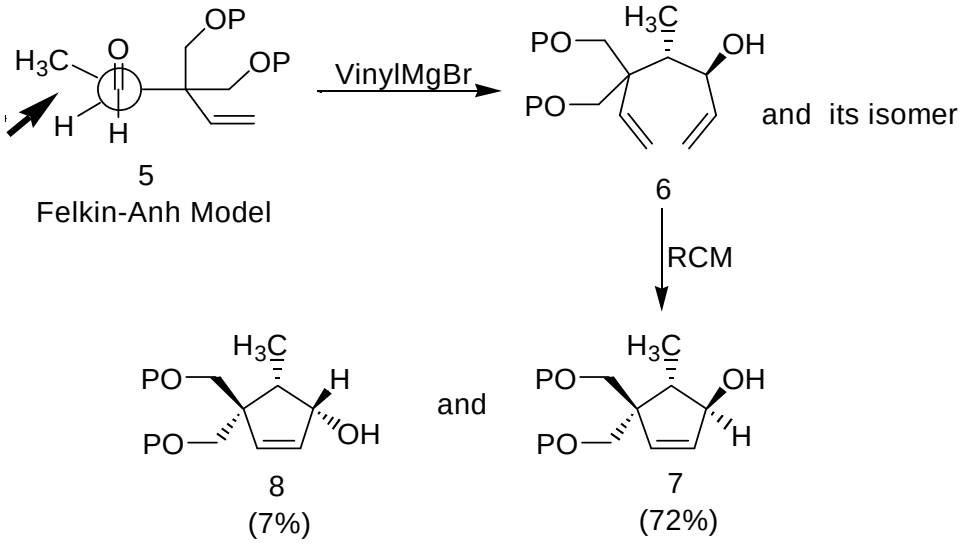
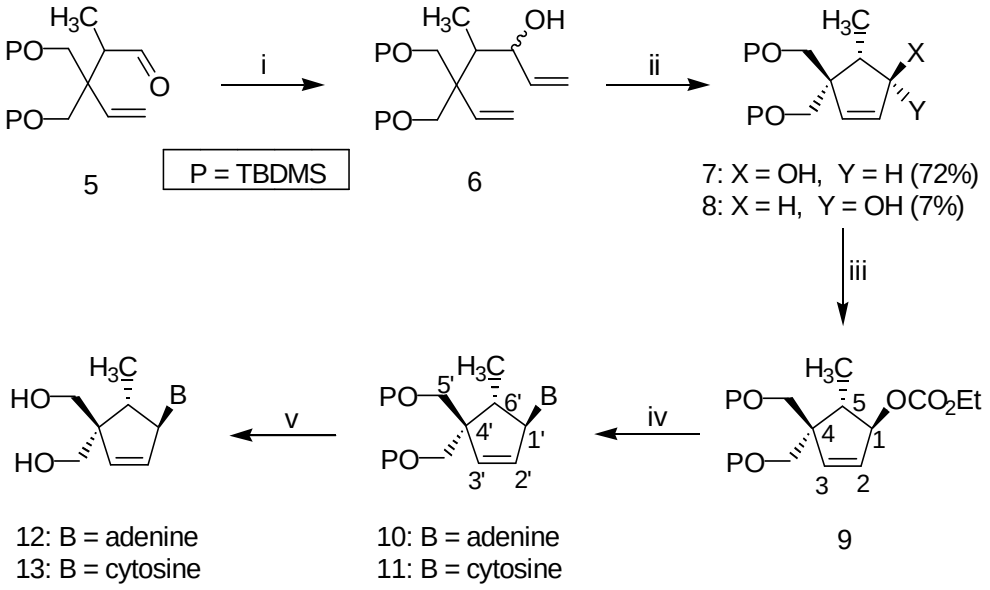


Figure 5. Addition of nucleophile to aldehyde 5 using Felkin-Anh rule

Cyclopentenol 7 화합물에 bases (A = adenine, C = cytosine)을 축합하기 위해서 우선 먼저 cyclopentenol 7을 ethyl chloroformate와 촉매량의 DMAP으로 반응하여 ethoxycarbonyl derivative 9를 합성하였다. 그리고 Compound 9에 NaH/DMSO시약으로 만든 한 쌍의 adenine, cytosine 음이온과 [tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0)-chloroform] [19, 20]을 사용하여 Compounds 10과 11를 합성하였다. (Scheme 2) 이는 β-configuration를 가진 Compound 9을 두 번 역전환 한 mechanism via a Pd(0) catalyzed π-allyl 착합물 [21, 22]을 통과하여 얻게 되었는데 이는 nucleoside의 필요한 입체화학 구조를 가진 10, 11를 얻을 수 있다. 마지막에 TBAF으로 처리하여 최종 nucleoside 12와 13을 합성하였다.



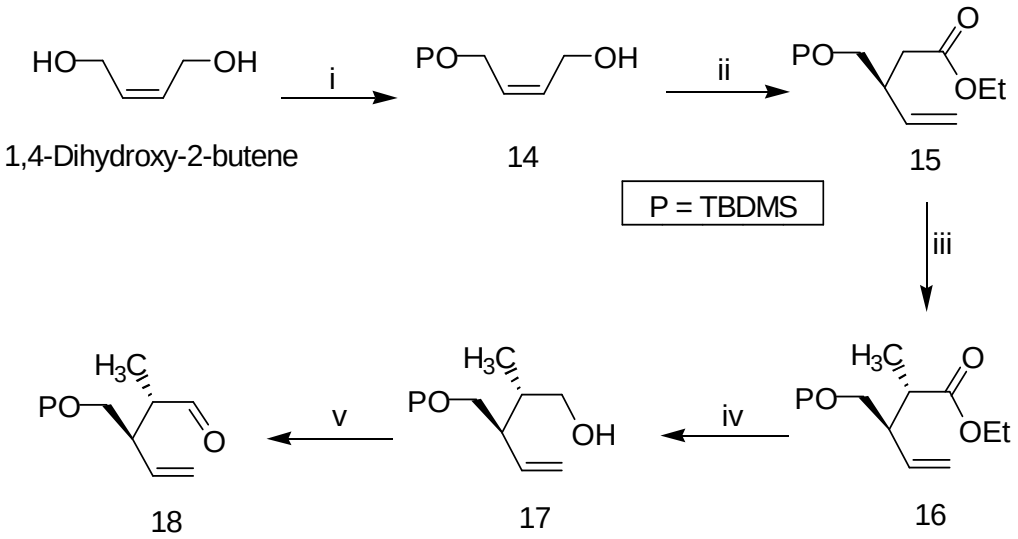
Scheme 2. Reagents: i) CH_2=CHMgBr, THF, -78 °C; ii) Grubbs' catalyst II, benzene, reflux, overnight; iii) $ClCO_2Et$, DMAP, pyridine, rt, overnight; iv) Base (adenine, cytosine), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, P(O-i-Pr)$_3$, NaH, THF/DMSO, reflux, overnight; v) TBAF, THF, rt.

Compound 12와 13을 HIV (MT-4 cells), HSV-1 (CCL-81 cells), HSV-2

(CCL-81 cells), 및 HCMV (AD-169, Davis cells) 등과 같은 여러 가지 viruese에 대해 약효를 검색하였다. 결과 cytosine analogue **13**이 HCMV (10.7 μg/mL)에 대해 항바이러스 효과를 나타내었다. 하지만 adenosine derivative 12는 100 μg/mL에서도 항바이러스 효과를 나타내지 못하였으며 현저한 세포독성도 나타나지 않았다.

요약하면, 간단한 1,3-dihydroxyacetone으로 부터 시작해서 간단한 합성방법으로 4'(α),6'(α)-dually branched carbocyclic nucleoside을 합성하였다. 합성한 cytosine analogue **13**은 HCMV에 대해 좋은 항바이러스 효과를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 4'(α),6'(α)-dually branched sugar 부분이 새로운 항바이러스제의 발전에 큰 영향을 미칠 것이다.

또한 목적하는 nucleosides **25**와 **26**을 합성하기 위해서 **Scheme 3**에서 본 것과 같이 Claisen rearrangement [23, 24]을 이용하여 silyl protected olefine **14**에서 ϒ,δ-unsaturated ester **15**를 쉽게 얻을 수 있다.



Scheme 3. Reagents: i) TBMDS-Cl, Imidazole, CH_2Cl_2; ii) Triethylorthoacetate, propionic acid, 140 °C; iii) LiHMDS, CH_3I, THF, -78 °C; iv) DIBAL-H, CH_2Cl_2, 0 °C; v) PCC, 4A MS, CH_2Cl_2, 4h, rt.

Ester derivative 15을 대표적인 alkylation (LiHMDS/CH_3I)을 이용하여 Compound 16을 높은 수율로 합성하였다. 그리고 ester 16을 무수 CH_2Cl_2에 용해시킨 후 0 °C에서 DIBAL-H를 처리하여 alcohol derivative 17를 합성하였다. 합성한 화합물 17에 PCC로 oxidation하여 aldehyde 18를 합성하였다. 화합물 18에 vinyl magnesium bromide을 시약으로 Grignard 반응을 수행하여 부분입체이성질체인 bis-olefin 19을 9.7 : 1 혼합비율로 합성하였다. 이 단계에서는 column으로 분리하기가 어렵고 정확한 ^{1}H NMR도 다음 단계에서 알 수가 있다.

Compound 19을 분리하지 않고 ring-closing metathesis (RCM) 반응을 수행하기 위해서 Grubbs' catalyst II [(Im)Cl_2PCy_3RuCHPh]을 사용하여 원하는 목적 물질 cyclopentenol 20을 70%의 높은 수율로 합성 하였다. 그리고 원하지 않은 Compound 21을 9%의 낮은 수율로 얻었다. cyclized product (20 and 21)에 관한 구체적인 NOE의 연구는 **Figure 6**에서와 같이 Felkin-Anh rule 에 기초하였다. C_1-H을 중심으로 상대적으로 20의 methyl proton 사이의 NOE (1.2% NOE)가 21의 methyl proton 사이 (0.6% NOE) 보다 강하다. **(Figure 7)** 또한 ^{1}H NMR data 에서도 20과 21의 비례가 7.8 : 1정도로 현저하게 갈라진다.

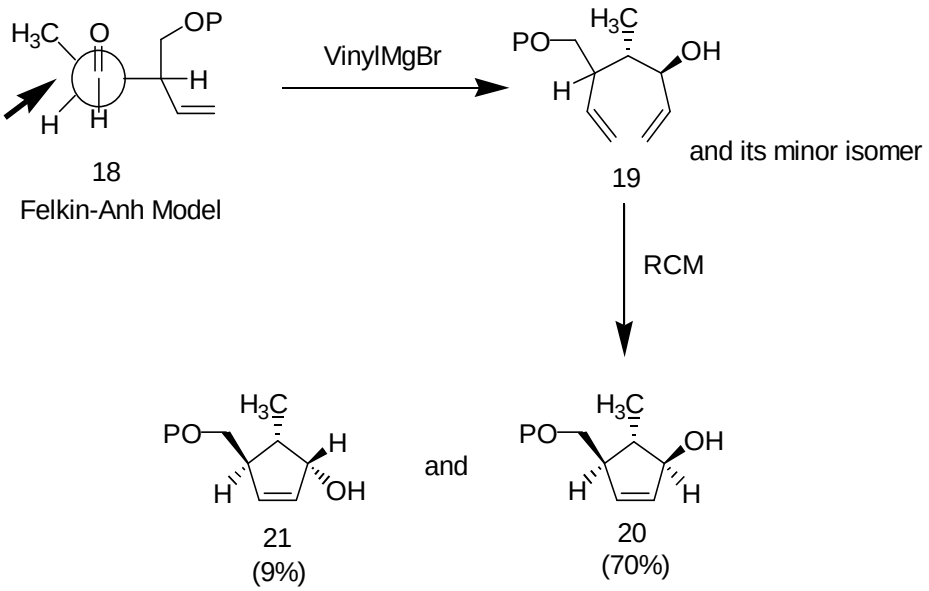
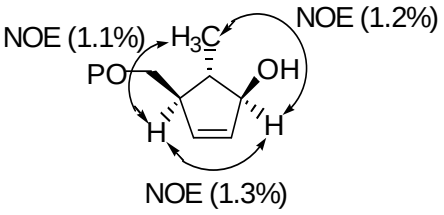
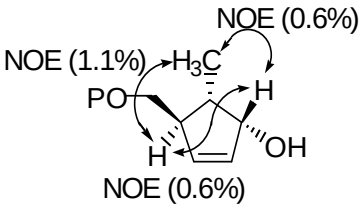


Figure 6. Addition of nucleophile to aldehyde 18 using the Felkin-Anh rule



20



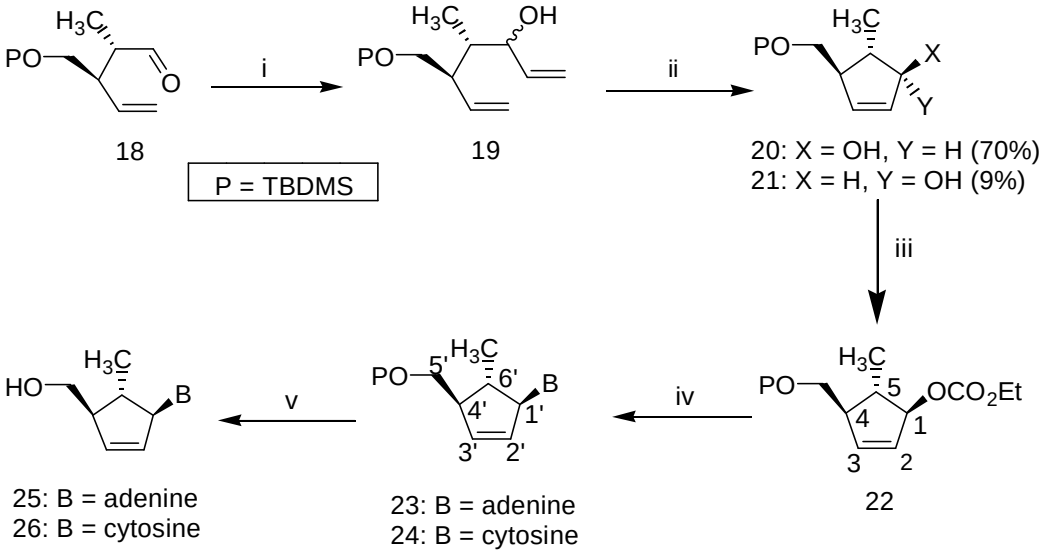
21

Figure 7. NOE results of compound 20 and 21

Cyclopentenol 20 화합물에 bases (A = adenine, C = cytosine)을 축합하기 위해서 우선 먼저 cyclopentenol 20을 ethyl chloroformate와 촉매량의 DMAP으로 반응하여 ethoxycarbonyl derivative 22를 합성하였다. 그리고 Compound 22에 NaH/DMSO시약으로 만든 한 쌍의 adenine, cytosine 음이온과 [tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0)-chloroform]을 사용하여 Compounds 23과 24를 합성하였다. (Scheme 5) 이는 β-configuration를 가진 Compound 22을 두 번 역전환 한 mechanism via a Pd(0) catalyzed π-allyl 착합물을 통과하여 얻게 되었는데 이는 nucleoside의 필요한 입체화학 구조를 가진 23, 24를 얻을 수 있다. 마지막에 TBAF으로 처리하여 최종 nucleoside 25와 26을 합성하였다.

Compound 25와 26을 HIV (MT-4 cells), HSV-1 (CCL-81 cells), HSV-2 (CCL-81 cells), 및 HCMV (AD-169, Davis cells) 등과 같은 여러 가지 viruese에 대해 약효를 검색하였다. 결과 adenosine derivative 25가 HCMV (20.12 μg/mL)에 대해 항바이러스 효과를 나타내었다. 하지만 cytosine derivative 26는 100 μg/mL에서도 항바이러스 효과를 나타내지 못하였으며 현저한 세포독성도 나타나지 않았다 (Table 1)

요약하면, 간단한 2,4-dihydroxy-2-butene으로 부터 시작해서 간단한 합성방법으로 6'(α)-methyl branched carbovir analogue을 합성하였다. 합성한 adenosine analogue 13은 HCMV에 대해 좋은 항바이러스 효과를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 6'(α)-methyl branched sugar 부분이 새로운 항바이러스제의 발전에 큰 영향을 미칠 것이다.



Scheme 4. Reagents: i) CH_2=CHMgBr, THF, −78 °C; ii) Grubbs' catalyst II, benzene, reflux, overnight; iii) $ClCO_2Et$, DMAP, pyridine, rt, overnight; iv) Base (adenine, cytosine), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, P(O-i-Pr)$_3$, NaH, THF/DMSO, reflux, overnight; v) TBAF, THF, rt.

Table 1. The antiviral activities of the synthesized compounds

compound	HIV-1 EC_{50}[μg/mL]	HSV-1 EC_{50}[μg/mL]	HSV-2 EC_{50}[μg/mL]	HCMV EC_{50}[μg/mL]	Cytotoxicity EC_{50}[μg/mL]
25	> 100	> 100	> 100	**20.12**	> 100
26	> 100	56.7	> 100	> 100	> 100
AZT	0.002	ND	ND	ND	1.1
Ganciclovir	ND	1.5	1.5	0.96	> 10

실 험

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_{254}(0.25 mm)를 바른 유리판을 잘라 이용하였으며 TLC spot은 자외선램프 UVGL-58과 Anisaldehyde, $KMnO_4$ 발색 시약을 사용 하였다. 융점 측정은 Gallen-Kamp melting point apparatus를 사용하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra는 tetramethylsilane (TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300 MHz를 사용하였다.

3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-pent-4-enoic acid ethyl ester (2). 화합물 **1** (15.0 g, 43.4 mmol)을 triethyl orthoacetate (250 mL)에 용해하고 propionic acid (1.0 mL)을 가한 후, chai se apporatus에 연결하고 140 °C에서 overnight시켰다. TLC로 반응종결을 확인한 후에 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 40) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **2** (15.5 g, 86%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.87 (dd, J = 18.0, 11.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 15.6, 9.0 Hz), 2.40 (s, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 18H), 0.01 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 171.92, 139.76, 114.48, 64.67, 59.88, 45.98, 36.84, 25.85, 18.25, 14.25, -5.56.

(±)-3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enoic acid ethyl ester (3). 빈 flask에 무수 THF (50 mL)을 취하고 -78 °C까지 온도를 내렸다. -78 °C에서 LiHMDS (12.7 mL, 1.0 M solution in THF)을 가하고 Compound **2** (2.6 g, 6.3 mmol)을 무수 THF (10 mL)에 녹여서 천천히 dropping시켰다. -78 °C에서 30분간 교반시키고 온도를 -10 °C까지 올리고 10분간 교반하였다. 다시 온도를 -78 °C까지 내리고 CH_3I (1.35 mg, 9.52 mmol)을 천천히 dropping시켰다. 그리고 온도를 천천히 0 °C까지 올리고 이 온도 에서 1시간 더 교반하였다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후, 포화 NH_4Cl (10 mL)으로 반응을 종결시켰다. 혼합액을 ethyl acetate와 물로

2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 50) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **2** (2.2 g, 80%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.79 (dd, J = 11.7, 18.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 9.6, 1H), 3.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.83 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 175.43, 142.54, 138.20, 115.43, 63.74, 61.71, 59.89, 47.94, 40.76, 25.82, 18.21, 14.27, 12.32, -5.63.

(±)-3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enol (4). Compound **3** (5.2 g, 12.1 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (100mL)에 용해시키고 0 °C에서 DIBALH (26.55 mL, 1.0 M solution in hexane)을 천천히 가한 후 0 °C 에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 0 °C에서 methanol (20 mL)을 천천히 dropping시키고 상온으로 천천히 방치하여 고체를 석출시켰다. Magnetic bar이 도는 것을 확인하고 ethyl acetate (200 mL)을 넣고 상온에서 2시간 교반한 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 30) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **4** (4.3 g, 91%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.67 (dd, J = 18.3, 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.61-3.48 (m, 6H), 1.80 (m, 1H), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (s, 18H), 0.04 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 140.67, 114.32, 64.44, 64.17, 63.90, 48.14, 38.68, 25.84, 18.23, 12.38, -5.62.

(±)-3,3'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enal (5). Compound **4** (5.0 g, 12.8mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (100mL)에 용해시키고 상온에서 4A MS (7.5 g)을 재빨리 넣은 후, 0 °C에서 PCC (6.9 g, 32.1 mmol)을 가하고 상온에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 ether (500 mL)을 넣고 2시간 교반하였다. 혼합액을 silica gel을 사용하여 여과한 후, 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 50) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **5** (4.3 g, 86%)을 얻었다. ^{1}H NMR

($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 5.82 (dd, J = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.48 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 18H), 0.02 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 204.77, 139.27, 115.47, 63.88, 49.54, 47.98, 25.81, 18.23, 17.74, 8.71, -5.69.

(*rel*)-(*3R and 3S,4S*)-5,5'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methyl-)-hepta-1,6-dien-3-ol (6). Compound **5** (5.0 g, 12.9 mmol)을 무수 THF (150 mL)에 용해하고 -78 °C에서 vinyl magnesium bromide (19.4 mL, 1.0 M solution in THF)을 천천히 가하였다. 2시간 후에 TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후에 포화 NH_4Cl(20mL)으로 반응을 종결하였다. 혼합액을 ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 30)으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **6** (4.6 g, 85%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.73-5.63 (m, 2H), 5.21-4.84 (m, 4H), 3.69-3.48 (m, 5H), 1.77 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 21H), 0.02 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 141.82, 140.96, 113.97, 113.68, 69.96, 64.51, 63.86, 48.67, 41.86, 25.85, 18.29, 6.94, -5.62.

(*rel*)-(*1R,5S*)-4,4'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2enol (7) and (*rel*)-(*1S,5S*)-4,4'-bis-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-enol (8). Compound **6** (3.2 g, 7.7 mmol)을 무수 benzene (20 mL)에 용해하고 상온에서 Grubbs' catalyst II (50 mg, 0.06 mmol)을 재빨리 가하였다. 온도를 100 °C까지 올리고 12시간 reflux시켰다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 20) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 cyclopentenol 유도체 **7** (2.1 g, 72%)와 **8** (208.0 mg, 7%)을 각각 얻었다. Compound **7**; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.80 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.0 Hz,

1H), 4.26 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.05 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.03 (s, 6H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 136.19, 134.67, 84.37, 67.51, 63.78, 57.04, 47.95, 25.81, 18.41, 18.13, 13.16, -5.60. Compound **8**; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.04 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.86 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 137.39, 135.32, 77.24, 67.94, 63.05, 57.14, 42.70, 25.95, 25.80, 18.51, 18.17, 9.40, -5.57.

(*rel*)-(*1R,5S*)-1-Ethoxycarbonyloxy-4,4'-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-ene (9). Compound **7** (2.0 g, 5.2 mmol)을 무수 pyridine (10 mL)에 용해하고 0 °C에서 ethyl chloroformate (0.8 mL, 5.6 mmol)을 가한 후에 DMAP (55 mg, 0.4 mmol)을 넣고 50 °C에서 overnight 시켰다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 포화 $NaHCO_3$용액 (0.5 mL)으로 반응을 중화시켰다. 반응액에 toluene을 넣고 2-3회 감압 농축한 후에 EtOAc와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 그 전사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 25) 으로 정제하여 무색투명한 syrup상의 compound **9** (2.1 g, 88%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.87 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62-3.43 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.02 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 155.26, 139.25, 130.55, 90.07, 67.07, 63.70, 63.30, 56.90, 44.48, 25.88, 25.83, 18.25, 18.16, 14.29, 12.42, -5.59.

***(rel)-(1'R,6'S)*-9-[4,4'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (10).** NaH (35.1 mg, 1.5 mmol)을 무수 DMSO (5.0 mL)에 용해하고 adenine (201 mg, 1.47 mmol)을 넣고 50-55

°C에서 45분간 교반하였다. 한편 빈 flask에 무수 THF (5 mL)을 취하고 상온에서 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (34.5 mg, 18.8 μmol)을 넣어 용해시킨 후, P(O-*i*-Pr)$_3$ (0.7 mL, 1.6 mmol)을 가하고 30분간 교반하였다. 다음 이 혼합액을 첫 번째 adenine을 넣은 flask에 가하고 Compound **9** (605 mg, 1.3 mmol)을 무수 THF (6 mL)에 용해시켜서 천천히 가하였다. 온도를 100 °C까지 올리고 overnight시켰다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후, 물 (5 mL)을 넣어 반응을 종결시켰다. 혼합액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 15) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **10** (242.0 mg, 33%)을 얻었다. mp 172-175 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.63-3.54 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 18H), 0.02 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 155.66, 152.87, 150.34, 140.43, 138.71, 130.08, 119.54, 66.48, 65.92, 63.72, 57.35, 47.77, 25.81, 18.20, 12.08, -5.58.

***(rel)-(1'R,6'S)*-1-[4,4'-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (11).** NaH (35.1 mg, 1.5 mmol)을 무수 DMSO (5.0 mL)에 용해하고 cytosine (164 mg, 1.47 mmol)을 넣고 50-55 °C에서 45분간 교반하였다. 한편 빈 flask에 무수 THF (5 mL)을 취하고 상온에서 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (34.5 mg, 18.8 μmol)을 넣어 용해시킨 후, P(O-*i*-Pr)$_3$ (0.7 mL, 1.6 mmol)을 가하고 30분간 교반하였다. 다음 이 혼합액을 첫 번째 adenine을 넣은 flask에 가하고 Compound **9** (605 mg, 1.3 mmol)을 무수 THF (6 mL)에 용해시켜서 천천히 가하였다. 온도를 100 °C까지 올리고 overnight시켰다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후, 물 (5 mL)을 넣어 반응을 종결시켰다. 혼합액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 15) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **11** (214.0 mg, 29%)을 얻었다. mp 171-173 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 165.40, 156.21, 145.34, 142.09, 137.81, 132.50, 84.12, 68.21, 64.55, 58.34, 48.78, 25.42, 18.12, 13.09, -5.51.

***(rel)-(1'R,6'S)*-9-Bis-[4,4'-(hydroxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (12).** Compound **10** (240 mg, 0.5 mmol)을 무수 THF (10 mL)에 용해하고 0 °C에서 TBAF (1.4 mL, 1.0 M solution in THF)을 가한 후, 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 4) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **13** (97.0 mg, 74%)을 얻었다. mp 180-182 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.17 (br s, 2H, D_2O exchangeable), 5.92 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H, D_2O exchangeable), 4.49 (br s, 1H, D_2O exchangeable), 3.46-3.34 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 155.97, 152.37, 149.76, 139.49, 138.77, 130.50, 118.81, 66.06, 64.62, 62.15, 57.14, 46.58, 11.95.

***(rel)-(1'R,6'S)*-9-Bis-[4,4'-(hydroxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (13).** Compound **11** (210 mg, 0.5 mmol)을 무수 THF (10 mL)에 용해하고 0 °C에서 TBAF (1.4 mL, 1.0 M solution in THF)을 가한 후, 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 4) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **12** (93.0 mg, 79%)을 얻었다. mp 174-176 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (br d, 2H, D_2O exchangeable), 5.71 (br s, 1H), 5.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H, D_2O exchangeable), 3.67-3.58 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz,

3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 165.65, 155.89, 145.22, 143.17, 138.82, 132.51, 85.12, 68.88, 63.81, 58.12, 48.69, 13.11.

***cis*-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-but-2-en-1-ol (14).** 출발 물질 1,4-dihydroxy-2-butene (1.0 g, 11.25 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (80 mL)에 용해하고 상온에서 Imidazole (1.14 g, 16.87 mmol)을 넣고 -20 °C에서 TBDMS-Cl (1.86 g, 12.37 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (20 m L)에 용해시켜서 천천히 가하고 상온에서 5시간 교반하였다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후에 포화 $NaHCO_3$용액 (5 mL)으로 반응을 종결하였다. 혼합액을 CH_2Cl_2와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 20) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **14** (1.82 g, 80 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.66-5.53 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 131.30, 130.06, 59.58, 58.81, 25.94, 18.31, -5.25.

(±)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pent-4-enoic acid ethyl ester (15). Compound **14** (5.0 g, 24.7 mmol)을 triethyl orthoacetate (150 mL)에 용해하고 propionic acid (0.5 mL)을 가한 후, chai se apparatus에 연결하고 140 °C에서 overnight시켰다. TLC로 반응종결을 확인한 후에 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 40) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **15** (5.92 g, 88%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.76-5.64 (m, 1H), 5.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 172.74, 138.17, 116.13, 65.68, 60.28, 42.71, 36.09, 25.88, 18.30, 14.26, -5.42.

(*rel*)-(*2S,3R*)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enoic acid ethyl ester (16). 빈 flask에 무수 THF (30 mL)을 취하고 -78 °C까지 온도를 내렸다. -78 °C에서 LiHMDS (6.35 mL, 1.0 M solution in THF)을 가하고 Compound **15** (863 mg, 3.17 mmol)을 무수 THF (6 mL)에 녹여서 천천히 dropping시켰다. -78 °C에서 30분간 교반시키고 온도를 -10 °C까지 올리고 10분간 교반하였다. 다시 온도를 -78 °C까지 내리고 CH_3I (674 mg, 4.75 mmol)을 천천히 dropping시켰다. 그리고 온도를 천천히 0 °C까지 올리고 이 온도 에서 1시간 더 교반하였다. TLC로 출발 물질이 사라진C것을 확인한 후, 포화 NH_4Cl (10 mL)으로 반응을 종결시켰다. 혼합액을 ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 45) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **16** (658 mg, 72%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.62-5.54 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 176.14, 136.52, 117.56, 64.33, 60.15, 48.69, 39.47, 25.55, 18.35, 14.19, 13.51, -5.45.

(*rel*)-(*2S,3R*)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-en-1-ol (17). Compound **16** (4.5 g, 15.7 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (100mL)에 용해시키고 0 °C에서 DIBALH (32.97 mL, 1.0 M solution in hexane)을 천천히 가한 후 0 °C 에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 0 °C 에서 Methanol (30 mL)을 천천히 dropping시키고 상온으로 천천히 방치하여 고체를 석출시켰다. Magnetic bar이 도는 것을 확인하고 ethyl acetate (200 mL)을 넣고 상온에서 2시간 교반한 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 25) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **17** (3.72 g, 97%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300

MHz) δ 5.66-5.54 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 137.93, 116.71, 66.44, 65.19, 49.18, 37.18, 25.86, 18.25, 14.15, -5.52.

(*rel*)-*(2S,3R)*-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-pent-4-enal (18). Compound **17** (1.56 g,6.4 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (50mL)에 용해시키고 상온에서 4A MS (3.75 g)을 재빨리 넣은 후, 0 °C에서 PCC (3.45 g, 16.05 mmol)을 가하고 상온에서 5시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 ether (500 mL)을 넣고 2시간 교반하였다. 혼합액을 silica gel을 사용하여 여과한 후, 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/ hexane = 1 : 40) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **18** (1.3 g, 84%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.61 (s, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 204.56, 135.56, 117.92, 64.07, 47.18, 25.80, 18.22, 10.30, -5.61.

(*rel*)-*(3R and 3S,4S,5R)*-5-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methyl-hepta-1,6-dien-3-ol (19). Compound **18** (4.0 g, 16.49 mmol)을 무수 THF (150 mL)에 용해하고 -78 °C에서 vinyl magnesium bromide (19.78 mL, 1.0 M solution in THF)을 천천히 가하였다. 2시간 후에 TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후에 포화 NH_4Cl용액(20mL)으로 반응을 종결하였다. 혼합액을 ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 30) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 Compound **19** (3.56 g, 80%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.81-5.66 (m, 2H), 5.22-4.98 (m, 4H), 3.65-3.52 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.82 (s, 12H), 0.03 (s, 6H).

(*rel*)-*(1R,4S,5S)*-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclo-

pent-2-enol (20) and (*rel*)-*(1S,4S,5S)*-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-enol (21). Compound **19** (1.04 g, 3.85 mmol)을 무수 benzene (10 mL)에 용해하고 상온에서 Grubbs' catalyst II (25 mg, 0.03 mmol)을 재빨리 가하였다. 온도를 100 °C까지 올리고 12시간 reflux시켰다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 20) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 cyclopentenol 유도체 **20** (635 mg, 70%)와 **21** (82 mg, 9%)을 각각 얻었다. Compound **20**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.80 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 134.17, 134.06, 83.11, 64.50, 54.75, 44.98, 25.94, 19.20, 18.46, -5.51. Compound **21**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.10 (dt, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 5.7, 3.0 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 136.14, 135.35, 76.04, 60.22, 48.83, 39.06, 25.93, 18.49, 9.91, -5.56.

(*rel*)-*(1R,4S,5S)*-1-Ethoxycarbonyloxy-4-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5-methyl-cyclopent-2-enol (22). Compound **20** (630 mg, 2.6 mmol)을 무수 pyridine (5 mL)에 용해하고 0 °C에서 ethyl chloroformate (0.4 mL, 2.8 mmol)을 가한 후에 DMAP (28 mg, 0.2 mmol)을 넣고 50 °C에서 overnight 시켰다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 포화 $NaHCO_3$용액 (0.3 mL)으로 반응을 중화시켰다. 반응 액에 toluene을 넣고 2-3회 감압 농축한 후에 EtOAc와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과, 감압 농축하였다. 그 전사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 30) 으로 정제하여 무색투명한 syrup상의 Compound **22** (662 mg, 81%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300

MHz) δ 5.94 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 155.26, 138.32, 130.27, 89.93, 63.65, 62.12, 40.63, 25.79, 18.11, 14.25, 12.92, -5.53.

***(rel)-(1'R,5'S,6'S)*-9-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (23).** NaH (35.1 mg, 1.5 mmol)을 무수 DMSO (5.0 mL)에 용해하고 adenine (201 mg, 1.47 mmol)을 넣고 50-55 °C에서 45분간 교반하였다. 한편 빈 flask에 무수 THF (5 mL)을 취하고 상온에서 $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$ (34.5 mg, 18.8 μmol)을 넣어 용해시킨 후, P(O-*i*-Pr)$_3$ (0.7 mL, 1.6 mmol)을 가하고 30분간 교반하였다. 다음 이 혼합액을 첫 번째 adenine을 넣은 flask에 가하고 Compound **22** (408.8 mg, 1.3 mmol)을 무수 THF (6 mL)에 용해시켜서 천천히 가하였다. 온도를 100 °C까지 올리고 overnight시켰다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후, 물 (5 mL)을 넣어 반응을 종결시켰다. 혼합액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 15) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **23** (182 mg, 39%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.86-5.65 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H), 5.29 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 15.0, 7.8 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 155.28, 152.83, 138.95, 138.48, 130.23, 122.92, 66.70, 62.29, 49.77, 44.42, 25.80, 18.15, 13.10, -5.58.

***(rel)-(1'R,5'S,6'S)*-9-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] cytosine (24).** NaH (35.1 mg, 1.5 mmol)을 무수 DMSO (5.0 mL)에 용해하고 cytosine (163 mg, 1.47 mmol)을 넣고 50-55 °C에서 45분간 교반하였다. 한편 빈 flask에 무수 THF (5 mL)을 취하고 상온

에서 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (34.5 mg, 18.8 μmol)을 넣어 용해시킨 후, $P(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ (0.7 mL, 1.6 mmol)을 가하고 30분간 교반하였다. 다음 이 혼합액을 첫 번째 adenine을 넣은 flask에 가하고 Compound **22** (408.8 mg, 1.3 mmol)을 무수 THF (6 mL)에 용해시켜서 천천히 가하였다. 온도를 100 °C까지 올리고 overnight시켰다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후, 물 (5 mL)을 넣어 반응을 종결시켰다. 혼합액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 15) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **24** (152 mg, 30%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 165.63, 164.54, 156.23, 136.34, 135.12, 100.21, 61.23, 48.34, 44.56, 38.67, 25.56, 18.13, 13.12, -5.54.

(*rel*)-(*1'R,5'S,6'S*)-9-[4-(Hydroxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1-yl] adenine (25). Compound **23** (89.8 mg, 0.25 mmol)을 무수 THF (5 mL)에 용해하고 0 °C에서 TBAF (0.38 mL, 1.0 M solution in THF)을 가한 후, 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 6) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **25** (48.4 mg, 79%)을 얻었다. mp 183-185 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H, D_2O exchangeable), 5.64 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H, D_2O exchangeable), 3.01 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 155.99, 152.40, 149.68, 139.01, 137.90, 130.45, 119.01, 66.13, 60.40, 49.39, 43.12, 13.11.

(*rel*)-(*1'R,5'S,6'S*)-9-[4-(Hydroxymethyl)-6-methyl-cyclopent-2-en-1

-yl] cytosine (26). Compound **24** (81.8 mg, 0.25 mmol)을 무수 THF (5 mL)에 용해하고 0 °C에서 TBAF (0.38 mL, 1.0 M solution in THF)을 가한 후, 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 6) 으로 정제하여 백색 고체상의 Compound **26** (42.4 mg, 76%)을 얻었다. mp 165-167 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 165.78, 164.51, 155.76, 136.32, 135.11, 99.78, 60.78, 48.65, 43.56, 39.45, 13.10.

결 론

옛 부터 인류를 끊임없이 괴롭혀 온 virus는 오늘날의 AIDS(acquired immunodeficiency syndrome:후천성 면역 결핍증)에 이르기까지 수많은 사람들의 생명을 앗아 가는 난제였다고 할 수 있지만 인공 배지에서 성장하지 않는 특수성 때문에 항 virus의 화학 요법제의 발달은 장애가 있어왔다. 그러나 과학이 발달에 힘입어 virus의 정체가 점차 밝혀짐에 따라 현재에 이르러서는 상당히 많은 종류의 항 virus성 약물이 개발되어 질병 치료에 직접 사용 되고 있는 것도 있고 임상시험 중에 있는 것도 다수 있다. 본 연구에서는 최근 nucleoside 당부분에 치환체를 가지고 있는 carbocyclic nucleoside류가 항암 및 항바이러스 약효가 있는 것에 착안하여 4', 6' 위치에 새로운 치환기를 가진 신규 carbocyclic nucleosides **12**와 **13**을 합성하였으며 역시 nucleoside sugar 부분의 6'위치에 새로운 치환기를 가진 신규 carbocyclic nucleosides **25** 와 **26**을 합성하여 이들의 항바이러스 약효를 검색하였다.

참고문헌

1. D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1745-1768.
2. J. H. Hong, Y. Choi, B. K. Chun, K. Lee,C. K. Chu, *Arch. Pharm. Res.* 1998, *21*, 89-105.
3. M. Nasr, C. Litterst, J. McGowan, *Antiviral Res.* 1990, *14*, 125-148.
4. M. Nasr, J. Cradock. M. I. Johnston, *AIDS Res. Human retrovirus.* 1-992, *8*, 135-144.
5. P. A. Chatis, C. S. Crumpacker, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, *36*, 1589-1595.
6. (a) C. O-Yang, H. Y. Wu, E. B. Fraser-Smith, K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* 1992, *33*, 37. (b) G. H. Jones, M. Taniguchi, D. Tegg, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* 1979, *44*, 1309. (c) R. D. Youssefyeh, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* 1979, *44*, 1301.
7. A. D. Borthwick, K. Biggadike, *Tetrahedron.* 1992, *48*, 571-623.
8. M. T. Crimmins, *Tetrahedron.* 1998, *54*, 9229-9272.
9. S. M. Dalugs, S. S. Good, M. B. Faletto, W. H. Miller, M. H. StClair, L. R. Boone, M. Tisdale, N. R. Parry, J. E. Reardon, R. E. Dornsife, D. R. Averett, T. A. Krenitsky, *Antimmicrob. Agents Chemother.* 19-97, *41*, 1082-1093.
10. N. Katagiri, M. Nomura, H. Sato, C. Kaneko, K. Yusa, T. Tsuruo, *J. Med. Chem.* 1992, *35*, 1882-1886.
11. M. Tanaka, Y. Norimine, T. Fujita, H. Suemune, K. Sakai, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6952-6957.
12. P. M. Ueland, *pharmacol. Rev.* 1982. 34. 223-253.
13. S. Helland, P. M. Ueland, *Cocer Res.* 1982, 42, 1130-1136.
14. J. H. Hong, O. H. Ko, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2003, *24*, 1284.
15. For a review of RCM, see: (a) A. Furster, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 3012. (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*

2001, *34,* 18. (c) M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* 2004, *104*, 2239.

16. P. Schwab, R. H. Grubbs, *J. W. Ziller, J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 100-110.
17. E. L. Dias, S. T. Nguyun, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 3887-3897.
18. A. Mengel, O. Reiser, *Chem Rev.* 1999, *99*, 1191-1223.
19. J. H. Hong, M. J. Shim, B. O. Ro, O. H. Ko, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6837-6840.
20. M. T. Crimmins, B. W. King, W. J. Zuercher, A. L. Choy, *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 8499-8509.
21. B. M. Trost, L. S. Kallander, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 5427-5435.
22. B. M. Trost, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 3037-3038.
23. O. H. Ko, J. H. Hong, *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 6399-6402.
24. J. H. Hong, M. Y. Gao, C. K. Chu, *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 231-234.
25. O. H. Ko, J. H. Hong, *Arch. Pharm. Med. Chem.* 2004, *337*, 579-586.