[UCI]I804:24011-200000234508

2007 年 8月

碩士學位論文

Synthesis of novel pyrimidine thioapionucleosides as potent antiviral agents

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

李 來 相

Synthesis of novel pyrimidine thioapionucleosides as potent antiviral agents

항바이러스제로서 티오에피오 뉴크레오사이드의
합성 및 약효검색

2007 年 8 月

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

李 來 相

Synthesis of novel pyrimidine thioapionucleosides as potent antiviral agents

指導敎授　高 玉 鉉

이 論文을 藥學 碩士學位申請 論文으로 提出함.

2007 年　4月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

藥 學 科

李 來 相

李 來 相의 碩士學位論文을 認准함

委員長	朝鮮大學校	敎 授	柳 鎭 鐵	印
委 員	朝鮮大學校	敎 授	洪 俊 憙	印
委 員	朝鮮大學校	敎 授	高 玉 鉉	印

2007 年 5月

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

LIST OF FIGURE

Figure 1. Anti-HIV activity를 가진 2',3'-dideoxynucleosides ····· 4

Figure 2. Nucleoside derivatives under development for Anti-HBV agents ····· 7

Figure 3. Apiin ····· 8

Figure 4. 4'-Substituted ribofuranosyl nucleosides ····· 10

Figure 5. Structures of potent 4'-branched nucleosides and target nucleosides ····· 10

LIST OF SCHEME

Scheme 1. Synthesis of acyclic apiose to furanose form ····· 9

Scheme 2. Synthesis of thiophene structure **9** ····· 19

Scheme 3. Synthesis of target thioapiosyl nucleosides ····· 20

LIST OF TABLE

Table 1. The antiviral activities of the synthesized compounds 21

약 어

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

FLT : 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

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

TMSOTf: Trimethylsilyltrifluoromethane sulfonate

WHO : World health organization

목 차

I. Abstract ····· 1

II. 서론 ····· 2

III. 실험 ····· 12

IV. 실험 결과 및 고찰 ····· 19

V. 결론 ····· 22

VI. 참고 문헌 ····· 23

ABSTRACT

Synthesis of novel pyrimidine thioapionucleosides as potent antiviral agents

Rae Sang Lee
Advisor: Prof. Ok Hyun Ko, Ph.D.
Department of Pharmacy
Graduate School of Chosun University

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

Key words - Antiviral agents; Thioapionucleoside; Ozonolysis; Pumerer reaction; Vorbruggen reaction

서 론

최근 생명과학에서 가장 눈부신 발전을 한 분야가 있었다면 그 중 하나가 수많은 항생제의 개발이라고 할 것이다. 이에 반해 항암제나 항바이러스제의 개발은 비교적 늦은 편이었다. 그러나 최근에 들어 분자생물학과 관련학문의 발전으로 감염 세포에만 선택적으로 작용하는 새로운 화합물의 개발이 가능하게 되었다. 이들 화합물 중에서 가장 큰 비중을 차지하고 있는 것이 1909년 Levene과 Jacobs의해 처음 불려진 nucleoside계 화합물 들이다. [1,2,3,4,)]

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 virus가 유발시키는 질병으로는 encephalitis (뇌염), gastroenteritis, influenza, measles, meningitis(뇌막염), mumps, pericarditis (신낭염), pleurodynia, poliomyelitis, rabies 등이 있다. Virus의 성장과정은 virion이 host target cell에 접근해서 virion capsid의 reactive side가 host cell wall의 receptor에 부착하게 되고 viral genomeol host cell wall을 통과해서 virus program에 따라 새로운 virus의 particlerk 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 보조해 주어야만 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 몇 가지 조건을 겸비하여야 한다. 즉 항 virus 작용의 spectrum이 넓어야 하고, virus 변종에 대해서 내성이 없어야하며, 또한 toxicity가 적을수록 좋은 항 virus성 화학 요법제라고 말 할 수 있다.

1981년 미국에서 바이러스에 감염된 동성연애자들을 진단한 결과 혈중 백혈구 및 임파구 수가 현저히 저하되어 있고 이들 바이러스에 대한 임파구 분열능이 전혀 나타나지 않았으며 helper-T 세포수가 거의 없는 면역학적 특징이 관찰되어 이름하여 이들을 새로운 형태의 후천성 면역 결핍증 (AIDS) 이라고 명명한 후, 전 세계적으로 항 바이러스제의 개발이 시급한 현실로 대두되었다.[5)]

AIDS는 이후 human immunodeficiency virus (HIV, HTLV-III 라고도 함) 라는 retrovirus가 원인이며[6,7)] 면역기능 전반을 조절하는 T4+ 세포의 CD_4+ 분자를 수용체로 하여 세포내로 들어가 기생하고 이들 세포들을 파괴함으로서 면역 기능이 전반적으로 저하되는 질병이다. 현재 혈청반응 양성자들의 수가 약 5백만 명에 이르고 전 세계적으로 약 3.500~4.000만 명에 이르는 것으로 추정되며 이들은 3~5년 이내에 AIDS 환자로 발전할 것으로 보여 HIV 감염 확산은 줄어든다고 하더라도 AIDS 환자 수는 계속 증가할 것이다. WHO의 보고서에 따르면 전 세계적으로 AIDS 환자가 36만 명이고 우리나라에서도 점차적으로 늘어나는 추세이다.[8)]

최초로 FDA 승인을 받은 AZT는 1964년 Horwitz등에 의해 합성 되었으며[9)] 최근에는 selenium을 이용한 합성 방법도 보고되었다.[10)] AIDS 치료제 AZT가 발견된 이래로 사람들은 활성이 더 높고 독성이 낮은 화합물을 찾기 위하여 역전사 효소 억제제로서의 nucleoside 물질에 많은 관심을 모으고 있다. 이 AZT가 AIDS 환자의 생명 연장 효과를 어느 정도 나타내기는 하였으나 장기 투여로 인한 HIV 변형체의 출현,[11)] 골수 장애 독성[12)] 등의 부작용이 출현하고 있는 실정 이다. 그 외에도 HIV의 복제를 보다 효과적으로 억제하는 ddI,[13)] ddC[14)]는

FDA의 승인을 받아 임상적으로 사용 되고 있으며 d4T,[15] AZDU,[16] FLT[17] 등은 현재 clinical trial 중에 있다. 특히 ddI는 HIV 복제를 강력히 억제 시키고 nucleoside류 중에서 독성이 가장 적다는 것을 임상 연구를 통해 밝혀졌다. (**Fig. 1**)

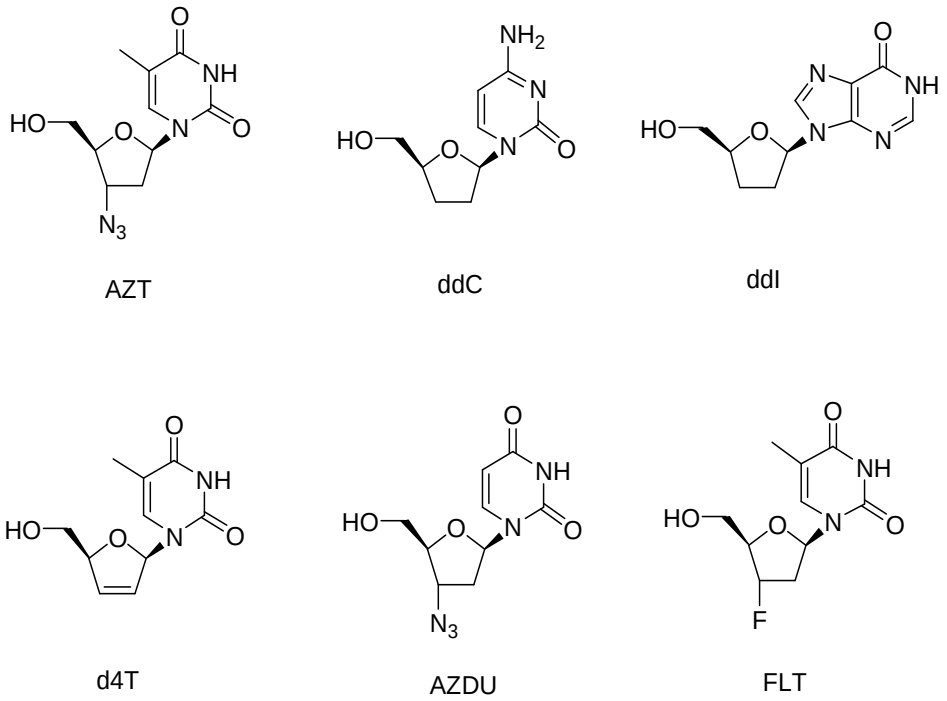


Figure 1. anti-HIV activity를 가진 2',3'-dideoxy nucleosides

AIDS 뿐만 아니라 또한 B형간염 등 질병도 늘어나는 추세로 보이고 전 세계적으로 약 3.5억 명이 감염되어 있는 상황이다. B형 간염은 B형 간염 바이러스(HBV)의 감염에 의해 일어나는 바이러스성 질병이다. 물론 B형 간염 백신의 개발로 B형 간염의 예방이 가능하게 되었으나 후진국에서는 경제적, 교육적 문제로 인한 낮은 백신 접종률, B형 간염 백신의 낮은 항체 역사 및 10~20%에 달하는 non-responder등으로 인해 여전히 많은 감염자가 발생하고 있기 때문에 효과적인 B형 간염 치료제의 개발이 요구되고 있다. 2007년 4월 6일

B형 간염의 원인이 되는 바이러스는 hepadnaviridae에 속하는 동물성 바이러스의 일종으로 DNA 바이러스 이다. hepadnaviridae에 속하는 바이러스로는 hepatitis B virus (HBV)를 비롯하여 woodchuck hepatitis virus (WHV), ground squirrel hepatitis virus (GSHV), duck hepatitis B virus (DHBV) 등이 있는데 이들은 형태학적면, 항원의 생성, DNA 크기, 구조, 바이러스에 감염된 host의 병리학적 특징 등에 유사성이 있고 바이러스 복제가 RNA를 매개로 한 역전사 과정을 거친다는 공통점을 가지고 있다.[18)]

hepatitis B virus (HBV)에 감염된 인간의 serum에서는 3가지 type의 HBV particle이 발견된다.[18,19)]

① Double wall의 구조를 가진 43nm 크기의 구형 particle로 내부에는 DNA를 가지고 있는 완전한 viron으로 발견자의 이름을 따라 Dane particle이라고도 부른다. Outer wall에 hepatitis B surface antigen (HBsAg) core에 hepatitis B core antigen (HBcAg)이 존재한다.

② 20nm 크기의 구형 particle로 내부에 DNA가 없으며 대부분이 HBsAg로 되어있다.

③ 직경 20nm로 길이는 여러 가지인 filament형 particle로 역시 내부에 DNA가 없으며 대부분이 HBsAg로 되어있다.

이상의 3가지 type이 particle 중 완전한 구조를 가진 Dane particle만 감염성이 있고 다른 두 불완전한 particle은 감염성이 없다. 또 HBsAg, HBcAg외에 serum에 soluble protein인 hepatitis B eantigen (HBeAg)이 있다. HBV (Dane particle)의 구조는 double-wall안에 double strand의 DNA를 가지고 있는 DNA 바이러스이다.

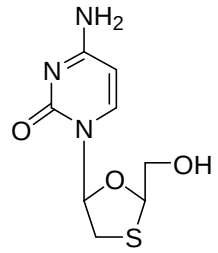
B형 간염에는 급성간염 (acute hepatitis)과 만성간염 (chronic hepatitis)이 있다. 급성간염은 일반적으로 HBV의 감염 후 감염자에서 항체가 생성됨으로 인해 자연적으로 완전히 회복되고, 회복 후에도 항체가 계속 존재하기 때문에 HBV에 대한 면역 기능을 갖게 된다 . 그러나 면역능이 미숙한 유아나 면역 반응이 약한 성인 등은 HBV에 감염이 된 후에도 항체를 만들어 내지 못하기 때

문에 만성간염으로 이행하게 된다. 최초로 HBV에 감염이 되었을 때 바이러스의 복제가 활발히 일어나나 인체의 면역계는 HBV에 감염된 간세포에 대한 면역 반응을 하지 않기 때문에 감염자의 간 효소에 대한 지표들은 정상으로 나타나고 아픈 증상도 나타나지 않지만 타인에 대한 감염성이 강하다. 이런 만성 지속성 간염상태로 20~30년이 경과한 후, 어떤 알 수 없는 이유로 인해 인체의 면역계는 HBV를 인식하여 HBV에 감염된 간세포에 대한 면역 반응을 나타내게 된다. 이때는 만성 활동성 간염이라 하고 이때는 간 효소에 대한 지표의 수치들이 크게 증가하고 경우에 따라 증상이 나타난다. 이런 상태로 10~15년 경과한 후, 다시 만성 지속성 간염 상태로 들어간다. 즉, 인체의 면역 작용에 의해 HBV particle이 제거됨으로서 serum에서 HBV DNA도 발견이 안 되고 HBeAg(+) 상태에서 HBeAg(-) 상태로 변하면서 잠복기로 들어가게 되는데 이때 HBV의 DNA가 host cell의 chromosome으로 integration한다. HBV의 복제는 더 이상 일어나지 않지만 integration된 HBV genome에 의해 HBsAg은 지속적으로 만들어진다. 이때 간의 효소학적 지표를 나타내는 수치는 정상적으로 돌아가고 간 손상도 더 이상 일어나지 않는 상태로 10~20년이 경과하다가 간 경변이나 간암으로 발전하게 된다.

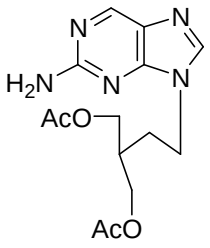
현재 여러 개발 단계에 있는 대표적인 항 HBV nucleoside 유도체는 Lamivudine,[20] Famciclovir,[21] Adefovir dipiroxil,[22] Lobucavir,[23] BMS 200475,[24] L-FMAU,[25] L-Fd4C[26] 등이 있다. (**Fig. 2**)

그러나 약제 내성 바이러스 균주 출현만큼이나 독성과 부작용이 항 바이러스제로서 최근에 이용가치가 있는 nucleoside들의 이용도를 제한시킨다. 예를 들면 AIDSD의 치료제 ddC의 주요 부작용으로는 mitochondria에서의 DNA합성 저지로 말초신경 질환을 유발한다고 보고되고 있다. 특히, 이들 nucleoside중 ddI, ddC, ddA등과 같은 glycosidic bond를 가진 nucleoside류는 화합물 그 자체가 수용액에서 불안정 하며, 합성 화학적 면에서 보면 자연에 존재하는 nucleoside류를 출발물질로 할 경우에는 구조적 변경이 치환체들의 변화에만

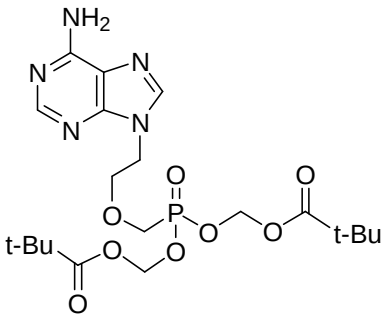
국한 되어져 왔다.



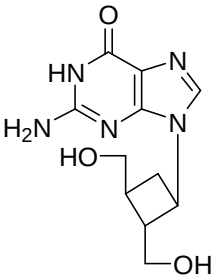
Lamivudine



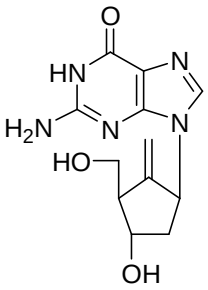
Famciclovir



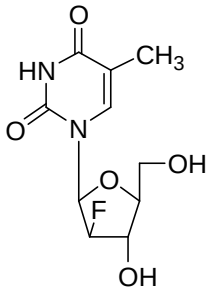
Adefovir dipivoxil



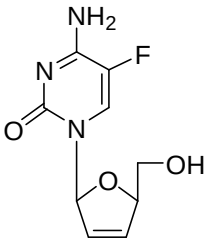
Lobucavir



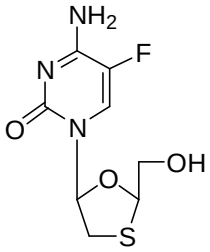
BMS-200475



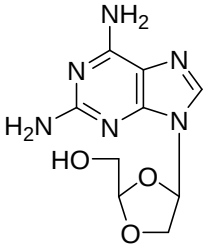
L-FMAU



L-Fd4C



FTC



DAPD

Figure 2. Nucleoside derivatives under development for Anti-HBV agents

또한 HBV 치료제 Lamivudine, Famciclovir, Adefovir dipiroxil, Lobucavir, BMS 200475, L-FMAU, L-Fd4C nucleoside 유도체는 2~4주 투여후면 대개 바이러스가 검출 한계 이하로 떨어지나, 투여를 중지하면 virus level이 투여전과 같은 수준으로 되돌아간다. 또 이미 lamivudine에서 밝혀졌듯이 내성(resistance)이 유발된다. 이러한 사실들로 볼때 B형 간염의 치료는 환자가 장기간 약물을 복용해야 하며, HIV의 치료에서 보는 바와 같이 몇 가지의 약물을 병용 투여하는 combination therapy가 될 가능성이 크다.

우리는 비교적 구조 활성 관계가 일관성 있게 잘 알려진 항균제나 항생제에 비해 뉴크레오사이드류의 구조 활성 관계는 불명확한 점 때문에 이 연구가 미궁에 빠지기도 했다. 그렇지만 최근 에피오뉴크레오사이드 (apio-ddNs)에 대하여는 비교적 자세한 경험적 구조 활성 관계가 보고되었다. 특히, 이 계열의 화합물 중 아데닌유도체인 apio-ddA **1**가 대표적이며 높은 anti-HIV 활성을 가지고 있다. Apiose는 parsley에서 분리된 flavonoid glycoside인 apiin (**Figure 3**)의 가수분해로 얻어진 최초의 branched chain sugar로서 1955년에 그 구조가 결정되었으며[27] 천연에 존재하는 apiose는 D-체임이 밝혀졌다.[28]

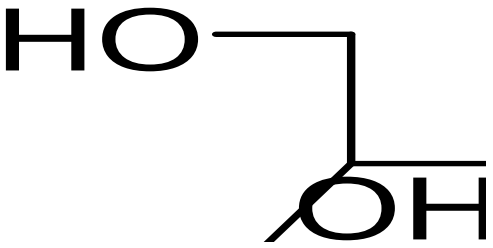
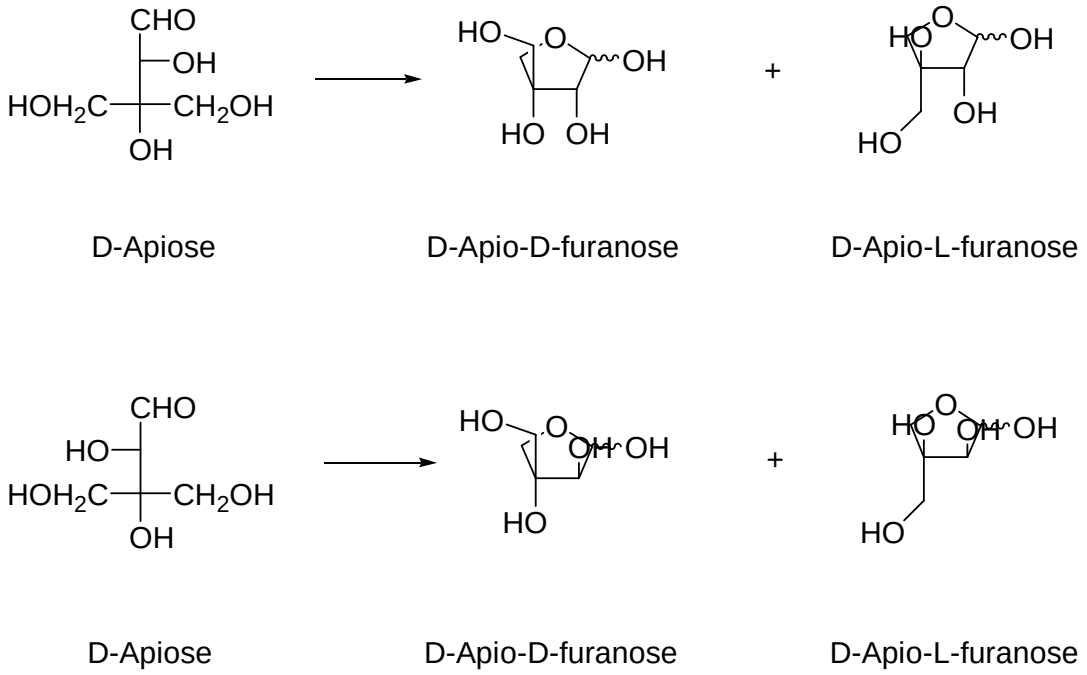


Figure 3. Apiin

acyclic apiose로부터 furanose form이 될 때 D, L 각각의 apiose에서 2개씩의 stereoisomer인 D-apio-D-furanose와 D-apio-L-furanose 및 L-apio-D-furanose와 L-apio-L-furanose가 얻어진다. (**Scheme 1**)



Scheme 1. Synthesis of acyclic apiose to furanose form

apiose necleoside는 천연에 존재하지 않는 화학적으로 합성된 nucleoside 유도체로서 apiose nucleoside에 대한 연구는 그렇게 많지 않다. 지금부터 보고된 apiose nucleoside 유도체에는 apiose, 2',3'-dideoxyapiose, 2'-deoxy-apiose nucleoside등이 있다. 최근에 보고 된 4'-치환 nucleoside 유도체의 우수한 항 HIV 활성으로 인해 4'-치환 nucleoside 유도체의 합성 및 그 항바이러스 활성 연구가 매우 흥미 있는 분야이나 4'-치환 ribofuranosyl nucleoside의 구조에서 볼 수 있듯이 furane ring의 산소의 nonpair의 electron donating effect 때문에 4'-위치에 도입될 수 있는 치환기가 극히 제한된다. (**Figure 4**)

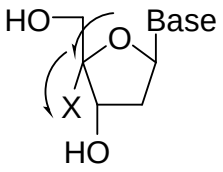


Figure 4. 4'-치환 riofuranosyl nucleoside

때문에 4'-위치의 치환기 도입에 제한을 주는 요소를 없에는데 많은 연구가 요구된다. 에피오뉴크레오사이드 (apio-ddNs)는 4'위치의 hydroxylmethyl기가 3'위치로 옮겨진 non-classical 뉴크레오사이드 이다.[29] 특히, 이 계열의 화합물중 아데닌유도체인 apio-ddA **1**가 대표적이며 이 화합물은 furanose 아데닌 nucleoside보다 높은 anti-HIV활성을 가지고 있다. (**Figure 5**).[31]

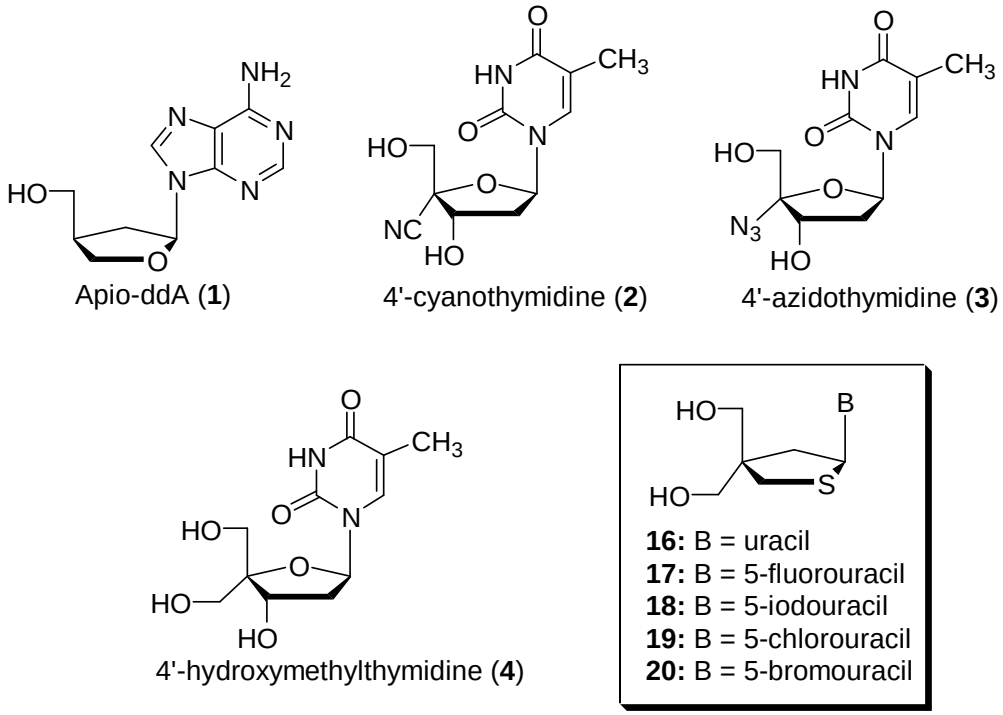


Figure 5. Structures of potent 4'-branched nucleosides and target nucleosides

Apio-ddA는 구조적으로 furanose구조인 adenosine보다 안정하기 때문에 adenosine deaminase 나 phosphorylase과 같은 효소에 의하여 쉽게 파괴되지 않은 장점을 가지고 있다.[30] 이와 같은 구조적 장점을 가지고 있기 때문에 이 계열에 대한 연구가 보다 체계적이며 지속적으로 이루어진다면 보다 훌륭한 약효를 가진 약물이 발견될 수 있다고 판단된다.

최근에 4'-cyanothymidine **2**,[30] 4'-azidothymidine **3**,[31] 4'-hydroxymethylthymidine **4**[32]과 같은 측쇄를 가진 뉴크레오사이드에 많은 관심이 집중되고 있는데 이들은 매우 높은 항바이러스 및 항암효과를 가진 새로운 계열의 분자구조이다. 그러나 이와 같은 훌륭한 약효에도 불구하고 약물내성 및 독성과 같은 부작용을 가지고 있어 보다 개선된 새로운 약물개발이 요구된다. 화학적으로 안정한 에피오뉴크레오사이드의 구조와 훌륭한 약효를 가진 측쇄 뉴크레오사이드류의 분자구조에서 아이디어를 착안하여 본 연구에서는 이들의 구조가 서로 접목된 즉 furanose의 산소원자 대신 유황원자로 치환되고 동시에 측쇄를 가진 새로운 분자유형의 티오에피오뉴크레오사이드 (branched thioapionucleoside)를 합성하고 이들의 항바이러스 약효를 검색하고자 일련의 반응을 수행하였다.

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)는 Merck 社 제품을 사용하였고 용매는 필요에 따라 정제하여 사용 하였다. Thin layer chromatography (TLC)는 Kieselgel F_{254} (0.25 nm)를 바른 알루미늄 판을 잘라 이용 하였으며 TLC spot는 자외선램프 UVGL-58과 Anisaldehyde, $KMnO_4$ 발색 시약을 사용 하였다. 융점 측정은 Gallen-Kamp melting point apparatus를 사용 하였으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. NMR spectra는 tetramethylsilane (TMS)를 내부 표준물질로 하여 FT-300 MHz를 사용 하였다.

Ethyl-3,3'-bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-oxobutyrate (6): 화합물 **5** (10 g, 23.9mmol)을 무수 CH_2Cl_2에 용해하고 -78℃에서 오존을 통과시킨다. 반응 액이 약 5분 정도 청색이 유지 될 때까지 오존을 통과하여 종료 후, 질소가스를 통과시켜 용존 오존을 모두 제거하였다. 반응 액에 dimethylsulfide (8.7 mL, 119 mmol)을 가하고 상온에서 2시간 더 교반 하였다. 반응 액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1:30)으로 정제하여 오일상의 화합물 **6** (8.7 g, 87 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.64 (m, 4H), 2.36 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 204.41, 171.06, 65.40, 60.22, 55.11, 25.48, 18.22, 14.10, -5.72.

2,2'-Bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-butane-1,4-diol (7): 출발물질 **6** (4.5 g, 10.7 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (150 mL)에 용해하고 DIBAL-H (32.1 mL, 1.0 M solution in hexane)을 -20 °C에서 천천히 가하였다. 반응 액을 1시간동안 교반하고 methanol (30 mL)을 천천히 가하여 반응을 종결 하였다. 상온에서 2시간동안 교반하고 석출된 고체를 여과 한 다음 여액을 감압 농축하여

그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1:2)로 정제하여 오일상의 화합물 **7** (3.52 g, 87 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.65-3.47 (m, 8H), 3.36 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.52 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 0.80 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 66.63, 65.75, 58.38, 43.65, 34.39, 25.81, 18.16, -5.66.

Methanesulfonic acid-2.2'-bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-methanesulfonyloxy-butyl ester (8): 화합물 **7** (4.2 g, 11.09 mmol)을 무수 CH_2Cl_2에 용해시킨 용액에 methanesulfonyl chloride (571 mg, 4.99 mmol)을 0 ℃에서 천천히 가한 후, 3시간동안 교반하였다. 반응 액을 감압농축하고 잔사를 H_2O/ EtOAc에서 추출, 유기 층을 무수 $MgSO_4$에서 건조, 여과한 후 여액을 감압농축하였다. 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1:1)로 정제하여 오일상의 화합물 **8** (4.74 g, 80 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.95 (s, 6H), 1.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.82 (s, 18H), 0.05 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 64.78, 60.48, 57.34, 34.89, 26.64, 25.62, 18.42, -5.71.

3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-tetrahydrothiophene (9): 화합물 **8** (2.4 g, 4.48 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해하고 여기에 Na_2S (528 mmg, 6.72 mmol)을 가한 후, 상온에서 철야동안 (overnight) 교반하였다. 반응 액에 물을 가하여 반응을 종결하고 diethyl ether/H_2O로 추출 하였다. 유기용매 층을 brine으로 씻어주고, 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과 하였다. 여액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1:40)로 정제하여 오일상의 화합물 **9** (1.0 g, 60 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.49 (dd, J = 12.0, 9.3 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.91 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 63.80, 54.49, 34.60, 30.07, 29.70, 25.56, 18.52, -5.47.

(±)-Acetic acid-[4,4'-bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-tetrahyd-

rothiophen-2-yl] ester (10): 화합물 **9** (1.4 g, 3.71 mmol)을 무수 CH_2Cl_2에 용해하고 여기에 80 % *m*CPBA (797 mg, 3.71 mmol)을 -78°C에서 가하고 같은 온도에서 1시간 교반 하였다. 반응 액에 포화 $NaHCO_3$ 용액을 가하여 반응을 종결하고 CH_2Cl_2/H_2O로 추출하였다. 유기용매 층을 10% sodium sulfite용액 및 brine으로 씻어주고 무수 $MgSO_4$로 건조하였다. 여과한 후, 그 잔사를 acetic anhydride (12 mL)에 용해하고 110℃에서 2시간동안 교반하고 반응 액을 감압 농축하였다. 잔사를 $EtOAc/H_2O$로 추출하고 유기용매 층을 포화중조수로 씻어주고 $MgSO_4$로 용매 층을 건조하였다. 여과하고 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1:20)로 정제하여 유상의 화합물 **10** ((871 mg, 54 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.57 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 10.2, 8.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.02 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$ 75 MHz) δ 170.74, 82.45, 63.81, 62.54, 58.72, 45.82, 32.60, 29.07, 25.44, 18.52, 16.4, -5.57.

(±)-1-[3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-t-etrothiophenyl] uracil (11): uracil (150 mg, 1.33mmol), ammonium sulfate(20 mg)을 무수 HMDS (10 mL)에 현탁한 후에 용액이 투명하게 될 때까지 (5-6시간) reflux 하였다. 반응 액을 상온까지 냉각한 후, 무수 상태를 유지하면서 감압 농축하여 오일상의 persilylated uracil을 얻고 그 잔사를 무수 1,2-dichloroethane (10 mL, DCE)에 용해한다. 또 무수 DCE (5 mL)에 용해된 출발물질 **10** (289 mg, 0.667 mmol)을 0℃에서 반응기에 가하였다. 반응기에 축합촉매인 trimethylsilyl-trifluoromethane sulfonate (0.24 mL, 1.33 mmol)을 0℃에서 천천히 가하고 상온에서 4시간 교반 하였다. 포화중조수 (3 mL)을 가하여 반응을 종결하고 10분간 더 교반하였다. 석출된 고체를 celite를 통과하여 제거하고 여액을 CH_2Cl_2/ H_2O로 추출, 무수 $MgSO_4$에서 건조하고 여과 하였다. 여액을 감압 농축 후, 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 2:1)로 정

제하여 화합물 **11** (446 mg, 69 %)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.11 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.63 (dd, J = 13.8, 6.8 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 1H), 0.85 (s, 18H), 0.02 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 165.62, 153.62, 143.96, 101.32, 63.00, 62.44, 59.39, 32.05, 39.92, 25.74, 18.13, -5.62.

(±)-1-3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-te- trothiophenyl] 5-fluorouracil (12)): 화합물 **11**제법과 유사한 축합조건을 이용하여 화합물 **12**을 합성 하였다. yield 60 %; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.23 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 4.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 12.2, 8.4 Hz, 1H), 0.89 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 159.74, 150.70, 141.66, 138.25, 126.48, 62.89, 62.23, 58.45, 32.11, 29.97, 25.34, 18.67, -5.54.

(±)-1-[3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-t- etrothiophenyl] 5-iodouracil (13): 화합물 **11**제법과 유사한 축합조건을 이용하여 화합물 **13**을 합성 하였다. yield 70 %; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.56 (br, s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 18H), 0.04 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 161.11, 151.21,
146.85, 67.32, 63.43, 61.26, 57.76, 32.76, 29.45, 25.67, 18.77, -5.62.

(±)-1-[3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-t- etrothiophenyl] 5-chlorouracil (14): 화합물 **11**제법과 유사한 축합 조건을 이

용하여 화합물 **14**를 합성 하였다. yield 68 %; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.82 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.56 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 12.4, 6.6 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.89 (s, 18H), 0.03 (s, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 160.11, 151.21, 139.85, 107.32, 63.87, 61.67, 58.32, 32.41, 29.63, 25.58, 18.38, -5.70.

(±)-1-[3,3'-Bis-(t-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,3-dideoxy-glycero-t-etrothiophenyl] 5-bromouracil (15): 화합물 **11**제법과 유사한 축합 조건을 이용하여 화합물 **15**을 합성하였다. yield 72 %; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.65 (d, J= 12.4 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz,1H), 2.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 0.88 (s, 18 H), 0.02 (s,12H);^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 160.61, 151.67,142.45, 97.32, 63.43, 62.76, 58.82, 32.12, 29.81, 25.66, 18.51, -5.56.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) uracil (16): 화합물 **11** (92.08 mg, 0.191 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시킨 후, TBAF (0.573 mL, 1.0 M solution in THF)을 가하고 상온에서 철야동안 교반하였다. 반응액을 감압농축 후에 잔사를 column chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 = 1:7)로 정제하여 화합물 **16** (37.5 mg, 76%)를 얻었다. mp 162-165 ℃; UV (H_2O) λ_{max} 261.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.20 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.03 (m, 2H);^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 165.65, 152.81, 141.67, 101.36, 64.12, 62.83, 58.43,

33.21, 30.65.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) 5-fluorouracil (17): 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **17**을 합성하였다. yield 78 %; mp 167-169℃; UV (H_2O) λ_{max} 269.5 nm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.56 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 0.89 (s, 18 H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 158.98, 157.45, 150.75, 141.28, 138.32, 125.56, 124.76, 63.27, 61.76, 54.78, 32.37, 29.72.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) 5-iodouracil (18): 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **18**을 합성 하였다. yield 81 %; mp 165-167℃; UV (H_2O) λ_{max} 285 nm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.56 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 12.6, 6.8 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 161.87, 151.67, 146.45, 68.72, 63.81, 61.96, 56.34, 33.01, 30.11.

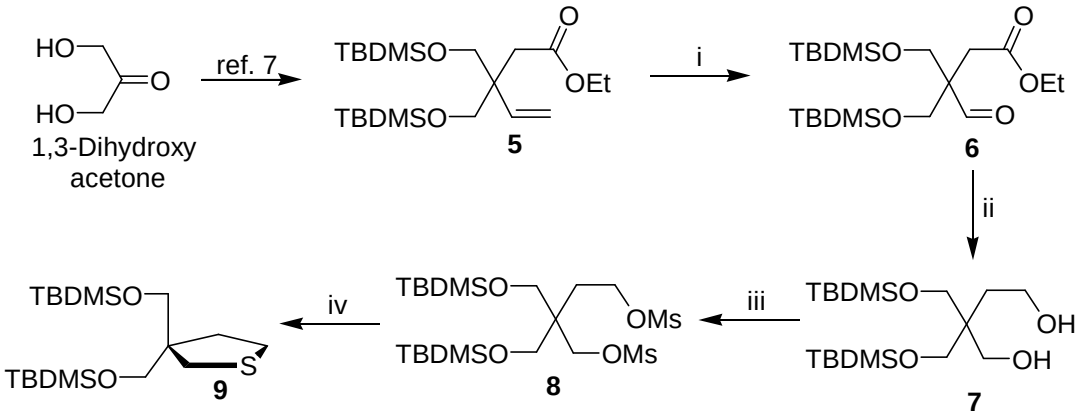
(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) 5-chlorouracil (19): 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **19**을 합성 하였다. yield 80 %; mp 161-163℃; UV (H_2O) λ_{max} 277 nm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.34 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.66 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 12.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6,

75MHz) δ 160.72, 151.43, 138.76, 107.45, 63.67, 62.34, 57.78, 31.81, 30.12.

(±)-1-(3,3'-Bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrothiophenyl) 5-bromouracil (20): 화합물 **16**과 유사한 방법으로 화합물 **20**을 합성 하였다. yield 79 %; mp 165-167℃; UV (H_2O) λ_{max} 278 nm; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.76 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J =12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.9 (dd, J =12.2, 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ 160.23, 151.76, 142.43, 96.87, 62.56, 61.34, 57.77, 32.43, 29.76.

실험 결과 및 고찰

목적하는 뉴크레오사이드를 합성하기 위해서 α,β-unsaturated ester유도체 **5**를 출발물질로 시작하였으며 화합물 **5**는 1,3-dihydroxyacetone로부터 잘 알려진 방법으로 쉽게 합성할 수 있었다.[35] 화합물 **5**를 -78 °C에서 오존분해조건 (O_3/DMS)으로 처리하여 aldehyde **6** 을 얻을 수 있었으며 계속하여 화합물 **6**에 DIBALH을 가하여 diol유도체 **7**를 얻을 수 있었다. 중요반응 중간체인 thiophene유도체를 합성하기 위해 먼저 diol에 methanesulfonyl chloride (MsCl)을 처리하여 dimesylate **8**을 합성하였으며 계속하여 sodium sulfide (Na_2S)을 처리하여 목적하는 thiophene 유도체 **9**을 합성하였다. (**Scheme 2**)

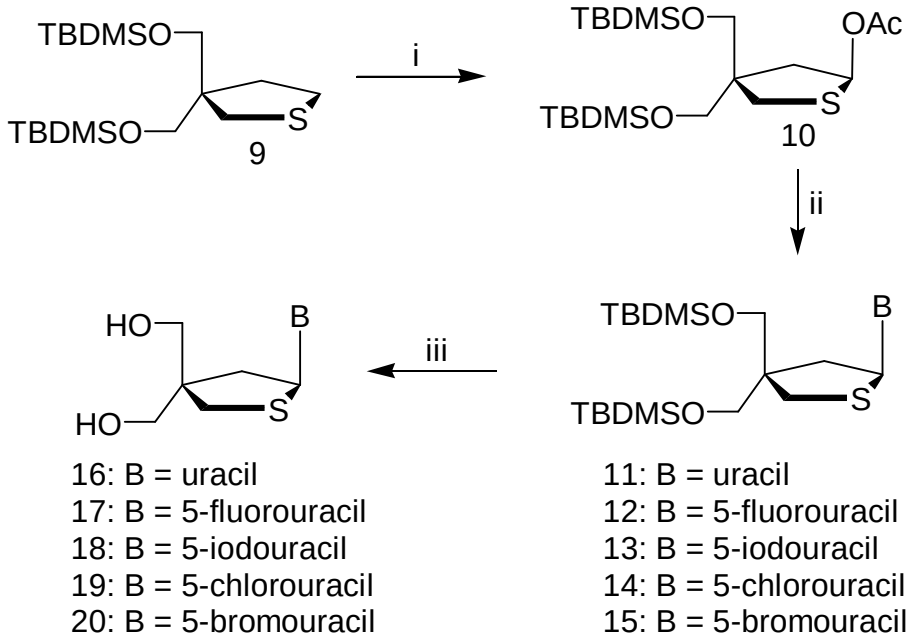


[a]Reagents: i) O_3, dimethylsulfide, CH_2Cl_2, -78 ^oC; ii) Dibal-H, toluene, -78 ^oC; iii) MsCl, TEA, CH_2Cl_2; iv) Na_2S, DMF.

Scheme 2-Synthesis of thiophene structure 9

축합반응중간체인 thioglycosyl donor **10**를 합성하기 위해서 화합물 **9**에 *m*CPBA를 가하여 sulfoxide유도체를 합성하였으며 정제과정 없이 계속하여

acetic anhydride을 이용한 Pummerer반응[36]을 수행하여 화합물 **10**을 합성하였다. 염기축합은 Vorbruggen (persilylated base/TMSOTf)반응을 이용하여 수행하였다. 먼저 축합하고자 한 nucleosidic pyrimidine bases (uracil, 5-fluorouracil, 5-iodouracil, 5-chlorouracil, 5-bromouracil)을 HMDS/$(NH_4)_2SO_4$에서 persilylation하였으며 여기에 축합촉매인 trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf)을 가하여 뉴크레오사이드 유도체 **11-15**를 합성하였다. (**Scheme 3**)



[a]Reagents: i) (a) *m*CPBA, CH_2Cl_2; (b) Ac_2O, 110 ^oC; ii) (a) Bases, HMDS, $(NH_4)_2SO_4$, reflux, overnight; (b) persilylated pyrimidine bases, TMSOTF; iii) TBAF, THF.

Scheme 3. Synthesis of target thioapiosyl nucleosides

최종화합물들을 합성하기 위해서 tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF)을

처리하여 티오에피오뉴크레오사이드 **16-20**을 합성하였다. 합성된 화합물을 여러 가지 바이러스: HIV-1, HSV-1, HSV-2, EMCV에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 대부분의 화합물이 약효 및 독성을 나타내지 않았으며 5-iodouracil 유도체 **18**가 HSV-1에 대하여 미약한 항바이러스 약효 (EC_{50} = 30.7 μM)를 보여주었다. (**Table 1**)

Table 1. The antiviral activities of the synthesized compounds

Compounds	HIV-1 EC_{50}(μM)	HSV-1 EC_{50}(μM)	HSV-2 EC_{50}(μM)	EMCV EC_{50}(μM)	cytotoxicity CC_{50}(μM)
16	>100	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	>100	>100
18	>100	30.7	>100	78.6	>100
19	>100	>100	>100	>100	>100
20	>100	>100	>100	>100	>100
AZT	0.0018	ND	ND	ND	5.50
ACV	ND	1.8	1.8	ND	>10
Ribavirin	ND	ND	ND	20.1	300.00

ND: Not Determined
EC_{50}(μM): Concentration required to inhibit 50% of virus induced cytopathicity
CC_{50}(μM): Concentration required to reduce cell viability by 50%

결 론

새로운 항바이러스제를 개발할 목적으로 pyrimidine thioapionucleoside유도체 (±)-1-(3,3'-bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrathiophenyl) uracil(**16**),(±)-1-(3,3'-bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrathiophenyl) 5-fluorouracil (**17**), (±)-1-(3,3'-bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrathiophenyl)5-iodouracil(**18**),(±)-1-(3,3'-bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrathiophenyl) 5-chlorouracil (**19**), (±)-1-(3,3'-bis-hydroxymethyl-2,3-dideoxy-glycero-tetrathiophenyl) 5-bromouracil (**20**)를 각각 합성하였다. 이들 uracil 유도체들은 모두 신규 화합물임을 문헌 조사에서 알 수 있었으며 합성 된 화합물들을 여러 가지 바이러스 즉, HIV-1, HSV-1 HSV-2, EMCV에 대한 항바이러스 약효를 검색하였다. 이중에서 5-iodouracil 유도체 **18**이 HSV-1에 대하여 항바이러스 약효 (EC_{50} = 30.7 μM)를 보여주었다. 비록 좋은 약효를 가진 화합물은 발견하지 못하였지만 그 합성방법이 과거에 개발된 방법과 달리 매우 효율적이며 또한 응용가능성이 매우 크다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1) *Nucleoside and nucleotide*, *11(2-4)*, 903-945 (**1993**).

2) *Antineoplastic and Immuosuppressive Agents,* Sartrelli, A. C.; David, G. J., Eds; Springer-Verlag: Berlin, **1974**.

3) Hirsch, M.S.;Kaplan, J. C. *Sci. Amer*. **1987**, *256 (4)*, 76-85.

4) Levin, P. A.; Jacobs, W. A. *Chem. Ber*. **1909**, *42*, 2474-2478.

5) Gottlieb, M. S.; Schroff, H. M.; Weisman, J. D.; Fan, P. T.; Wolf, R. A.; Saxon, A. Pneumocystis Carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men, *N. Engl. J.Med.* **1981**, *305*, 1525-1431.

6) Gallo, R. C.; Montagnier, L. AIDS in 1988, *Sci. Amer.* **1988**, *259 (4)*, 41-48.

7) Williams, I.; Mindel, A.; Weller, I. V. D. Pocket Picture Guided, AIDS, *Triton Biosciences Inc*. **1990**, pp 2-4.

8) WHO weekly Epidemiological Record. **1991**, *66 (23)*, 165.

9) Horwitz, J. P.; Cha, J.; Noel, M. *J. Org. Chem*. *29*, 2076 (**1964**).

10) Castillon, s.; Daiz, Y.; Anas, E. L. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2821-2822.

11) Chu, C. K.; Schinazi, R. F.; Ahn, M. K.; Ullas, G. V.; Gu, Z. P. *J. Med. Chem*. **1989**, *32*, 612.

12) Eriksson, B. F. H.; Chu, C. K.; Schinazi, R. F. ; *Antimicrob. Agents Che-mother*. **1989**, *33*, 612.

13) Yarchoan, r.; Mitsuya, H.; Thomas, R. V.; Pluda, J. M.; Hartman, N. R.; Perno, C. F.; Marczyk, K. s.; Allain, J. P.; Johns, D. G.; Broder, S. *Science*, **1989**, *245*, 412.

14) Lin, T. S.; Schinazi, R. F.; Chen, M. S.; Kenney-Thomas, E.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.*, **1987**, *36*, 311.; Hanamoto, Y,; Nakashima, H.; Matsui, T.; Matsuda, A.; Ueda, T.; *Antimicrob. Agents Chemother.*,**1987**, *31*, 907.; Balzarini, J.; Pauwels, R.; HerdewiJn, P.; Declercq, E.; Cooney, D. A.; Kang, G. J.; Dala, M.; Johns, D. G.; Brother, S. *Biochem. Biophys, Res. Commum.* **1987**, *140*, 735.

15) Chu, C. K.; Schinazi, R. F.; Ahn, M. K.; Ull, G. P. *J. Med. Chem..*, **1989**, *32*, 612.

16) Eriksson, B. F. H.; Chu, C. K.; Schinazi, R. F. *Antimicrob. Agents Chem.* **1987**, *262*, 988-991.

17) Belleau, B.; Dixit, D.; Nguyen-Ba, NiKraus, J. L. *Fifth International Conf on AIDS Montreal, Canada,* June 4-9, 1989, paper no T.C.O.I.

18) Tiollais, P.; Pourcel, C.; Dejean, A. *Nature* **1985**, *317*, 489.

19) Ganem, D.; Varmus, H. E. *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 651.

20) Chang, C.; Doong, S.; Zhou, J. H.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Chu, C. K.; Tsai, C.; Cheng, Y. *J. Biol Chem.* **1992**, *267*, 13938.

21) Korba, B. E.; Boyd, M. R. *Antirnicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1282.

22) Yokota, T.; Mochizuki, S.; Konno, K.; Mori, S.; Shigeta, S.; Clercq, E. D. *Antirnicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 394.

23) Ireland, C.; Lesson, P. A.; Castaner, J. *Drugs of the Future.* **1997**, *22*, 359.

24) Bisacchi, G. S.; Chao, S. T.; Bachard, C.; Daris, J. P.; Innaimo, S.; Jacobs G. A.; Kocy, O.; Sapointe, P.; Martel, A.; Merchant, Z.; Slusarchyk, W. A.; Sundeen, J. E.; Young, M. G.; Colonno, R.; Zahler, R. *Bioorg, Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 127.

25) Chu, C. K.; Ma, T.; Shanmuganathan, K.; Wang, C.; Xiang, Y.; Pai, S. B.; Yao, G.; Sommadossi, J.; Cheng, Y. *Antirnicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 979.

26) Lin, T.; Luo, M.; Liu, M.; Zhu, Y.; Gullen, E.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y. *J. Med Chem.* **1996**, *39*, 1757.

27) (a) Vongerichten, E. *Ber.* **1900**, *33*, 2334.

(b) Watson, R. R.; Orenstein, N. S. *Adv, Carbohydr. Chem. Biochem.* **1975**, *31*, 135.

28) Raphael, R. A.; Roxburgh, C. M. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3405.

29) Nair, V. and Jahnke, T. S.: Antiviral activities of isometric dideoxynucleosides of D-and L-related stereochemistry. *Antimcrob. Agents Chem. other.* *39*, 1017 (**1995**).

30) Terao, Y,. Akamatsu, M. and Achiwa, K.; Synthesis of chiral 3-substituted gamma-lactones and 9-furanosyladenine from (*R*)-2-(2,2-diethoxyethyl)-1,3-propanediol monoacetate prepared by lipase-catalyzed reaction. *Chem. Pharm Bull.* *39*, 823 (**1991**).

31) Sells, T. B. and Nair, V.; Synthetic approaches to novel isomeric didexynucleosides containing a chiral furanethanol car bohydrate moiety. *Tetrahedron Lett.* *34*, 3527 (**1993**).

32) O-Yang, C., Wu, H. Y., Fraser-Smith, E. B. and Walker, K. A. M.; Synthsis of 4'-cyanothymidine and analogs as potent inhibitors of HIV. *Tetrahedron Lett.* *33*, 37 (**1992**).

33) Maag, H., Rydzewski, R. M., McRoberts, M. J., Crowford -Ruth, D., Verheyden, J. P. and Prisbe, E. J.; Synthesis and anti-HIV activity of 4'-azido-and 4'-methoxynucleosides. *J. Med. Chem.* *35*, 1440 (**1992**).

34) O-Yang, C.; Kurz, W., Eugui, E. M., McRoberts, M. J., Verheyden, J. P.,

Kurz, L. J. and Walker, K. A. M.; 4'-Substituted nucleosides as inhibitors of HIV: an unusual oxetane derivative. *Tetrahedron Lett. 33*, 41 (**1992**).

35) Ko, O. H. and Hong, J. H.; Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides via sequential Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett. 43*, 6399 (**2002**).

36) Yoshimura, Y., Kitano, K., Yamada, K., Satoh, H., Watanabe, M., Miura, S., Sakata, S., Sasaki, T. and Matsuda, A.; A novel synthesis of 2'-modified 2'-deoxy-4'-thiocytidines from D-glucose. *J. Org, Chem. 62*, 3140 (**1997**).