creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:24011-200000236707

2008 年 8月

碩士學位論文

Synthesis of Ethyl Substituted Nucleoside as Antiviral Agent

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

申 清 波

Synthesis of Ethyl Substituted Nucleoside as Antiviral Agent

항바이러스제로서 에틸 측쇄를 가진 신규
뉴크레오사이드의 합성

2008 年 8 月

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

藥 學 科

申 淸 波

Synthesis of Ethyl Substituted Nucleoside as Antiviral Agent

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.

2008 年　4月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

藥　學　科

申　淸　波

申淸波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

2008 年　5月

朝 鮮 大 學 校　大 學 院

目　　次

국문초록

약어

Ⅰ. 연구배경 ····· 1

Ⅱ. 서론 ····· 3

Ⅲ. 실험결과 및 고찰 ····· 6

Ⅳ. 실험 ····· 9

Ⅴ. 결론 ····· 16

Ⅵ. 참고 문헌 ····· 17

Ⅶ. Abstract ····· 19

LIST OF FIGURES

Figure 1. Nucleoside with anti-HIV activity ····· 2

Figure 2. Rationale to the design of target nucleoside ····· 4

Figure 3. 4′-Substituted ribofuranosyl nucleoside ····· 4

LIST OF SCHEMES

Scheme 1. Synthesis of the key intermediate **8** ····· 6

Scheme 2. Synthesis of target nucleoside **16** ····· 7

국문초록

본 논문에서는 4′ 위치에 ethyl 치환기를 가진 carbocyclic nucleoside를 합성하고 약효를 검색하고자 하였다. Carbocyclic nucleoside는 유효한 약효를 가지고 있어 항바이러스 화학요법에 많이 이용되고 있다. 본 연구에서는 목적하는 화합물을 합성하고자 상업적으로 쉽게 구입할 수 있는 glycolic acid를 출발물질로 하여 중요 반응중간물질인 Weinreb amide를 합성하였다. Nucleophile로 작용하는 ethyl magnesium bromide는 상업적으로 쉽게 구할 수 있으며 carbonyl addition, Claisen rearrangement, ring-closing metathesis (RCM), Trost allylic alkylation 등을 주요 핵심반응으로 활용하여 목적하는 화합물을 합성하고자 하였다.

약어

Ac : Acetyl

AdoHcy : S-adenosyl-L-homocysteine

AIDS : Acquired immunodeficiency syndrome

AZT : 3′-Azido thymidine

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

DCC : 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide

ddI : 2′,3′-Dideoxy inosine

DIBAL-H : Diisobutylaluminum hydride

DMAP : 4-(Dimethylamino)pyridine

DMF : N,N-Dimethyl formamide

DMSO : Dimethyl sulfoxide

FDA : Food and drug administration

HBV : Hepatitis B virus

HIV : Human immunodeficiency virus

HSV : Herpes simplex virus

PCC : Pyridinium chlorochromate

RCM : Ring-closing metathesis

SAM : S-adenosylmethionine

TBAF : Tetrabutylammonium fluoride

TBDMSCl : *tert*-Butyldimethylsilyl chloride

TEA : Triethylamine

TMS : Tetramethylsilane

THF : Tetrahydrofuran

TLC : Thin layer chromatography

연구배경

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.

Human immundodeficiency virus(HIV)는 ADIS 질병의 발생 원인이다[1]. ADIS는 면역기능 전반을 조절하는 T4+세포의 CD4+분자를 수용체로 하여 세포내로 들어가 기생하고 이들 세포들을 파괴함으로서 면역 기능이 전반적으로 저하되는 질병이다[2,3]. B형 간염은 B형 간염 바이러스(HBV)의 감염에 의해 일어나는 바이러스성 질병이다. 물론 B형 간염백신의 개발로 예방이 가능하지만 일부 국가와 지역에서는 경제적, 교육적 문제로 인한 낮은 백신 접종률, B형 간염 백신의 낮은 항체역사 및 10~20%에 달하는 non-responder등으로 인해 여전히 많은 감염자가 발생하고 있기 때문에 효과적인 B형 간염 치료제의 개발이 요구되고 있다.

바이러스의 정체가 점차 밝혀짐에 따라 많은 종류의 항바이러스 화합물들이 개발되었다. AZT[4]는 최초로 FDA 승인을 받은 ADIS 치료제이다. 현재 FDA의 승인을 받아 임상적으로 사용되고 있는 ddI[5]는 HIV 복제를 강력히 억제시키며 nucleoside류 화합물 중 독성이 제일 작은 것으로 밝혀졌다. L-Fd4C[6]는 대표적인 항 HBV nucleoside 유도체이다. 4′-Ethynyl-d4T는 높은 항바이러스 약효가 있다는 것으로 보고 되었다[7].

그러나 이런 항바이러스제의 독성[8,9]과 부작용[10,11]이 출현함에 따라 nucleoside류의 이용도를 제한시킨다. 특히 ddI와 같은 glycoside bond를 가진 nucleosid류 화합물은 수용액에서 불안정하며 합성 화학적 면에서 제한이 있다. 하지만 당부분의 퓨라노즈의 산소가 탄소로 치환된 carbocyclic nucleoside류[12]는 구조적으로 안정된 결합이다. 이런 화합물 중 carbovir, aristeromycin, 2′-ara-fluoro-guanosine, 등 carbocyclic nucleoside류는 HSV에 대해 높은 항바이러스 활성을 가지고 있다 **(Figure 1)**.

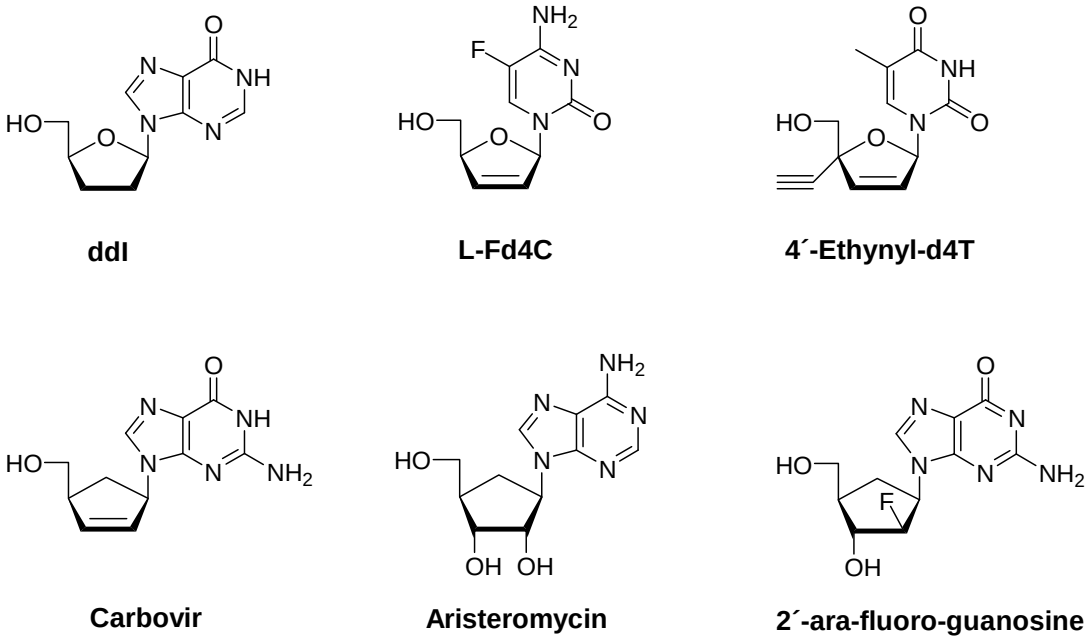


Figure 1. nucleoside with anti-HIV activity

최근에 carbocyclic nucleoside류에 대한 새로운 화합물의 개발은 날로 늘어가고 있다. 그중에서도 4′ 위치에 여러 가지 치환체를 가진 carbocyclic nucleoside류의 생물학적 활성도를 연구하는 중인 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 바이러스 활성을 높이고 약효를 증가 시킬 수 있음을 기대하여 4′ 위치에 ethyl 치환체를 가진 carbocyclic nucleoside를 합성하고자 한다.

서론

Carbocyclic nucleoside에 대한 연구는 오래전부터 활발히 진행되어왔다. 특히 퓨린 구조를 포함하고 있는 carbocyclic nucleoside 화합물들이 AIDS의 발병 원인인 HIV-virus에 대해 선택적인 억제 능력을 가지는 것으로 알려져 이들 화합물들의 중요성이 더욱 대두되고 있다[13]. 자연계에서 발견되는 carbocyclic nucleoside 화합물들은 항바이러스의 생물학적 활성도를 가진다는 것이 알려져 왔으며 최근 들어 이들 화합물들이 HIV-virus에 선택적인 억제제 역할을 한다는 것이 알려지면서 이들 화합물들의 구조적인 특성을 이용한 유도체들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[14].

AIDS 치료제 AZT가 발견된 이후로 사람들은 약효가 더 좋고 독성이 더 낮은 약물을 찾는데 많은 관심을 모으고 있다. 이로서 sugar 부분에 여러 가지 치환체를 도입 하는 것이 전망이 있는 항바이러스제로 평가 되었다. 4′-Cyanothymidine **1**[15], 4′-azidothymidine **2**[16]과 같은 측쇄를 가진 nucleoside에 많은 관심이 집중되고 있는데 이들은 매우 높은 항암, 항바이러스 효과를 가진 새로운 계열의 분자구조이다. 최근에는 4′-vinyl-d4T **3**[7] 와 같은 4′ 위치에 치환기가진 화합물에 관한 연구가 진행되었다. 그중에 4′-ethynyl-d4T **4**[7], 4′-ethynyl-4′-thio d4T **5**[17]는 HIV-1에 대해 높은 항바이러스 효과가 있는 것으로 나타났다. **(Figure 2)**. 그러나 이런 화합물들은 구조적 단점을 가지고 있다. 4′-Ribofuranosyl nucleoside의 구조에서 볼 수 있듯이 furane ring의 산소의 nonpair의 electron donating effect 때문에 4′ 위치에 도입될 수 있는 치환기가 극히 제한된다**(Figure 3)**.

최근에는 sugar 부분을 변형시키는 많은 연구가 진행되었다. Carbocyclic nucleoside의 cyclopentane는 furanose 부분으로 볼 수 있다. 이런 유형의 대부분 화합물은 현저한 생물학적 activity를 나타내며 특히 항암, 항바이러스 화학요법 영역에서 높은 antiviral activity를 가지고 있다. 일반적으로 carbocyclic nucleoside는 furanose nucleoside보다 수용액에서 더 안정하다. 이것은 carbocyclic nucleoside는 분자구조에 glycosidic bond를 가지고 있지 않으므로 nucleoside의 가수분해 효소인 phosphorylase에 대하여 화학적으로 안정한 분자구조이다. 이 특징은 새로운 활성이 높은 약물을 연구하는데 큰 도움이 되고 있다.

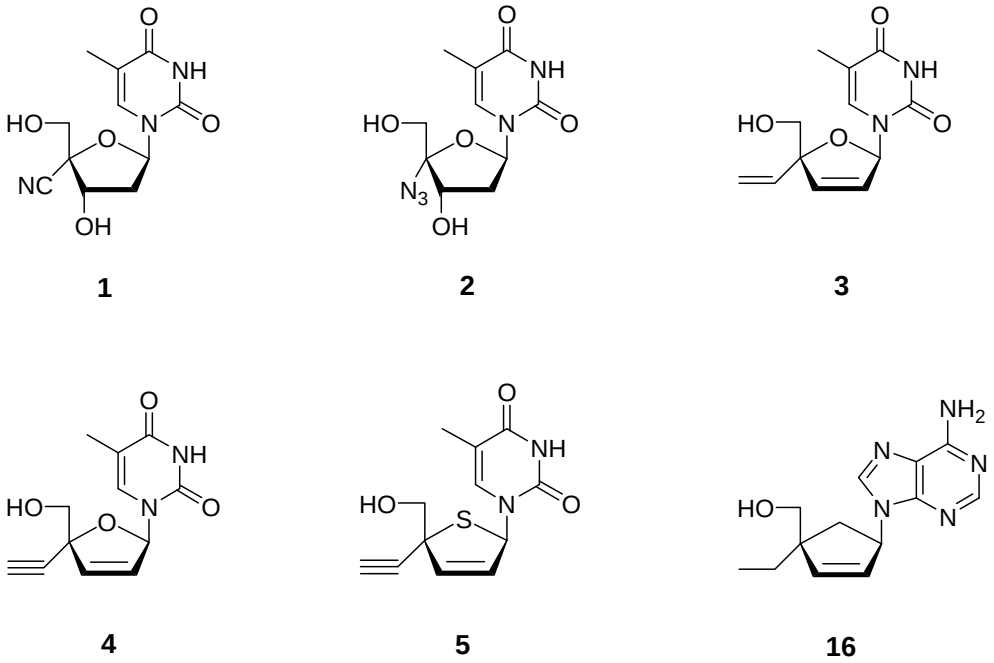


Figure 2. Rationale to the design of target nucleoside

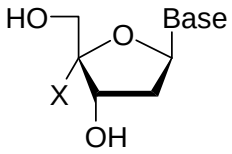


Figure 3. 4′-Substituted riofuranosyl nucleoside

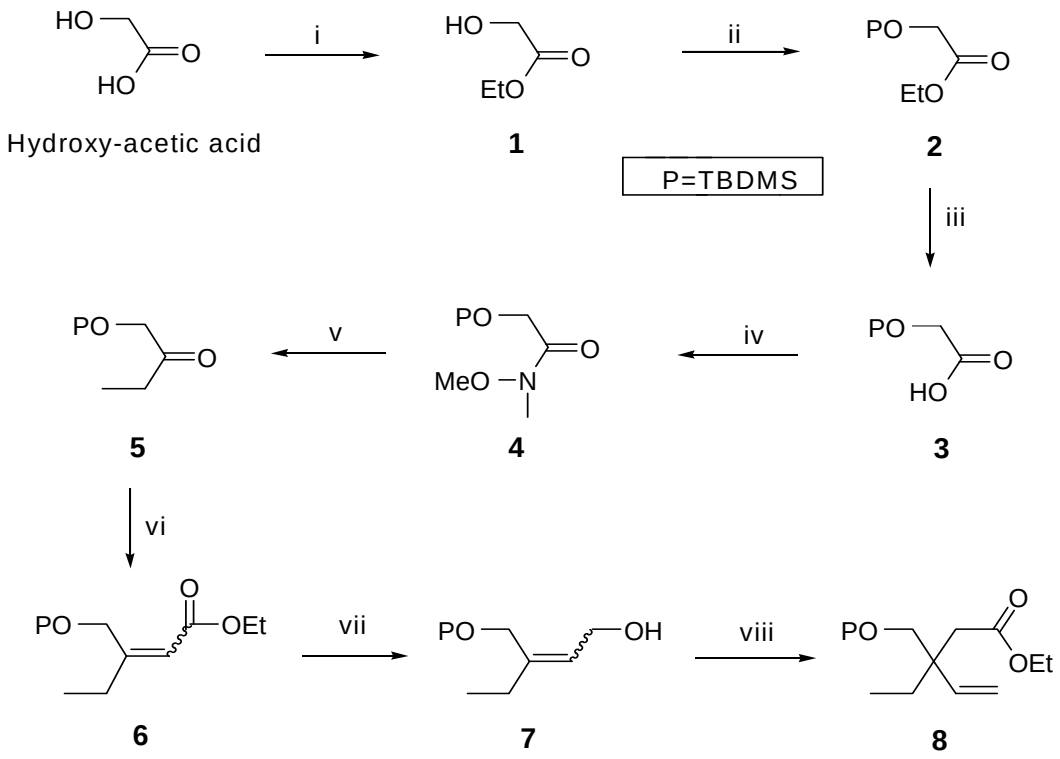
Carbocyclic nucleosides는 체세포 효소인 AdoHcy (S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase)를 저해하여 여러 가지 약효를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 SAM (S-adenosylmethionine) 의존성 methylation을 조절하며 AdoHcy를 가역적으로 adenoside과 homocysteine[18]으로 가수분해 시키는데 촉매 역할을 한다. 그러므로 AdoHcy가 효소의 작용을 저해하게 되며 AdoMet-dependent methylation[19,20] 반응에 기여해 SAM을 조절하는데 매우 중요하다. 결과적으로 AdoHcy 대사를 차

단해 주고 이어서 mRNA의 성숙시키는데 반드시 필요한 효소인 methyl transferases를 억제시킴으로써 mRNA 생성을 중단한다. AdoHcy 억제제는 보통 광범위한 항바이러스활성을 나타낸다. 이런 메카니즘은 뉴크레오사이드와 다른 활성 메카니즘 물질을 더한 병용요법에 연구를 기울이고 있다.

이런 흥미로운 메카니즘과 carbocyclic nucleoside의 항바이러스 활성을 관점으로 본 연구에서는 화학적으로 안정한 carbocyclic nucleoside의 구조와 훌륭한 약효를 가진 4′ 위치에 치환기를 가진 nucleoside의 구조를 서로 접목시켜 4′ 위치에 ethyl 치환기를 가진 신규 carbocyclic nucleoside를 합성하고 항바이러스 약효를 검색하였다.

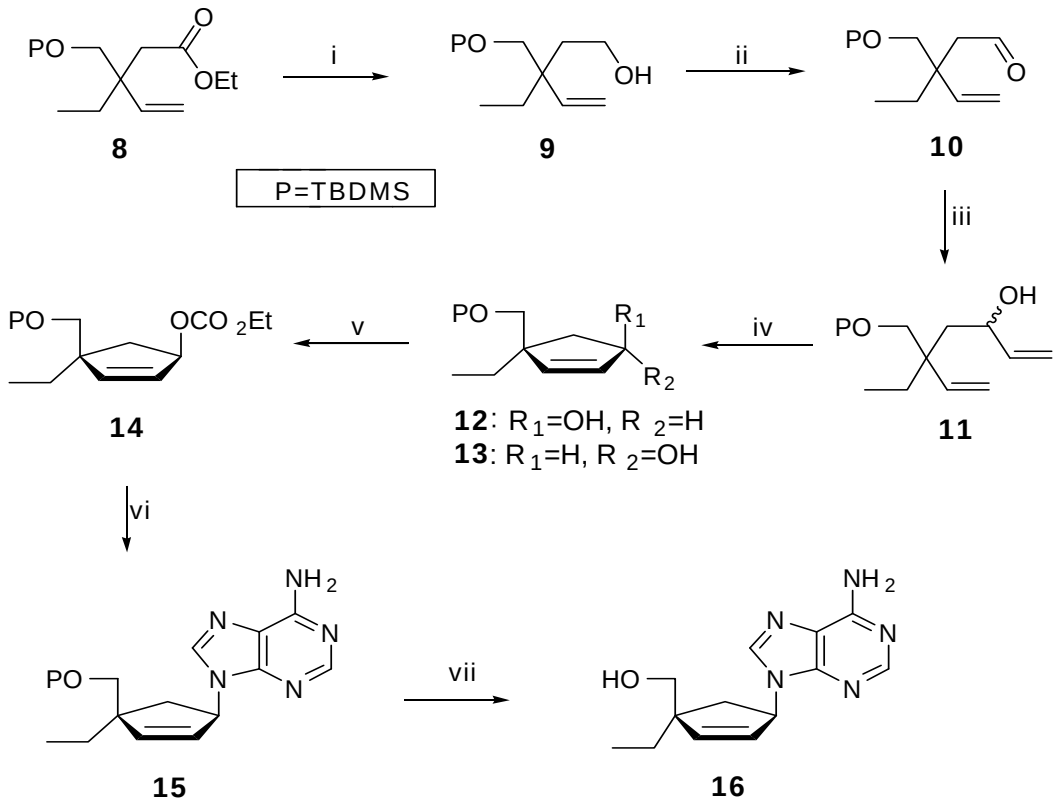
실험결과 및 고찰

Schem 1에서 본 것과 같이 hydroxy-acetic acid를 출발물질로 하여 ethanol로 ester화 시켜서 ester **1**을 합성하였다. TBDMSCI과 imidazole을 사용하여 ester **1**로부터 화합물 **2**를 합성하였고 다시 화합물 **2**를 가수분해 시켜서 acid **3**을 합성하였다. DCC, N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride, DMAP를 사용하여 Weinreb amide[21] **4**를 합성하였다. Weinreb amide **4**에 ethyl magnesium bromide를 시약으로 Grignard 반응[22]을 수행하여 화합물 **5**를 합성하였다.



Schem 1. Reagents: i) c-H_2SO_4, EtOH, 80℃ over night; ii) TBDMSCI, imidazole, 0℃, 1h; iii) KOH, EtOH, rt, 1h; iv) DCC, N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride, DMAP, rt, overnight; v) ethyl magnesium bromide, THF, 0℃, 4h; vi) NaH, triethylphosphonoacetate, 1h; vii) DIBAL-H, CH_2CI_2, 0℃, 1h; viii) triethylorthoacetate, propionic acid, 140℃, overnight.

NaH, triethylorthoacetate를 사용하여 α,β-unsaturated ester **6**을 합성하였고 0 ℃에서 DIBAL-H로 처리하여 ester **6**으로부터 alcohol derivative **7**을 합성하였다. 그리고 Claisen rearrangement[23,24]를 이용하여 ϒ,δ-unsaturated ester **8**을 합성하였다. Ester **8**을 무수 CH_2Cl_2에 용해시킨 후 0 ℃에서 DIBAL-H로 처리하여 alcohol derivative **9**를 합성하였다. 합성한 화합물 **9**를 PCC로 oxidation하여 aldehyde **10**을 합성하였다. Aldehyde **10**에 vinyl magnesium bromide을 시약으로 Grignard 반응을 수행하여 화합물 **11**을 합성하였다.



Schem 2. Reagents: i) DIBAL-H, MC, 0℃, 1h; ii) PCC, 4ÅMS, CH_2CI_2, 0℃, 4h; iii) vinyl magnesium bromide, THF, -78℃, 2h; iv) Grubbs' catalyst II, CH_2CI_2, 60℃, overnight; v) ethyl chloroformate, DMAP, pyridine, 60℃, overnight vi) adenine, NaH, $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$, $P(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$, THF/DMSO, 100℃, overnight; vii) TBAF, THF, rt, 1h.

Ring-closing metathesis (RCM) 반응[25]을 수행하기 위해서 Grubbs' catalyst II [(Im)$Cl_2PCy_3RuCHPh$][26,27]을 사용하여 cyclopentenol **12**와 **13**을 합성하였다. cyclopentenol **12**에 adenine을 축합하기 위해서 먼저 cyclopentenol **12**를 ethyl chloroformate와 촉매량의 DMAP으로 반응시켜 ethoxycarbonyl derivative **14**를 합성하였다. 그리고 화합물 **14**에 NaH/DMSO시약으로 처리한 adenine과 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$[28] 및 $P(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$을 시약으로 화합물 **15**를 합성하였다. 마지막으로 TBAF로 처리하여 최종 nucleoside **16**을 합성하였다**(Schem 2)**. 합성한 nucleoside **16**에 대한 항바이러스 약효 검색을 해본결과 좋은 약효는 보이지 않았다.

실험

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.

Hydroxyl-acetic acid ethyl ester (1). Hydroxy-acetic acid (20 g, 0.2630 mol)를 EtOH (120 ml)에 용해하고 c-H_2SO_4 (5.2 ml)을 가한 후, 80℃에서 overnight시켰다. TLC로 반응종결을 확인한 후 감압 농축하고 EtOAc와 물로 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 :1)로 정제하여 oil상의 compound **1** (15.3 g, 56%)을 얻었다.

(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-acetic acid ethyl ester (2). Compound **1** (15.4 g, 0.15 mol)을 무수 CH_2Cl_2 (120 ml)에 용해하고 imidazole (30.3 g, 0.45 mol)을 재빨리 넣었다. 0℃에서 TBDMSCl (24.5 g, 0.16 mol)을 천천히 가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. TLC로 반응종결을 확인한 후 감압 농축하고 혼합액을 ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexa-
ne = **1** : 10) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **2** (30.7 g, 95%)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 4.12 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.9, 2H), 1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 171.69, 61.80, 60.6, 25.69, 18.35, 14.12, -5.50.

(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-acetic acid (3). Compound **2** (7.9 g, 36.0 mmol)을 무수 EtOH (65 ml)에 용해하고 KOH 85% (3.1 g, 4.7 mmol)을 EtOH (5 ml)에 녹여서 천천히 부가한다. 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응종결을 확

인한 후 혼합액을 ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 물층을 1N HCl로 산성화 (PH = 3~4)시켰다. Ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexa-
ne = 1 : 1) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **3** (4.8 g, 70%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.01 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 0.67 (s, 9H), 0.18 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 171.91, 64.60, 25.72, 18.357, -5.52.

2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-N-methoxy-N-methyl-acetamide (4). Compound **3** (4.0 g, 18.1 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (40 ml)에 용해하고 N,O-dimethyl hydroxylamide hydrochloride (2.1 g, 21.5 mmol), DMAP (0.4 g, 3.6 mmol), TEA (3.0 ml, 21.7 mmol)를 부가한다. 0℃에서 DCC (4.5 g, 21.7 mmol)을 재빨리 가한 후 상온에서 overnight 시켰다. TLC로 반응종결을 확인한 후 여과, 감압 농축하고 혼합액을 ethyl acetate와 물로 2-3회 추출하고 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과, 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 5) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **4** (2.2 g, 52%)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 4.30 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.19 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 171.63, 60.56, 52.63, 31.67, 25.02, 17.72, -5.75.

1-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-butan-2-one (5). Compound **4** (5.1 g, 21.7 mmol)을 무수 THF에 용해하고 0℃에서 vinyl magnesium bromide (32.6 mL, 1.0 M solution in THF)을 천천히 가하고 0℃에서 4시간 교반하였다. TLC로 반응종결을 확인한 후 포화 NH_4Cl (33mL)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 : 5) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **5** (3.8 g, 87%)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 4.04 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.45 (dd, J=14.7 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 21.79, 68.10, 60.34, 25.71, 18.71, 14.25, -5.59.

3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-pent-2-enoic acid ethyl ester

(6). NaH (0.9 g, 21.7 mmol)를 무수 THF (60 ml) 에 현탁시켰다. 0℃에서 triethylphosphonoacetate (4.3 ml, 21.7 mmol)를 천천히 넣고 30분간 교반하였다. 같은 온도에서 compound **5** (3.7 g, 18.1 mmol)를 천천히 넣고 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응종결을 확인한 후에 감압 농축하고 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** (4.7 g, 96%)을 얻었다. Cis/trans 혼합물로서: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.85 (s, 1H), 4.08 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.45 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.02 (t, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 211.85, 130.86, 112.72, 65.43, 59.54, 25.75, 22.61, 18.37, 13.36, 7.18, -5.54.

(E) and (Z)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-pent-2-en-1-ol (7). Compound **6** (4.9 g, 18.0 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (60mL)에 용해시키고 0℃에서 DIBAL-H (37.8 mL, 1.0 M solution in hexane)을 천천히 가한 후 같은 온도에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 0℃에서 methanol (40 mL)을 천천히 dropping시키고 상온으로 천천히 방치하여 고체를 석출시켰다. Magnetic bar이 도는 것을 확인하고 ethyl acetate (300 mL)을 넣고 상온에서 2시간 교반한 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 10) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **7** (3.8 g, 91%)을 얻었다. Cis/trans 혼합물로서: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.48 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J=10.2 Hz, 4H), 0.96 (t, J=3 Hz), 2.01 (dd, J=14.7 2H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

(±)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-ethyl-pent-4-enoic acid ethyl ester (8). Compound **7** (3.1 g, 13.6 mmol)을 triethyl orthoacetate (30 mL)에 용해하고 propionic acid (1.0 mL)을 가한 후, Claisen apparatus에 연결하고 140℃에서 overnight시켰다. TLC로 반응종결을 확인한 후에 감압 농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 20) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **8** (3.5 g, 86%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.20 (dd, J=14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.59 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.29(dd, J=15.0, 7.5 Hz, 2H),

2.04(q, J=7.5 2H), 1.09 (t, J=7.5 3H), 0.96 (t, J=7.5 3H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 174.44, 146.29, 118.61, 65.52, 60.60, 27.57, 25.84, 21.18, 18.35, 13.62, 9.10, -5.42.

(±)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-ethyl-pent-4-en-1-ol (9). Compound **8** (3.3 g, 11.0 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (30mL)에 용해시키고 0℃에서 DIBAL-H (23.1 mL, 1.0 M solution in hexane)을 천천히 가한 후 같은 온도에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 0℃에서 methanol (25 mL)을 천천히 dropping시키고 상온으로 천천히 방치하여 고체를 석출시켰다. Magnetic bar이 도는 것을 확인하고 ethyl acetate (300 mL)을 넣고 상온에서 2시간 교반한 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 10) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **9** (2.5 g, 89%)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.57 (q, J=4.6 Hz, 2H), 5.48 (dd, J=13.2, 6.6 Hz, 2H), 4.11 (d, J=9.6 Hz, 1H) 4.01 (s, 1H), 1.98 (q, J=7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 143.86, 122.377, 65.69, 61.29, 27.77, 25.82, 21.04, 18.34, 13.72, 12.36, -5.42.

(±)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-ethyl-pent-4-enal (10). Compound **9** (1.8 g, 7.1 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (30mL)에 용해시키고 상온에서 4 Å MS (2.4 g)을 재빨리 넣은 후, 0℃에서 PCC (3.8 g, 17.8 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 oil 상의 compound **10** (1.6 g, 86%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 0.67 (d, J=2.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.45 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.08 (q, J=5.4 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 196.73, 170.54, 123.54, 68.21, 46.88, 25.82, 21.04, 18.32, 13.38, 12.33, -5.50.

(±)-5-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-ethyl-hepta-1,6-dien-3-ol (11). Compound **10** (1.4 g, 5.3 mmol)을 무수 THF (20 mL)에 용해하고 -78 ℃에서 vinyl magnesium bromide (5.8 mL, 1.0 M solution in THF)을 천천히 가하

였다. 2시간 후에 TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후에 포화 NH_4Cl (6mL)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 : 20) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 compound **11** (1.3 g, 85%)을 얻었다. Diastereomeric mixture 로서 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.84-5.73 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 5.18-4.85 (m, 4H), 4.15 (s, 1H), 3.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.67-1.28 (m, 4H), 0.81 (s, 9H), 0.69 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.04 (s, 6H).

(±)-(1R,4S)-4-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-ethyl-cyclopet-2-enol (12) and (±)-(1S,4S)-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-ethylcyclopent-2-enol (13). Compound **11** (1.5 g, 5.2 mmol)을 무수 CH_2Cl_2(10 mL)에 용해하고 상온에서 Grubbs′ catalyst II (30 mg, 0.03 mmol)을 재빨리 가하였다. 온도를 100℃까지 올리고 12시간 reflux시켰다. TLC로 반응 종결을 확인한 후에 감압농축하고 column chromatography (EtOAc/hexane = 1 : 20) 으로 정제하여 무색투명한 oil상의 cyclopentenol 유도체 **12** (547 mg, 41%)와 **13** (613 mg, 46%)을 각각 얻었다. Cyclopentenol **12**(β-isomer): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.78 (dd, J=12.9, 6.0 Hz, 1H), 4.87 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=13.8, 7.5 Hz, 1H), 1.49 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 1.41 (dd, J=14.1, 6.9 Hz, 2H), 1.33 (q, J=7.5 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 140.34, 133.89, 76.14, 69.35, 50.04, 45.20, 25.99, 23.32, 21.04, 12.33, -5.50; Cyclopentenol **13**(α-isomer): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.83 (dd, J=5.4, 2.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.40 (dd, J=12.9, 3.3 Hz, 3H), 1.93 (dd, J=14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J=14.1 Hz, 1H), 1.33 (q, J=7.5 Hz, 2H), 082 (s, 9H), 0.77 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.01 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 141.50, 133.02, 77.61, 70.64, 50.94, 44.83, 25.83, 24.67, 21.04, 12.33, -5.50.

(±)-(1R,4S)-Carbonic acid 4-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-ethyl-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (14). Compound **12** (763 mg, 3.0 mmol)를 무수 pyridine (20 mL)에 용해하고 0 ℃에서 ethyl chloroformate (0.9

mL, 9.0 mmol)를 가한 후에 DMAP (73 mg, 0.6 mmol)을 넣고 50 ℃에서 overnight시켰다. 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 : 10) 으로 정제하여 무색투명한 syrup상의 compound **14** (867 mg, 88%)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 5.72 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=7.8, 4.2 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H) 4.14 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.35 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=14.4, 7.5 Hz, 1H), 1.57 (dd, J=14.4, 3.3 Hz, 1H), 1.43 (q, J=3.9 Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.74 (t, J=4.5, Hz, 3H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 154.93, 142.76, 129.12, 83.50, 68.72, 63.53, 54.90, 37.84, 29.62, 25.75, 18.13, 14.22, 8.82, -5.54.

(±)-(1R,4S)-9-[4-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-hex-2-enyl]-9H-purin-6-ylamine (15). NaH (1.0 ml, 1.0 M in DMSO)를 무수 DMSO (2 ml)에 용해하고 adenine (108 mg, 0.8 mmol)을 넣고 50-55℃에서 45분간 교반하였다. 한편 빈 flask에 무수 THF (1 mL)을 취하고 상온에서 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (18.8 mg, 17.5 μmol)을 넣어 용해시킨 후, P(O-i-Pr)$_3$ (0.4 mL, 1.8 mmol)을 가하고 30분간 교반하였다. 다음 이 혼합액을 첫 번째 adenine을 넣은 flask에 가하고 compound **14** (230 mg, 0.7 mmol)를 무수 THF (1 mL)에 용해시켜서 천천히 가하였다. 온도를 100℃까지 올리고 overnight시켰다. TLC로 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후 혼합액을 감압 농축하고 그 잔사를 column chromato-graphy (MeOH/CH_2Cl_2 = 1 : 10) 으로 정제하여 백색 고체상의 compound **15** (149 mg, 56.8%)를 얻었다. mp 174~176℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.01 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.86-5.73 (m, 4H), 3.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.40 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, J=13.8, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (dd, J=13.8, 8.1 Hz, 1H), 1.47 (q, J=6.9 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz) δ 152.86, 143.30, 138.50, 128.36, 68.63, 59.65, 55.61, 40.14, 28.40, 25.85, 18.25, 8.99, -5.54.

(±)-(1R,4S)-[4-(6-Aminopurin-9-yl)-1-ethyl-cyclopent-2-enyl]-meth-

anol (16). Compound **15** (149 mg, 0.4 mmol)를 무수 THF (5 mL)에 용해하고 0 ℃에서 TBAF (0.8 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 : 10) 로 정제하여 백색 고체상의 compound **16** (77 mg, 74%)을 얻었다. mp 189~191℃; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 5.94 (dd, J=5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.38, (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J=10.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=13.5, 8.7 Hz, 1H), 1.61 (dd, J=13.5, 6.3 Hz, 1H), 1.47 (q, J=6.9 Hz, 2H), 0.80 (t, J=7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75MHz) δ 156.01, 152.43, 142.07, 138.50, 129.07, 119.13, 66.87, 59.47, 54.88, 40.33, 28.11, 8.95.

결론

본 연구에서는 최근 nucleoside 당부분에 치환체를 가지고 있는 carbocyclic nucleoside류가 높은 항암 및 항바이러스 약효가 있다는 것에 착안하여 [3,3]-sigmatropic rearrangement와 RCM 반응을 주요반응으로 이용하여 4′ 위치에 ethyl 치환기를 가진 신규 carbocyclic nucleosides **16**을 합성하여 항바이러스 약효를 검색하였지만 좋은 약효를 보이지는 않았다.

간단한 합성방법으로 4′ 위치에 치환기를 도입할 수 있었으며 다른 여러 가지 치환기의 도입가능성을 제공할 수 있다.

참고문헌

1. Gottlieb, M. S.; Scoroff, H. M.; Weisman, J. D.; Fan, P. T.; Wolf, R. A.; Saxon, A. *N. Engl. J. Med.* **1981**, *305,* 1525.
2. Gallo, R. C.; Montagnier, L. *Sci. Amer,* **1988,** *259*, 41.
3. Williams, I.; Mindel, A.; Weller, I. V. *Triton Biosciences Inc,* **1990**, *2*, 2.
4. Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; St. Clair, M. H.; Weinhold, K.;Rideout, J. L.; Frreeman, G. A.; Nusinoff-Lehrman, S.; bologenesi, D. P.; Broder, S.; Mitruya, H.; Barry, D. W. *Proc. Natl. Sci. U. S. A,* **1986**, *83*, 8333.
5. Yarchoan, R.; Mitsuya, H.; Thomas, R. V.; Pluda, J. M.; Hartman, N. R.; Perno, C. F.; Marczyk, K. S.; Allian, J. P.; Johns, D. G.; Broder, S.; *Science.* **1989**, *245*, 412.
6. Lin, T.; Luo, M.; Zhu, Y.; Gullen, E.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y. *J. Med Chem.* **1996**, *39*, 1757.
7. Haraguchi, K.; Takeda, S.; Tanaka, H.; Nitanda, T.; Baba, M.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3775.
8. Martin, J. L.; Brown, C. E.; Mattews-Davis, N.; Reardon, J. E. *antimicrob. Agents Chemother,* **1994**, *38,* 2743.
9. Parker, W. B.; Cheng, Y. C. *J. NIH Res.* **1994**, *6,* 57.
10. Chatis, P. A.; Crumpacker, C. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1589.
11. Shirasaka, I.; Kaclick, M. F.; Ueno, T.; Gao. W. Y.; Kojima, E.; Alcaide, M. L.; Chokekijchai, S.; Roy, B. M.; Arnol, E.; Yarchoan, R.; Mitsuya, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92*, 2398.
12. Borthwick, A. D.; Biggadike, K. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 571.
13. Norman, M. H.; Almond, M. R.; Reitter, B. E.; Rahim, S. G. *Synthetic commun.* **1992**, *22*, 3197.
14. Siddiqi, S. M.; Chen, X.; Schneller, S. W. *Bioorganic & Medicinal chemistry.* **1992**, *2*, 1279.

15. Terao, Y.; Akamatsu, M.; and Achiwa, K. *Chem. Pharm Bull.* **1991**,*39*, 823.
16. Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S.; Earl, R. A.; Guedj, R. Synthesis of carbocyclic nucleosides. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 10611.
17. Kumamoto, H.; Nakai, T.; Haraguchi, K.; Nakamura, K. T.; Tanaka, H.; Baba, M.; Cheng, Y. C. *J. Med. Chem.* 2006, *49*, 7861.
18. Ueland, P. M. *Pharmacol. Rev.* **1982**, *34*, 223.
19. Pice, P. M.; Banerjee, R.; Acs, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, *86*, 8541.
20. Hoffman, J. L. *Arch. Biochem. Biophys.* **1982**, *42*, 1130.
21. Hong, J. H.; Shim, M. J.; Ro, B. O.; Ko, O. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6837.
22. Katsuya. U.; Yujiro. H.; Koichi. N. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8915.
23. Ko, O. H.; Hong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6399.
24. Hong, J. H.; Gao, M. Y.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 231.
25. 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.
26. Schwab, P.; Grubbs, R. H. *J. W. Ziller, J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
27. Dias, E. L.; Nguyun, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.
28. Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499.

ABSTRACT

Synthesis of Ethyl Substituted Nucleoside as Antiviral Agent

Qingbo Shen

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

Department of Pharmacy

Graduate School of Chosun University

The synthesis of carbocyclic nucleoside has been inspired by their chemical and enzymatic stability. Weinreb amide was synthesized from glycolic acid. Ethyl magnesium bromide was applied to carbonyl addition. Claisen rearrangement, ring-closing metathesis (RCM), Trost allylic alkylation were used as core reactions.

Key Words : carbocyclic nucleoside, Weinreb amide, Claisen rearrangement, ring-closing metathesis (RCM).

저작물 이용 허락서

학 과	약학과	학 번	20067739	과 정	석사
성 명	한글: 신 청 파 한문 : 申 淸 波 영문 : QINGBO SHEN				
주 소	광주광역시 조선대학교 약학대학 유기화학 연구실 302호				
연락처	E-MAIL : goodlife812@hotmail.com				
논문제목	한글: 항바이러스제로서 에틸 측쇄를 가진 신규 뉴크레오사이드의 합성 영문: Synthesis of Ethyl Substituted Nucleoside as Antiviral Agent				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

2008 년 06 월 일

저작자: 신 청 파 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하