

DMSO-Oxalyl Chloride에 의한 糖의 酸化

千 文 宇

서울대학교 藥學大學

(Received May 18, 1983)

Moon Woo Chun

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

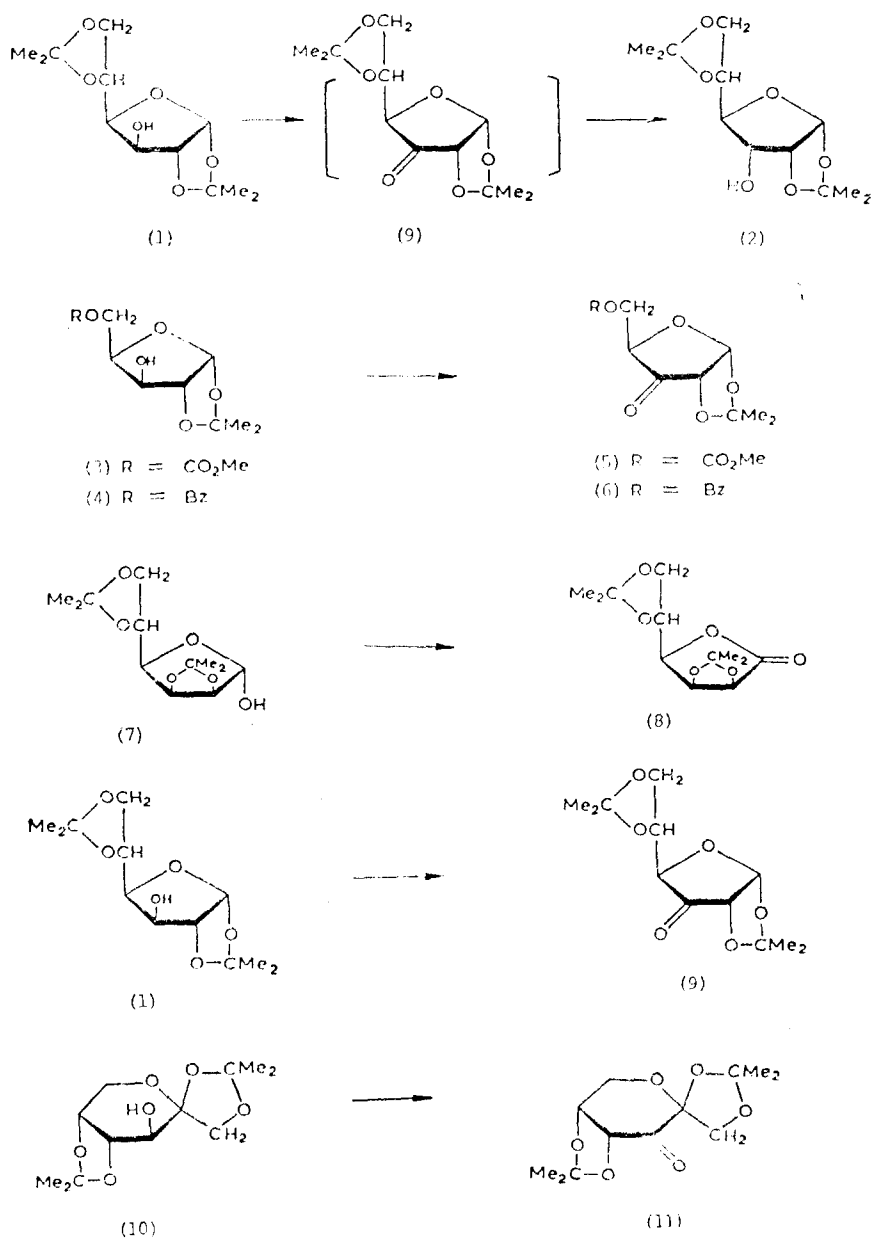
DMSO-Oxalyl Chloride for the Oxidation of Carbohydrates

Abstract—DMSO-oxalyl chloride at low temperature in methylene chloride reacted with isolated secondary hydroxyl groups in some monosaccharides to give alkoxysulfonium salts, convertible to carbonyls in high yields upon addition of triethylamine. And 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-allofuranose which is the key intermediate in the synthesis of 3-O-acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranosyl bromide, was also obtained by oxidizing 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose with the oxidizing reagent, followed by reduction with sodium borohydride.

새로운 糖을 合成하는 過程에서 monosaccharide의 oxo 誘導體의 中間體로서의 有用성이 대단히 높기 때문에 oxo 誘導體의 合成을 위한 새로운 酸化劑의 開發에 研究는 carbohydrate chemistry分野에서 큰 比重을 차지하며 現在도 활발히 進行되고 있다. Dimethyl sulfoxide(DMSO)가 Kornblum等에 의해 酸化劑로서의 應用이 처음으로 試圖¹⁾된 以來 그 有用성이 認定되어 많은 研究結果가 報告되고 있다. DMSO에 관련된 試藥으로 DMSO-dicyclohexylcarbodiimide²⁾, DMSO-cyanuric acid³⁾ 등이 糖의 酸化劑로서의 應用이 試圖되었으나 成功치 못하였다.⁴⁾

한편 Mancuso等은 DMSO-oxalyl chloride를 酸化劑로 使用, long chain alcohol 및 acetylenic alcohol에 대해 酸化反應을 行하여 대응하는 carbonyl化合物를 收率높게 얻고 있음을 報告⁵⁾하고 있다. 그러나 糖의 hydroxyl group에 대한 이 酸化劑의 應用은 아직 報告된바 없다.

著者는 DMSO-oxalyl chloride를 pyranoid 및 furanoid系糖의 二級 hydroxyl group의 酸化에 應用하프로서 새로운 糖合成의 有用한 中間體인 oxo 誘導體를 보다 효율적이고 收率높게 合成하고 더 나아가 工業的 大量生産의 可能性 여부를 검토하기 위해 本實驗에 着手하였다. 또한 이 方法으로 酸化하여 다시 還元시킴으로서 抗 virus性 nucleoside로서 現在 開發중인 2'-deoxy-2'-fluoro- β -D-arabinofuranosyl nucleoside類의 糖部分合成에서의 key intermediate인 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-allofuranose (2)을 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose(1)로부터 合成하는 方法도 아울러 검토하였다. 특히 化合物(2)의 重要性 때문에 (2)와 이에 관련된 化合物에 대한 酸化反應에 대한 研究는 많았으나 만족할만한 結果를 얻지 못하고 있다. 그중 比較的 높은 收率의 方法인 ruthenium tetraoxide에 의한 酸化法⁶⁾은 反應液의 pH를 一定하게 유지시켜야 하며 특히 高價의 試藥을 過量使用한다는 短點을 지니고 있다. 그러나 本實驗에서 行한 方法은 低溫이나 比較的 완화한 조건으로 수율높게 目的物을 얻을수가 있다는 點과 특히 酸化, 還元反應을 one pot process에 의해 遂行할 수 있다는 點 등에서 實驗室的 뿐만아니라 大量生産에 많은 利



點을 가진다고 思料된다. 또한 DMSO-oxalyl chloride가 糖의 酸化劑로서 처음 應用되었으나 앞으로 糖化學分野에서 더 많은 應用이 期待된다. 本實驗結果는 Table I과 같다.

Table 1—Oxidation of compounds (3), (4), (7), (9) and (11) with DMSO-oxalyl chloride.

Compounds obtained	Compounds oxidized				
	(3)	(4)	(7)	(1)	(10)
Yield (%)	81	85	72	88	90
M.P. (°C)	81~82 (81~82.5)	95~96 (93~94.5)	122~124 (126)	108~109 (111~112)	104~105 (102~103)
Reference	4)	7)	8)	9)	10)

實 驗 部

一般合成法—Methylene chloride (4ml)와 oxalyl chloride (2ml, 22m mole)의 혼합액을 dry ice-ethanol bath에서 -60°C 이하로 냉각한다. 여기에 methylene chloride (5ml)와 dimethylsulfoxide (3.4ml, 48m mole)의 혼합액을 맹렬히 교반하면서 서서히滴加한다. 이때反應溫度는 -60°C 이하를 계속 유지시킨다.滴加가 끝난후反應液에 sugar (3, 4, 7, 1 및 10) 10m mole의 methylene chloride (2ml)용액을 -60°C 이하에서 교반下 서서히加한다.滴加가 끝난후 30分間 -60°C 이하를 유지하면서 교반을 계속한후 triethylamine (7.0ml, 50m mole)을 서서히加한다.加하는 도중反應온도를 점차로 0°C 까지 올린다음滴加가 끝난후室溫에서 1時間 교반을 계속한다. 1時間후少量의 물을 가하고有機層을分離, 水層은 methylene chloride (25ml×2)로抽出하여有機層과 습하여 MgSO_4 로乾燥시킨 다음 감압농축, 生成된結晶을 heptane으로 부터再結晶한다.

Large-scale 및 One Pot Process에 의한 (2)의 合成—oxalyl chloride (120ml)의 CH_2Cl_2 (300ml)용액을 -60°C 이하로 냉각시킨 다음 DMSO (192ml)의 CH_2Cl_2 (300ml)용액을 -60°C 이하를 유지시키면서 맹렬한 교반下 서서히加한다.滴加가 끝난후 (1) (300g)의 CH_2Cl_2 (600ml)용액을 다시 -60°C 를 유지하면서 가한다음 30분간 교반한다. 이反應混合液에 triethylamine (600ml)를 서서히 가한다. 이때反應온도를 서서히 0°C 까지 올린다음室溫에서 1時間 교반을 계속한다. 여기에 물(300ml)을加하고有機層을分離시킨다.水層은 CH_2Cl_2 (100ml)로抽出한후 버리고抽出液을有機層과 습한다. 이有機層에 물(100ml)을 가하고 교반하면서 NaBH_4 (55g)를 소량씩 가한다. 다加한 다음 3시간동안 교반을 계속한다.有機層을分離하고 물(300ml)로 씻은 다음 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 건조된 용액을 syrup 상태까지 감압농축, 여기에 (2)의 seed crystal을加하여一夜방치하면 (2)의結晶이析出한다.析出한結晶을 여과하여 petroleum ether로 세척한다(220g, 74% yield). 本實驗에서 얻은 (2)의結晶은 표준품과의 混融시험 및 NMR spectra의比較로 同定하였으며 다음 단계의反應物로서의 充分한純度を 가졌다고 보여진다.

文 獻

- 1) N. Kornblum *et. al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 6562(1957).
- 2) a. K.E. Pfitzner and J.G. Moffatt, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3027(1963).
b. *idem.*, *ibid.* **87**, 5661(1965).
c. *idem.*, *ibid.* **87**, 5670(1965).
- 3) J.D. Albright, *J. Org. Chem.* **39**, 1977(1974).
- 4) D.H. Hollenberg, R.S. Klein, and J.J. Fox, *Carbohydr Res.*, **67**, 491(1978).
- 5) A.J. Mancuso, S-L. Huang, and D. Swerm, *J. Org. Chem.* **43**, 2480(1978).

- 6) G.R. Ritzmann, R.S. Klein, D.H. Hollenberg, and J.J. Fox, *Carbohydr. Res.* **39**, 227(1975).
- 7) a. K. Oka and H. Wada, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **83**, 890(1963).
b. R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly, and E. Walton, *J. Org. Chem.* **33**, 1789(1968).
c. H. Yanagisawa, M. Kinoshita, S. Nakada, and S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 246(1970).
- 8) D. Horton and J.S. Jewell, *Carbohydr. Res.* **2**, 251(1966).
- 9) D.C. Baker, D. Horton, and C.G. Tindall, Jr., *Carbohydr. Res.* **24**, 192(1972).
- 10) R.S. Tipson, R.F. Brady, Jr., and B.F. West, *Carbohydr. Res.* **16**, 383(1971).