

Methyl-7-iodoheptanoate의 합성에 관한 연구

심영섭 · 최종욱 · 김완주 · 박호균* · 박영숙*

성균관대학교 약학대학 · *한국과학기술원 화학부

(Received November, 25 1986)

Study on Synthesis of Methyl-7-iodoheptanoate

Young Sup Shim, Jong Wook Choi, Wan Joo Kim, Ho Koon Park* and
Young Sook Park*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Seoul 170 and *Department of Chemistry,
KAIST, Seoul 132, Korea

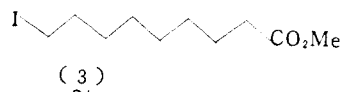
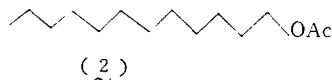
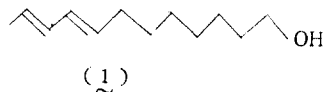
Abstract—New synthetic method for methyl-7-iodoheptanoate was studied. Methyl-7-iodoheptanoate is important compound in the synthesis codlemone, the sex pheromone of codling moth which doing harm to apple tree significantly, and this compound also be used essentially in the synthesis of prostaglandin derivatives. In previous the methyl-7-iodoheptanoate has been prepared from-7-chloroheptanoic acid as a starting material with disadvantage, since the 7-chloroheptanoic acid is expensive and the process is much complicate. In this paper the method to preparing methyl-7-iodoheptanoate was developed economically by using dihydropyran as a starting material in the course of 5 steps. Hence, methyl-7-iodoheptanoate which can be synthesized by new method studied on this paper should be very useful compound for preparing codlemone or its acetate which will be used to developing pollution-free insecticides, and for preparing prostaglandin derivatives with advantage.

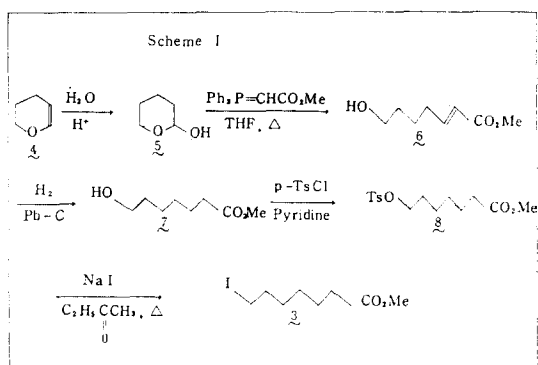
지난 20년간 해충으로부터 받은 농작물 피해를 최소화함으로써 줄이고 인체에 해로운 농약의 사용으로부터 해방되고자 많은 과학자들이 곤충 성유인 물질의 분리와 확인^{1~4)}에 많은 노력을 기울여 왔다. 곤충의 성유인 물질을 확인한 후 이 물질들이 곤충에 미치는 생리 활성적인 실험에 뒤이어 유기화학자들과 생화학자들에 의해 수많은 곤충 성유인 물질의 합성^{5~7)}과 이에 따른 현장 실험이 많이 보고되었다.

본 연구는 과수원의 사과나무에 피해를 입히고 있으며 전 세계에 널리 분포되어 있는 codling moth, *Laspeyresia Pomonella* (Tortricidae; Olethreutinae)의 성유인 물질인 Codlemone⁸⁾ (1)과 Pea moth (*Laspeyresia nigricane*)⁹⁾의 남성 성유인 물질이며 pitch pine tip moth (*Rhyacionia rigidana*)¹⁰⁾와 green budworm moth (*Hedya rub-*

eferena)¹¹⁾의 여성 성유인 물질인 codlemone acetate인 (8E, 10E)-8, 10-dodecadienyl-1-acetate (2)를 합성하는데 있어 중요한 중간체인 methyl-7-iodoheptanoate (3)의 새로운 합성방법에 관하여 보고하고자 한다.

Methyl-7-iodoheptanoate (3)의 합성에 관해 연구보고가 이미 발표되어 있으나^{12~13)} 본 연구는





dihydroxypran(4)을 출발물질로 한 새로운 합성 경로를 개발하였다. (Scheme I).

2-Hydroxytetrahydropyran(5)은 dihydroxypran(4)을 염산용액과 실온에서 반응시킨 후 20% NaOH 수용액으로 중화시킨 다음 에틸로 계속적인 추출을 하여 약 64%의 수율로 얻을 수 있었다.¹⁴⁾ 수화반응의 진행여부는 NMR에서 internal vinyl proton 피크가 없어지고 IR에서 새로운 hydroxyl 피크가 나타남으로써 확인할 수 있었다. 얻어진 2-hydroxytetrahydropyran(5)을 건조된 tetrahydrofuran에 녹인 후 carbomethoxymethylenetriphenylphosphorane을 가하여 5시간 동안 환류시켜준 후 실리카겔 칼럼크로마토그래피 과정을 거쳐 methyl-7-hydroxy-2-heptenoate(6)를 약 94%의 수율로 얻었다. Wittig반응의 진행여부는 NMR에서 internal vinyl proton 피크와 ester의 methyl기에 대한 피크가 나타나고 IR에서 carbonyl 피크와 탄소-탄소 이중결합에 대한 피크가 나타남으로써 확인할 수 있었다 (6)화합물의 α, β -이중결합은 palladium on charcoal을 사용하여 수소화반응을 거쳐 methyl-7-hydroxyheptanoate(7)로 환원되며 그 수율은 약 91%였다. 수소화반응의 진행여부는 NMR에서 internal vinyl proton peak가 없어진 것으로 확인할 수 있었다. 목표로 하는 화합물 methyl-7-iodoheptanoate(3)의 합성은 (7)의 hydroxyl기를 tosyl기로 전환시켜(피리딘용매하에서 p-toluene-sulfonyl chloride와 실온에서 5시간동안 반응) methyl-7-O-p-toluene-sulfonylheptanoate(8)를 얻고 이 화합물에 대한 iodide 이온의 SN2 반응에

의하여 3을 얻었다(2단계 반응의 수율은 60%).

Methyl-7-iodoheptanoate(3)에 대한 확인은 NMR 스펙트럼에 근거를 두었는데 ester의 methyl기에 대한 chemical shift는 δ 3.52에서 singlet로 나타났고 2.95~3.13에서 $J=6\text{Hz}$ 인 triplet가 나타났는데 이것은 iodine에 붙은 methylene기의 2개의 proton 피크이며 2.08~2.34의 $J=6\text{Hz}$ 인 triplet는 ester의 α 위치의 methylene으로 밝혀졌으며 1.17~1.90의 multiplet는 긴 사슬의 4개의 methylene기로 밝혀졌다.

실 험 부

다음의 일반적인 방법이 모든 실험에 적용되었다.

NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Jeol PMX-60 SI 스펙트로메타를 사용하여 얻었으며 chemical shift는 δ 로 표시하였다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer Model 735B와 analect FX-6160 FT-IR 스펙트로포토메타를 사용하여 얻었으며 frequency는 cm^{-1} 로 표시하였다. 반응의 진행정도는 분석용 박층크로마토그래피를 사용하여 측정하였으며 모든 액체칼럼 크로마토그래피는 실리카겔을 사용하였다. 사용한 모든 용매는 Na 또는 적절한 건조제를 사용하여 증류 후 사용하였다.

2-Hydroxytetrahydropyran(5)-2,3-dihydroxypran(4) 10g (0.12 mole)을 물 30ml와 농염산 2.5ml의 혼합물에 가한 다음 균일상의 용액이 될 때까지 반응시킨 후 20분간 더 반응시켰다. 페놀프탈레인을 지시약으로 사용하여 20% NaOH수용액으로 중화시킨 후 에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 다음 감압하에서 용매를 제거시키고 얻어진 반응 혼합물을 진공 증류하여 2-hydroxytetrahydropyran(7.86g, 0.077 mole)을 무색의 액체로 얻었다(수율 64%). B.P.; 86°C (20mmHg), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} ; 3377(-OH), 2856~2943(-CH), 2856~2943(-CH), NMR(in CDCl_3), δ ; 1.62(6H, m, cyclic 3, 4, 5-H), 3.36~4.13(2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.82(2H, b, $-\text{O}-\text{CH}-\text{OH}$)

Methyl-7-hydroxy-2-heptenoate (6)—carbo-methoxymethylenetriphenylphosphorane (18.4g, 0.55 mole)을 건조시킨 tetrahydrofuran에 녹인 다음 2-hydroxytetrahydropyran (5.1g, 0.50 mole)을 가하고 5시간동안 환류시켰다. 5시간 후 T.L.C에 의해 반응의 완결을 확인하고 감압하에서 용매를 제거한 후 에틸을 소량씩 가하여 생성된 고체를 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축시키고 얻어진 crude한 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 분리하여 (전개용매: 에틸) 순수한 methyl-7-hydroxy-2-heptenoate (7.4g, 0.047 mole)를 무색의 액체로 얻었다 (수율 94%) IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} ; 3423(-OH), 2937(-CH), 1719(-C=O), 1654(C=C), NMR (in CDCl_3) δ ; 1.07~2.27(7H, m, 3- CH_2 and -OH), 3.50~3.67(5H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ and $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 5.60~5.91(1H, m, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CO}_2-$), 6.63~7.20(1H, m, $-\text{CH}=\text{C}-\text{CO}_2-$).

Methyl-7-hydroxyheptanoate (7) — 50ml round-bottomed flask에 무수 메탄올에 용해시킨 methyl-7-hydroxy-2-heptenoate (3.16g, 0.020 mole)를 담고 palladium on charcoal (0.16g, 5wt %)을 가하였다. 반응물이 담긴 플라스크를 septum으로 막은 다음 감압하에서 공기를 제거시킨 뒤 수소가스로 충전시키고 24시간 동안 실온에서 교반시켜 주었다. T.L.C에 의해 반응의 완결을 확인한 후 palladium on charcoal을 여과하여 제거하고 감압하에서 용매를 제거시켜 무색의 액체인 methyl-7-hydroxyheptanoate (2.9g, 0.018 mole)를 얻었다 (수율 91%).

NMR(in CDCl_3) δ ; 1.03~1.93(8H, m, 4- CH_2-), 2.18~2.42(2H, t, $\text{J}=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 2.72(1H, s, -OH), 3.47~3.63(5H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ and $-\text{O}-\text{CH}_2$).

Methyl-7-O-P-toluene-sulfonylheptanoate (8)—플라스크에 건조시킨 피리딘 24ml를 가하고 0°C로 냉각시킨 후 p-toluenesulfonyl chloride (3.77g, 0.020 mole)를 용해시켰다. 실온에서 30분간 교반시킨 다음 0°C로 냉각시켜 (7) (2.9g, 0.018 mole)을 가하고 실온에서 5시간동안 교반하며 반응시켰다. 반응혼합물에 methylene chlo-

ride를 가하고 차가운 3N 황산용액으로 씻어 피리딘을 제거한 후 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척한 다음 무수 MgSO_4 로 건조시키고 감압하에서 제거시켰다. 얻어진 반응 생성물을 실리카겔 칼람 크로마토그래피로 분리하여 (전개용매: E.A/n-Hex=1/2) methyl-7-O-p-toluene-sulfonylheptanoate (4.37g, 0.014 mole)를 무색의 액체로 얻었다 (수율 77%). NMR(in CDCl_3) δ ; 1.07~1.87(8H, m, 4- CH_2-), 2.13~2.37(2H, t, $\text{J}=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 2.43(3H, s, $\text{CH}_3-\phi-$), 3.62(3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.88~4.75(2H, t, $\text{J}=6\text{Hz}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 7.20~7.78(4H, dd, phenyl).

Methyl-7-iodoheptanoate (3)—methyl ethyl ketone 100ml에 methyl-7-O-p-toluene-sulfonylheptanoate (6.29g, 0.020 mole)와 sodium iodide (29.98g, 0.20 mole)를 가한 후 3시간 동안 환류시켜 주었다. 실온으로 냉각시킨 후 에틸을 가하여 희석시킨 다음 증류수, 10% NaHSO_3 수용액 그리고 포화 NaCl 수용액으로 세척시킨 후 무수 MgSO_4 로 건조시키고 감압 농축시켰다. 얻어진 반응생성물을 실리카겔 칼람 크로마토그래피로 분리하여 (전개용매: E.A/n-Hex=1/8) 무색의 용액인 methyl-7-iodoheptanoate (3.91g, 0.012 mole)를 얻었다 (수율 72%).

NMR(in CDCl_3) δ ; 1.17~1.90(8H, m, 4- CH_2-), 2.08~2.34(2H, t, $\text{J}=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.95~3.13(2H, t, $\text{J}=6\text{Hz}$, $-\text{I}-\text{CH}_2-$), 3.52(3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$).

문 헌

- 1) Beroze, M.: *Toxicol, Environ. Chem. Rev.*, **1**, 109 (1972).
- 2) MacConnel, J.G. and Silverstein, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12**, 644 (1973).
- 3) Evans, D.A. and Green, C.L.: *Chem. Soc. Rev.*, **2**, 75 (1973).
- 4) Mayer, M.S. and McLanghlin, J.R.: "An Annotated Compendium of Insect Sex Pheromons", Florida Agric. Exp. Station Monograph Series, No. 6 (1975).
- 5) Henrich, C.A.: *Tetrahedron*, **33**, 1845 (1977).

- 6) Leonhardt, B.A. and Beroza, M.: "*Insect Pheromone Technology; Chemistry and Application*", ACS Symposium Series, No. 190 (1982)
- 7) Mori, K.: "*Total Synthesis of Natural Products*", Vol. 4, 1-183, J. Apsimon Ed., Wiley-International, New York, 1981.
- 8) McDonough, L.M., George, D.A., Butt, B.A., Jacobson, M. and Johnson, J.R.: *J. Ecol. Entomol.*, **62**, 62 (1969).
- 9) Wall, C., Greenway, A.R. and Burt, P.E.: *Physiol. Entomol.*, **1**, 151 (1976).
- 10) Hill, A.S., Berisford, C.W., Brady, U.E. and Roelofs, W.L.: *Environ. Entomol.*, **5**, 959(1976).
- 11) Frerot, B., Priesuer, E., Gallois, M.Z. and Naturforsch., C.: *Biochem. Biophys. Biol. Virol.*, **346**, 1248 (1979).
- 12) Ames, D.E., Bowman, R.E. and Mason, R.G.: *J. Chem. Soc.*, 174 (1950).
- 13) Kraevskii, A.A., Sarxcheva, I.K. and Precobrazhenskii, N.A.: *Khim. Zh. Obshch.*, **32**, 3541 (1962). *Chem. Abstr.*, **58**, 12412 (1963).
- 14) (a) Wodds, G.F. and Sanders, H.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 2111 (1946).
(b) Wodds G.F. and Kramer, D.N.: *ibid.*, **69**, 2246 (1947).