

Vinyl 치환기를 갖는 4급탄소 Unit 의 합성

서영거 · 김화순 · 조운상

서울대학교 약학대학

(Received June 2, 1989)

Synthesis of Quaternary Carbon Unit Containing Vinyl Substituent.

Young-Ger Suh, Hwa-Soon Kim and Yoon-Sang Cho

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

Abstract—In connection with the synthesis of the biologically active pimarane diterpenoids, some synthetic routes to the quaternary carbon unit were examined. Especially, Claisen rearrangement of allyl acetates prepared from acetol provided γ -hydroxy acid containing vinyl substituent as the desired unit.

Keywords □ Claisen rearrangement, γ -hydroxy acid, pimarane diterpenoid quaternary carbon

최근에 우리나라의 제주도에 자생하는 섬 오가피 나무(*Acanthopanax Koreanum* Nakai)에서 Pimarane group 에 속하는 diterpene 화합물(1) 들이 isolation 되어 이들의 다양한 약리효과가 보고 되었다.¹⁾

이들의 구조적 특징은 steroid 의 A, B, C ring 과 같이 세개의 carbocyclic ring 으로 연결되어 있고 ring 결합형태 (stereochemistry) 는 다양한 것으로 보고되고 있다. C ring 의 7번탄소는 vinyl 기를 포함하는 4급 탄소로서 이들 화합물들에 특징적으로 존재하고 있으며 최근 다양한 생리활성이 보고되고 있는 Forskolin (2) 의 구조에서도 보여지고 있다.²⁾

이와같이 다양한 생리활성과 구조적 특징을 갖는 이들 화합물들의 합성과 관련하여 저자들의 연구실에서는 4급탄소 unit 를 pimaranic diterpene 화합물들의 기본골격에 도입시키기 위해 먼저 3과 같은 vinyl 기를 포함하는 4급탄소 unit 의 합성연구를 시도하였다.

Bifunctional chain 3 은 γ -butyrolactone(4) 의 alkylation 에 의해서도 얻어질 수 있으나 3급 탄소의 alkylation 으로 인한 낮은 수율과 많은 반응 step 들을 고려하여 5와 같은 allyl acetate 를

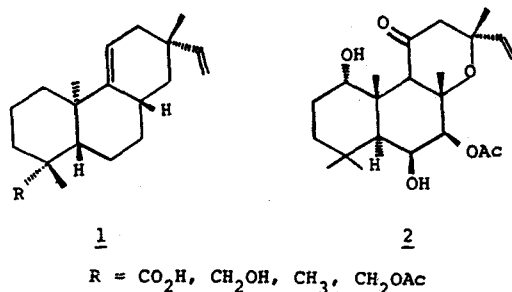


Fig. 1.

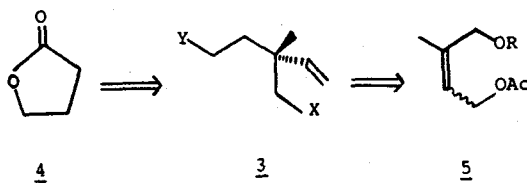
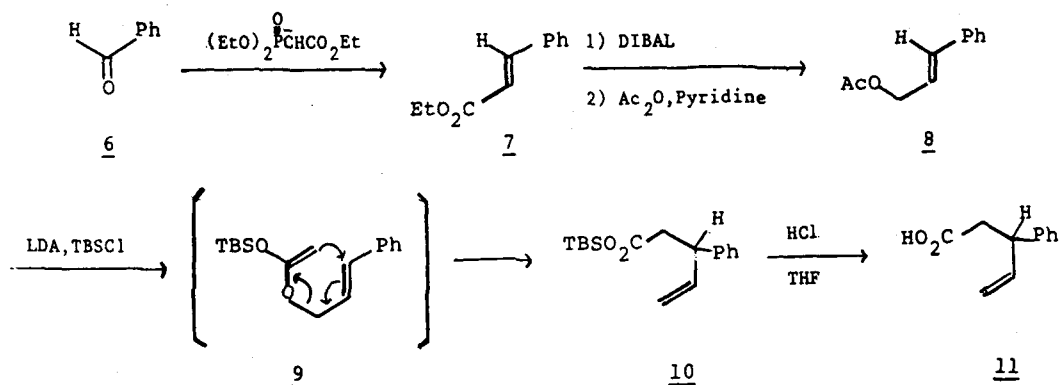


Fig. 2.

Ireland Claisen rearrangement³⁾로서 3을 얻고자 Scheme 1에서와 같이 model study 를 시작하였다.

Claisen rearrangement 에 사용된 precursor 8 은 benzaldehyde 와 triethyl phosphonoacetate



anion (NaH, rt, THF)의 Wittig reaction⁴⁾에 의해서 얻어진 (E)-ethyl cinnamate (7)를 DIBAL 환원⁵⁾으로 cinnamyl alcohol로 전환시킨 후 standard acetylation (Ac₂O, pyridine, rt)으로 거의 정량적으로 얻어진다. Allyl acetate 8은 다시 LDA로 처리된 후 (-78°C, THF, 15 min) 생성된 enolate의 TBSCl (t-Butyldimethylsilyl chloride) trap으로 (TBSCl/HMPA, -78°C, 1 hr) ketenesilyl acetal 9가 되며 acetal 9는 상온에서 (CHCl₃, 1 hr 이내) rearrange하여 10과 같은 silyl ester로 변화된다. Silyl ester 10은 THF 용매 중에서 3N-HCl (rt)로 처리되어 acid 11로 90% 수율 (9로부터)로 얻어진다. Allyl acetate 8과 rearrangement product 11은 spectral data,^{6,7)}에 의해서 그 구조가 확인되었다. Table 1에서와 같이 그밖의 tri-substituted double bond를 갖는 allyl acetate 12-14도 비슷한 조건에서 비교적 용이하게 rearrange하여 15-17의 acid로 전환됨으로써 이 방법의 일반성을 뒷받침하였다.

Allyl acetate 12-14는 대응하는 ketone으로부터 8과 같은 방법으로 80-90%의 높은 수율로서 용이하게 얻어질 수 있었고 rearrangement 조건은 allyl acetate의 치환 정도에 따라 약간의 차이가 있었다. 예를들어 acetate 9의 경우는 실온에서 rearrangement가 일어났지만 diphenylallyl acetate 14의 경우에는 높은 온도가 요구되어 boiling point가 높은 toluene이 용매로서 사용되었다.

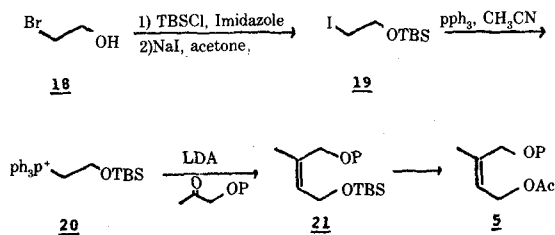
Pimaric diterpene 화합물의 합성에 사용되어 질 3은 Scheme 2에서와 같이 acetate 5의 Claisen

Table I.—Claisen Rearrangement of allyl acetate

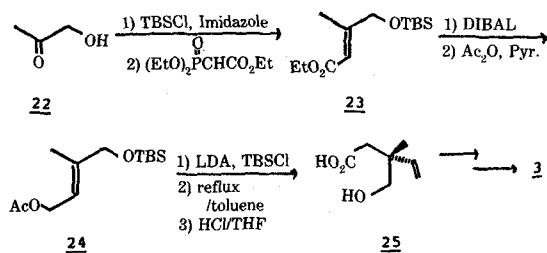
Allyl acetate	Temp.	Solvent	Acid	Yield (%)
	reflux	CHCl ₃		75
	reflux	CHCl ₃		63
	reflux	Toluene		70

rearrangement로서 얻고자 하였으나 bromohydrin 18로부터 유도되어진 phosphonium salt 20이 불안정하고 Z-olefin 21을 얻기 위한 반응조건이 까다로워 Scheme 3에서와 같이 stabilized ylid인 triethylphosphono acetate anion을 protect된 acetol⁸⁾과 Wittig reaction하여 ester 23을 얻고 Scheme 1에서와 같은 route로서 γ -hydroxy acid 25를 65% 수율 (from 23)로서 얻을 수 있었다. 24와 같이 생성된 Z-olefin (20%)은 E-olefin과의 mixture로서 반응에 사용될 수 있으나 ¹H-NMR에 의한 silylation 및 rearrangement의 진행상태를 조사하는데 어려움을 피하기 위하여 flash column chromatography에 의해서 분리되었다. Allyl acetate 24 및 acid 25 구조는 spectral data⁹⁾에 의해서 확인되었다.

결론적으로 acetol 등의 ketone을 Wittig reaction으로 allyl acetate로 전환시킨 후 Ireland



Scheme 2.



Scheme 3.

조건하에서의 Claisen rearrangement는 pimar-
anic diterpene 화합물의 기본골격을 형성하고
있는 4급탄소 unit의 신속하고 효과적인 합성을 가
능하게 하였고 γ -hydroxy acid는 현재 bifunction-
al chain 3으로 전환되어지는 연구 중에 있으며 이
를 이용하여 생리활성을 갖는 천연물 합성연구도 또
한 진행 중에 있다.

감사의 말씀

본 연구는 1988년도 목적이초연구비 지원에 의해
서 이루어졌음을 감사드립니다.

문헌

- 1) Kim, Y.H., Ph.D. Thesis S.N.U.: Studies on the Chemical Components and Biological Activities of *Acanthopanax Koreanum Nakai*. (1986).
- 2) Corey, E.J., Silva Jarcline, P.D., and Rohloff, J.C.: Total Synthesis of (\pm)-Forskolin, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3672 (1988).
- 3) Curran, D.P. and Suh, Y.-G.: Selective Mono-Claisen Rearrangement of Carbohydrate Glycols. A Chemi-

cal Consequence of the Vinylogous Anomeric Effects. *Carbohydrate Research* **171**, 161 References cited therein. (1987).

Curran, D.P. and Suh, Y.-G.: Substituent Effects on the Claisen Rearrangement. The Accelerating Effect of a 6-Donor Substituent. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5002 (1984).

Curran, D.P. and Suh, Y.-G.: Synthetic Application of A Substituent Controlled Claisen Rearrangement Preparation of Advanced Chiral Intermediate for the Synthesis of Pseudomonic Acids. *Tetrahedron. Lett.*, **25**, 4179 (1984).

- 4) Wadworth, W.S., Emmons, W.D.: The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733 (1961).
- 5) Winterfeldt, E.: Applications of Diisobutylaluminium Hydride (DIBAL) and Triisobutylaluminium (TIBA) as Reducing Agents in Organic Synthesis. *Synthesis*, 617 (1975).
- 6) I.R. (neat) of 8; 1745 (c=0) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of 8; δ 2.09 (s, 3H, COCH_3), 4.72 (d, 2H, $J=5.3$ Hz, OCH_2), 6.27 (dt, 1H, $J=17, 5.3$ Hz, CH_2CH), 6.67 (d, 1H, $J=17$ Hz, CHAr), 7.22-7.34 (m, 5H, ArH)
- 7) I.R. (neat) of 11; 1710 (c=0) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of 11; δ 2.76 (d, 2H, $J=7.1$ Hz, COCH_2), 3.78 (t, 1H, $J=7.1$ Hz, CHAr), 5.05 (dd, 1H, $J=10.7, 1.6$ Hz, CH_2CH), 5.78-6.21 (m, 1H, CHCH_2), 7.24 (m, 5H, ArH). The corresponding aldehyde was prepared by the different method. Cresson, P. *Bull. Soc. Chem. Fr.* 2618 (1964).
- 8) Corey, E.J. and Venkateswarlu, A.: Protection of Hydroxyl Groups as tert-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
- 9) I.R. (neat) of acetate 24; δ 1740 (c=0) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of acetate 24; δ 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.65 (s, 3H, CHCH_3), 2.02 (s, 3H, COCH_3), 4.02 (s, 2H, CH_2OTBS), 4.61 (d, 2H, $J=7.1$ Hz, CH_2OAc), 5.60 (t, 1H, $J=7.1$ Hz, CHC). I.R. (nujol) of acid 28; 1710 (c=0) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of acid 28; 1.26 (s, 3H, CCH_3), 2.43 (s, 2H, CH_2CO), 4.03 (s, 2H, CH_2OH), 5.12 (dd, 1H, $J=11.2, 1.6$ Hz, CHCH_2), 5.16 (dd, 1H, $J=17.6, 1.6$ Hz, CHCH_2), 5.9 (dd, 1H, $J=17.6, 11.2$ Hz, CCHCH_2).