

특강 - IV

Polytoxin 의 합성에 관한 연구

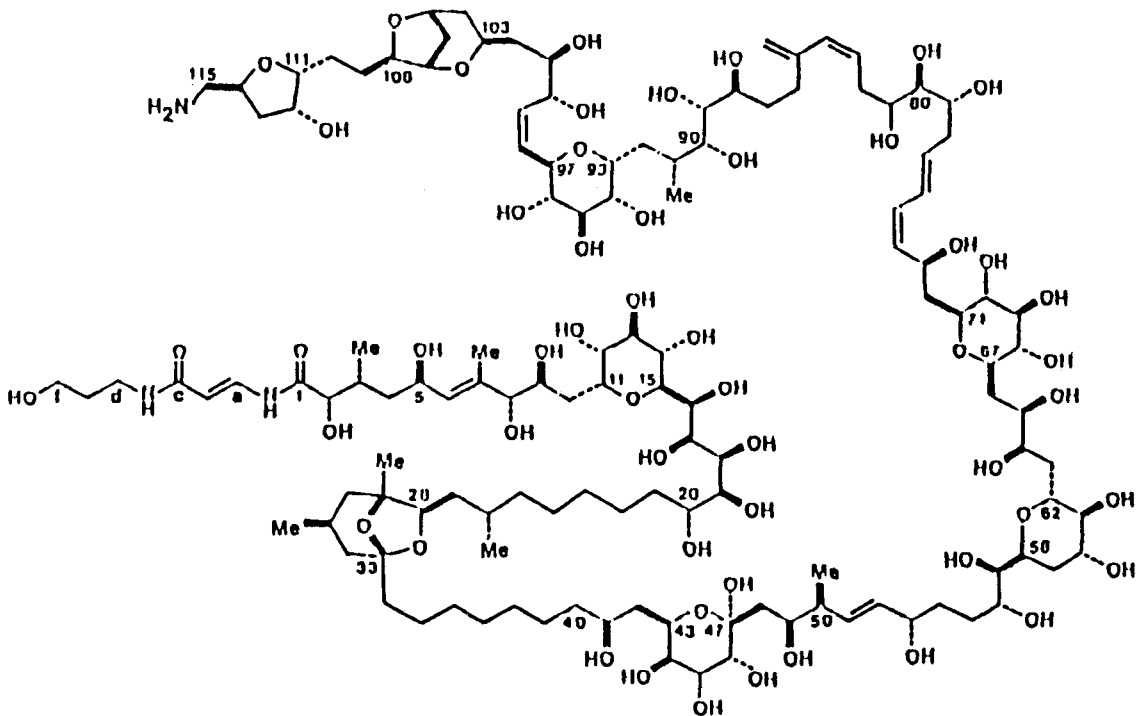
함 원 훈
한국과학기술원

1981년에 Nagoya 대학교의 Hirata group 과 Hawaii 대학교의 Moore group 의 독자적인 연구에 의해 gross structure 가 밝혀진 Palytoxin 은 genus Palythoa 의 marine soft coral 에서 추출된 화합물로 박테리아나 식물 등에서 발견된 몇 개의 단백질을 제외하고는 독성이 가장 강한 물질로 알려져 있다.¹⁾ Palytoxin 의 복잡한 구조적 특징과 화합물의 크기는 지금까지 알려진 유기화합물과 비교할 때 매우 특이하며, 이러한 점들은 많은 유기화학자들의 관심이 되었다.

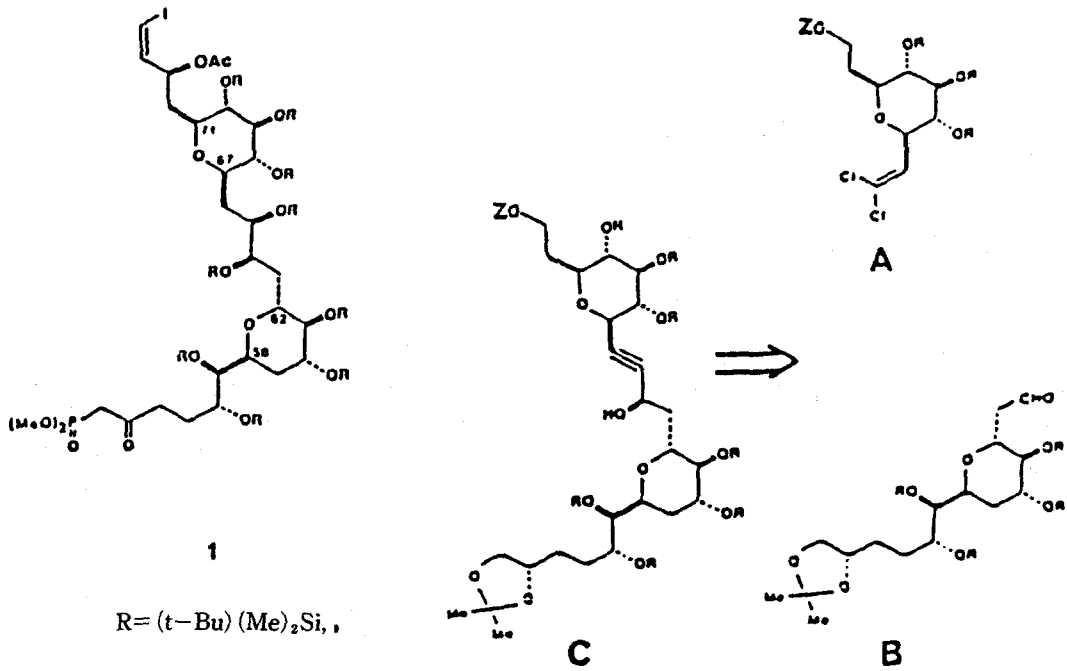
Harvard 대학교의 Kishi group 은 Palytoxin 의 stereochemistry (ie ; 64 asymmetric centers,

1 exo, 3 cis 와 4 trans-double bond)를 정확하게 규명하기 위해 각각의 fragment 를 합성하였고, Palytoxin 의 완전한 stereochemical assignment 를 성공하였다.²⁾ 이러한 연구결과는 Palytoxin 에 대한 더 한층 깊은 화학연구 다시말하면 전합성, conformational analysis 그리고 생물학적 작용의 기전 등을 연구하는데 중요한 기초가 될 것임에 틀림이 없다. 이 seminar 에서는 주로 C.52-C.75 의 segment 의 합성, C.51-C.52 그리고 C.75-C.76 positions 의 bond formation 에 focus 하여 Palytoxin synthesis 를 설명하고자 한다.³⁾

C.52-C.75 Segment (1)을 upper A 와 below B

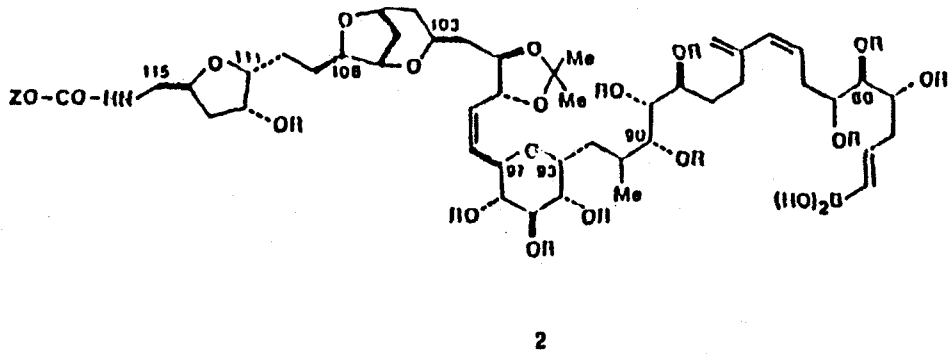


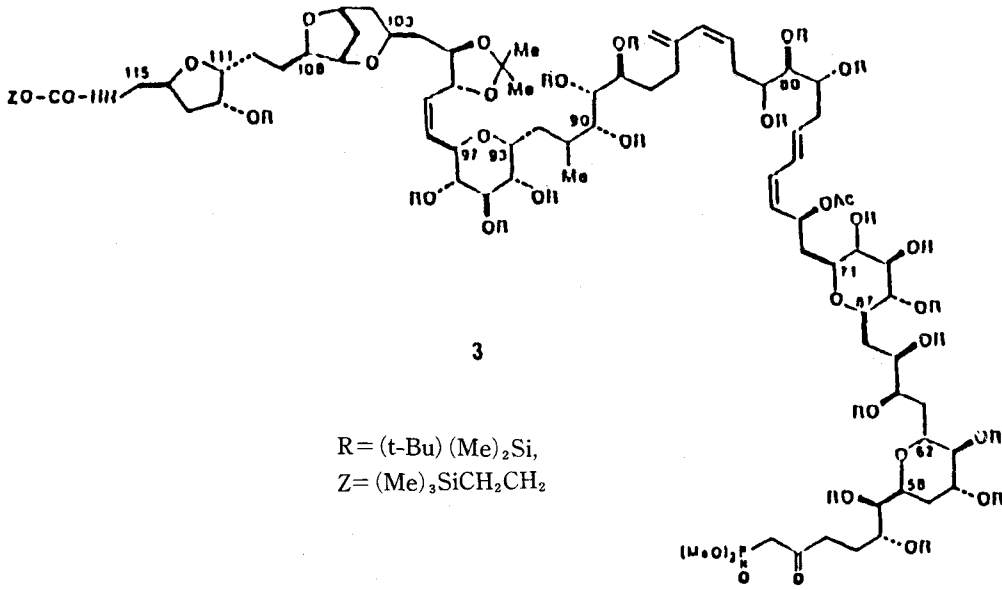
palytoxin



R = TBS

Z = MPM

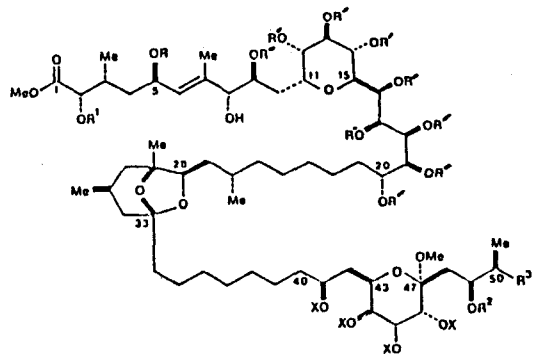
R = (t-Bu)(Me)₂Si,Z = (Me)₃SiCH₂CH₂



를 -78°C에서 n-BuLi로 반응하여 생성된 adduct C를 여러 step를 거치면서 만들 수 있다. 이 segment의 합성은 seminar 시간에 자세히 discussion 하고자 한다.

Palytoxin은 물과 특정용매에 녹으나 일반적인 유기용매에서는 녹지 않는다. 이러한 관점에서 볼 때, deprotection step은 final stage에서 실제적이면서도 여러가지 option을 가질 수 있을 것이다. 다시말하면, 물층에서 Palytoxin의 세개의 segment를 deprotection한 상태로 coupling 하든지 혹은 protection한 상태로 유기용매에서 반응시키는 방법을 충족시키는 Pd(o)-catalyzed diene synthesis을 이용하는 것이다.⁴⁾ 실제로 반응의 효율성을 제고한 다음, vinyl iodide(1)와 vinylboronic acid(2)의 Pd(o)-catalyzed coupling을 이용하여 좋은 수율로 compound(3)를 가질 수가 있었다.⁵⁾

적절한 model compound를 이용하여 C.51-C.52의 olefin forming 반응의 가능성을 예측한 후 실험을 통하여 ketophosphonate를 이용하는 방법이 가장 좋은 결과를 주었다. 화합물(4)을 RuCl₂(P(Ph)₃)₃로 산화하여 합성된 aldehyde(5)는 ketophosphonate(3)에서 생성된 anion과 coupling 반응하여 α, β-unsaturated ketone을 얻을 수 있었

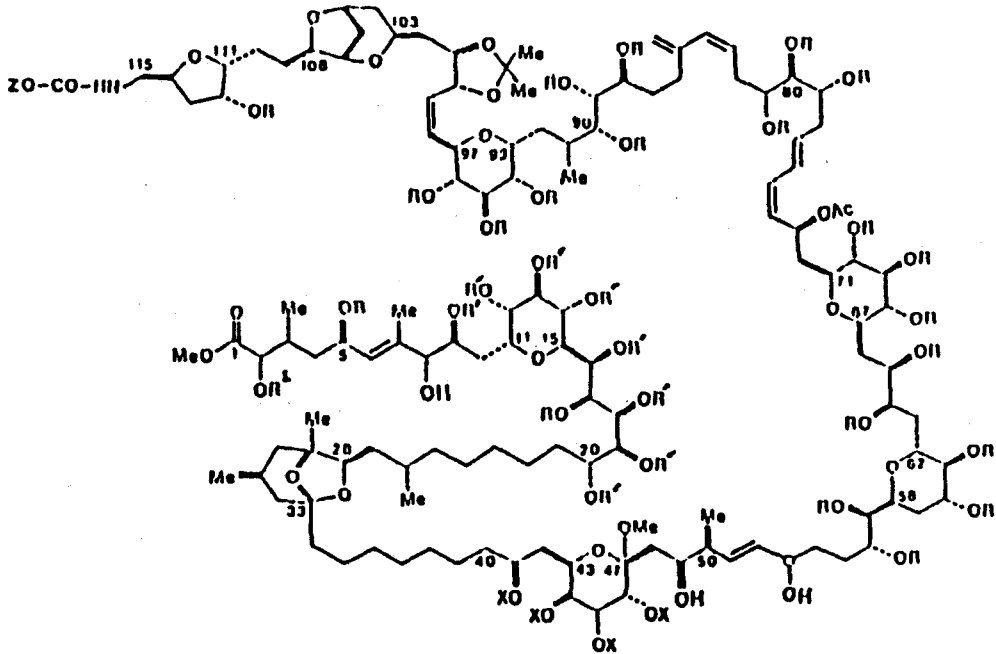


acetone at the C.49 2'-OH and C.51 1'-OH
4 : R²=OH, R³=CH₂OH
5 : R²=OH, R³=CHO

R¹=2, 4-(MeO) (Ph)CH₂,
R'¹=4-MeO (Ph)CH₂,
X=Bz,
R=(t-Bu) (Me)₂Si,

다. 그 다음 LiBH₄로 환원하면 C.53 위치에 diastereomer를 1:1의 비율로 화합물(6)을 합성하였다.

Palytoxin의 entire skeleton을 합성한 후, 모든 protection을 deprotection하여 free carbox-



6

$$R^1 = 2,4-(\text{MeO})(\text{Ph})\text{CH}_2,$$

$$R' = 4\text{-MeO}(\text{Ph})\text{CH}_2,$$

$$X = \text{Bz},$$

$$R = (t\text{-Bu})(\text{Me})_2\text{Si},$$

$$Z = (\text{Me})_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2$$

ylic acid의 Palytoxin synthesis의 연구가 완결되었다.⁶⁾

문 헌

1) For the gross structure of palyton, see

(a) Uemura, D., Ueda, K., Hirata, Y., Naoki. and Iwashita, T. : *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2781 (1981) and references cited therein.

(b) Moore, R.E. and Bartolini, G. : *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2491 (1981) and references cited therein. For the structures of minor constituents, see Uemura, D., Hirata, Y., Iwashita. and Naoki, H. : *Tetrahedron*, **41**, 1007 (1985).

2) For the stereochemistry assignment primarily based on organic synthesis, see Cha, J.K., Christ, W.J., Finan, J.M., Fujoka, H., Kishi, Y., Klein, L. L., Ko, S.S., Leder, J., McWhorter, W.W., Jr., Pfaff, K.-P., Yonaga, M., Uemura, D., and Hirata, Y. : *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7369 (1982) and preceding papers. For the stereochemistry assignment primarily based on spectroscopic methods, see Moore, R.E., Bartolini, G., Barchi, J., Bothner-By, A.A., Dadok, J., and Ford, J. : *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3776 (1982).

3) For the synthetic studies on palytoxin, see : (a) Kishi, Y., Christ, W.J., and M. Taniguchi, in "Natural Products and Biological Activities" (ed. H.

- Imura, T. Goto, T. Murachi, and T. Nakjima), p. 87, University of Tokyo Press, Tokyo (1986) and references cited therein. (b) still, W.C. and Galynker, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1774 (1982).
- 4) Miyaura, N., Yamada, K. Sugiome, H. and Suzuki, A.: *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 972 (1985) and references cited therein.
 - 5) The vinyboronic acid was prepared from the corresponding aldehyde by using the procedure developed by Matteson and Moody [*Organometallics*, **1**, 20 (1982)].
 - 6) It is interesting to note that a *palytoxin* bearing a free carboxylic acid at the C.1 position has recently been isolated from *Palythoa* and shown to have the toxicity comparable with that of palytoxin itself: Uemura, D., Iwashita, T., Naoki, H. and Hirata, Y.: Annual Meeting of the Chemical Society of Japan, April, 1986.