

Macrolide 의 새로운 합성 -8-Membered Lactone 의 합성-

서영거*·구본암·조윤상
 서울대학교 약학대학
 (Received March 14, 1990)

A New Synthetic Route to Macrolides - Synthesis of 8-membered Lactone -

Young-Ger Suh*, Bon-Am Koo and Youn-Sang Cho
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract— An efficient synthetic route to macrolide is described. Eight-membered lactone was synthesized via palladium catalyzed intramolecular alkylation of allylic carbonate in high yield.

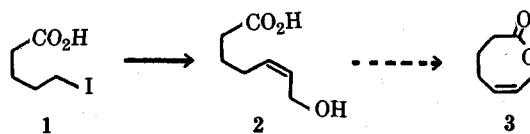
Keywords □ Macrolide, allyl carbonate, 8-membered lactone, palladium catalyzed cyclization, lactonization.

천연물 중에 많은 macrolide 들이 중요한 생리활성을 가지고 있음에도 불구하고 합성의 어려움과 복잡한 구조로 인하여 합성적으로 주목을 받지 못한 예가 종종 있다. 하지만 최근 새로운 synthetic methodology 의 개발과 함께 실험의 향상된 기술로 인하여 이들의 합성이 활발하게 진행되고 있다. 예를 들면 Erythromycin A, B 가 macrolide antibiotics 로서 의약품으로 사용되어지고 있을 뿐만 아니라 macrocyclic fungal metabolite 의 Brefeldin A 는 antibiotic 및 antiviral activity 를 보여주며 많은 group 들에 의해서 합성이 시도되어오고 있다.¹⁾

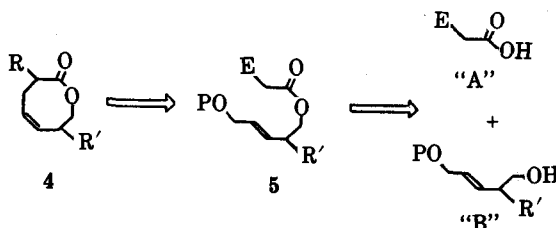
저자들의 실험실에서도 천연물 합성과 관련하여 다양한 ring size 의 lactone 을 합성해 오고 있으며²⁾ 최근에는 같은 방법으로 Scheme 1 과 같이 8-membered lactone 의 합성을 시도하였다.

하지만 9 및 10-membered lactone 의 합성에 이용되었던 Mukaiyama³⁾ 방법으로는 ring strain 이 많은 8-membered lactone 이 형성되지 않았

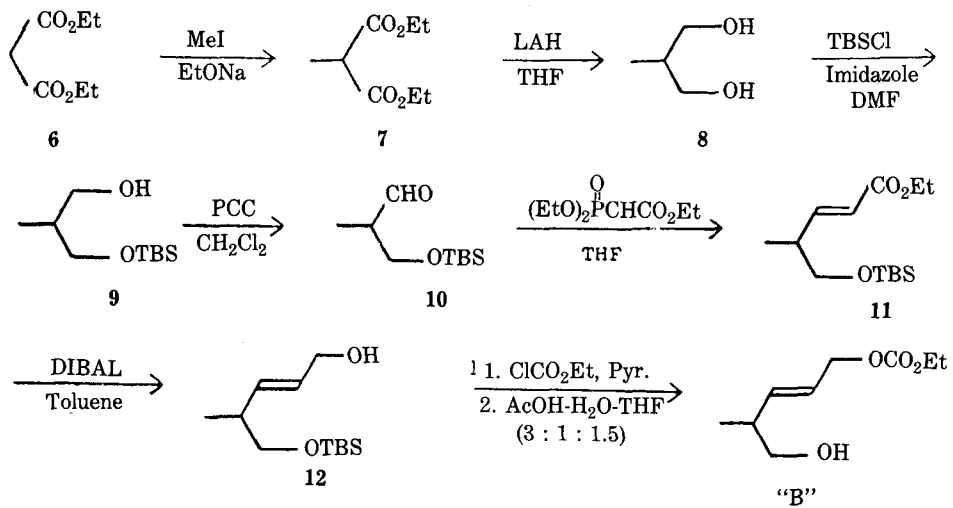
다. 저자들은 이와 같은 문제점을 해결하고자 종래의 C-O bond 형성에 의한 lactonization 보다는 synthetic design 에 있어 많은 융통성이 부여되고 reactive site 의 강한 반응성을 유도하는 금속촉매를 이용한 C-C bond 형성에 의한 lactonization 방법을 모색하게 되었다. Scheme 2 는 lactone 4 를



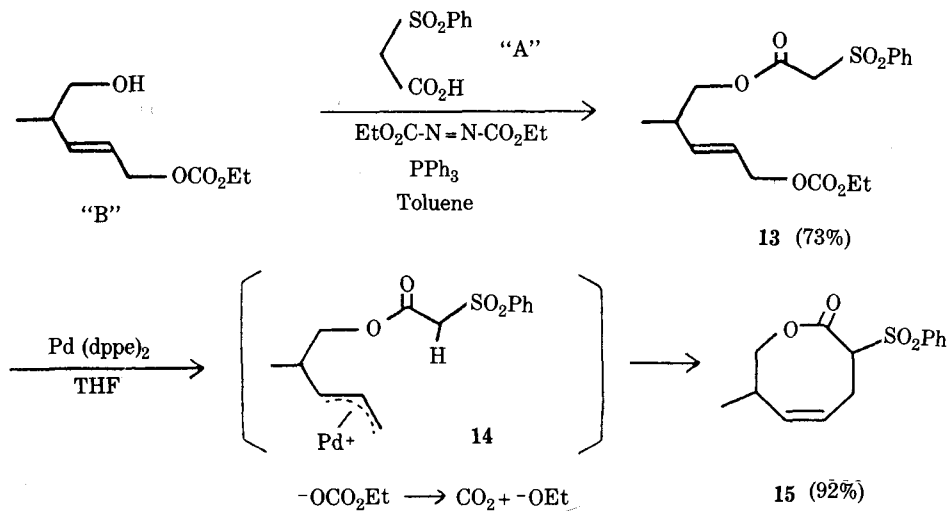
Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 4.

얻기 위한 convergent synthetic route 와 각각 독립적으로 얻어진 acid portion A 와 alcohol portion B 가 cyclization 이 되기 전에 분자간의 esterification 에 의해서 결합되는 장점을 보여주고 있다.

Acid portion A 는 ethyl benzenesulfonylacetate 의 alkali 가수분해로서 정량적으로 얻을 수 있었으며 alcohol portion B 는 Scheme 3에 요약되어 있는 바와 같이 diethyl methylmalonate로부터 7 step 을 거쳐 유도되어질 수 있었다.

Malonate 7의 LAH 환원으로 얻어진 diol 8은 1 equivalent 의 TBSCl 과의 선택적인 monosilylation 에 의해서 silyl ether 9로 44% 수율로서 (from 7) 변환되었다. 부산물로 생성된 bis-silyl ether 는 desilylation 된 후 회수된 미반응의 diol 과 함께 recycle 되어 다시 silyl ether 9로 변환되었다. Aldehyde 10은 alcohol 9의 PCC 산화에 의해서 얻어졌으며 낮은 비점으로 인하여 work-up 후 유기용매층과 함께 농축된 후 곧바로 Emmons-Wadsworth-Horner condensation[4]으로 α ,

β -unsaturated ester 11로 전환되었다. E-olefin과 Z-olefin의 생성비율은 5:1이었으며 flash column chromatography에 의해서 각각 용이하게 분리되었고 stereochemistry는 olefinic proton의 coupling constant(E: J=15.4 Hz, Z: J=10 Hz)로서 확인되었다. Conjugated ester 11은 DIBAL 환원으로 allylic alcohol 12로 되고 allylic alcohol 12는 다시 carboethoxylation (CICO₂Et, pyridine)에 이은 desilylation으로 alcohol portion B로 유도되었다.

Portion B는 Scheme 4에 묘사되어 있는 바와 같이 acid portion A와 Mitsunobu⁵⁾ 반응으로 결합되었고 intermediate 13은 Pd(O) 촉매와 π -allylpalladium complex 14를 형성한 후 intramolecular alkylation에 의해서 요구되어지는 8-membered lactone 15를 92%의 높은 수율로 생성하였다. Lactone에 존재하는 double bond의 Z-stereochemistry는 coupling constant(J=11 Hz)에 의해서 확인되었고 부산물로 생성 가능한 6-membered lactone은 관찰되지 않았으며 반응 mechanism는 Scheme 4에 잘 설명되어 있다. 또한 cyclization 후 불필요해진 benzenesulfonyl group은 6% Na-Hg⁶⁾에 의해서 용이하게 제거될 수 있다.

결론적으로 Pd(O)를 촉매로 한 allylic carbonate의 intramolecular alkylation은 ring strain이 많은 8-membered lactone을 mild한 조건에서 합성 가능하게 하였고 특히 allylic carbonate의 이용은 allylic acetate의 Pd(O) 촉매에 의한 alkylation⁷⁾ 조건에 비해 훨씬 낮은 온도와 중성에서도 반응이 가능하였다. 또한 촉매량에 대응하는 in situ로 생성되는 base량은 allylic acetate의 alkylation에서 문제되어온 다량의 용매사용에 의한 반응액의 회석문제를 해결할 수 있었다.

이와 같은 synthetic route는 불안정한 lactone의 합성에 다양하게 응용되어질 수 있을 것으로 예상되며 현재 저자들의 실험실에서 8-membered lactone을 이용한 천연물 합성이 진행 중에 있다.

실 험

¹H-NMR spectra는 TMS를 내부 표준물질로

하여 Bruker WP80SY(80 MHz) NMR spectrometer를 사용하여 얻었으며 δ unit의 chemical shift로 기록하였다. Infrared spectra는 Perkin-Elmer 1710 fourier transform infrared spectrometer로 측정되었으며 frequency는 cm⁻¹로 표시되었다.

용점은 보정되지 않았고 Gallen Kamp 용점 측정장치로 측정되었다. Analytical thin layer chromatography는 precoated silica gel(0.25 mm, 60G254, Merck)이 사용되었고 column chromatography는 column chromatography용 silica gel(Kiesel gel, 70~230, 230~400 mesh, Merck)이 사용되었다.

모든 반응은 질소 중에서 시행되었고 용매는 사용 직전에 건조 증류되었다.

2-Methyl-1, 3-propanediol(8)—Lithium aluminum hydride(38 mg, 1 mmol)에 THF(3 ml)를 가한 다음 diethyl methylmalonate(86 mg, 0.5 mmol)의 THF(4 ml) 용액을 상온에서 서서히 가하여 4시간 교반한 후 H₂O(0.3 ml)를 가하고 10분간 교반하였다. 여기에 ethyl acetate(15 ml)를 가하여 1시간 교반 후 여과하고 여액을 무수 MgSO₄로 건조한 다음 감압하에 반응용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography(ethyl acetate)로 분리하여 무색 오일상의 8을 42 mg(94%)을 얻었다.

IR(neat) : 3340(OH) cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ 3.09~3.41(m, 4H, 2CH₂O), 1.46~1.68(m, H, CH), 0.50(d, 3H, J=7.0 Hz, CH₃)

2-Methyl-3-(tert-butyldimethylsiloxy)-1-propanol(9)—Propanediol 8(40 mg, 0.44 mmol)과 imidazole(33 mg, 0.49 mmol)을 녹인 DMF(1 ml) 용액을 -5~0°C로 냉각한 후 tert-butyldimethylsilyl chloride(67 mg, 0.44 mmol)의 DMF(1 ml) 용액을 1시간 동안에 거쳐 서서히 적가하였다. 반응액을 같은 온도에서 5시간 교반 후 pentane(20 ml)을 가한 후 물로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 다음 감압하에 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography(ethyl acetate: Hexane=1:6)로 분리하여 무색 오일상의 mono-silylether(9) 40 mg(44%)과

bis-silylether 31 mg (22%)을 각각 얻었다.

IR (neat) : 3360 (OH) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.39~3.78 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 2.88 (bs, 1H, OH), 1.65~2.07 (m, 1H, CH), 0.86 (s, 9H, 3CH_3), 0.82 (d, 3H, $J=7.5$ Hz, CH_3), 0.03 (s, 6H, 2CH_3)

Ethyl(E)-4-methyl-5-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-pentenoate(11)—Mono-Silyether 9 (35 mg, 0.17 mmol)과 anhydrous sodium acetate (11.5 mg, 0.14 mmol)을 methylene chloride (1 ml)에 녹인 용액을 0°C 로 냉각한 후 pyridinium chlorochromate (74 mg, 0.34 mmol)를 20분 간격으로 3회에 걸쳐 가한 다음 상온에서 4시간 교반하였다. 반응용액에 ether (20 ml)를 가한 후 10% NaHCO_3 용액과 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조한 다음 감압하에 농축하여 얻어진 2-methyl-3-(tert-butyldimethylsiloxy)-propanal의 ether 용액을 더 이상의 정제없이 다음 반응에 사용하였다. Sodium hydride (60% in oil, 8.2 mg, 0.21 mmol)에 THF (0.5 ml)를 가한 후 0°C 로 냉각한 다음 triethylphosphonoacetate (58 mg, 0.26 mmol)를 적가한 후 1시간 교반하였다. 이 반응액을 -10°C 로 냉각한 다음 2-methyl-3-(tert-butyldimethylsiloxy)-propanal의 ether 용액을 30분 동안 서서히 적가한 후 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 ether (15 ml)를 가하고 포화 NH_4Cl 용액과 물, 그리고 포화식염수로 세척한 후 무수 MgSO_4 로 건조한 다음 감압하에 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography (ethyl acetate : Hexane = 1 : 10)로 분리하여 무색 오일상의 11을 26 mg (56%) 얻었다.

IR (neat) : 1730 (CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.93 (dd, 1H, $J=15.4$ Hz, olefin CH), 5.82 (d, 1H, $J=15.4$ Hz, CHCO_2Et), 4.12 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, COOCH_2), 3.53 (d, 2H, $J=6.1$ Hz, CH_2O), 2.33~2.66 (m, 1H, methine CH), 1.28 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3), 1.05 (d, 3H, $J=6.8$ Hz, CH_3), 0.89 (s, 9H, 3CH_3), 0.04 (s, 6H, 2CH_3)

(E)-4-Methyl-5-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-penten-1-ol(12)—Pentenoate 11 (24 mg, 0.088

mmol)를 toluene (0.5 ml)에 녹인 용액을 0°C 로 냉각한 후 diisobutylaluminium hydride (1M in CH_2Cl_2 , 0.26 ml, 0.26 mmol)를 서서히 적가한 다음 상온에서 3시간 교반하였다. Ethanol (0.01 ml)과 H_2O (0.01 ml)을 가하고 0°C 에서 10분간 교반한 후 다시 ether (10 ml)를 가하여 교반한 다음 무수 Na_2SO_4 을 넣고 2시간 교반하였다. 생성된 gelatinous solid를 여과하고 ether로 세척한 다음 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 column chromatography (ethyl acetate : Hexane = 1 : 6)로 분리하여 무색 오일상의 12를 15 mg (74%) 얻었다.

IR (neat) : 3330 (OH) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.63~5.67 (m, 2H, CHCH), 4.11 (bd, 2H, CH_2O), 3.45 (dd, 2H, $J=6.1, 1.6$ Hz, CH_2O), 2.26~2.42 (m, 1H, methine CH), 1.00 (d, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3), 0.89 (s, 9H, 3CH_3), 0.03 (s, 6H, 2CH_3)

(E)-1-(Ethoxycarbonyloxy)-4-methyl-2-penten-5-ol(B)—Pentanol 12 (14 mg, 0.061 mmol)와 pyridine (5.3 mg, 0.067 mmol)을 benzene (1 ml)에 녹인 후 ethyl chloroformate (7.3 mg, 0.067 mmol)의 benzene (1 ml) 용액을 상온에서 5분간 서서히 적가하고 1시간 교반한다. Ethyl acetate (15 ml)를 가한 후 5% HCl 용액, 물 그리고 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조한 다음 감압하에 용매를 제거하여 (E)-1-(ethoxy carbonyloxy)-4-methyl-5-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-pentene을 18.4 mg 얻었다. 여기에 $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$ (3 : 1 : 1.5) 혼합용액 (0.6 ml)을 가하고 상온에서 4시간 교반한 후 ethyl acetate (15 ml)를 가한 다음 5% NaHCO_3 용액, 물 그리고 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조한 다음 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 column chromatography (ethyl acetate : Hexane = 1 : 1)로 분리하여 무색 오일상의 13을 11 mg (96%) 얻었다.

IR (neat) : 3400 (OH), 1750 (CO) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.60~5.68 (m, 2H, CHCH), 4.53 (d, 2H, $J=4.3$ Hz, CH_2OCO), 4.13 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, COOCH_2), 3.42 (d, 2H, $J=6.5$ Hz, CH_2O),

2.26~2.42(m, 1H, CH), 1.24(t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 0.96(d, 3H, J=7.0 Hz, CH₃)

(E)-1-(Ethoxycarbonyloxy)-4-methyl-2-penten-5-yl-benzenesulfonylacetate(13)—Pentanol B(8.6 mg, 0.046 mmol)와 benzenesulfonylacetic acid(27.5 mg, 0.137 mmol) 그리고 triphenylphosphine(24 mg, 0.092 mmol)에 toluene(1 ml)을 가한 후 diethyl azodicarboxylate(16 mg, 0.092 mmol)의 toluene(1 ml) 용액을 상온에서 서서히 적가하였다. 2시간 교반 후 ether(15 ml)를 가한 다음 포화 NaHCO₃ 용액, 물 그리고 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조 후 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 column chromatography(ethyl acetate : Hexane=1 : 2)로 분리하여 무색 오일상의 13을 12.5 mg(73%) 얻었다.

IR(neat) : 1740(CO)cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ7.97(dd, 2H, J=8.0, 1.9 Hz, 2 aromatic protons), 7.57~7.65(m, 3H, 3 aromatic protons), 5.58~5.65(m, 2H, CHCH), 4.56(d, 2H, J=4.0 Hz, CH₂OCO), 4.21(q, 2H, J=7.1 Hz, COOCH₂), 4.12(s, 2H, CH₂SO₂), 3.99(d, 2H, J=7.0 Hz, COOCH₂), 2.50~2.57(m, 1H, CH), 1.31(t, 3H, J=7.1 Hz, CH₃), 1.00(d, 3H, J=6.5 Hz, CH₃)

(Z)-2-Benzenesulfonyl-5-methyl-4-hepten-7-olide(15)—Benzenesulfonylacetate 13(11.5 mg, 0.0311 mmol)을 THF(2 ml)에 녹인 후 bis[1, 2-bis(diphenylphosphino) ethane] Palladium[0](4.2 mg, 0.005 mmol)을 가하고 8시간 환류한 다음 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 column chromatography(ethyl acetate : Hexane=1 : 2)로 분리하여 백색고체 상태의 15를 8 mg(92%) 얻었다.

mp. : 101~102°C

IR(nujol) : 1740(CO)cm⁻¹

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) : δ7.95(dd, 2H, J=8.0, 1.9 Hz, 2 aromatic protons), 7.32~7.68(m, 3H, 3 aromatic protons), 5.45~5.59(m, 2H, CHCH), 4.01~4.21(m, 2H, OCH₂), 4.00(dd, 1H, J=15.4, 4.3 Hz, CHSO₂), 2.96~3.21(m, 1H, protone of CH₂), 2.65~2.96(m, 1H, protone of CH₂), 2.53~2.62(m, 1H, CH), 0.95(d, 3H, J=6.9 Hz, CH₃)

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구비(1988~1990) 지원에 의해서 이루어졌음을 감사드립니다.

문헌

- 1) Nicolaou, K.C.: Synthesis of Macrolactones *Tetrahedron*, **33**, 683 (1977).
- 2) Suh, Y.-G., Kim, S.-A. and Cho, Y.-S.: A New Synthetic Approach to the Carbobicycle. The 38th Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 1989.
- 3) Mukaiyama, T., Usui, M. and Saigo, K.: The Facile Synthesis of Lactones. *Chem. Lett.*, 49 (1976).
- 4) Wadsworth, W.S., Jr.: *Org. React.*, **25**, 73 (1978).
- 5) Mitsunobu, O.: The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products *Synthesis*, 1 (1981).
- 6) Trost, B.M., Arndt, H.C., Strege, P.E., Verhoeven, I.R.: *Tetrahedron Lett.*, 3477 (1976).
- 7) Trost, B.M. and Verhoeven, R.: Cyclization Catalyzed by Palladium (0). Initial Studies and Macrolide Formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4743 (1980).