

금속 촉매를 이용한 Carbocycle 의 합성(I) Pd(0) 촉매를 이용한 Cyclopentane 의 입체선택적 합성

서영거 · 이기호 · 조운상

서울대학교 약학대학

(Received August 9, 1990)

Synthesis of Carbocycles Using Metal Catalyst(I) Stereoselective Synthesis of Cyclopentane Using Pd(0) Catalyst

Young-Ger Suh, Gi-Ho Lee and Youn-Sang Cho

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

Abstract—An efficient stereoselective synthetic route to carbocycle is described. 1,1,2-Trisubstituted cyclopentane was synthesized from allylic carbonate by Pd(0) catalyzed cyclization.

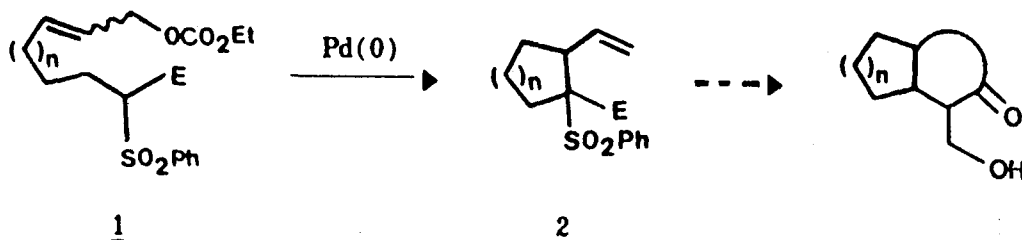
Keywords □ Carbocycle, cyclopentane, allylic carbonate, Pd(0) catalyst cyclization

Carbocycle을 기본 골격으로 하며 다양한 생리 활성을 나타내는 천연물 및 의약품들¹⁾이 발견됨에 따라 이들 골격의 합성법 또한 많은 관심을 끌게 되었다. 예를 들어 Brefeldin A, prostacycline 등은 현재에도 많은 실험실에서 그 합성법을 연구 보고하고 있다. 지금까지 알려진 carbocycle의 일반적인 합성법으로는 Dieckmann condensation,²⁾ Acyloloin condensation,³⁾ Titanium induced dicarbonyl coupling reaction,⁴⁾ Intramolecular Wittig reaction⁵⁾ 등 많은 방법이 알려져 있다. 하지만 이 방법들은 일반적인 합성법으로 사용되기에는 ring size에 한계가 있고 생성된 carbomonocycle을 carbobicyclic system으로 전환시키고자 할

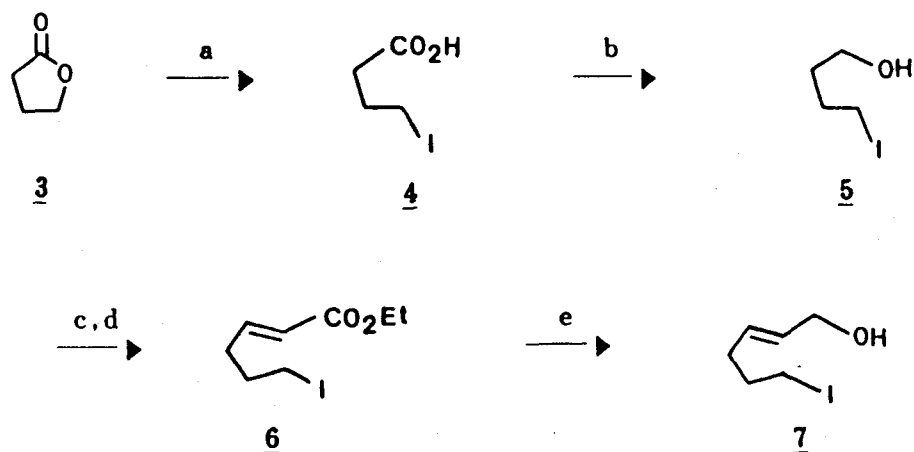
때 필요한 functional group을 도입하기 어려운 점이 있다.

저자들의 실험실에서는 최근에 수행해 오고 있는 천연물 및 의약품의 합성과 관련하여 앞에서 언급된 문제점들을 보완하고 입체선택적으로 carbocycle을 얻을 수 있는 일반적인 합성법을 개발하고자 Scheme 1과 같은 방법을 검토하게 되었다.⁶⁾

이 방법들은 Pd(0) 촉매와 allylic carbonate의 반응으로 생성된 π -allyl palladium complex에 soft anion이 분자내 치환반응하는 것으로 Trost⁷⁾ 등에 의해서 개발된 allylic acetate의 Pd(0) 촉매에 의한 allylation 반응보다 중성 및 낮은 온도조건에서 반응이 가능하며 그 반응성이 훨씬 증대함을

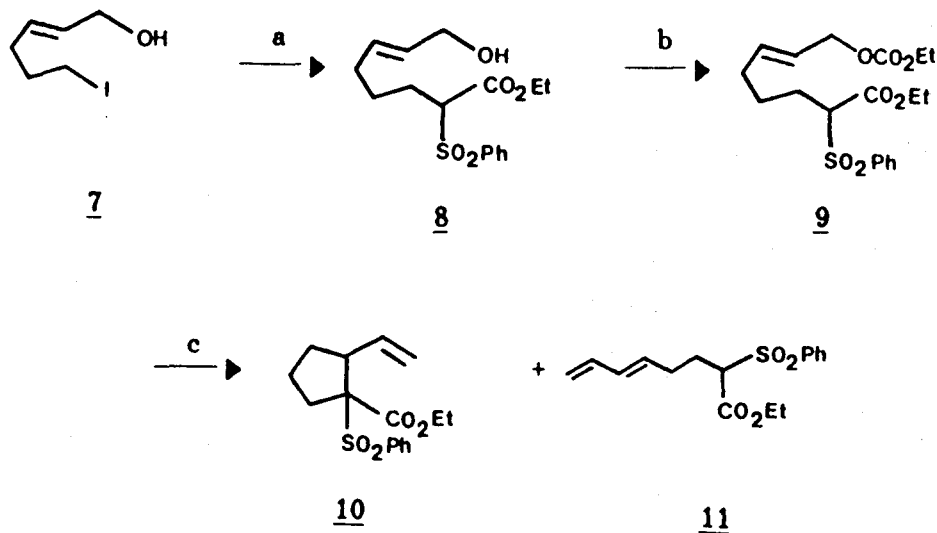


Scheme 1



(a) HI, H₂O, reflux, 84% (b) BH₃·THF, THF, 0°C, 95% (c) PCC, CH₂Cl₂, room temp.
 (d) NaH, Triethylphosphono acetate, THF, room temp. 69% from 5 (e) DIBAL, THF, -18°C, 80%.

Scheme 2



(a) NaH, PhSO₂CH₂CO₂Et, DMF, room temp., 86% (b) ClCO₂Et, pyridine, benzene, room temp. 92%
 (c) Pd (dppe)², THF, reflux, 70%.

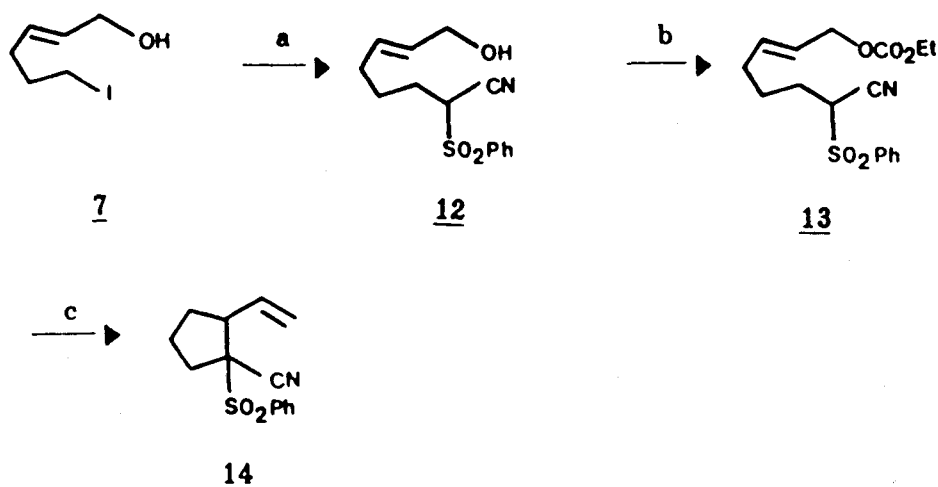
Scheme 3

발견하였다. 저자들은 이와 같이 원화하고 간단한 조건에서 allylic carbonate의 분자내 allylation을 시도함으로써 carbomonocycle의 입체선택적 합성방법을 개발하였으며 얻어진 carbomonocycle에 존재하는 두 개의 관능기는 carbobicyclic system으로의 전환에 용이하게 이용되어질 수 있음을 발견하였다.

환화반응에 이용될 전구물질로서는 Scheme 1의

화합물 1과 같이 분자내 carbanion stabilizing group으로서 반응 후에 용이하게 제거될 수 있는 benzensulfonyl group과 side chain의 기본이 되는 ethyl ester 또는 nitrile group 등이 이용되었으며 본 실험에서는 5-membered carbocycle을 일차적인 목표로 하여 우선 이에 대응하는 전구물질을 Scheme 2와 같은 route로서 합성하였다.

먼저 최종 전구물질들의 합성에 이용될 중간물질



(a) NaH, PhSO₂CH₂CN, CH₃CN, room temp., 81% (b) ClCO₂Et, pyridine, benzene, room temp., 99%
 (c) Pd (dppe)², THF, reflux, 86%.

Scheme 4

인 allylic alcohol 7은 γ -butyrolactone (3)의 HI 처리로 얻어진 iodo acid 4를 BH₃·THF⁸⁾ 환원으로 iodo alcohol 5로 변환시킨 후 PCC 산화에 이은 Wadsworth-Emmons reaction⁹⁾으로 탄소수가 증가된 iodo ester 6을 얻고 DIBAL로 환원시킴으로써 γ -butyrolactone 3으로부터 44% overall yield로 얻어질 수 있었다.

Allylic alcohol 7은 ethyl benzenesulfonylacetate anion과의 치환반응으로 allyl alcohol 8이 된 후 ethyl chloroformate를 이용한 ethoxycarbonylation¹⁰⁾에 의해서 환화반응의 전구물질인 allylic carbonate 9가 되었다(Scheme 3).

Allylic carbonate 9는 앞에서 언급한 바와 같이 촉매량의 Pd(dppe)²⁾ (Bis[1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]palladium)와 함께 THF 용매 중에서 실온에서의 장시간 교반이나 단시간의 reflux에 의해서 목적하는 5-membered carbocycle¹¹⁾ 10과 elimination product 11을 1:5의 비율로 생성하였다.

Pd(0) 촉매의 ligand 변화 또는 반응온도의 변화는 carbocycle 생성 비율을 부분적으로 향상시켰으나, 저자들은 환화반응만을 선택적으로 진행시키기 위하여 Scheme 4와 같이 anion stabilizing group을 변화시켜 환화반응을 시도하였다.

Allylic carbonate 13은 carbonate 9의 합성

에 중간물질로 이용되었던 allylic alcohol 7을 benzenesulfonylacetonitrile anion과 치환반응시켜 allylic alcohol 12를 얻은 후 ethoxycarbonylation 시킴으로써 81% overall yield로서 얻어질 수 있었다.

Allylic carbonate 14는 carbocycle 10을 얻는 방법과 동일한 조건에서 기대되어지는 5-membered carbocycle 14만을 86%의 높은 수율로 생성하였다. 생성된 carbocycle 14는 ¹H 및 ¹³C-NMR spectra¹²⁾의 구체적인 분석결과 single diastereomer임이 밝혀졌고 그 relative stereochemistry는 현재 진행 중인 다른 ring size의 carbocycle 합성 및 구조결정과 관련하여 연구 중에 있으며 추후 full paper에 구체적으로 보고될 계획이다.

Single diastereomer의 생성 mechanism¹³⁾은 일반적으로 alkylation 반응이 안정한 chair transition state를 경우함을 예상할 때 steric interaction을 극소화하기 위해서 비교적 size가 작은 nitrile group이 ethoxycarbonyl보다 효과적인 selectivity를 유도한 것으로 생각된다.

결론적으로 분자내에 carbanion stabilizing group으로 benzenesulfonylacetonitrile이 존재하는 allylic carbonate와 Pd(0) 촉매와의 반응으로 carbomonocycle이 입체선택적으로 얻어지며 얻어진 carbocycle은 bicyclic system으로의 전

환에 용이하게 이용될 수 있는 관능기들을 가지고 있어 완화된 조건에서도 다양한 ring size의 carbomonocycle의 합성은 물론 carbopolycycle의 합성에도 유용하게 이용되어질 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

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

문헌

- 1) Apsimon, J. "The Total Synthesis of Natural Products" *John Wiley & Sons*, 2 (1973) and 5 (1983). Ho, T.-L. "Carbocycle Construction in Terpene Synthesis" VCH Publishers, Inc., 1988.
- 2) Shaefer, J.P. and Bloomfield, J.J. *Org. React. John Wiley & Sons, Inc.*, 1967, 15, 1.
- 3) Bloomfield, J.J., Owsley, D.C. and Nelks, J.M. *Org. React. John Wiley & Sons, Inc.* 1967, 23, 259.
- 4) McMurry, J.E.: Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium *Chem. Rev.*, 89, 1513-1524 (1989).
- 5) Maercker, A. *Org. React. John Wiley & Sons, Inc.* 1965, 14, 270.
- 6) Suh, Y.-G., Kim, S.-A. and Cho, Y.-S.: A New Synthetic Approach to the Carbocycle. The 38th Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 1989. Suh, Y.-G., Lee G.-H. and Cho, Y.-S.: Novel Synthesis of Carbocycles. The 38th Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 1989.
- 7) Trost, B.M. and Verhoeven, T.R.: Allylic Alkylation. Palladium-Catalyzed Substitutions of Allylic Carboxylates. Stereo- and Regiochemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 4730 (1980).
- 8) Yoon, N.M. and Pak, C.S.: Selective Reduction. XIX The Rapid Reaction of Carboxylic Acids with Borane-Tetrahydrofuran. *J. Org. Chem.* 38, 2786 (1973).
- 9) Wadworth, W.S., Emmons, W.D.: The Utility of Phosphate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1733 (1961).
- 10) Suh, Y.-G., Koo, B.-A. and Cho, Y.-S.: A new synthetic route to macrolides. Synthesis of 8-membered lactone. *J. Pharm. Soc. Kor.*, 34, 000 (1990).
- 11) Melting point of cyclopentane 10; 344-51 °C, I.R. (neat) of 10; 1740 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3) of 10; 8.07-7.79 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 5.88-5.45(m, 1H), 4.99(d, 1H, J=15.2 Hz), 4.97(d, 1H, J=9.2 Hz), 4.09(q, 2H, J=7.1 Hz), 3.58-3.31(m, 1H), 2.66-2.39(m, 2H), 2.14-1.80(m, 4H), 1.20(5, 3H, J=7.1 Hz).
- 12) Melting point of cyclopentane 14; 70-72 °C I.R. (nujol) of 1; 2200 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3) of 14; 8.09-7.97(m, 2H), 7.74-7.47(m, 3H), 5.97-5.54(m, 1H), 5.07(d, 1H, J=11.1 Hz), 5.03(d, 1H, J=17.2 Hz), 3.36-3.15(m, 1H), 2.69-2.50(m, 1H), 2.37-1.78(m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ of 14; 135.5, 134.9, 130.3, 129.2, 118.5, 117.0, 70.3, 48.9, 35.9, 32.5, 23.5. Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$: C, 64.34; H, 5.79; N, 5.34 Found C, 64.71; H, 5.89; N, 5.19.
- 13) Tsuji, J. and Minami, I.: New Synthetic Reactions of Allyl Alkyl Carbonates, Allyl β -Keto Carboxylates, and Allyl Vinylic Carbonates Catalyzed by Palladium Complexes. *Acc. Chem. Res.* 20, 140 (1987).