

Phospholipid 유도체에 관한 연구 1. (R)-과 (S)-Glycerol acetonide의 효과적인 비교합성

鄭盛基*·*·† · 金炳億* · 張起鏞*

*산업과학기술연구소 화학연구분야, *포항공과대학 화학과

(1990. 11. 1 접수)

Synthetic Studies on Phospholipid Derivatives 1. Comparative Syntheses of (R)- and (S)-Glycerol Acetonide

Sung Ki Chung*·*·†, B. E. Kim*, and K. S. Chang*

*Chemistry Division, Research Institute of Industrial Science and Technology, Pohang 790-330, Korea

*Department of Chemistry, Pohang Institute of Science and Technology, Pohang 790-330, Korea

(Received November 1, 1990)

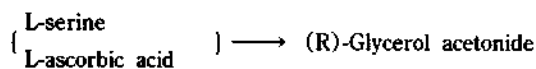
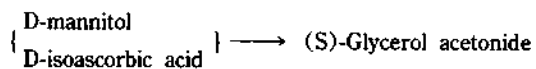
요 약. 천연물질과 합성물질의 전합성에 중요한 중간체인 광학활성의 glycerol acetonide를 L-serine, L- and D-ascorbic acid, D-mannitol로부터 합성하였다. 각각의 출발물질로부터 얻어진 (R)-, (S)-glycerol acetonide를 광학적 순도와 수율 [(S)-glycerol : D-mannitol $[\alpha]_D^{22} = +15.2^\circ$ (34%), D-isoascorbic acid $[\alpha]_D^{22} = +14.70^\circ$ (28%), (R)-glycerol : L-serine $[\alpha]_D^{22} = -12.21^\circ$ (26%), L-ascorbic acid $[\alpha]_D^{22} = -11.7^\circ$ (17%)]을 비교 검토하였다.

ABSTRACT. The optically active glycerol acetonides are often used as important chiral intermediates for many syntheses. In connection with the development of inhibitors of phospholipases, we have compared the synthetic routes to (S)- and (R)-glycerol acetonide from D-mannitol and D-isoascorbic acid, and L-serine and L-ascorbic acid, respectively. In our hands, the conversions of L-serine to (R)-glycerol acetonide and of D-mannitol to (S)-glycerol acetonide were found to be most effective.

서 론

최근에 쉽게 얻을 수 있는 광학활성의 전구체 (precursors)로부터 광학활성을 지닌 천연물의 전합성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 출발물질로는 자연계에 존재하는 광학활성의 탄수화물이 많이 사용되어 지고 있다.

이들 광학활성의 전구체 중 (S)-와 (R)-glycerol acetonide는 다양한 종류의 천연물²과 합성화합물³의 합성에 많이 사용되어 지고 있는데, 특히 lipid의 기본골격을 이룸으로써 대단히 중요한 chiral 중간체⁴로서 그 이용 가치가 매우 높다. 이들의 합성방법은 1,2-diol system을 지닌 출발물질에 선택적인 보호기를 도입한 후 적절히 절단함으로써 얻어질 수 있는데 다음과 같이 요약될 수 있다.



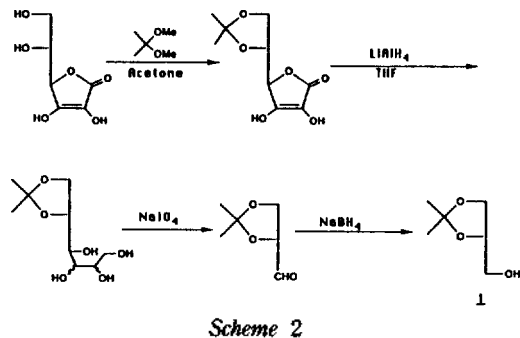
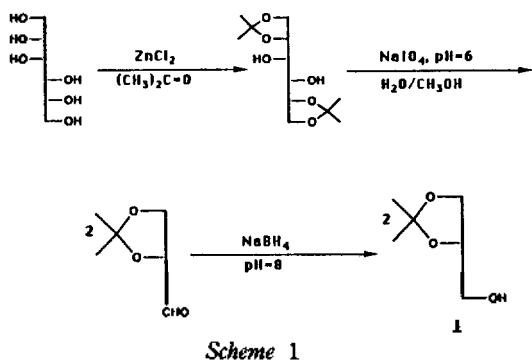
본 연구에서는 위의 합성방법을 전부 사용하여 실제로 (R)-, (S)-glycerol acetonide를 합성하고 얻어진 생성물의 광학순도와 수율을 비교 검토함으로써, 어떤 방법이 보다 효과적이고 광학적으로 순수한가를 조사하였다. 이렇게 하여 합성된 광학활성의 glycerol acetonide는 phospholipid의 기본골격을 이루고 있으므로 궁극적 연구목표인 phospholipase 억제제의 전합성을 위한 출발물질로 사용될 수 있다.

결과 및 고찰

서론에서 언급한 바와 같이 광학활성의 glycerol 유도체는 다양한 물질의 chiral intermediate로 많이 사용되고 있으므로 이들의 광학적인 순도는 매우 중요한 것이라 할 수 있다. 따라서 이들의 합성에 사용되어진 출발물질에 따라 얻어진 결과는 다음과 같다.

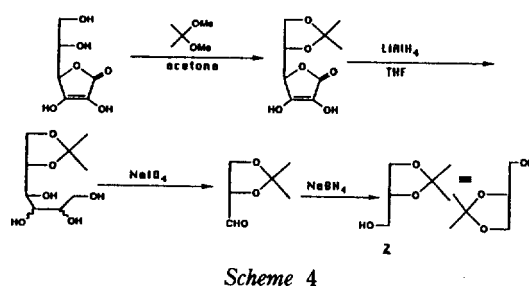
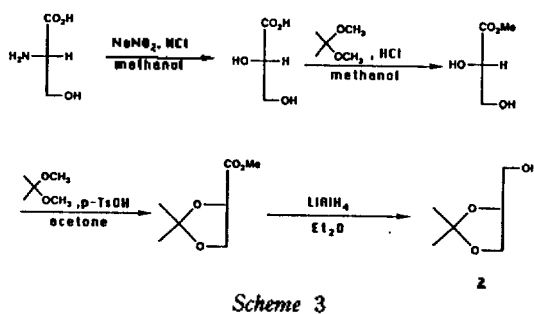
1,2-Isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1)의 합성. 1,2-Isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1)의 합성은 Scheme 1과 2에 나타낸 것과 같이 두 가지 방법을 통하여 수행하였다.

첫째 방법(Scheme 1)에서는 D-mannitol을 $ZnCl_2$ 와 acetone을 사용하여 1,2,5,6-diacetonide로 protect한 후에 그 생성물을 $NaIO_4$ /methanol로 처리하여 두 분자의 glyceraldehyde 화합물로 변환하였다. pH를 약 8.0으로 조절한 다음 $NaBH_4$ 로 바로 환원하였으며, 분별 증류를 통해 순수한 1,2-isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1)을 총 34%의 수율로 얻을 수 있었다. Optical rotation은 $+15.2^\circ$ 로서 문헌치, $+15.1^\circ$ 와 잘 부합하는 것을 확인하였다.⁵



둘째 방법(Scheme 2)에서는 D-isoascorbic acid를 출발물질로 하여 acetonide로 protect한 후 $LiAlH_4$ /THF 조건하에서 lactone ring을 환원적으로 열었으며, 정제하지 않은 생성물을 그대로 $NaIO_4$ 로 처리하여 필요한 glyceraldehyde 화합물을 만든 다음 첫번째 방법에서와 같이 $NaBH_4$ /methanol로 처리하여 1,2-isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1)을 총 28% 수율로 얻을 수 있었다. Optical rotation은 $+14.7^\circ$ 로서 첫번째 방법으로 얻은 것과 근사하였다.⁶

2,3-Isopropylidene-(*sn*)-glycerol(2)의 합성. 2,3-Isopropylidene-(*sn*)-glycerol(2)의 합성은 Scheme 3과 4에 나타낸 방법으로 수행하였다. 첫째 방법(Scheme 3)에서는 L-serine을 $NaNO_2$ /HCl과 반응시켜 C-2 위치의 stereospecific diazotization과 가수분해를 통하여 glyceric acid로 변환하였다. 이 경우에 C-2 위치의 stereochemistry는 2-diazo 화합물 상태에서 첫번째 inversion하여 1,2-lactone 화합물이 생성되고, 1,2-lactone 화합물은 nucleophile(H_2O)의 공격으로 두번째 inversion하는 double inversion⁷을 통하여 net retention이 된 것으로 설명될 수 있으며, 마지막 단계에서 확인할 수 있었다. 생성물인 glyceric acid는 methyl alcohol과 esterification하고, 즉시 2,2-dimethoxypropane과 반



응시케 acetonide의 형태로 protect하였다. $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ 를 사용한 환원에 의하여 2,3-isopropylidene-(*sn*)-glycerol(2)을 합성하였다. 이 때 총 수율은 약 26%이며 optical rotation은 -12.2° 로서 문헌치인 -13.1° 와 유사함을 확인하였다⁸.

둘째 합성법(Scheme 4)은 L-ascorbic acid에서 출발하여 1,2-isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1)의 합성과 유사한 방법을 따라서 두 개의 히드록시기를 acetonide로 protect한 다음 $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 환원반응과 $\text{NaIO}_4/\text{methanol}$ 을 사용한 cleavage로 glycerol aldehyde 화합물을 합성하였으며, 다시 NaBH_4 로 환원하여 화합물 2를 총 17% 수율로 얻는 것이었는데, optical purity($[\alpha]_D^{25} - 11.7^\circ$)가 첫번째 방법의 생성물에 비교하여 조금 낮음을 관찰하였다.

실 험

모든 반응에서 유리기구는 oven(150°C)에서 overnight 동안 말린 다음 N_2 환경에서 건조하였다. L-Serine, D-mannitol, D- 및 L-ascorbic acid 등은 Al-rich에서 구입하여 정제없이 사용하였다. Ethyl ether, tetrahydrofuran, methanol, acetone 등은 Al-rich 제품으로서 사용하기 전에 다음과 같은 방법으로 정제하였다. : Tetrahydrofuran과 ethyl ether는 N_2 분위기에서 benzophenone과 sodium으로부터 증류하였고, methanol은 sodium으로부터, acetone은 anhydrous potassium carbonate로부터 증류하여 사용하였다. Melting point는 Haake Buchler Melting point Apparatus를 사용하여 측정하였고, Infrared Spectra는 Perkin Elmer model 1800을 NaCl solution cell 또는 KBr pellet 방법으로 이용하였다. ^1H -NMR은 FT-NMR(Bruker AM300)을 사용하여 tetramethyl silane(TMS)를 표준물질로 δ 값으로 표기하였으며, 용매는 CDCl_3 를 사용하였다(Multiplicity : s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br.s=broad singlet). Stereospecific rotation은 digital polarimeter(DIP-360, Japan)를 사용하였다(Na D line). Column chromatography는 silica gel 70~230 mesh ASTM(Merck)과 230~400 mesh ASTM(Merck)를 사용하였고, Thin layer chromatography(TLC)는 silica gel plates 60(F₂₅₄

Merck)를 사용하였으며, TLC 분석은 4% phosphomolybdic acid hydrate(Janssen)/ethanol을 spray한 후, 가열 staining하는 방법을 사용하였다.

1,2-Isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1)의 합성

가) D-Mannitol을 출발물질로 한 경우. 100 ml-Three neck round bottom flask에 정제된 Acetone(75 ml)과 ZnCl_2 (12.5g, 90 mmole)를 argon하에서 적가하고 30분 동안 교반한 후, 분말의 D-mannitol(9.1g, 40 mmole)을 적가한 다음 2시간 동안 교반하였다. 반응을 멈추고 CHCl_3 (25 ml)와 포화 NaCl (25 ml)를 사용하여 유기층으로부터 1,2,5,6-diisopropylidene-D-mannitol과 1,2,3,4,5,6-triisopropylidene-D-mannitol을 추출하고 다시 물층을 CHCl_3 (25 ml)로 반복 추출하였다. CHCl_3 층의 남은 ZnCl_2 는 5% NH_4OH (50 ml)로 추출하여 제거한 다음 탈수없이 감압증류하여 용매를 제거하였다. 불순한 생성물(11 g)을 CH_3OH (10 ml)에 녹여 dropping funnel에 담았다. 250 ml-flask에 NaIO_4 (8g, 37 mmole)와 H_2O (75 ml)를 넣고 NaOH 용액으로 pH 6으로 조절하던 하얀 고체가 생성되었다. 온도를 35°C 이하로 유지하면서 dropping funnel의 중간채를 서서히 적가한 후 10분 동안 교반하였고, CH_3OH (65 ml)을 적가한 다음 KOH 용액으로 pH 8로 조절하였다. 생성된 고체는 여과에서 제거하고 여과액에 NaBH_4 (1.3g, 34 mmole)를 적가한 다음 15분 동안 교반하였다. Hexane(25 ml)으로 1,2,3,4,5,6-triisopropylidene-D-mannitol을 추출하여 제거하였고 NaCl (8.5g)을 물층에 넣고 녹인 후 CHCl_3 (50 ml)으로 2회 추출한 다음 MgSO_4 로 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 제거하고 불순한 생성물(12.5g)을 얻은 다음 $76^\circ\text{C}/4.2\text{ mmHg}$ 혹은 $64^\circ\text{C}/0.5\text{ mmHg}$ 에서 분별 증류를 통해 1,2-isopropylidene-(*sn*)-glycerol(1) (9.0g)을 34% 수율로 얻었다. $[\alpha]_D^{25}(c=7.1\text{ in CH}_3\text{OH}) + 15.2^\circ$, IR(NaCl) : 3424 cm^{-1} (br., O-H) ; $^1\text{H-NMR}[\text{CDCl}_3]$: δ 1.37(s, 3H), 1.45(s, 3H), 3.52(each dd, 2H), 4.00(each dd, 2H), 4.30(m, 1H) ; $^{13}\text{C-NMR}[\text{CDCl}_3]$: δ 25.2, 27.0, 44.9, 67.5, 75.1 110.2 ppm.

나) D-Isoascorbic acid를 출발물질로 한 경우.

D-Isoascorbic acid(10.0g, 0.055 mole)와 acetone(40 ml)의 용액에 2,2-dimethoxypropane(6.7g, 0.055

mole)을 실온에서 서서히 적가하였다. 2~3시간 동안 교반한 후, 여과하여 고체를 제거하고 차가운 acetone의 적은 양으로 씻어준 다음 잠깐 동안 Na_2SO_4 로 물을 제거하였다. 용매는 감압 증류하여 제거시키고 D-isoascorbic acid acetonide(9.0g)를 75% 수율로 얻었다. mp. : 198°C, R_f (benzene/ CH_3OH /acetone/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ =70/20/5/5) : 0.50 ; $^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , DMSO- d_6) : δ 1.31(s, 3H), 1.38(s, 3H), 3.80(each dd, 2H), 4.42(m, 1H), 4.79(d, 1H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (acetone- d_6 , DMSO- d_6) : δ 25.4, 26.4, 63.0, 75.0, 76.0, 110.3, 119.8, 152.0, 170.1 ppm.

준비된 D-Isoascorbic acid acetonide(13.5g, 62.5 mmole)와 tetrahydrofuran(THF)(50 ml)의 용액에 LiAlH_4 (2.85g, 75 mmole)/THF(59 ml)의 suspension을 N_2 분위기하에서(0°C) 적가하였다. 그 혼합물은 수소가 발생할 때까지 가열 환류한 다음 혼합물을 냉각시키고 남은 LiAlH_4 를 소량의 EtoAc로 파괴하였다. 포화된 NaO_4 (43g, 200 ml)와 물의 용액을 빠르게 교반하면서 30분 동안 서서히 적가하였다(0°C). 1시간 후, 쉽게 교반하기 위해서 소량의 methanol을 적당히 첨가하였다. 무색의 slurry에 NaBH_4 (9.5g, 250 mmole)을 적가하고 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 suction으로 여과하였다. 여과액을 감압하에서 증류하여 용매를 제거하고 남은 용액을 ethyl acetate로 추출하였다. 추출된 용액은 Na_2SO_4 로 건조시키고 다시 감압 증류하여 용매를 제거하였다. 남은 oil 상태의 혼합물을 vacuum pump에서 분별 증류하여 순수한 생성물인 1,2-isopropylidene-(sn)-glycerol(2.3g)을 총 28% 수율로 얻었다. $[\delta]_D^{25}(c=7.1\% \text{ in } \text{CH}_3\text{OH}) + 14.7^\circ$, Spectral data는 가)의 경우와 동일하였음.

2,3-Isopropylidene-(sn)-glycerol(2)의 합성

가) L-Serine를 출발물질로 한 경우. L-Serine(10.5g, 100 mmole)과 H_2O (600 ml)/conc. HCl(15 ml)의 용액을 round bottom flask에 넣고, 0°C에서 NaNO_2 (6g, 87 mmole)를 적가하였다. 24시간 동안 0°C에서 교반한 다음, 다시 NaNO_2 (2g, 27 mmole)를 적가하고 0°C에서 계속하여 24시간 동안 교반하였다. 실온에서 16시간을 더 교반한 후, 감압 증류로 물을 제거하여 불순한 생성물, L-glyceric acid(19.7g)를 얻었다. L-glyceric acid(19.7g)와 2,2-dimethoxy

propane(80 ml)/conc. HCl(3 ml), CH_3OH (30 ml)의 용액을 argon 환경에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물은 여과하여 고체를 제거하고, 여과액의 용매를 감압 증류하여 제거한 다음 2,2-dimethoxypropane(20 ml)/p-toluenesulfonic acid(PTSA) (0.1g), acetone(80 ml)를 적가하고 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이 때 반응물은 여과한후, 용매를 감압 증류하여 제거하면 15.5g의 짙은 붉은색의 용액이 남았다. Methyl-O-isopropylidene-L-glycerate(8.7g)은 감압 증류(35.6°C/2 mmHg)를 통해서 57% 수율로 얻었다. 250 ml-round bottom flask의 LiAlH_4 (2g, 57 mmole)/ethyl ether(34 ml) suspension에 Methyl-O-isopropylidene-L-glycerate(8.75g, 56 mmole)과 dry ethyl ether(34 ml)을 적가하였다. 적가한 후, 혼합물을 30분 동안 가열 환류하였다. Ethyl acetate로 남은 LiAlH_4 를 파괴하고 소량의 1 : 1(v/v)의 H_2O /ethanol을 사용하여 침전시켰다. Granular 형태의 침전물을 여과한 다음 dry ethyl ether로 여러 차례 씻었다. 여과액은 MgSO_4 로 건조시키고 감압 증류하여 용매를 제거한 다음 분별 증류(50°C/1.2 torr ~ 42°C/0.6 torr)를 통해서 2,3-isopropylidene-(sn)-glycerol(2.5g)을 44% 수율로 얻었다. 전체 수율 : 26%, $[\alpha]_D^{25}(c=5.15\% \text{ in } \text{CH}_3\text{OH}) - 12.21^\circ$ R_f (n-propanol/ethyl ether=1/1) : 0.33 ; bp. : 42°C/500 millitorr ; $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3] : δ 1.37(s, 3H), 1.43(s, 3H), 3.64(each dd, 2H), 3.85(each dd, 2H), 4.22(m, 1H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ [CDCl_3] : δ 25.1, 26.5, 62.9, 65.7, 76.1, 109.3 ppm.

나) L-Ascorbic acid를 출발물질로 한 경우. 출발물질을 L-ascorbic acid로 하여 D-isoascorbic acid의 경우와 같은 절차에 의해서 17% 수율로 2,3-isopropylidene-(sn)-glycerol(2)을 합성하였다. bp. : 42°C/500 millitorr, $[\alpha]_D^{25}(c=5.15\% \text{ in } \text{CH}_3\text{OH}) - 11.7^\circ$, Spectral data는 가)의 경우와 동일하였음.

결 론

본 연구의 최종목표인 phospholipase 억제제의 전합성에 필수적인(R), (S)-glycerol acetonide의 합성은 그 출발물질을 각각 L-serine, L-ascorbic acid와 D-mannitol과 D-isoascorbic acid 등을 이용

할 수 있는데, 이들을 출발물질로 사용하여 실험한 결과 L-serine(R-isomer), D-mannitol(S-isomer)의 경우가 광학순도와 수율면에서 더 효과적인 것으로 판단된다.

본 연구를 재정적으로 지원해준 산업과학기술연구소와 문교부 기초과학연구소에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", Pergamon Press, Oxford, 1983.
2. P. Kocovsky, F. Turecek, and J. Hajicek, "Synthesis of Natural Products: Problems of Stereoselectivity", CRC press, Boca Raton, FL, Vol. 1, 1986.
3. J. Jurczak, S. Pikul, and Y. Bauer, *Tetrahedron*, **42**, 447 (1986).
4. F. D. Gunstone, in "Comprehensive Organic Chemistry", (ed.), E. Haslam, Pergamon Press, Oxford, Vol. 5, p. 633, 1979.
5. (a) H. Eibl, *Chem. Phys. Lipids*, **28**, 1(1981); (b) S. Takano, *Pure and Appl. Chem.*, **59**,353 (1987); (c) H. Eibl and P. Woolley, *Chem. Phys. Lipids*, **47**, 47 (1988).
6. K. Kato, S. Terao, N. Shimamoto, and M. Hirato, *J. Med. Chem.*, **31**, 793 (1988).
7. A. Streitwieser, *J. Org. Chem.*, **22**, 81 (1957).
8. C. M. Loh, J. P. Ward, and D. A. van Dorp, *Chem. Phys. Lipids*, **16**, 115 (1976).