Journal of the Korean Chemical Society
Vol. 36, No. 4, 1992
Printed in the Republic of Korea

2-Piperidylglycine의 합성에 관한 연구

丁圭鉉* · 王圭楠 · 李亨求
인하대학교 이과대학 화학과
(1992. 1. 29 접수)

A Study on the Synthesis of 2-Piperidylglycine

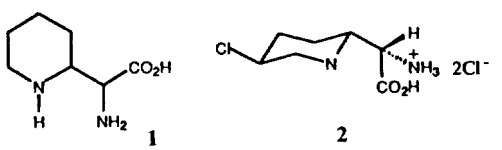
Kyoo-hyun Chung*, Kyu Jeung Wang, and Hyung Gu Lee
Department of Chemistry, Inha University, Incheon 402-751, Korea
(Received January 29, 1992)

요 약. 2-Piperidylglycine은 항종양제 593A의 합성을 위한 모델이 될 수 있다. 2-Piperidylglycine은 piperidine의 C-2 위치에 glycine 동등체를 도입하여 합성할 수 있다. δ-valerolactam에 trimethyl oxonium tetrafluoroborate를 가하여 2-methoxy-1-piperideine을 합성하였다. 이 imino ether는 glycine 동등체인 ethyl phthalimidoacetate와는 반응하지 않았으나 ethyl nitroacetate와는 축합하여 ethyl nitro-2-piperidylene acetate를 주었다. 이를 Pt/C 촉매하의 수소첨가로 ethyl 2-piperidyl glycinate을 얻을 수 있었는데 축합물인 ethyl nitro-2-piperidylene acetate의 이중결합이 Z-configuration을 가져 ethyl 2-piperidyl glycinate는 항종양제 593A와 다른 입체화학을 가지게 된다.

ABSTRACT. 2-piperidylglycine will be a model compound for the synthesis of antitumor agent 593A. 2-Piperidylglycine may be synthesized by alkylation of glycine equivalent to C-2 position of piperidine ring. δ-Valerolactam was reacted with trimethyl oxonium tetrafluoroborate to give 2-methoxy-1-piperideine. The imino ether was not condensed with ethyl phthalimidoacetate, one of glycine equivalents, but with ethyl nitroacetate to afford ethyl nitro-2-piperidylene acetate. The subsequent hydrogenation over Pt/C gave ethyl 2-piperidyl glycinate. Because the Z-configuration of the condensed product was assigned by nmr, the stereochemistry of ethyl 2-piperidyl glycinate different from that of Agent 593A.

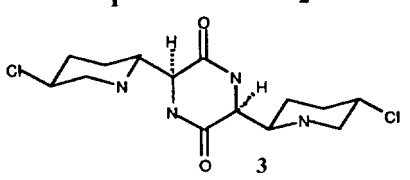
서 론

α, β-디 아미노카르복실 산의 일종인 2-piperidylglycine(**1**)은 아미노산의 헤테로 고리 화합물 유도체로서 streptolutin(**2**)[1]과 항종양제 593(**3**)[2]의 기본골격을 이루고 있다.



1

2



3

항종양제 593A(**3**)는 streptomyces griseoluteus라는 남아프리카의 토양 미생물로부터 분리되었다[3]. 이 물질은 cancer chemotherapeutic drug로써 상당한 흥미를 갖기 시작하였으며, L1210 lymphocytic leukemia, Krebs 2 murine tumor systems, 쥐의 Walker 265 carcinosarcoma와 여러 가지의 neuplastic cell lines의 성장을 억제한다고 임상실험 결과가 발표되었다[4]. 최근 NCI(National Cancer Institute)는 593A가 인간의 lymphonas에 대하여도 고무적이고 어떠한 고체 tumors와 leukemia에 대하여도 대단히 효능이 큰 것으로 발표되었다[4]. X-선 결정분석법으로 antitumor agent 593A의 구조는 위의 그림과 같이 absolute configuration을 포함한 구조로 결정되었다[2].

본 연구에서는 항종양제 593A의 합성을 연구하기 위하여 2-piperidyl glycine을 합성하고져 한다. 2-piperidyl glycine은 β-lactam을 중간체로 하여 합성된 보고가 있다[5]. 또한 2-(N-methyl) piperiyl glycine 유도체가 N-methyl lactam ketal에 glycine 동등체를 축합하여 합성된 예도 있다[6].

화합물 1의 합성은 piperidine의 C-2 위치에 glycine 원자단을 도입하는 것과 아민의 친핵체적인 성질을 이용하여 고리 형성을 고려할 수도 있는데[7] 본 논문에서는 전자의 방법을 이용하였다.

결과 및 고찰

일반적으로 piperidine의 C-2 위치에 알킬화 반응을 하는 방법은 lactam acetal[6,8], imido ester[9,10], iminium염[11,12], thioimido ester[13]에 active methylene 화합물을 가하여 축합반응을 하는 것이 있다. 단순한 imine은 trimer가 형성되는 경향이 있어[14] 화합물 **1**을 합성하기 위하여 imido ester를 친전자체로 선택하여 축합반응을 시도하였다.

δ-Valerolactam에 dimethyl sulfate보다 trimethyl oxonium tetrafluoroborate를 가하여[15] 더 높은 수율의 2-methoxy-1-piperideine(**4**)을 얻었다. 화합물 **4**에 glycine 동등체로서 ethyl azidoaceate나 ethyl phthalimidoacetate를 가하니 반응이 진행하지 않았고 ethyl nitroacetate를 가하니 축합반응이 진행되었다[6,9].

축합반응의 난이도를 검사하기 위하여 diethyl malonate를 친핵체로 사용하니 축합이 일어났지만 nitroacetate보다 훨씬 격렬한 조건이 요구되었다. 즉 nitroacetate와는 0.2 당량의 Et_3N, 45℃에서 반응이 완결되었지만 diethyl malonate 경우 1.0 당량 Et_3N, 90℃ 경우에도 반응이 완결되지 않았다. 따라서 이 반응의 난이도는 carbon acidity와 관계가 큰 것으로 사료된다.

Ethyl nitro-2-piperidylene acetate(**5**)의 환원은 보고된 바 없지만 환원하면 원하는 ethyl 2-piperidyl glycinate(**6**)가 될 것이다(*Scheme* 1).

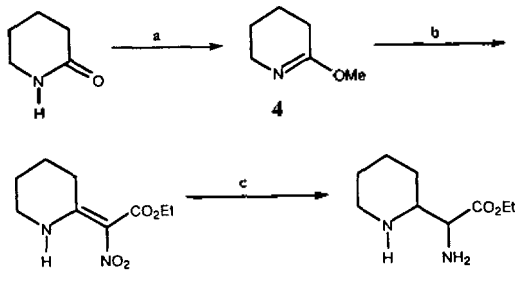
화합물 **6**의 C-α와 C-2의 입체화학은 화합물 **5**의 이중결합의 입체화학을 알아야 한다. 이와 비슷한 화합물의 입체화학은 생성된 축합물의 X-ray 결정분석으로[2] 결정하거나 2,3-diaminobutanoic acid의 NMR을 유추해석하여 결정한 예가 보고되어 있다[5].

본 연구에서는 piperidine 고리의 N-H와 chemical shift로서 결정하고자 한다. 2-methoxy-1-piperideine (**4**)과 Meldrum's acid를 축합한 후 ethanolysis하면 β-enamino ester(**8**)을 얻을 수 있다[16]. 또한 화합물 **4**와 nitromethane의 축합으로 축합물 **9**을 얻을 수 있으며[17], 양쪽 경우 이중결합은 Z-configuration을 갖는다(*Scheme* 2).

화합물 **8**과 화합물 **9**의 고리 N에 연결된 proton의 chemical shift는 8.7 ppm과 10.5 ppm이었고 화합물 **5**의 경우는 10.8 ppm이었다.

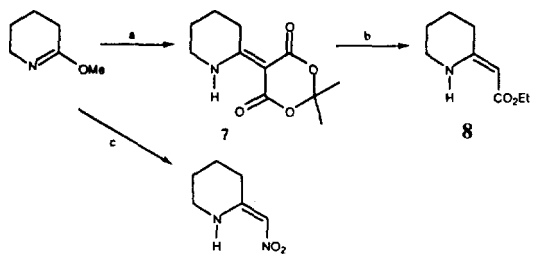
따라서 화합물 **5**의 이중결합은 Z-configuration을 갖는다고 볼 수 있다. 또한 NO_2가 CO_2Et보다 더 강력한 전자 반개이므로 NO_2와의 수소결합이 더 강할 것으로 사료되어 NMR 자료 해석의 결과와 일치한다.

물론 이 해석은 이 화합물에 국한되며 Herdeis와 X-ray 결과처럼 고리 N에 methyl 원자단이 있어



(a) Me_3OBF_4, CH_2Cl_2, 40℃; (b) $O_2NCH_2CO_2Et$, 0.2 eq Et_3N, CH_2Cl_2; (c) H_2/Pt-C, 300 psi, 2 hr, MeOH.

Scheme 1.



a) Meldrum's acid, 0.1 eq Et_3N, CH_2Cl_2; b) NaOEt, EtOH, reflux; c) CH_3NO_2, 0.5 eq Et_3N, CH_2Cl_2.

Scheme 2.

수소결합이 없는 경우도 $NHCO_2Et$가 고리 N쪽과 cis를 이루므로[1] 이 형태의 축합반응은 어느 경우나 Z-configuration을 이루는 것으로 생각할 수도 있다[18].

따라서 환원되면 C-α와 C-2의 관계가 *R, R*이나 *S, S*가 얻어질 것이다. 이 입체화학 관계는 항종양제 593A의 *R, S*[3]와 다르므로 항종양제 593A를 합성하기 위해서는 다른 방법이 요청된다. *R, S* 입체화학을 얻기 위하여 $NaBH_4$ 등과 환원을 시도했으나 아직 좋은 결과를 얻지 못했으며 다른 환원 방법을 계속 시도하고 있다.

실 험

녹는점 측정장치는 Yamata melting point 측정장치를 사용하였고 적외선 스펙트럼(IR)은 NICOLET ANALYTICAL INSTRUMENTS 10MX Spectrophotometer(FTIR)을 사용하여 얻었다. 수소 핵자기공명스펙트럼(^{1}H-NMR)은 Varian EM360L(60 MHz) Spectrometer를 사용하여 얻었고, TMS를 표준물질로 하고 $CDCl_3$를 용매로 사용하여 ppm값을 표기하였다.

Dichloromethane, alcohols 등의 반응 용매는 일반적인 정제방법으로 정제하여 사용하였다. 또한 δ-Valerolactam, ethyl nitroacetate 등과 같은 시약은 Aldrich Chem. Co.에서 구입하여 사용하였다. 관크로마토그래피는 Silica gel 60(70~230 mesh), Aluminium oxide active, neutral(70~230 mesh)과 유리관을 사용하였다.

2-Methoxy-1-piperideine(4)의 합성. Dichloromethane(10 m*l*)에 녹인 δ-valerolactam(1.83 g, 8 mmol)의 용액에 trimethyl oxonium tetrafluoroborate(1.3 g, 8.8 mmol)를 가한다. 위 용액은 40℃, N_2 하에서 5시간 동안 교반시킨다. 위 용액에 ether(50 m*l*)와 0.4 N NaOH(50 m*l*)의 용액을 가한다. 유기층을 분리하고 수용액층은 ether로 축출하였다. 유기층은 brine으로 씻고 sodium sulfate로 건조시켰다. Solvent를 상압에서 제거한 후 distillation(33℃/1 mm)하여 2-methoxy-1-piperideine(1.45 g, 75%)를 얻었다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) ; δ=1.3~1.9(m, 4H), 2.0~2.3 (m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.45(m, 2H) ppm.

Ethyl nitro-2-piperidinylene acetate(5)의 합성. 2-methoxy-1-piperideine(**4**)(1.4 g, 12.4 mmol), ethyl nitroacetate(2.47 g, 18.5 mmol), triethylamine(0.25 g, 2.48 mmol)과 dichloromethane을 45℃하에서 2일동안 교반시켜 주었다. Aluminium oxide를 packing material로 사용하고 eluting solvent를 5% ethyl acetate/dichlorometane으로 사용하여 약간 노란색을 띤 흰색의 고체인 ethyl nitro-2-piperidylene acetate(**5**)(1.72 g, 65%)를 얻었다. 위의 고체는 n-hexane으로 재결정 하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) ; δ=1.3~1.9(t, 3H), 1.7~2.0 (m, 4H), 2.65(m, 2H), 3.5(m, 2H), ppm.

IR(KBr) ; 2925, 1720, 1625, 1346 cm^{-1}.

mp. ; 140~141℃.

Ethyl 2-piperidyl glycinate(6)의 합성. Ethyl nitro-2-piperidinylene acetate(**5**)(0.5 g, 2.334 mmol)에 5% Pt/C(0.1 g)를 넣고 methanol(20 m*l*)을 사용하여 high pressure reactor를 사용하여 300 psi-H_2 하에서 2시간동안 교반시킨다. 반응종결 후 filter하여 Pt/C를 제거하고 methanol을 제거한 후 10% HCl 용액으로 산성화 시킨 후 dichloromethane으로 축출 후에 수용액 층을 분리하여 수용액 층을 1 N NaOH 용액으로 염기화 시킨 후(pH=11) dichloromethane으로 축출 후, 이 유기층을 물과 brine으로 씻고 sodium sulfate로 건조시킨다. 용매를 제거한 후 ethyl 2-piperidyl glycinate(**6**)(0.39 g)를 얻었다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) ; δ=1.1~1.7(m, 6H), 1.7~2.0 (m, 5H), 2.3~2.8(m, 3H), 2.8~3.5(m, 2H), 4.2(q, 2H) ppm.

2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-5-(2-piperidylene)-1,3-dioxane(7)의 합성. 2-methoxy-1-piperideine(**4**)(0.63 g, 5.57 mmol), triethylamine(0.1 m*l*, 0.717 mmol)과 Meldrum's acid(0.88 g, 6.13 mmol)와 dichloromethane(5 m*l*)을 가하고 40℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 위의 혼합물의 용매를 제거한 후 10% ethyl acetate/n-hexane을 eluting solvent로 사용하여 neutral alumina(100 g)에서 column chromatography하여 흰색 고체(0.88 g, 70%)를 얻었다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) ; δ=1.6(s, 6H), 1.5~1.9(m, 4H), 3.1(m, 2H), 3.5(m, 2H), 11.3(bs, 1H, N-H)

ppm.

Ethyl 2-piperidinylene acetate(8)의 합성. Ethanol(30 ml)에 sodium 조각(0.31 g, 5.57 mmol)을 가하고 N_2 통과하에서 3시간 heating한 후 2,2-dimethyl-4,6-dioxo-5-(2-piperidylene)-1,3-dioxane (7)(2 g)을 가한다. 위 용액을 19시간 reflux시킨 후 용매를 제거한다. 물 100 ml를 첨가한 후 이 혼합물을 chloroform으로 추출한 다음 sodium sulfate로 건조시킨다. chloroform을 제거한 후 20% ethyl acetate/n-hexane을 eluting solvent로 사용하여 silica gel에서 column chromatography하여 노란색 oil(1.32 g)을 얻었다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) ; δ=1.3(t, 3H), 1.8(m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.3(m, 2H), 4.1(q, 2H), 4.35(s, 1H), 8.7 (bs, 1H, N-H) ppm.

IR(neat) ; 3250, 2900, 1640, 1600, 1230, 1160 cm^{-1}

2-(Nitromethylene)-piperidine(9)의 합성. 2-Methoxy-1-piperideine(4)(2.0 g, 17.67 mmol), nitromethane(3.24 g, 53.08 mmol)과 triethylamine(0.537 g, 5.31 mmol)을 70℃ 하에서 30시간 동안 교반시켜 준다. 10% ethyl acetate/dichloromethane을 eluting solvent로 사용하여 neutral alumina에서 column chromatography하여 엷은 노란색을 띤 고체(1.8 g)을 얻었다. 위 결정을 dichloromethane/n-hexane으로 재결정하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) ; δ=1.8(m, 4H), 2.39(m, 2H), 3.5(m, 2H), 6.45(s, 1H), 10.5(bs, 1H, N-H).

IR(KBr) ; 1636, 1505, 1385, 1347, 1327 cm^{-1}

mp. ; 70~71℃.

결 론

2-piperidyl glycinate는 2-methoxy-1-piperideine에 glycine 동등체를 축합한 후 수소 환원하면 얻을 수 있다. 이 축합반응에서 glycine 동등체는 상당한 산성도를 가져야 한다. 그렇지 않으면 축합반응은 격렬한 조건을 요한다. 이 축합 생성물의 입체화학은 주로 X-ray 결정분석법을 이용하는데 piperidine 고리 N에 수소가 있을 경우 수소결합 정도를 나타내는 NMR의 화학이동 수치를 조사하여 입체화학을 결정할 수도 있을 것이다. Ethyl nitroacetate를 사용하여 축합한 경우 nitro 원자단과의 수소결합이 더욱 용이하리라 판단하고 NMR에서도 nitro 원자단이 piperidine의 질소와 *cis* 관계에 있었다. 따라서 축합반응은 Z-configuration의 화합물을 주로 생성시킨다.

수소첨가 반응으로 얻은 ethyl 2-piperidyl glycinate의 C-α와 C-2의 입체화학 관계는 *R,R* 혹은 *S,S*이므로 항종양제 593A에서 요구되는 *R,S* 입체화학과 다르다. 따라서 다른 환원방법이나 다른 합성방법에 대한 연구가 요구된다.

본 연구는 한국과학재단 후원 유기반응연구센터의 지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

1. C. Herdeis and U. Nagal, *Heterocycles*, **20**, 2163 (1983).
2. G. R. Pettit, R. B. von Dreele, D. L. Heraaid, M. T. Edgar, and H. G. Wood, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6742 (1976).
3. C. O. Gitterman, E. L. Riches, D. E. Wolf, J. Madas, T. H. Stoudt, S. B. Zimmerman, and T. C. Demny, *J. Antibit.*, **23**, 305 (1979).
4. G. S. Tarnowski, F. A. Schmid, D. J. Hutchison, and C. C. Stock, *Cancer Chemother. Rep.*, **57**, 21 (1973); R. M. Fork, A. C. Peters, K. V. Pavkov, and J. A. Swenberg, *ibid.*, **5**, 37 (1974).
5. B. T. Golding and A. J. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 702 (1980).
6. C. Herdeis and U. Nagal, *Heterocycles*, **20**, 2163 (1983).
7. S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Champman, C. E. Pixan, and R. Griffith, *J. Org. Chem.*, **55**, 1086 (1990).
8. U. Scholkopf, P. H. Porsh, and H. H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.*, 1444 (1979).
9. J. P. Celerier and R. G. Lhommet, *Synthesis*, 195 (1983).
10. P. A. Bartlett and D. Dolphin, *Helv. Chim. Acta.*, **54**, 513 (1971).
11. J. C. Pommelett, H. Dhimane, J. Chuche, J. P.

Celerier, M. Haddad, and G. Lhommet, *J. Org. Chem.*, **53**, 5680 (1988).
12. M. M. Gugelchuk, D. J. Hart, and Y. M. Tsai, *J. Org. Chem.*, **46**, 3617 (1981).
13. G. Lhommet, M. G. Richard, and P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 431 (1982).
14. D. R. Bender, L. F. Bjeldanes, D. R. Knapp, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **40**, 1294 (1975).
15. P. Beak, J. K. Lee, and B. G. Mckinnie, *J. Org. Chem.*, **43**, 1367 (1978).
16. P. Kapron, G. Lhommet, and P. Maitle, *Tet. Lett.*, 2255 (1981).
17. J. Rakoczi and I. Beck, *Hug. Pat.*, 156590 (1969); *C. A.*, **72**, 43497w (1970).
18. 5-t-butyldimethylsilyloxy-2-methoxy-1-piperidenine과 ethyl nitroacetate와의 축합생성물에 대한 X-ray 결정 분석자료에 의하면 축합물의 이중결합의 입체화학은 Z-configuration으로 해석되었다. 이 자료는 영국 Newcastle upon Tyne 대학의 B. T. Golding 교수의 개인 서신임.