

7,8-Dioxo-A-norerythrinan의 합성

배기환 * · 서원준

충남대학교 약학대학

(Received December 16, 1993)

Synthesis of 7,8-Dioxo-A-norerythrinan

KiHwan Bae * and WonJun Seo

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

Abstract-7,8-Dioxo-A-norerythrinan (A) was synthesized from acid catalyzed cyclization of 6a-hydroxy-1-(2-phenylethyl)-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester (B) with concomitant deethoxycarbonylation. The intermediate (B) was a hydroxylated compound of *N*-acyliminium (C). The unstable pyrrolinium (C) was prepared from oxalylolation of the enamine of phenethylamine and ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate.

Keywords □ Erythrinan, 7,8-dioxo-A-norerythrinan, *N*-acyliminium, octahydrocyclopenta[b]pyrrole, deethoxycarbonylation.

Erythrina 알칼로이드인 erythrinan¹⁻²⁾ (Fig. 1)은 hydroindole과 tetrahydroisoquinoline환이 하나의 spiro탄소를 중심으로 축합된 기본 골격을 가지는 근이완성 식물 성분으로, A, B, C환의 homo- 및 norerythrinan체도 많이 발견 또는 합성되어있다.³⁻⁶⁾

Erythrinan 골격을 구축하는 방법은 여러가지 알려져 있으나,¹⁻²⁾ Scheme 1과 같이 enamine의 acyl화 및 Lewis 산 처리로 C환까지를 합성하는 짧은 반응이 Sano, Tsuda 등에 의하여 많이 연구되어 왔다.⁷⁾

7,8-Dioxo-erythrinan-6-carboxylate를 합성하는 이 방법은, enamine의 oxalyl화를 통하여 pyrroline의 B환을 형성하는 중단단계와, 그 중간체를 Lewis산으로 방향성 D환과 축합시켜 C환까지를 합성시킨 단계로 나눌 수 있으며, A, B, C환의 spiro 결합까지 이른바 one-pot reaction으로 중간체를 분리할 필요 없이 골격을 구축할 수 있다는 장점이 있다.

한편, 6번 위치의 ester기 제거는, 7,8-dioxo-erythrinan-6-carboxylate가 β -ketoester인 점에 착안하여, $MgCl_2$ 등을 첨가한 다음의 가열에 의한 deethoxycar-

bonylation이었다(Scheme 2).⁸⁾

저자들은, erythrinan 알칼로이드 중 입체적으로 흥미있는 화합물을 합성하고자하는 시도의 하나로, 우선, 5원환인 2-oxocyclopentanecarboxylate의 enamine을 사용해서 Scheme 3과 같이 Sano 등의 방법에 준하여 합성한 결과, 중간체로는 (B)와 같이 hydroxyl화된 ester를 얻었을 뿐만아니라, polyphosphoric acid (PPA)와의 가온 처리에 의하여 바로 탈탄산된 7,8-dioxo-A-norerythrinan (A)를 얻었기에 보고하고자한다.

실험방법

시약 및 기기-본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich사 및 Wako사의 시판 특급 또는 일급품이었다. 용점은 Thomas Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정한 미보정치이며, IR spectrum은 Brucker IFS 88 Spectrophotometer로, NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Brucker AC200 FT-NMR (200 MHz) Spectrometer로 측정 하였다. Column ch-

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

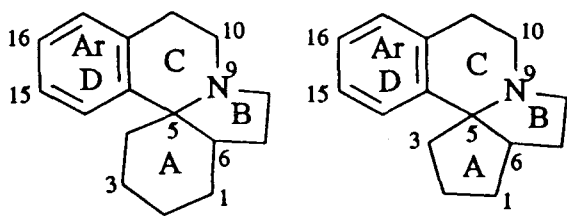
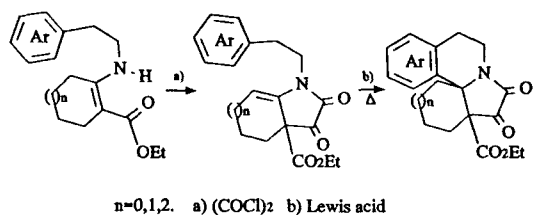


Fig. 1—Erythrinan and A-Norerythrinan

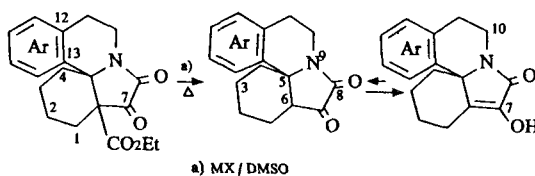


Scheme 1

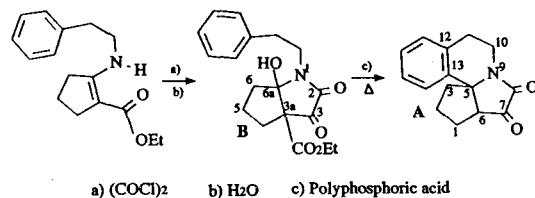
romatography(CC)는 silica gel 60(70-230 mesh)을 사용하였다.

2,3-Dioxo-6a-hydroxy-1-(2-phenylethyl)-octahydro-cyclopenta[b] pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester (B)의 합성—Phenethylamine(0.9 g, 7.4 mmol) 및 p-toluenesulfonic acid(p-TsOH, 0.1 g, 0.5 mmol)를 ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate(1.2 g, 7.7 mmol)의 benzene 용액(100 ml)에 넣고 6시간 환류시켜 얻은 enamine 용액에 oxalyl chloride(0.7 ml, 8.1 mmol)를 실온에서 적가하여 30분 교반한 뒤 포화 식염수로 세척하고 감압 농축한 다음, silica gel(60 g), *n*-hexane: ethyl acetate=3:1의 CC로부터 2.1 g(85% yield)의 점성이 강한 무색의 gel을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 7.4~7.1(5H, m, aromatic H), 4.6(1H, br s, OH, variable and exchanged with D₂O), 4.14(2H, q, J=7, CO₂CH₂)¹²⁾, 3.9~3.7(1H, m, NCH), 3.7~3.5(1H, m, NCH), 3.2~2.9(2H, m, ArCH₂), 2.55(1H, dt, J=6, 13, H-6), 2.2~1.6(4H, m, 2xH-4, H-5, H-6), 1.14(3H, t, J=7, CH₃), 1.2~1.0(1H, m, H-5). ¹³C-NMR(CDCl₃) δ; 195.8(C3), 166.9(CO₂Et), 158.7(C2), 138.3(Ar), 128.9(Ar), 128.6(Ar), 126.7(Ar), 96.4(C6a), 64.8(C3a), 62.6(CO₂CH₂Me), 43.3(NCH₂), 36.9(C4), 33.6(ArCH₂), 32.9(C6), 22.0(C5), 14.0(CO₂CH₂CH₃). IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹; 3330(br, OH), 1769(C=O; ke-



Scheme 2



Scheme 3

tone), 1745(C=O; ester), 1704(C=O; amide).

7,8-Dioxo-A-norerythrinan (A)의 합성—Hydroxy-ester체(B, 0.44 g, 1.3 mmol)에 PPA(6 g)를 넣어 약 105°C에서 2시간 가열 교반한 다음 방랭하여 물로 gel을 녹이고, ethyl acetate(100 ml)로 추출, 포화 식염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축한 뒤, silica gel(20 g), *n*-hexane: ethyl acetate=3:1의 CC로부터 얻은 담황색 고체를 *n*-hexane: ethyl acetate=4:1(5 ml)로 재결정하여 0.18 g(56% yield)의 단침상 미황색 결정을 얻었다. mp. 119~120 °C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 7.4~7.1(4H, m, aromatic H), 4.61(1H, add, J=2, 6, 13, NCH), 3.44(1H, add, J=1, 5, 13, NCH), 3.3~2.8(3H, m, Ar-CH₂, H-6), 2.6~1.8(5H, m, 2xH-1, 2xH-3, H-2), 1.3~1.7(1H, m, H-2). ¹³C-NMR(CDCl₃) δ; 158.9(C8), 139.7(C7), 132.5(Ar), 129.1(Ar), 127.3(Ar), 127.2(Ar), 125.2(Ar), 67.7(C5), 55.8(C6), 42.1(C9), 36.4(C1), 32.0(C3), 28.1(C11), 25.1(C2). IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹; 1758(C=O; ketone), 1701(C=O; amide).

결과 및 고찰

A-Norerythrinan의 입체구조와 cyclopenta[b]pyrrole과의 관계—Erythrinan 계열 중 A-nor체가 보고된 예는 Sano 등의 I⁷⁾ 외에는 찾기 힘들었다. 그것도

합성 중간체의 분리없이 바로 Lewis산으로 축합시킨 것이었다.

Erythrinan계의 A/B환은 일반적으로 cis-관계가 유리하다고 알려져있다.¹⁻²⁾

A-Nor체의 중간체인 cyclopenta[b]pyrrole의 구조에 있어서, Scheme 4와 같이 고리가 수소로 모두 포화된 octahydro체에서는 trans체가 있을 수 있지만, 2-oxo-체, 즉, pyrrolidinone의 amide 평면이 형성되면 cis체만 존재한다.⁹⁾

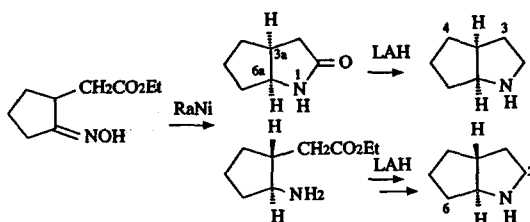
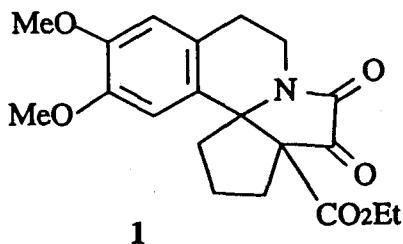
따라서, 본 실험에 있어서 첫단계에서 생성되는 pyrroline 화합물의 C3a 위치의 R/S가 결정되면, 2단계에서는 자동적으로 A/B환이 cis 관계가 되도록 A-norerythrinan의 spiro 중심이 배치되므로, chiral 탄소가 2개 존재함에도 불구하고 거울상 이성체(enantiomer)만 얻어질 뿐이어서 diastereomer의 생성 가능성을 고려하지 않아도 되는 A-nor체의 합성 표적 구조로 삼았다.

2,3-Dioxo-6a-hydroxy-1-(2-phenylethyl)-octahydro-cyclopenta[b] pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester (B)의 합성—입체구조가 확실히 결정되는 표준화합물로 선정된 A-nor체의 합성 출발물질인 β -ketoester로는 5환원인 ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate를 사용 하였으며, phenethylamine과의 Schiff 염기 형성은 잘 알려져 있는 산촉매 탈수축합에 의하여 거의 정량적으로 쉽게 얻을 수 있었다.

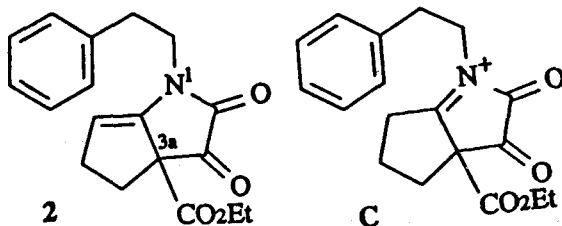
Acyl화 반응은 실온에서 oxalyl chloride를 첨가하는 순간 거의 완료되었다. 또한, enamine을 분리하여 사용한 경우나 분리하지 않고 반응용액을 그대로 사용한 경우나, 미반응의 keto ester가 있더라도 영향이 없었으며, 또 p-TsOH가 존재하여도 반응액성이 산성조건이 되므로 반응물의 생성에는 별다른 차이를 보이지 않았다.

반응물을 포화 식염수로 세척, 농축한 다음 silica gel CC로 정제하여 pmr을 측정한 결과, methine 영역에 아무런 peak도 나타나지 않아서, Sano 등이 중간체라고 보고한 2와 같은 2중결합을 가진 화합물⁷⁾이 아님을 알았다.

Phenyl기의 5H가 7.2 ppm 부근에서 나타났으며, 1.14 ppm의 triplet와 coupling하고 있는 4.14 ppm의 quartet(고농도)로 부터 ethyl ester를 쉽게 인정할 수 있었고, 3~4 ppm 사이에 나타난 multiplet들은 phe-



Scheme 4



nethyl의 ethylene성 4H protons에 해당한다.

한편, cyclopentane 고리의 aliphatic 6H signals가 약 1~2.6 ppm 사이에서 나타났으며, 농도에 따라 약 3~5 ppm 사이에서 화학적 이동이 변하고 D₂O에 의하여 소실되는 broad singlet로부터 OH의 존재를 인정할 수 있었다.

또한, 이 중간체가 enamide 2나 acyliminium C가 아닌 포화체라는 것은 cmr spectrum에서도 알 수 있었다. 즉, benzene 이외의 2중결합성 탄소라 추정되는 peak가 없고, cyclopentane성 peak 4개가 모두 70 ppm 이하에서 나타났으며, 나머지 하나인 96.4 ppm의 signal은 수화된 6a 탄소가 바로 이웃한 질소와 산소분자의 영향으로 인하여 저자장으로 이동되어 나타난 특징적인 peak라고 사료된다.

또, 약 3330 cm⁻¹의 ir broad peak로 보아도, 이 화합물에는 hydroxyl기가 있다는 것을 알 수 있다.

위와 같은 사실로부터, enamine의 oxalyl화에 의하여 생성된 것은 C와 같은 N-acyliminium^{1-2,10)}이

지만, 반응물의 TLC나 CC에서 조차 대기 중의 노출만으로도 수분에 의하여 hydroxyl체로 변한 점 등으로 미루어 보아, C가 불안정한 화합물임을 암시하는 것이라 본다.

따라서, 이 반응에서의 중간체로는 C가 먼저 생성된 다음에 물이 부가¹¹⁾되어 보다 안정한 hydroxy-ester (B)²⁾가 합성된 것으로 추정한다.

7,8-Dioxo-A-norerythrinan (A)의 합성—높은 친전자성을 지닌 dioxopyrroline 유도체는 Lewis 산에 의하여, N-acyliminium에 대한 방향환의 구핵 공격으로 분자내 폐환반응이 일어나 erythrinan이 쉽게 합성된다. 축합제로는 무수 인산, PPE, PPA, BF₃·OEt₂, AgClO₄ 등이 쓰이며, 반응 수율도 일반적으로 높다.⁷⁾

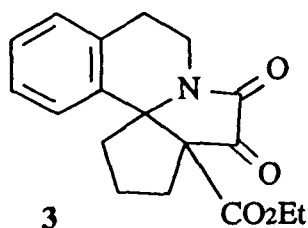
기존 화합물 1의 경우에는 무수 인산으로 실온 50분 방치로 ester기가 있는 화합물이 합성되었으나, PPA를 사용한 본 실험에서는 2시간 가열(105°C)로 합성반응이 거의 완료되었다.

생성물의 pmr spectrum에서, ethyl ester에 해당하는 signals가 전혀 없었으며, 7.2 ppm 부근의 방향환 4H multiplet, 2.8~3.6 ppm 사이에 phenethyl의 ethylene 4H signals, 1.2~2.6 ppm 사이에서 cyclopentane성 6H protons가 나타나, 합성물은 이미 탈ester화 되었음을 알 수 있었다.

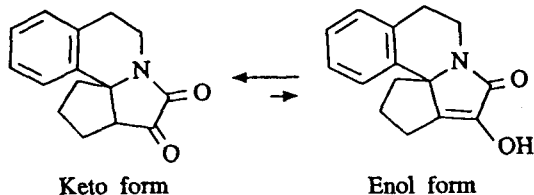
이 화합물이 폐환되었음은 cmr spectrum상 67.7 ppm의 4급탄소(C5) peak로도 쉽게 확인할 수 있었으며, 역시 ethyl ester의 peaks는 없었다.

Lewis 산으로 폐환시킨 Sano 등의 일반적인 예에서는 ester기가 그대로 있는데 비하여 본 반응에서는, DMSO 중 MgCl₂ 등의 사용 없이,⁸⁾ PPA와의 가온만으로도 탈ester화 된 것이 특징적이다. 이것은 방향환에 활성화 기로 methoxyl기 등이 없을 때는, 활성화 기가 있거나 없거나 반응은 일어나지만, 있을 때 보다 약간 더 강한 반응 조건이 요구될 것이므로 산촉매 탈탄산반응 역할을 한 결과라 해석된다.

그러나, 이 반응이 3이 생성된 뒤 탈ester화 된 것인지, 탈ester화되고 난 다음 폐환되었는지는 현 단계로서 분명하지 않지만, PPA 처리 후 work up한 반응 혼합물에서는 출발물질인 B가 미반응으로 미량 존재하였으나 폐환된 ester체 3은 없었기 때문에 de-ethoxycarbonylation과 폐환이 거의 동시에 일어났다고 추정한다.



3



Scheme 5

한편, 7,8-dioxo체에서, A환이 6원환이 erythrinan 6번 위치의 수소는 acidic proton으로 enol형이 keto형보다 안정하다고 알려져있다(Scheme 2).⁷⁾

그러나, 본 반응의 A-nor체에 있어서는, ir spectrum에서도 1758, 1701 cm⁻¹에서 ketone과 amide의 carbonyl peak가 강하게 나타났으며, 3200~3400 cm⁻¹ 부근에는 아무런 peak도 없어서 OH의 존재를 인정하기 힘들었고, cmr에 있어서도 cyclopentane 고리에 2중결합성 탄소 peak가 없이 모두 70 ppm 이하에서 포화체로 나타났으며, pmr에서도 H-6 proton이 H-1과 coupling하고 있었고, A/B환의 5원환/5원환의 견고성(rigidity) 때문에 enol형 보다는 keto형 (Scheme 5)이 우선하는 것으로 사료된다.

결 론

생리활성 천연화합물 연구의 일환으로, erythrinan 계열 알칼로이드 중 구조적으로 보다 견고(rigid)한 A-norerythrinan의 7,8-dioxo체 (A)를 합성하였다.

합성 중간체는, 2-oxocyclopentancarboxylate와 phenethylamine의 enamine을 oxalyl chloride로 acyl화 및 친핵체 H₂O 부가로 얻은 2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-(2-phenylethyl)-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester이었으며, 이것은 dioxopyrrolinium체 (C)가 생성된 다음 물이 반응하여 보다 안정한 화합물로 변한 것이라고 본다.

7,8-Dioxo-A-norerythrinan (A)의 합성반응은 이 hydroxy-ester (B)로 부터 PPA와의 가열에 의해 탈수, 폐환과 함께 deethoxycarbonylation된 결과라고 사료 된다.

문 헌

- 1) Y. Tsuda and T. Sano, Synthesis of Erythrina Alkaloids, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Stereoselective Synthesis (part B), edited by Atta-ur-Hahman, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp455~493 (1989). Other references are cited therein.
- 2) T. Sano and Y. Tsuda, Syntheses of Erythrina and Related Alkaloids, *J. Synthetic Org. Chem. Japan* (有機合成化學協會誌), **46**(1), 49~65 (1988).
- 3) E. McDonald and A. Suksamrarn, Design of the Oxidative Phenol Coupling; an Effective Diene Synthesis, *Tetrahedron Letters*, No. 49, 4421~4424 (1975).
- 4) H. W. Jassen, S. Mohr, and A. Mondon, A reversible rearrangement of the trans-erythrinane ring system. IV. Studies of the reaction mechanism, *Chem. Ber.*, **114**(6), 2158~2185 (1981).
- 5) N. Langlois, Isophellibilidine, A new Alkaloid of Phelline billiardieri: Structure and Hemisynthesis, *Tetrahedron Letters*, **22**(24), 2263~2266 (1981).
- 6) T. Kametani, K. Takahashi, S. Shibuya, and K. Fukumoto, Syntheses of heterocyclic compounds. CC-CXCIII. Syntheses of norerythrinadione by phenolic oxidative coupling, *J. Chem. Soc. C*, **10**, 1800~1803 (1971).
- 7) Y. Tsuda, Y. Sakai, M. Kaneko, Y. Ishiguro, K. Isobe, J. Taga, and T. Sano, A Practical Route to Spiro-type Heterocycles related to Erythrinan, *Heterocycles*, **15**(1), 431~436 (1981).
- 8) Y. Tsuda and Y. Sakai, Efficient Dealkoxycarbonylation of Some β -Ketoesters by Halides of Group IIa Metals, *Synthesis*, 119~120 (1981).
- 9) W. L. F. Armarego, *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*, part 1, Nitrogen Heterocycles, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp83~85 (1977).
- 10) H. Hiemstra and W. N. Speckamp, Additions to N-Acyliminium Ions, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, edited by B. M. Trost, Pergamon Press, pp1047~1082 (1991).
- 11) W. N. Speckamp and H. Hiemstra, Intramolecular Reaction of N-Acyliminium Intermediates, *Tetrahedron*, **41**(20), 4367~4416 (1985).
- 12) Diastereotopic pmr spectrum of ester methylene group was obtained in diluted solution.