

7,8-Dioxo-A-norerythrinan-6-carboxylates의 합성

최기봉 · 하연철 · 황기운* · 서병일 · 한병곤 · 서원준[†]

국방과학연구소

(Received April 24, 1995)

Synthesis of 7,8-Dioxo-A-norerythrinan-6-carboxylates

Ki-Bong Choi, Yeun-Chul Ha, Ki-Woon Hwang*,
Byung-Il Seo, Byung-Kon Han, and Won-Jun Seo[†]

Agency for Defense Development, P.O. Box 35, YuSung, Taejon 305-600, Korea

Abstract—7,8-Dioxo-A-norerythrinan-6-carboxylates (**1-2**) were synthesized by acid catalyzed cyclization of 2,3-dioxo-1-phenethyl-octahydrocyclopenta(*b*)pyrrole-3a-carboxylates (**3-6**). The preparative condition and characteristic of rigid A-norerythrinan skeleton (**E**) were discussed with brief interpretation.

Keywords □ Ethyl 7,8-dioxo-A-norerythrinan-6-carboxylate, Lewis acid.

경구 투여용 근이완제 등으로 쓰이는 oxoerythrinan alkaloid를 합성하는 방법은 여러 가지가 있으나,^{1, 2)} β -keto ester의 enamine(**A**)에 대한 acyl화 및 Lewis 산 처리로 erythrinan(**C**)의 C환까지를 합성하는 간편한 방법이 Sano 등에 의하여 개발되었다 (Fig. 1).³⁾ 그들은 이 방법으로 여러 가지의 erythrinan 유도체를 합성하였으나, A환이 5원환인 A-norerythrinan-6-carboxylate(**E**)로는 Fig. 2의 dimethoxy체 **2** 단 1개만 보고되어 있을 뿐,³⁾ 그것도 enamine으로부터 중간체의 분리 없이 바로 Lewis 산을 처리하여 얻은 것이었다.

저자 등은, A-norerythrinan을 합성하는 과정에서 안정한 중간체가 erythrinan 합성시의 exo-ene형 pyrroline(**B**)과는 다른, **3-6**과 같은 친핵체 부가 화합물 (**D**)임을 전보⁴⁾에서 밝힌 바 있으며, 연속된 연구의 하나로, 중간체로 합성한 hydroxy체 **3**과 **5** 및 methoxy체 **4**와 **6**로부터 A-norerythrinan(**E**) **1**, **2**의 spiro 골격을 구축하는 Fig. 2와 같은 반응⁵⁾을 검토하였다.

그 결과, (A-nor)erythrinan의 D환에 해당하는 방향환에 활성화 기(activating group)⁶⁾로 methoxy기가 도입되어 있는 경우(**5**, **6**)가 역시 더 온화한 조건에서 고리를 형성할 수 있었으며, 같은 방향환인 경우에는 cyclopenta(*b*)pyrrole의 C6a 위치에 hydroxy기 (**3**, **5**) 보다는 methoxy기가 부가되어 있는 경우(**4**, **6**)가 더 쉽게 폐환됨을 알았기에 보고하고자 한다.

Erythrinan의 spiro 고리 골격 구축에는 일반적으로 Lewis 산을 많이 쓰고 있으며,⁷⁾ Tsuda와 Sano 등도 enamine의 oxalyl화 반응 혼합물에 무수 인산을 가하고 실온에서 50분 교반하여 spiro체 **2**를 합성하였다.³⁾

저자들은 쉽게 구입할 수 있는 polyphosphoric acid(PPA)를 공통 Lewis 산으로 사용하여 **3-6**의 4가지 화합물에 대한 반응성을 비교 검토한 바, Table I에 나타낸 것과 같이, 어느 경우라도 반응이 잘 진행되었으며 수율도 90% 이상이였다.

그러나, C6a-methoxy 중간체(**4**, **6**)는 Lewis 산 존재 하에서 단순한 실온 교반만으로도 반응이 거의 완료되었는데, 실온에서의 단순 교반으로는 반응이 일어나지 않아 약간의 가온이 필요했던 hydroxy체(**3**, **5**)의 경우와 비교해 볼 때 상당히 온화한 조건으로 A-

* 1995년 4월 3일 작고

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

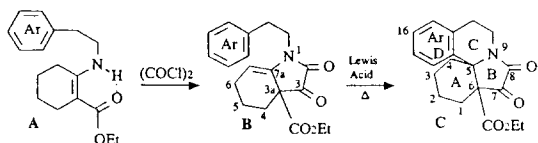


Fig. 1 — A synthetic procedure of erythrinan.³¹

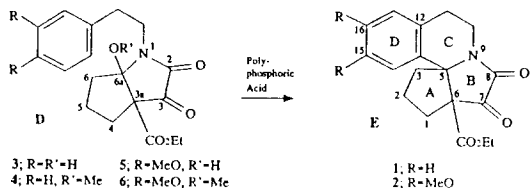


Fig. 2 — Synthesis of 7,8-dioxo-A-norerythrinan-6-carboxylate.

Table I — Synthesis of 7,8-Dioxo-A-norerythrinan Carboxylates

Starting Material	Condition of Reaction ^a			Product	Yield (%) ^d
	Lewis acid	Temp.	Time		
3	PPA ^b	50°C	3 hrs	1	92
4	PPA	rt ^c	50 min	1	91
5	PPA	50°C	30 min	2	91
6	PPA	rt	20 min	2	93
(β-KE) ^d	H ₃ PO ₄ ^e	rt	50 min	2	(62) ^f

^a Not optimized. ^b Polyphosphoric acid.

^c Room temperature.

^d β-Keto Ester: ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate.

^e Anhydrous. ^f Total yield from β-keto ester.^{d,31}

norerythrinan의 고리 골격이 이루어짐을 알았다.

이 사실은 methoxy기가 산 존재하에서 hydroxy기보다 좋은 이탈기 임을 말해 주는 것으로, spiro 고리 형성이 N-acyliminium체⁵⁾를 경유하여 일어난다는 하나의 증거가 되리라고 판단된다.

방향환에 methoxy기가 있는 5와 6의 경우에는, 치환기가 없는 3과 4 보다 각각 동일한 온도 조건에서 spiro 골격 형성이 빠름을 알 수 있었다. 또한, 4와 5에서 1이나 2가 생성된 결과로부터는, 4의 조건으로는 5의 반응성이 없는 것으로 보더라도, N-acyliminium의 형성 여부가 고리 형성의 조건을 좌우하는 주요인이 되며 방향환의 활성화기는 보조 역할을 한다고 사료된다. 그러나, Lewis 산이 없는 조건에서의 교반으로는 D체의 어느 경우든 E체로의 고리화 반응이 일어나지 않았다.

폐환된 화합물 1과 2의 ¹H- 및 ¹³C-NMR spectral data를 Table II와 III에 나타내었다. ¹³C-NMR에서는 C6 및 spiro C5⁹⁾의 4급 탄소 singal이 각각 71과

Table II — ¹H-NMR Spectral Data for Compounds 1 and 2^a (Chemical Shift(δ) and Coupling Constants(Hz) in CDCl₃)

Proton	1	2
ArH	4H, 7.3-7.0, m	1H, 6.59, s 1H, 6.47, s
H-10	1H, 4.68, ddd, J=1, 5, 12 1H, 3.32, dt, J=4, 12	1H, 4.66, dd, J=5, 12 1H, 3.32, dt, J=4, 12
ArOCH ₃	-	3H, 3.86, s
ArOCH ₃	-	3H, 3.85, s
OCH ₂ Me	1H, 3.59, ^b dq, J =11, 7 1H, 3.57, ^b dq, J =11, 7	2H, 3.86, s 3H, 3.85, s q, J=7
H-11	1H, 3.10, ddd, J=5, 12, 16 1H, 2.89, dd, J=4, 16	1H, 3.03, ddd, J=5, 12, 16 1H, 2.79, dd, J=4, 16
H-3	1H, 2.63, dt, J=6, 13 1H, 2.52, dd, J=6, 13	1H, 2.63, dt, J=6, 13 1H, 2.6-2.4, m
H-1	1H, 2.39, dd, J=7, 14 1H, 2.17, ddd, J=7, 13, 14	1H, 2.36, dd, J=7, 14 1H, 2.3-1.9, m
H-2	1H, 2.2-1.9, m 1H, 1.6-1.2, m	1H, 2.3-1.9, m 1H, 1.6-1.2, m
CH ₂ CH ₃	3H, 0.54, t, J=7	3H, 0.61, ^c t, J=7

^a Assignment may be interchangeable within each column.

^b Diastereotopic ABX₃ spectrum.^{4,6)}

^c Only one spectral datum as 0.62 ppm for 2 was cited in ref. 3.

Table III — ¹³C-NMR Spectral Data for Compounds 1 and 2 (in CDCl₃)^a

Carbon	1	2	Carbon	1	2
C7	197.8	197.9	C5	68.0	67.5
CO ₂ Et	166.5	167.0	CO ₂ CH ₂	61.6	61.6
C8	157.6	157.5	ArOCH ₃	-	55.8
Ar	137.0	148.3	ArOCH ₃	-	55.8
Ar	133.7	147.7	C1	43.3	42.6
Ar	129.0	128.3	C10	37.1	37.1
Ar	127.5	125.9	C3	33.9	33.9
Ar	127.0	111.0	C11	28.9	28.2
Ar	126.0	108.7	C2	23.1	22.9
C6	71.4	71.3	OCH ₂ CH ₃	13.0	13.1

^a Assignment maybe interchangeable within each column.

68 ppm 근처에서 나타났다. ¹H-NMR에서는 Table II에 기재한 바와 같이, erythrinan-6-carboxylate (C)의 경우³⁾와 마찬가지로, ethyl ester의 -CH₂- 및 -CH₃의 proton이 약 3.6 ppm에서의 methylene

signal과 0.5~0.6 ppm 부근의 methyl triplet로, ethyl ester가 보통 나타나는 위치(chemical shift) 보다 약 0.6 ppm 정도 모두 고자장으로 이동되어 나타난 것이 특징적이었다.

이것은, 산촉매 축합에 의하여 C5 spiro 탄소를 중심으로한 *A*-nor체의 골격이 형성되면 화합물 **E**의 입체 구조상 C6에 치환되어 있는 ethyl ester의 ethyl기가 방향성 D환 평면의 수직 부근에 배치되므로 차폐(shielding) 되어 나타나는 이방성(anisotropy) 효과^{3, 4, 10)} 때문이라고 해석된다.

따라서, 이 *A*-nor체(**E**) 골격에 관한 큰 특성 중의 하나가, 2개의 chiral성 탄소 C5와 C6가 존재하더라도 본 실험의 결과로부터 부분입체이성질체(diastereomer)에 관한 아무런 자료도 얻을 수 없었던 점에서도, 합성 중간체(**D**, **3-6**)^{2, 5)}를 포함한 **1**, **2** 등 *A*-norerythrinan의 8-oxo 계열 lactam 화합물은 그 입체구조의 안정성 때문에 열역학적으로 거울상 이성질체(enantiomer)만 생성된다는 것이라고 사료된다.^{4, 6)}

즉, 본 실험에서 생성된 7,8-dioxo-*A*-norerythrinan-6-carboxylate **E**의 **1**과 **2**는, cyclopenta[*b*]pyrrole (**D**) 고리구조^{2, 4-6)}와 마찬가지로 C6-CO₂Et의 ester기와 *cis* 관계로만 방향환이 C5에 결합되는, (5*S*, 6*R*)- 및 (5*R*, 6*S*)-체의 라세미 혼합물이며, (5*R**, 6*R**)-구조는 거의 이루어지지 않는다고 본다.

한편, pyrrolidinone체 **D**를 합성^{2, 4, 6)}하기 위한 enamine의 oxalyl화 반응 혼합물을 농축하여 염산 등산이 존재하는 상태 그대로 argon 기류 하에 실온 방치하였을 때, 방향환에 활성기가 있는 **6**의 경우에는 약 1주일만에 거의 대부분 spiro 화합물로 변해 버린 반면에, 치환기가 없는 phenethyl 화합물 **3**의 경우에는 더 이상 거의 반응이 진행되지 아니하였다.

이것은 **3**이나 **4** 합성시의 *N*-acyliminium과 **5**나 **6**의 iminium체의 차이가 단지 방향환에서의 methoxy기 유무이므로, 위의 결과 역시 **3** - **6**으로부터 **1**이나 **2**의 합성에 있어서 방향환에 활성화기가 도입되어 있는 경우가 보다 더 온화한 조건으로 폐환됨을 증명하는 또 하나의 예가 되었다.

Lewis 산을 써서 dioxopyrroline체(**D**)로부터 *A*-norerythrinan(**E**)의 spiro 골격을 구축하는데 있어서, catecholamine류와 같이 방향환의 *para* 위치에 활성화기가 있는 편이 없는 쪽보다 합성 조건이 온화하며 **D**의 C6a-OH체 보다는 methoxy기를 가진 화합물

이 더 유리하였다는 본 실험의 결과는, phenethyl 계열의 방향환에 치환기가 없거나 비활성화기가 있는 경우라든가 특히 *A*-norerythrinan 구조의 10번 위치 등에 치환기가 있어서 반응 도중에 가열로 인한 라세미화의 우려가 있는 광학 활성 물질을 사용할 때 유용하리라 판단된다.

예를 들어 아미노산¹¹⁾ 중 *L*-phenylalanine, *L*-tyrosine, *L*-DOPA, *L*-tryptophane이나 *l*-ephedrine 등을 출발 물질로 하여 spiro체를 합성하고자 할 때 중간체인 pyrrolidinone(**D**)의 C6a 위치에 보다 좋은 이탈기를 미리 도입시켜 두어 *N*-acyliminium을 잘 생성하게 하는 등, 본 계열의 화합물 뿐만 아니라 isoquinoline계의 고리화 반응의 실현에 필요한 탄소-탄소 결합 형성 반응에 하나의 좋은 참고 자료가 되리라고 사료된다.

본 보고의 미비한 사항과 연속되는 연구 결과는 제반 실험이 이루어지는 대로 보고하려 한다.

실 험

본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich사 및 Wako사의 시판 특급 또는 일급품이었다. 용점은 Thomas Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정함 미보정치이며, IR spectrum은 Brucker IFS 88 Spectrophotometer로, NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Brucker AC200 FT-NMR (200 MHz) Spectrometer로 측정하였다. Column chromatography(CC)는 silica gel 60(70-230 mesh)을 사용하였다. 그 외에는 전보^{2, 4, 6)}와 동일하였다.

Ethyl 7,8-dioxo-*A*-norerythrinan-6-carboxylate(**1**)의 합성:

a) Ethyl 6a-hydroxy-2,3-dioxo-1-(2-phenylethyl)-octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate(**3**)로부터의 합성 — Hydroxy-ester체^{2, 5)}(**3**, 1.15 g, 3.5 mmol)에 PPA(10g)를 넣어 약 50°C에서 3시간 가열, 교반한 다음 방랭하여 물로 gel을 녹이고, ethyl acetate(100 ml)로 추출, 포화 식염수로 세척, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축한 뒤, silica gel (50 g), *n*-hexane: ethyl acetate=3:1의 CC로부터 얻은 담황색 고체를 *n*-hexane: ethyl acetate=4:1(3 ml)로 재결정하여 1.00 g(수득율 92%)의 단침상 미황색

결정(1)을 얻었다. M.p. 139-140°C.

¹H- 및 ¹³C-NMR의 spectral data는 Table II, III과 같음.

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1771(C=O: ketone), 1742(C=O: ester), 1713(C=O: amide).

b) Ethyl 6a-methoxy-2,3-dioxo-1-(2-phenylethyl)-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate(4)로 부터의 합성—Methoxy-ester체⁵⁾(4, 1.20 g, 3.5 mmol)에 PPA(10 g)를 넣고 실온에서 약 50분 교반한 다음 위와 동일한 조작을 거쳐 0.99 g(수득율 91%)의 폐환체(1)를 얻었다.

Ethyl 15,16-dimethoxy-7,8-dioxo-A-norerythrinan-6-carboxylate(2)의 합성;

a) Ethyl 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-6a-hydroxy-2,3-dioxo-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate(5)로 부터의 합성—Dimethoxyphenyl의 hydroxy-ester체⁵⁾(5, 1.40 g, 3.6 mmol)에 PPA(10 g)를 넣어 약 50°C에서 30분 가열, 교반한 다음 방랭한 뒤, 위와 동일한 반응 후처리(work up) 및 정제 과정을 거쳐 1.21 g(수득율 91%)의 단침상 미황색 결정(2)을 얻었다. M.p. 52-4°C (문헌치³⁾: 153-6°C).

¹H- 및 ¹³C-NMR의 spectral data는 Table II, III과 같음.

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1770(C=O: ketone), 1740(C=O: ester), 1715(C=O: amide)(문헌치³⁾: 1765, 1732, 1717).

b) Ethyl 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-6a-methoxy-2,3-dioxo-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate(6)로 부터의 합성—Dimethoxyphenyl의 methoxy-ester체⁵⁾(6, 1.41 g, 3.5 mmol)에 PPA(10 g)를 넣고 실온에서 약 20분 교반한 다음 위와 동일한 분리 조작을 거쳐 1.21 g(수득율 93%)의 폐환체(2)를 얻었다.

문 헌

1) Tsuda, Y., Hosoi, S., Kiuchi, F., Toda, J., Yamamoto, R. and Sano, T.: Synthesis of Highly Dehydrogenated Oxoerythrinan Alkaloids, Erytharbine and Crystamidine. *Chem. Pharm. Bull.* **41**, 965 (1993). Other references

are cited therein.

- 2) Bae, K. H. and Seo, W. J.: Synthesis of 7,8-Dioxo-A-norerythrinan. *Yakhak Hoeji* **38**, 86 (1994). Other references are cited therein.
- 3) Tsuda, Y., Sakai, Y., Kaneko, M., Ishiguro, Y., Isobe, K., Taga, J. and Sano, T.: A Practical Route to Spiro-type Heterocycles related to Erythrinan. *Heterocycles* **15**, 431 (1981).
- 4) Kwon, S. K., Park, M. S. and Seo, W. J.: Asymmetric Synthesis of (3aR*, 6aS*)-6a-Hydroxy-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate and Determination of Its Stereostructure via NMR Spectrum. *Yakhak Hoeji* **38**, 544 (1994).
- 5) Seo, W. J., Jung, C. H., Choi, S. J., Park, Y. K., Kim, T. H. and Lee, S. K.: Synthesis of Octahydro-2,3-dioxo-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylates by Nucleophilic Addition to N-Acyliminium. *J. Korean Chem. Soc.* **38**, 908 (1994).
- 6) Kim, D. W., Kim, T. H., Park, Y. K., Yoon, K. W. and Seo, W. J.: Diastereotopic ¹H-NMR Spectrum of Ethyl Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-benzyl-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate. *Yakhak Hoeji* **39**, 205 (1995).
- 7) Sano, T. and Tsuda, Y.: Syntheses of Erythrinan and Related Alkaloids. *J. Synthetic Org. Chem. Japan*(有機合成化學協會誌) **46**, 49 (1988).
- 8) Shamma, M.: *The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology* Academic Press, Inc., New York, p. 1 (1972).
- 9) Sano, T., Toda, J., Shoda, M., Yamamoto, R., Ando, H., Isobe, K., Hosoi, S. and Tsuda, Y.: Studies toward Total Synthesis of Non-aromatic Erythrinan Alkaloids. (6). *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 3145 (1992).
- 10) Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C.: *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, p. 91 (1991).
- 11) Coppola, G. M. and Schuster, H. F.: *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules using Amino Acids* John Wiley & Sons, Inc., New York, p. 37, 346 (1991).