

5-Alkoxy-carbonyl-1-pyrroline N-oxides의 합성

徐敏孝 · 李潤榮* · 具洋讚†

서울대학교 자연과학대학 화학과, † 서울대학교 약학대학 약학과

(1995. 3. 2 접수)

Synthesis of 5-Alkoxy-carbonyl-1-pyrroline N-oxides

Min Hyo Seo, Youn Young Lee*, and Yang Mo Goo†

Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

†Department of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received March 2, 1995)

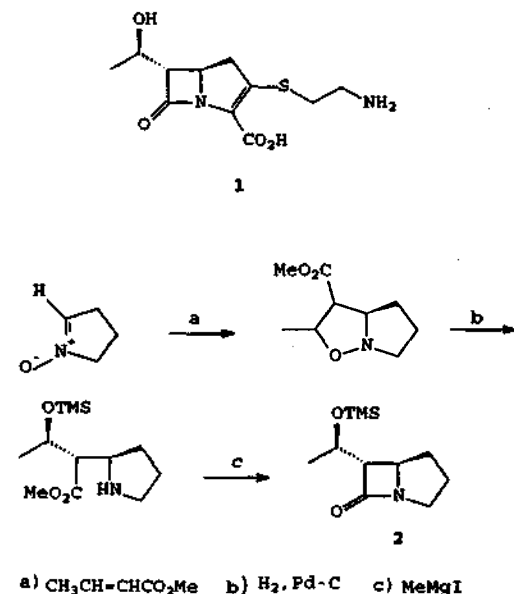
Thienamycin(1)은 강한 항균효력을 가진 carbapenem계 항생물질로서 1976년 이 화합물이 발견된 이래로 carbapenem계 항생물질의 합성에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 1979년 Tufariello 등은² 고리형 nitrone인 1-pyrroline N-oxide와 methyl crotonate를 1,3-이중극성 고리화 첨가반응시켜 isoxazolidine 유도체를 합성하고 촉매수소화로 isoxazolidine 고리의 N-O 결합을 절단한 다음 생성된 amino ester 유도체를 methylmagnesium bromide로 처리하여 carbapenam 유도체(2)를 합성하였다.

Carbapenam 유도체 2는 β-락탐 항생물질이 필수적으로 지녀야 할 작용기인 카르복시기가 결핍되어 있으나 thienamycin이 가지고 있는 필수적인 작용기인 (R)-1-hydroxyethyl기를 가지고 있다. 따라서 이 방법은 (R)-1-hydroxyethyl기를 입체선택적으로 도입할 수 있는 간단한 방법으로서 thienamycin 유도체의 합성에 이용될 수 있다. Tufariello 등의 방법에 따라 carbapenam 항생물질을 합성하려면 고리형 nitrone인 5-alkoxy-carbonyl-1-pyrroline N-oxides(3)가 필요하다.

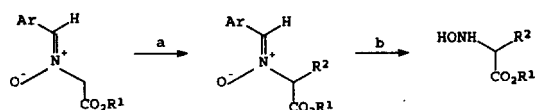
Nitrones를 합성하는 한 가지 방법은 이차 아민을 산화하는 방법인데 proline ester를 H₂O₂-Na₂WO₄로 산화하면 열역학적으로 안정한 1-alkoxy-carbonyl-1-pyrroline N-oxides가 생성된다.³ Nitrones를 합성하는 다른 한 가지 방법은 hydroxylamines를 알데히드나 케톤과 축합시키는 방법이다. Baldwin 등은⁴

methyl nitroacetate에 acrolein을 Michael 첨가시키고 니트로기를 히드록시아미노기로 환원시킨 다음 분자내 축합반응으로 5-methoxycarbonyl-1-pyrroline N-oxides를 합성하였다.

최근에 우리는 N-arylmethylidene-glycine N-oxide alkyl ester의 α-탄소에 알킬화한 후 hydroxylamine으로 분해시켜 다양한 N-hydroxy-α-amino acid ester를 합성하는 방법을 개발하였다.⁵



Scheme 1.



Ar = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄

R¹ = Et, *t*-Bu, Bn R² = Me, Et, *i*-Pr, Bn

a) i. LiHMDS, THF, -78°C ii. R²I b) HONH₂·HCl

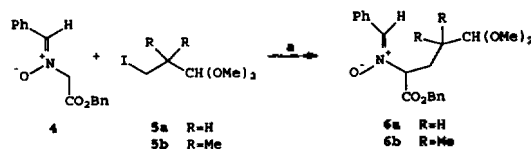
Scheme 2.

N-Arylmethylidene-glycine *N*-oxide alkyl ester의 α-탄소에 3-halopropanal acetals로 알킬화하고 hydroxylamine으로 분해한 다음 분자내 축합을 시키면 5-alkoxycarbonyl-1-pyrroline *N*-oxides를 합성할 수 있으며 이 결과를 여기에 보고하고자 한다.

N-benzylidene-glycine *N*-oxide benzyl ester(4)를⁶ -78 °C의 THF에 녹이고 1.2 당량의 LiHMDS를 가하여 엔올화 음이온을 만든 다음 1.5 당량의 1-iodo-3,3-dimethoxypropane 유도체(5a, 5b)을 가하고 1시간 동안 반응시켜 차환 생성물인 6a와 6b를 각각 68%, 76%의 수득률로 합성하였다. 화합물 6a, 6b를 1 당량의 hydroxylammonium chloride로 분해시켜 화합물 7a, 7b를 각각 86%, 89%의 수득률로 얻고 이를 0 °C의 1N 염산 수용액에서 6시간 동안 반응시켜 고리형 nitrone 3a, 3b를 각각 49%, 52%의 수득률로 합성하였다. 고리형 nitrone 3a는 ¹H NMR 스펙트럼에서 H-2 양성자 신호가 7.0 ppm 근처에서 다중선으로 관찰되었으며 H-3 양성자 신호는 2.62~2.93 ppm에서 다중선으로 관찰되었다. 3b의 ¹H NMR 스펙트럼에서 H-2의 양성자 신호는 7.02 ppm에서 단일선으로 관찰되었다.

실 험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735-B IR 분광광도계와 Jasco J-0068 FT IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker AC 80(80 MHz) NMR 분광광도계를 사용하여 얻었다. NMR 스펙트럼을 얻을 때 내부 표준물질로는 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였으며 화학적 이동은 δ(ppm) 단위로 표시하였다. TLC와 관크로마토그래피는 Merck사의 TLC판과 실리카겔을 사용하여 수행하였다. THF와 ethyl ether은 bezophenone과 so-



a) i. LiHMDS ii. ICH₂CR₂CH(OMe)₂
b) HONH₂·HCl c) 1N HCl

Scheme 3.

dium의 존재하에서 증류한 후에 곧 바로 사용하였다. 그 밖의 유기용매는 1급 시약을 재증류하여 사용하였다. 반응용 시약은 Aldrich사의 제품과 Merck사의 제품을 사용하였다.

***N*-Benzylidene-1-benzoyloxycarbonyl-4,4-dimethoxybutylamine *N*-oxide (6a)의 합성.** *N*-Benzylidene-glycine *N*-oxide benzyl ester(0.43 g, 1.6 mmol)을 THF(5 mL)에 녹여 -78 °C로 냉각시키면서 저었다. 여기에 LiHMDS의 THF 용액(1.0 M, 1.8 mL, 1.8 mmol)을 가하고 이어서 HMPA(0.6 mL)를 가한 다음 같은 온도에서 30분간 더 저었다. 이어서 1-iodo-3,3-dimethoxypropane(0.345 g, 1.5 mmol)을 가하고 반응온도를 천천히 실온으로 올렸다. 실온에서 1시간 더 젓고 포화 염화 암모늄 수용액(5 mL)을 가하여 반응을 중지시켰다. 반응용액을 ethyl acetate로 추출하여 얻은 노란색 액체를 실리카겔 관크로마토그래피하여 6a 0.4 g(수득률: 68%)을 얻었다. IR(neat) 3080~2870, 1735, 1595, 1580 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm), 1.92~2.40(m, 4H, H-3, H-4), 3.78(s, 6H, 2OCH₃), 4.58(dd, 1H, *J*=6.0, 9.0 Hz, H-2), 4.91(t, 1H, *J*=6.8 Hz, -O-CHO-), 5.32(s, 2H, OCH₂Ph), 7.45(s, 5H, Ph), 7.33~7.62(m, 4H, N=CH, Ph), 8.39(m, 2H, Ph).

***N*-Benzylidene-1-benzoyloxycarbonyl-4,4-dimethoxy-3,3-dimethylbutylamine *N*-oxide (6b)의 합성.** *N*-Benzylidene-glycine *N*-oxide benzyl ester(0.30 g, 1.12 mmol)와 LiHMDS의 THF용액(1.0 M,

1.4 mL, 1.4 mmol)을 반응시킨 다음 1-iodo-3,3-dimethoxy-2,2-dimethylpropane(0.387 g, 1.5 mmol)을 반응시켜 **6a**의 합성법과 동일한 방법으로 **6b** 0.34 g(수득률: 76%)을 얻었다. IR(neat) 3080~3870, 1735, 1595, 1580 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, $\delta(\text{ppm})$, 0.98(s, 3H, CH_3), 1.21(s, 3H, CH_3), 2.21(m, 2H, H-3), 3.72(s, 6H, 2OCH_3), 4.50(dd, 1H, $J=7.0, 8.9$ Hz, H-2), 4.90(s, 1H, $-\text{OCHO}-$), 5.30(s, 2H, OCH_2Ph), 7.20~7.60(m, 9H, $\text{N}=\text{CH}$, Ph), 8.39(m, 2H, Ph).

5-Benzoyloxycarbonyl-1-pyrroline N-oxide (3a)의 합성. 화합물 **6a**(0.32 g, 0.86 mmol)를 무수 에탄올(5 mL)에 녹인 다음 hydroxylammonium chloride(63 mg, 0.9 mmol)을 가하고 고체가 모두 녹을 때까지 가열하였다. 에탄올을 감압증발시킨 후에 얻은 잔유물을 증류수 5 mL에 녹였다. 이 용액을 ethyl ether로 씻어준 후에 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 여기에 염산(2 N, 5 mL)을 가하고 동일한 온도에서 24시간 저었다. 반응액에 NaCl을 가하여 포화시킨 다음 염화 메틸렌(10 mL \times 3)으로 추출하였다. 추출액을 포화 소금물로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 용매를 제거하여 무색의 액체를 얻었다. 이 액체를 실리카겔 판크로마토그래피하여 **3a** 80 mg(수득률: 42%)을 얻었다. IR(neat) 3080~2870, 1730, 1595, 1580 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, $\delta(\text{ppm})$, 2.10~2.60(m, 4H, H-3, H-4), 4.80(m, 1H, H-5), 5.29(s, 2H, OCH_2 Ph), 7.00(t, 1H, $J=6.9$ Hz, H-2), 7.42(s, 5H, Ph).

5-Benzoyloxycarbonyl-3,3-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (3b)의 합성. 화합물 **6b**(0.30 g, 0.75 mmol)와 hydroxylammonium chloride(53 mg, 0.76 mmol)

을 사용하여 **3a**의 합성법과 동일한 방법으로 **3b** 85 mg(수득률: 46%)을 얻었다. IR(neat) 3080~2870, 1730, 1595, 1580 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, $\delta(\text{ppm})$, 0.96(s, 3H, CH_3), 1.20(s, 3H, CH_3), 2.13(m, 2H, H-4), 4.77(dd, 1H, $J=9.0, 6.0$ Hz, H-5), 5.31(s, 2H, OCH_2Ph), 7.02(s, 1H, H-2), 7.34(s, 5H, Ph).

이 연구는 교육부 기초과학 육성연구비(BSRI-94-3417)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 사의를 표합니다.

인용문헌

- (a) Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1. (b) Albers-Shonberg, G.; Arison, B. H.; Hensens, O. D.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Kaczka, E. A.; Rhones, R. E.; Kaha, J. S.; Kahan, F. M.; Ratcliffe, R. W.; Walton, E.; Ruswinkle, L. J.; Morin, R. B.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6491.
- Tufariello, J. J.; Lee, G. E.; Senaratine, P. A.; Al-Nuri, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4359.
- Murahashi, S.-I.; Mitsuki, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736.
- Baldwin, J. E.; Chan, M. F.; Gallacher, G.; Otsuka, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4513.
- Seo, M. H.; Wang, H. C.; Lee, Y. Y.; Goo, Y. M. *J. Korean Chem. Soc.* **1993**, *37*, 837.
- Polonski, T.; Chimiak, A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2092.