

4-Pyranone 유도체들의 합성과 그들의 Diels-Alder 반응에서 Dienophile로서의 반응성

金 魯 洙

영동공과대학교 화학공학과

(1996. 3. 18 접수)

Synthesis of 4-Pyranone Derivatives and Their Reactivity as Dienophiles in Diels-Alder Reaction

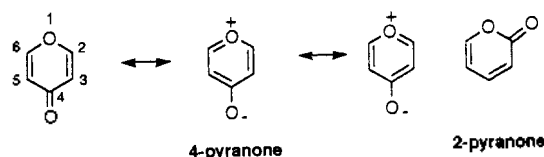
No-Soo Kim

Department of Chemical Engineering, Youngdong Institute of Technology, Chungbuk 370-800, Korea

(Received March 18, 1996)

자연계에 존재하는 많은 천연물 중에서 간단하게는 flavone로부터 복잡하게는 tridachione,¹ 그리고 그 외에 많은 화합물들이 그 분자 구조에 4-pyranone의 분자 조각을 지니고 있다. 본 연구실에서는 이러한 4-pyranone의 분자 조각을 지닌 verrucarol과 elaeocanine 합성에 대한 연구를 수행 중에 반응 물질로서 3번 위치에(4-pyranone 고리 numbering에 의거) carboalkoxy기를 지닌 4-pyranone 유도체가 필요하게 되었다. 즉, 그 4-pyranone 유도체가 Diels-Alder 반응에서 dienophile로서 작용하여 준다면 전체 합성의 단계 수를 줄일 수 있다는 사실을 발견하게 되었다. 그런데 여태껏 많은 4-pyranone을 위한 합성법이 개발되어 왔고² 그 중에는 유순한 방법³도 있지만, 실질적으로 많은 방법들이 1-aryl-4 혹은 1-carbomethoxy-1,3,5-triketone⁵과 같은 열린 사슬 화합물을 강산으로 처리하여 고리화 반응을 시킴으로써 4-pyranone 골격을 형성하는 것이다. 더구나 3번 탄소에 carboalkoxy기를 가진 4-pyranone의 보편적인 합성법은 알려진 것이 거의 없다.⁶ 한편, pyranone의 Diels-Alder 반응에서의 반응성을 살펴보면 2-pyranone은 Diels-Alder 반응에서 diene으로써 뿐 아니라 dienophile로써도 작용하지만 4-pyranone 유도체는 dienophile로서 작용한 예를 찾아보기가 어렵다. 그 이유는 4-pyranone이 2-pyranone에 비해 상대적으로 더 큰 방향

족성(aromatic character)을 가지고 있는 것에 기인하는 것으로 알려져 있다.^{7,8} 그러나, 4-pyranone의 3번 위치에 carboalkoxy와 같은 전자 끌기 작용기를 도입함으로써 2,3번 탄소 이중결합을 활성화시켜 dienophile로서의 역할을 할 수 있을 것으로 추측하고 본 연구를 시작했다. 위와 같은 사실과 관련하여 본 연구는 3번 위치에 carboalkoxy기를 갖는 새로운 4-pyranone 유도체의 합성 방법과 이 유도체들의 Diels-Alder반응에서 dienophile로서의 반응성을 여기에 보고하고자 한다.



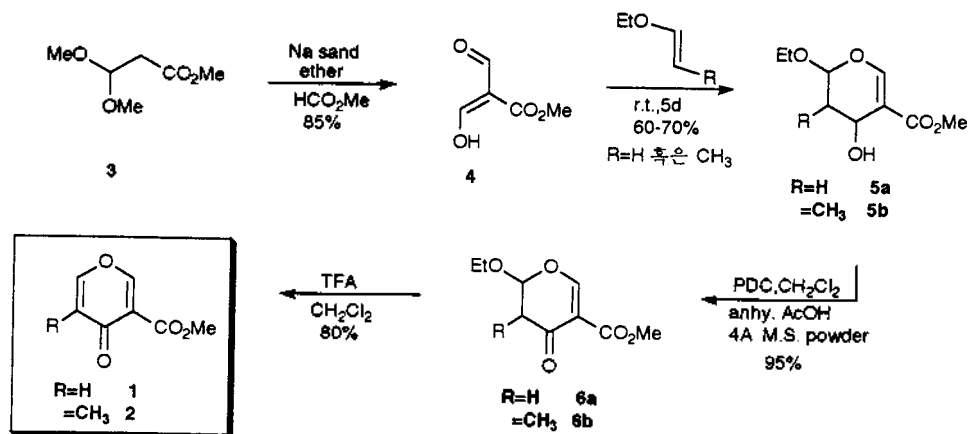
우리가 합성하고자 하는 4-pyranone 유도체들 즉, 3-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyran(1)과 3-methoxycarbonyl-5-methyl-4-oxo-4H-pyran(2)은 3,3-dimethoxy propionate(3)를 출발물질로하여 전체 4단계 반응을 거쳐 약 40%의 전 수율로 얻을 수 있었다. 첫 반응은 formylation으로서 sodium sand (5.25 g)와 methyl formate(57 mL)를 3,3-dimethoxy propionate(3, 16.7 g, 0.11 mol)와 함께 diethyl ether (60 mL)를 용매로 하여 상온에서 하루 반응시키고

추가로 60 mL의 ether와 함께 methyl formate(57 mL)를 더 가한다. 상온에서 하루 더 반응시킨 후 산-염기 work-up을 하여 methyl diformylacetate(4)를 85%의 수율로 얻을 수 있었다.⁹ 더 이상의 정제 없이 약 2 g의 diformyl ester 4에 100 mL의 ethyl vinyl ether를 반응물 및 용매로 상온에서 5일간 교반함으로써 Hetero Diels-Alder 반응을^{8a,10} 통하여 dihydropyran 5a를 *cis*와 *trans* 두 이성질체의 혼합물로서 60%의 수율로 얻었다. Dihydropyran 5a(6.3 g, 0.03 mol)는 dichloromethane(150 mL)을 용매로 4A molecular sieves powder(18 g)와 소량의 무수 초산(2.8 mL)과 함께 상온에서 pyridinium dichromate(PDC, 7.9 g, 0.045 mol)에 의해 산화되어 95% 수율로 ketone 6a로 변환되었다.¹¹ 최종적으로 ketone 6a(720 mg, 3.6 mol)를 trifluoroacetic acid (TFA)(0.5 mL)를 촉매로 하여 dichloromethane에서 교반하여 ethanol을 제거시킴으로써 원하는 결정성 고체인 pyranone 1을 80% 수율로 얻을 수 있었다. Pyranone 1은 ¹H NMR 스펙트럼에서 2개의 구별되는 α,β -enone system에서의 β -proton을 보였다. 하나는 δ 8.50에서 거의 singlet($J=1.0$ Hz)에 가까운 peak를 보였으며, 다른 하나는 δ 7.73에서 거의 doublet($J=1.0, 6.0$ Hz)에 가까운 peak를 나타내었다 (Scheme 1).

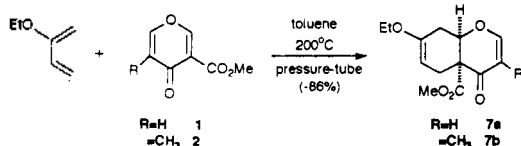
3-Methoxycarbonyl-5-methyl-4-oxo-4H-pyran (2)은 3-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyran(1)과 유사한 방법으로 만들 수 있었다. Diformyl ester 4(2.0

g, 0.015 mol)와 ethyl vinyl ether 대신에 ethyl 1-propenyl ether를 상온에서 5일간 교반하여 Hetero Diels-Alder 반응^{8a}을 통해 dihydropyran 5b를 70%의 수율로 얻었으며 dihydropyran 5b(2.28 g, 0.01 mol)는 PDC(6.08 g)에 의해 80%의 수율로 산화되어 ketone 6b가 되었으며, ketone 6b는 TFA로 처리되어 원하는 pyranone 2를 82%의 수율로 얻을 수 있었다(Scheme 1).

3-Methoxycarbonyl-5-methyl-4-oxo-4H-pyran (2)와 3-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyran(1)은 Diels-Alder 반응에서 dienophile로써 diene인 2-ethoxy-1,3-butadiene과 반응하여 Diels-Alder 첨가 생성물 7a, b를 만족스런 수율로 얻어내었다. 그 반응 과정은 두 4-pyranone 유도체의 경우 모두 비슷한데 3-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyran(1)에 대한 반응을 설명하면 다음과 같다. 저온에서 BF₃와 같은 Lewis 촉매를 이용한 반응은 낮은 수율을 나타내었으므로 보다 고온, 고압의 반응조건을 얻기 위해 sealed tube나 pressure tube에서 4-pyranone 1(640 mg, 4.15 mmol)과 2-ethoxy-1,3-butadiene(4.3 g, 43.9 mmol)을 toluene에 넣고 20여 시간 동안 200 °C (oil bath 온도)로 가열한 후 silica-gel chromatography로 정제하여 결정성 고체인 Diels-Alder 첨가 생성물 7a를 약 85%의 수율로 얻을 수 있었다. Bicyclic의 Diels-Alder 첨가 생성물 7a에서 4-pyranone 고리를 구성하는 두 개의 vinyl proton은 δ 7.33과 5.42에서 각각, doublet peak(각 coupling constant는



Scheme 1.



Scheme 2.

6 Hz)을 보였으며, 그 옆 고리에 있는 vinyl proton은 δ 5.16에서 doublet doublet으로 구성된 4개의 peak ($J=2.5$ Hz)을 보였다(Scheme 2).

4-pyranone 유도체 1과 2를 4단계의 전 반응에 걸쳐서 40%의 수율로 손쉽게 얻을 수 있었으며 예측한 대로 Diels-Alder 반응에서 이들은 dienophile로 작용하여 Diels-Alder 첨가 생성물을 약 85%의 수율로 얻을 수 있었다. 한편, 4-pyranone 유도체 1과 2를 이용하여 Diels-Alder 반응을 통한 천연물 합성의 연구가 진행 중이다.

실 험

IR 스펙트럼은 Shimadzu IR-435 분광광도계와 Nicolet 5DXB FT IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. ^1H NMR 스펙트럼은 Varian FT(200 MHz) 및 Bruker FT(300 MHz) NMR 분광계를 사용하여 얻었다. 내부 표준 물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였으며 화학적 이동은 δ (ppm) 단위로 나타내었다. 녹는점은 Melt-Temp사의 녹는점 측정 장치를 사용하여 측정하였는데 보정은 하지 않았다.

용매 diethyl ether는 potassium과 benzophenone을 사용, 증류하여 사용하였으며 benzene, toluene은 calcium chloride 하에 증류하여 사용하였다.

Tlc 판은 Merck사 제품인 Kieselgel 60 F254를 사용하였고 관크로마토그래피용 흡착제는 Merck사 제품인 Art 7734 Kieselgel 60(200~400 mesh, ASTM)을 사용하였다. 반응용 시약은 주로 Aldrich사 제품을 사용하였다.

Methyl diformylacetate(4). 무수 ether(120 mL)에 있는 5.25 g의 sodium sand에 methyl 3,3-dimethoxypropionate(16.7 g, 0.11 mol)와 57 mL의 methyl formate를 녹인 무수 ether(60 mL)를 질소 gas 하에서 cannula를 사용하여 가한다. 혼합물을 실온에서 24시간 교반한 후 추가로 57 mL의 methyl formate를 무수 ether에 녹인 용액을 가한다. 24시간

동안 질소 gas 하에서 교반시킨 후 생성물을 천천히 물에 녹이고 수용액층을 10% NaOH 수용액으로 pH 12로 바꾼다. Ether 층을 버린 후, 수용액층을 1N HCl 수용액으로 pH 2로 바꾼 후 ether(100 mL \times 2)로 추출한다. 유기층을 sodium sulfate로 건조하고 여과한 후 용매를 감압하에서 제거하므로써 12.5 g (수율 85%)의 4를 얻었다. ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 3.82(s, 3H), 9.14(s, 2H).

5-Methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2-ethoxy-4-hydroxy-2H-pyran(5a). 화합물 4(2 g)를 더 이상의 정제없이 100 mL의 ethyl vinyl ether를 용매 및 반응물로서 실온에서 5일간 반응시킨다. 초과분의 ethyl vinyl ether를 감압하에서 제거시킨 후 헥산-에틸 아세테이트(3:1)를 사용, 관크로마토그래피로 정제하여 11.8 g(수율 65%)의 생성물 5a를 두 이성질체의 혼합물로 얻었다. IR(neat) 3500, 2980, 1708, 1625 cm^{-1} ; ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, $J=7$ Hz, 3H), 1.93(m, 1H), 2.1(ddd, $J=2, 4, 14$ Hz, 1H), 3.01(s, 1H), 3.66(dq, $J=7, 9$ Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.96(dq, $J=7, 9$ Hz, 1H), 4.64(m, 1H), 5.13(dd, $J=2, 8$ Hz, 1H), 7.49(s, 1H).

5-Methoxycarbonyl-3,4-dihydro-2-ethoxy-2H-pyran-4-one(6a). 화합물 5a(6.3 g, 0.03 mol)를 녹인 150 mL의 dichloromethane에 pyridinium dichromate(17.9 g, 0.045 mol)와 18 g의 activated 4A molecular sieves powder와 2.8 mL의 무수 초산을 가하고 실온에서 1시간 교반시킨다. 생성된 혼합물에 50 mL의 ether와 Celite를 넣고 10분간 교반한 후 MgSO_4 와 Celite를 통과시킨다. 그 여과액을 ether와 Celite를 사용하여 위의 과정을 반복하고 다시 MgSO_4 와 Celite층을 통과시킨다. 감압하에 용매를 제거하여 5.74 g(수율 95%)의 ketone 6a를 얻었다. ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.23(t, $J=6$ Hz, 3H), 2.78(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.92(m, 1H), 5.54(dd, $J=5, 10$ Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 6b: ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.20(m, 3H), 3.60~3.73(m, 2H), 3.79(s, 3H), 5.40(d, $J=3$ Hz, 1H), 8.16(s, 1H).

3-Methoxycarbonyl-4-oxo-4H-pyran(1). Ketone 6a(0.72 g)를 더 이상의 정제없이 11 mL의 무수 dichloromethane에 녹이고 0.5 mL의 trifluoroacetic acid를 가하여 실온에서 1시간 가량 교반한다. 용매

를 감압하에서 제거한 후, 농축된 생성물을 에틸 아세테이트를 용매로 짧은 관크로마토그래피를 통과시키고 이 생성혼합물을 다시 헥산-에틸 아세테이트(1:3)을 사용, 짧은 관크로마토그래피를 통과시켜 448 mg(수율 81%)의 4-pyranone **1**을 얻었다. mp 84 °C; IR(KBr) 1739, 1661, 1440, 1323 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 3.90(s, 3H), 6.48(d, *J*=6 Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=1, 6 Hz, 1H), 8.50(d, *J*=1 Hz, 1H); **2**: mp 100~101 °C; IR(KBr) 1747, 1654, 1445, 1409, 1326, 1291 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.96(s, 3H), 3.91(s, 3H), 7.73(s, 1H), 8.49(s, 1H).

6-Methoxycarbonyl-9-ethoxy-5-oxo-2-oxabicyclo[4.4.0]-3,8-decadiene(7a). 4-Pyranone **1**(640 mg, 4.15 mmol)과 2-ethoxy-1,3-butadiene(4.3 g, 43.9 mmol)을 5 mL의 toluene에 녹이고 pressure tube에 넣은 후, 200 °C로 20시간을 가열하였다. 감압하에서 농축시킨 후, 헥산-에틸 아세테이트(6:1)를 사용, 관크로마토그래피로 정제하여 890 mg(수율 85%)의 Diels-Alder 생성물 **7a**를 얻었다. mp 99~101 °C; IR(KBr) 2980, 1754, 1731, 1677, 1598, 1216 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.27(t, *J*=7 Hz, 3H), 2.52~2.40(m, 3H), 2.77(dd, *J*=2, 5 Hz, 1H), 3.70(dq, *J*=2, 7 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 4.69(d, *J*=5 Hz, 1H), 5.16(dd, *J*=2, 5 Hz, 1H), 5.42(d, *J*=6 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=6 Hz, 1H); **7b**: mp 105 °C; IR(KBr) 2978, 1930, 1754, 1730, 1674, 1622, 1383 cm⁻¹; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.26(t, *J*=7 Hz, 3H), 1.67(s, 3H), 2.35~2.50(m, 3H), 2.74(dd, *J*=5, 16 Hz, 1H), 3.69(q, *J*=7 Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 4.69(br d, *J*=5 Hz, 1H), 5.09(dd, *J*=3, 3 Hz, 1H), 7.21(s, 1H).

본 연구는 1994년 한국학술진흥재단의 공모과제

(신진교수) 연구비 지원을 받았으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- (a) Ireland, C.; Faulkner, D. J.; Solheim, B. A.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1002. (b) Ireland, C.; Faulkner, D. J.; Finer, J. S.; Clardy, J. *ibid.* **1979**, *101*, 1275.
- Hepworth, J. D. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1984; Vol. 2, p 8110.
- Kim, H.-S.; Yoon, Y. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 159.
- Light, R. J.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 538.
- Dorman, L. C. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4105.
- Cremins, P. J.; Hayes, R.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3211.
- (a) Aziz, G. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2954. (b) Pirkle, W. H.; Dires, M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2239.
- (a) Fleming, I. In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: London, U. K., 1976; pp 114~127. (b) Nakanish, K.; Solomon, P. In *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2nd Ed.; Holden Day: San Francisco, U. S. A., 1977; p 249.
- (a) Panizzi, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1946**, *76*, 56. (b) Buchi, G.; Carlson, J. A.; Powell, J. E.; Tietze, L.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 540.
- (a) Schmidt, R. R.; Maier, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2065. (b) Tietz, L.-F.; Glusenkamp, K. H.; Harms, K.; Ramberg, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1147. (c) Tietz, L.-F.; Glusenkamp, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 887.
- Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.