

Bulgecinine 선구물질인 (4S,5R)-1-Acetyl-2-formyl-5-benzyloxymethyl-4-pyrrolidinol의 합성

全鶴林 · 尹信淑¹ · 申英淑 · 南貞伊
승실대학교 자연과학대학 화학과
¹강남대학교 교양학부
(1997. 1. 21 접수)

Synthesis of a Precursor of Bulgecinine, (4S,5R)-1-Acetyl-2-formyl-5-benzyloxymethyl-4-pyrrolidinol

Hak Rim Jeon, Shinsook Yoon¹, Youngsook Shin, and Jeong E. Nam Shin
Department of Chemistry, Soong Sil University, Seoul 156-743, Korea
¹Kangnam University, Kyungki-Do 449-702, Korea
(Received January 21, 1997)

요 약. Bulgecinine의 선구물질인 (4S,5R)-1-acetyl-2-formyl-5-benzyloxymethyl-4-pyrrolidinol(15)을 diacetone-D-glucose로부터 합성하였다. Barton 탈산소화 반응, C-5에서의 반전, -N₃ 도입과 환원 및 C-2에서의 고리 형성을 통해 bulgecinine의 핵심 중간체인 두 고리 화합물 (6R)-6-O-benzyloxymethyl-(3R)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo-[2,2,1]heptane(13)을 합성하였다. 화합물 13을 N-아세틸화 후 산가수분해하여 얻은 bulgecinine 선구물질은 토토머화가 수반되어 (2S,4S,5R)-pyrrolidinol 유도체 15와 함께 (2R,4S,5R)-부분 입체 이성질체도 얻어졌다.

ABSTRACT. A precursor of bulgecinine, (4S,5R)-1-acetyl-2-formyl-5-benzyloxymethyl-4-pyrrolidinol(15) has been synthesized from diacetone-D-glucose. Barton deoxygenation, conversion to an L-sugar and displacement with N₃⁻ at C-5, and one-pot reductive cyclization at C-2 produced (6R)-6-O-benzyloxymethyl-(3R)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo-[2,2,1]heptane(13), a key intermediate for bulgecinine. N-Acetylation and acid hydrolysis of 13 furnished a precursor of bulgecinine, (2S,4S,5R)-pyrrolidinol derivative 15 and its (2R,4S,5R)-diastereomer.

서 론

Bulgecin은 *Pseudomonas acidophila*와 *p. mesoacidophila*의 발효 과정에서 생산되며 β-락탐 항생제의 약효를 상승시킨다고 알려져 있다.¹⁻³ 그람 음성균에 sulfazecin 또는 isosulfazecin 등의 β-락탐 항생제와 함께 bulgecin의 투여는 균에 특이한 형태 변환(bulge 형성)을 유발하며 항생제의 활성을 증가시켜 소량의 항생제에도 그람 음성균이 죽을 수 있다고 한다.⁴ Bulgecin만으로는 그람 음성균을 억제할 수 없었으므로 β-락탐 항생제의 효능 증대는 형태 변환 때문인 것으로 간주되나 상승 효과의 작용 기작에 대해서 더 이상 밝혀진 바는 없다.

Bulgecin은 아미노산 유도체(프롤린 유사체)인 bulgecinine((2S,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl proline)이 glucosamine에 β-glucosidic 결합으로 연결된 glycopeptide 키랄성 화합물이다(Fig. 1).³ Bulgecinine은 1984년 Shinagawa에 의해 구조가 밝혀졌으며 이듬해 Wakamiya에 의해 D-글루코오스⁵를 출발물질로 사용하여 처음으로 합성이 되었다. 그 후에도 효율적인 합성법에 대한 모색이 지속되어 D-glucuronic acid,⁶ pyroglutamic acid,⁷ L-allylglycine 유도체,⁸ (2S,4R)-4-hydroxyproline⁴ 등을 출발물질로 사용한 합성방법이 보고되었다.

본 연구에서는 탄수화물 효소 저해제의 합성에서

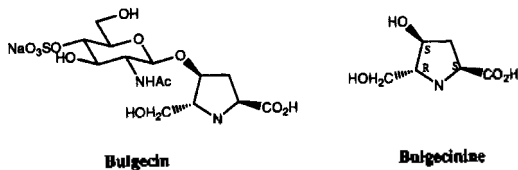


Fig. 1.

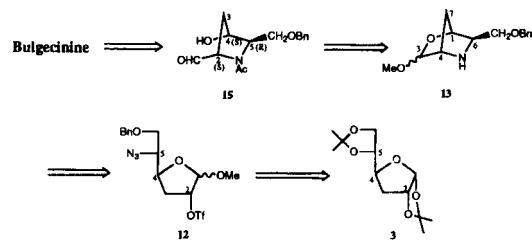
사용된 $-NH_2$ 기에 의한 분자내 치환-고리 형성을 통한 두 고리 화합물 중간체 생성법을 이용하여 (6R)-6-O-benzyloxymethyl-(3R)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo-[2,2,1]heptane(13)을 합성하고 변형시켜 bulgecinine을 합성하는 방법을 모색코자 하였다.

결과 및 고찰

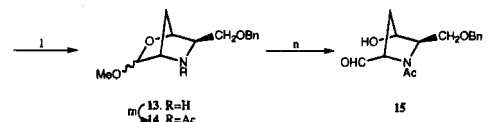
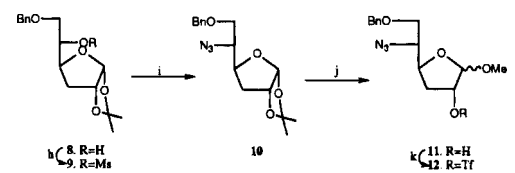
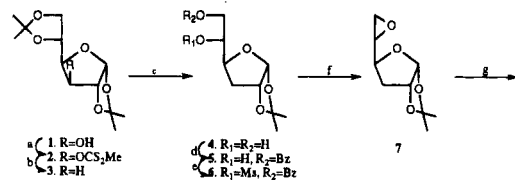
역합성(Scheme 1)에 의하면 pyrrolidine 유도체 15는 두 고리 화합물 13의 아세탈 고리를 산가수분해하여 얻을 수 있으며, 화합물 13은 5-azido-3-deoxy-D-glucose 유도체 12를 환원적 분자내 치환 반응하여 얻을 수 있다. 또한 화합물 12는 3-deoxy-diacetone-D-glucose를 변형하여 얻을 수 있다. 즉, C-5에서의 에폭시 고리 형성과 질소 친핵체에 의한 치환과정을 도입하면 반전이 중복됨으로 아미노기의 도입과 D-키랄성의 유지가 가능하다.

따라서 Scheme 2와 같이 알려진 방법으로 diacetone-D-glucose를 탈산소화 하며, 3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(4)를 얻은 후 선택적인 6-O-benzylation 및 5-O-mesylation 후 염기 처리하여 C-5에서 반전된 에폭시화물, 5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidene- α -L-lyxo-hexofuranose(7)을 얻고 benzyloxide 음이온에 의한 C-6에서 에폭시 고리 열림으로 생긴 L-5-OH기를 mesylation, azide 치환시켜 5-azido-6-O-benzyl-3,5-dideoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(10)을 합성한 후 methanolysis 하였다. β -D-Ribo-hexofuranoside 유도체 11의 2-OH기를 triflation 후 환원하면 $-N_3$ 기가 $-NH_2$ 기로 환원됨과 동시에 분자내 친핵성 치환 반응이 진행되어 두 고리 화합물 (6R)-6-O-benzyloxymethyl-(3R)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo-[2,2,1]heptane(13)을 만들 수 있었다.

3-Deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(4)는 1,2;5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucopyranose(1)⁹를 Barton의 탈산소화 방법¹⁰에 따라 xanthate 유도체 2로 만든 후 tributyltin hydride와 반



Scheme 1.



Scheme 2. (a) CS_2Me , CH_3I , NaH, THF, 80 °C, 14 h, 96%, (b) Bu_3SnH , toluene, 120 °C, 24 h, 90%, (c) 80% AcOH sol., 40 °C, 18 h, 88%, (d) BzCl, pyridine, -17 °C, 2 h, 89%, (e) MsCl, pyridine, rt, 2 h, quantitative yield, (f) 2 M NaOMe/MeOH, $CHCl_3$, 0 °C, 2 h, quantitative yield, (g) Na/BnOH, rt, 6 h, 84%, (h) MsCl, pyridine, rt, 2 h, 95%, (i) NaN_3 , DMF, 90 °C, 2 days, 94%, (j) HCl, MeOH, rt, 30 min, quantitative yield, (k) Tf_2O , pyridine, -15 °C, 1 h, 92%, (l) 10% Pd/C, MeOH, $H_2(g)$, rt, 24 h, 66%, (m) Ac_2O , rt, 2 h, quantitative yield. (n) 5% TFA sol., CH_3CN , rt, 2 days, 44.1%.

응시켜 3-deoxy 당, 3-deoxy-1,2;5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(3)을 합성하고, 이어 실온에서 80% 초산 용액으로 말단 isopropylidene기를 선택적으로 제거하여 얻었다. C-5에서 반전된 에폭시화물 5,6-anhydro-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -L-lyxo-hexofuranose(7)는 화합물 4를 선택적 6-O-

benzoyl화한 후 mesyl화하여 6-O-benzoyl-5-O-methanesulphonyl 에스테르 **6**을 합성하고 이어서 염기처리하여 정량적으로 얻었다. 에폭시화물 **7**의 ^1H NMR 스펙트럼은 C-5, C-6에서 에폭시 고리 형성에 의한 H-6a, 6b의 높은 장으로 이동된 화학적 이동값(H-6a 3.08~2.87 ppm, H-6b 2.78~2.64 ppm)을 보여주었다. 화합물 **7**은 sodium benzyloxide에 의해 C-6에서 에폭시 고리 열림 반응을 한 후 mesyl화하여 L-lyxo 화합물 **9**로 두 단계에 걸쳐 84%의 수율로 변환되었다. 화합물 **9**의 ^1H NMR 스펙트럼은 화합물 **7**의 높은 장에서 보인 말단 H-6a, H-6b와 H-5 에폭시 수소 시그널은 사라졌고 대신 3.8~3.5 ppm과 4.9 ppm으로 각각 낮은 장 이동을 한 2개와 1개의 수소 시그널을 보여주므로 고리 열림 반응은 C-6에서 위치 선택적(regioselective)이었음이 확실하다. 화합물 **9**에 대한 N_3^- 의 $\text{S}_{\text{N}}2$ 치환 반응은 화합물 **10**, 5-azido-6-O-benzyl-3,5-dideoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribohexofuranose를 94%의 수율로 주었으며 H-5 시그널은 3.2 ppm으로 높은 장 이동하였고 IR 스펙트럼은 2097 cm^{-1} 에서 N_3 흡수띠를 보여주었다. 화합물 **10**은 실온에서 1 M HCl-methanol과 반응하여 methyl 5-azido-6-O-benzyl-3,5-dideoxy- β -D-ribohexofuranoside(**11**)을 당량적으로 생성하였다. 그러나 ^{13}C NMR 스펙트럼은 화합물 **11** 외에 α -anomer가 부수적으로 생성되었음을 시사하였다. 즉 C-1의 화학적 이동값은 각각 109.4(β -anomer)와 102.6 ppm(α -anomer)으로 유사 화합물(methyl 6-C-phenyl-5-azido-3,5,6-trideoxy- α,β -L-talofuranoside)의 보고치(β/α 의 C-1 화학적 이동값, 109.37/102.58 ppm)와 동일한 범위에 있으며,¹¹ α/β 의 비가 1/5.2로 β -furanoside가 우세하게 얻어졌음을 보여주었다. **11**의 혼합물은 분리하지 않고 -15°C 에서 2-O-triflyl 에스테르 **12**로 변환하였다.

Fleet, Park 등은 deoxymannojirimycin¹²⁻¹⁵과 preussin¹¹의 합성에서 분자내에 $-\text{N}_3$ 기와 triflyl 에스테르기가 공존할 경우 $-\text{NH}_2$ 기로의 환원과 동시에 분자내 친핵성 치환반응이 유발되어 질소고리 화합물인 두 고리계 oxazabicyclo[3.2.1]octane이나 oxazabicyclo[2.2.1]heptane을 단번에 만들 수 있었음을 보고하였다. 일반적으로 분자내 치환 반응성은 분자의 전기적, 입체적 환경에 따라 크게 좌우되나 화합물 **12**와 같은 3-deoxy 당의 경우 고리화 반응에 대한 입체장

애가 적으므로 환원적 아민 고리화 반응은 용이할 것으로 예상되었다. 그러나 화합물 **12**를 메탄올에 녹인 후 실온에서 5% Pd/C와 수소화 반응하였더니 반응의 진행이 매우 느렸다. 10% Pd/C의 경우 반응의 진행 속도는 증가하였으나 원하는 질소고리 화합물 **13**의 수율은 66%에 불과하였고 TLC 상에서 Rf 치가 낮은 부생성물도 함께 만들어졌다. 아지도기($-\text{N}_3$)의 환원과 함께 벤질기가 제거된 것으로 간주되나 더 이상 확인하지 않았다. 질소고리 생성물의 ^1H NMR은 반응물 **12**의 α -와 β -furanoside 혼합 비율(1:5.2)이 유지된 exo-와 endo-methoxy 두 고리 아민 유도체의 혼합물임을 보여주었으며 판크로마토그래피로 주생성물인 화합물 **13**, endo-methoxy 두 고리 유도체만을 분리하였다. 화합물 **13**의 ^1H COSY, ^{13}C NMR 스펙트럼은 수소화 반응에 이어 고리화 반응이 진행되었음을 보여주었다. 비고리형 아민의 경우는 수소화 반응전의 반응물 **11** 또는 **12**에 비해 ^1H 및 ^{13}C 화학적 이동값들의 변화 경향이 뚜렷한 특징이 없을 것인데 반해 화합물 **13**과 같은 질소고리 아민 형성의 경우 두 고리 형성 때문에 아세탈 탄소와 질소에 직접 결합하게 된 탄소들의 화학적 이동값들이 높은 장 이동을 할 것으로 예측되며¹¹⁻¹⁵ 실제 화합물 **13**의 아세탈 탄소는 약 5 ppm 높은 장 이동(109.4에서 104.6 ppm)을 하였으며, 질소에 결합된 두 탄소들 역시 높은 장 61.9 및 58.7 ppm에서 관찰되었다. 또한 ^1H NMR 스펙트럼은 다리목(bridge-head) H-7a와 H-7b(화합물 **12**의 H-3a, H-3b에 해당함)의 전형적인 AB quartet coupling pattern을 1.97과 1.89 ppm에서 각각 보여주는 한편, 아노머 수소 H-3은 4.97 ppm에 두 고리 연결 탄소들 즉 H-1(화합물 **12**의 H-4, 4.27 ppm)과 H-4는 4.27과 3.71 ppm에 각각 작은 다중선으로 나타났고, 특히 H-4의 높은 장 이동(화합물 **12**의 H-2이며 2-O-triflyl기 때문에 5.2 ppm에 나타남)은 질소 두 고리 화합물의 생성을 뒷받침해 준다.

화합물 **13**은 acetic anhydride로 N-아세틸화하여 화합물 **14**로 변환 후 acetonitrile에 녹여 5% trifluoroacetic acid 수용액과 함께 실온에서 고리 아세탈을 가수분해 하였다. 생성물의 ^{13}C NMR에 의하면 hemiacetal 탄소는 보이지 않는 반면 aldehyde 탄소가 203 및 201 ppm에 약 2:1의 비율로 나타났으며, 다른 탄소들의 시그널들도 모든 영역에서 같은 비율로

나타났다. 즉 3-deoxy-탄소의 시그날은 35.6과 37.3 ppm에 pyrrolidine 고리의 남은 3개의 탄소 및 benzyloxymethyl기의 2개의 methylenyl 탄소의 시그날은 73.4, 73.3, 69.6, 67.2, 63.9 ppm과 72.2, 69.0, 67.7, 66.9, 66.3 ppm에 2:1의 비율로 나타났다. N-acetyl기의 탄소도 21.7과 23.1 ppm에 역시 2:1의 비율이었다. 고리 탄소들의 높은 화학적 이동값들은 tetrahydrofuran이 아닌 pyrrolidine 유도체임을 보여주며, 두 군의 탄소 시그날들이 같은 비율로 나타난 것으로 보아 질소 두 고리 화합물 14는 산가수분해 과정에서 aldehyde기에 의해 토토머화가 일어난 것이 틀림없다. 즉 가수분해 생성물은 (4S,5R)-1-acetyl-5-formyl-2-benzyloxymethyl-4-pyrrolidinol의 2S와 2R의 부분입체 이성체들의 평형 혼합물로 추정된다. 그러나 주생성물과 부생성물을 지정하지는 못하였으며 온화한 조건에서 아세탈 산 가수분해를 해볼 필요가 있다. 또한 화합물 15의 ^1H NMR 스펙트럼도 역시 9.61과 9.51 ppm에서 두 종류의 aldehyde 수소 시그날을 보여주는 한편 두 종류의 N-acetyl의 CH_3 수소도 같은 비율로 있어 토토머화 현상을 뒷받침해 주고 있다.¹¹

화합물 15는 Fleet 등에 의해 보고된 산화방법에 따라 bromine-barium carbonate로 알데히드기를 산화시키고, 계속해서 benzyl 보호기를 제거하면 bulgecinine을 얻을 수 있을 것이다.

실 험

시약 및 기기. 반응에 사용한 시약과 모든 용매는 정제하여 사용하였다. 용액은 항상 40 °C 이하에서 감압 증발하였다. 얇은 막 크로마토그래피(thin layer chromatography, tlc)는 미리 도포시켜 상용화된 알루미늄 판(E. Merck, Darmstadt, Germany, Kieselgel 60 F₂₅₄)을 사용하였다. 전개된 TLC는 5% H_2SO_4 -EtOH 용액을 분무한 후, 150 °C에서 가열하여 확인하였다. 관크로마토그래피(column chromatography)는 silica gel 60(E. Merck, Art 7734, 70~230 mesh, 또는 Art 9385, 230~400 mesh)을 사용하였다.

^1H NMR과 ^{13}C NMR은 Bruker AW-80 spectrometer와 Varian VXR-200 spectrometer를 사용했고, TMS(tetramethylsilane)를 내부 표준물로, CDCl_3 를 용매로 이용하였다. IR은 Mattson 3000 FT IR spectrometer를 사용했으며, 고체 시료는 KBr 정제물

만들었고, 시료는 완전히 건조시켜 KBr disc에 묻혀서 측정하였다. 녹는점 측정은 Edmund Buhlen 7400 SPA-1을 사용했고, 보정하지 않은 값을 보고하였다.

1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-3-[S-methyldithiocarbonyl]- α -D-glucofuranose(2)의 합성. 화합물 1 (1.077 g, 4.1 mmol)을 무수 tetrahydrofuran (30 mL)에 녹인 후 sodium hydride(60% in oil, 1.12 g, 12.3 mmol)를 첨가하고 2시간 동안 환류하였다. 실온으로 식힌 후 carbon disulfide(1.0 mL, 8.2 mmol)를 적가하고, 2시간 후 methyl iodide(1.0 mL, 8.2 mmol)를 첨가하고 12시간 교반하였다. 반응물의 부피를 3분의 1로 줄여서 얼음물에 부은 후 클로로포름으로 추출하였다. 추출한 유기층은 증류수로 씻어준 다음 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 감압 증발시켜 시럽형 화합물 2(1.26 g, 96%)를 얻었다: Rf 0.83 (toluene/EtOAc, 5/3); ^1H NMR(CDCl_3) 6.0~5.80(m, 2H), 4.61(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.40~3.94(m, 4H), 2.58(s, 3H, CS_2CH_3), 1.52, 1.40, 1.32(3s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 \times 2$).

3-Deoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribohexofuranose(3)의 합성. Tributyltin hydride(3 mL, 16.4 mmol)와 toluene(30 mL)의 혼합 용액을 120 °C, 질소 기류하에서 30분간 환류하였다. Toluene(30 mL)에 화합물 2(1.74 g, 5.47 mmol)를 녹인 용액을 위 용액에 적가한 후 120 °C에서 24시간 환류하였다. 반응물을 실온으로 식힌 후 감압 증발시켰다. 얻어진 혼합물은 관크로마토그래피로 분리, 정제하여 시럽형 화합물 3(1.20 g)을 90%의 수율로 얻었다: Rf 0.78(toluene/EtOAc, 5/3); ^1H NMR(CDCl_3) 5.74(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.72(dd, $J_{2,3}=4.8$, $J_{2,1}=4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.28~3.71(m, 4H, H-4, 5, 6a, 6b), 2.40~1.95(m, 2H, H-3a, H-3b), 1.47, 1.36, 1.28, 1.24(4s, 3H each, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 \times 2$).

3-Deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribohexofuranose(4)의 합성. 화합물 3(1.0 g, 4.1 mmol)을 80% 초산 수용액(7 mL)과 함께 실온에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 40 °C 이하에서 톨루엔과 함께 여러 번에 걸쳐 감압 증발시켰다. 얻어진 고체 잔유물을 ether-pet. ether에서 결정화하여 화합물 4를 88%(735 mg)의 수율로 얻었다: Rf 0.32(toluene/EtOAc/EtOH, 5/5/2); mp 80~82 °C(lit.¹⁶ 84 °C); ^1H NMR(CDCl_3) 5.80(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.72(dd,

$J_{2,3}=4.7$, $J_{2,1}=4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.33~4.0(m, 1H, H-5), 3.94~3.52(m, 4H, H-4, 6a, 6b, OH), 3.12(br s, 1H, OH), 2.1~1.72(m, 2H, H-3a, 3b), 1.47, 1.24(2s, 3H each, $C(CH_3)_2$).

6-O-Benzoyl-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(5)의 합성. 무수 pyridine(3 mL)에 화합물 4(0.46 g, 2.3 mmol)를 녹인 후 -17°C 로 냉각하였다. Benzoyl chloride(0.42 mL, 2.99 mmol)를 이 용액에 적가하고, 온도를 0°C 로 서서히 올리면서 2시간 동안 잘 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물과 교반 후 클로로포름으로 추출하고, 2N HCl, dil NaHCO_3 용액, 물의 순서로 씻어주었다. 이 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거하였다. 이 잔유물을 판크로마토그래피(Tol/EtOAc, 5/3)로 분리하여 첫 번째 모음 부분에서 5,6-dibenzoate(93 mg, 10%, Rf 0.73)를 얻었고, 두 번째 모음 부분에서 화합물 5(620 mg, 89%, Rf 0.29)를 얻었다: IR(KBr) 1720 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.2~7.98(m, 2H, aromatic H), 7.60~7.38(m, 3H, aromatic H), 5.80(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.70(dd, $J_{2,3}=4.8$, $J_{2,1}=4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.65~4.20(m, 4H, H-4, 5, 6a, 6b), 3.0(br s, 1H, OH), 2.17~1.84(m, 2H, H-3a, H-3b), 1.47, 1.24(2s, 3H each, $C(CH_3)_2$).

6-O-Benzoyl-3-deoxy-5-O-methanesulfonyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(6)의 합성. 무수 pyridine(4 mL)에 화합물 5(260 mg, 0.84 mmol)를 용해시킨 다음 이 용액에 methanesulfonyl chloride(0.16 mL, 1.68 mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 넣은 후 클로로포름으로 추출하고, 2N HCl, dil NaHCO_3 용액, 물로 씻어주었다. 이 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거하여 화합물 6(28 mg)을 정량적인 수율로 얻었다: Rf 0.52(Tol/EtOAc, 5/3); IR(KBr) 1722 cm^{-1} (C=O), 1359, 1117 cm^{-1} (S=O); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.2~7.98(m, 2H, aromatic H), 7.60~7.38(m, 3H, aromatic H), 5.80(d, 1H, $J_{1,2}=3.2$ Hz, H-1), 5.0~5.20(m, 1H, H-5), 4.72(dd, $J_{2,3}=4.4$, $J_{2,1}=3.2$ Hz, 1H, H-2), 4.65~4.20(m, 3H, H-4, 6a, 6b), 3.03(s, 3H, SO_2CH_3), 2.10~1.85(m, 2H, H-3a, H-3b), 1.47, 1.24(2s, 3H each, $C(CH_3)_2$).

5,6-Anhydro-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -L-lyxo-hexofuranose(7)의 합성. 무수 chloroform(2

mL)에 화합물 6(690 mg, 1.78 mmol)을 용해시킨 용액을 0°C 로 냉각하였다. 이 용액에 2M NaOMe/MeOH(1 mL) 용액을 첨가한 후 0°C 에서 2시간 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 얼음물에 부은 후 클로로포름으로 추출하고, 10% NaCl 용액으로 씻어주었다. 이 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 제거하여 화합물 7(329 mg)을 정량적인 수율로 얻었다: Rf 0.47(Tol/EtOAc, 5/3); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 5.78(d, 1H, $J_{1,2}=3.2$ Hz, H-1), 4.70(dd, $J_{2,3}=4.8$, $J_{2,1}=3.2$ Hz, 1H, H-2), 4.38~3.78(m, 2H, H-4, 5), 3.08~2.87(m, 1H, H-6a), 2.78~2.64(m, 1H, 6b), 2.30~1.70(m, 2H, H-3a, H-3b), 1.47, 1.24(2s, 3H each, $C(CH_3)_2$).

6-O-Benzyl-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -L-lyxo-hexofuranose(8)의 합성. 금속 나트륨(140 mg)을 benzyl alcohol(2.5 mL)에 용해시킨 용액에 화합물 7(340 mg, 1.84 mmol)을 녹인 후 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 찬 진한 황산을 서서히 적가하여 중화 후 클로로포름으로 추출하였다. 추출한 유기층은 물로 씻어주고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 용매를 제거하여 시럽형 화합물 8(453 mg)을 84%의 수율로 얻었다: Rf 0.35(Tol/EtOAc, 5/3); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.2(m, 5H, aromatic H), 5.75(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.63(dd, $J_{2,3}=4.6$, $J_{2,1}=4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.53~4.10(m, 3H, H-4, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.85~3.25(m, 3H, H-5, 6a, 6b), 3.0(br s, 1H, OH), 2.00~1.72(m, 2H, H-3a, 3b), 1.47, 1.27(2s, 3H each, $C(CH_3)_2$).

6-O-Benzyl-3-deoxy-5-O-methanesulfonyl-1,2-O-isopropylidene- α -L-lyxo-hexofuranose(9)의 합성. 무수 pyridine(2 mL)에 화합물 8(350 mg, 1.19 mmol)을 녹인 용액에 methanesulfonyl chloride(0.18 mL, 2.38 mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부은 후 클로로포름으로 추출하고, 2N HCl, dil NaHCO_3 용액, 물의 순서로 씻어주었다. 이 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조한 후 용매를 제거하여 시럽형 화합물 9(422 mg)를 95%의 수율로 얻었다: Rf 0.62(Tol/EtOAc, 5/3); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.30(m, 5H, aromatic H), 5.75(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.95~4.55(m, 1H, H-5), 4.55~4.18(m, 4H, H-2, 4, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.82~3.50(m, 2H, H-6a, 6b), 3.0(s, 3H, CH_3SO_3), 2.18~1.75(m, 2H, H-3a, 3b), 1.47, 1.27(2s, 3H each, $C(CH_3)_2$).

5-Azido-6-O-benzyl-3,5-dideoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose(10)의 합성. 무수 DMF(2 mL)에 화합물 9(410 mg, 1.10 mmol)를 녹인 용액에 sodium azide(290 mg, 4.40 mmol)를 첨가한 후 90 °C에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 증발하여 DMF를 제거하고, 클로로포름으로 녹인 후 물로 씻어주었다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거하여 화합물 10(330 mg)을 94%의 수율로 얻었다: Rf 0.73(Tol/EtOAc, 5/1); IR(KBr) 2097 cm^{-1} (N₃); ¹H NMR(CDCl₃) 7.30(m, 5H, aromatic H), 5.76(d, 1H, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-1), 4.66(dd, $J_{2,3}=4.8$, $J_{2,1}=4.0$ 1H, H-2), 4.53~4.06(m, 3H, H-4, CH₂C₆H₅), 3.82~3.20(m, 3H, H-5, 6a, 6b), 2.18~1.64(m, 2H, H-3a, 3b), 1.47, 1.27(2s, 3H each, C(CH₃)₂).

Methyl 5-azido-6-O-benzyl-3,5-dideoxy- β -D-ribo-hexofuranoside(11)의 합성. 무수 HCl-MeOH(5 mL, 1 M)에 화합물 10(310 mg, 0.97 mmol)을 녹인 후 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, dil NaHCO₃ 용액, 물로 씻어주었다. 이 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압 증발하여 주생성물인 화합물 11(243 mg)과 α -anomer의 혼합물을 정량적인 수율로 얻었다: 11(β -anomer): Rf 0.26(Tol/EtOAc, 5/1); ¹H NMR(CDCl₃) 7.35(m, 5H, aromatic H), 4.98(s, 1H, H-1), 4.52(m, 2H, CH₂C₆H₅), 4.43(m, 1H, H-2), 4.25~4.15(m, 2H), 3.72(m, 1H), 3.56~3.31(m, 2H, H-6a, 6b), 3.47(s, 3H, OCH₃), 2.07~1.85(m, 2H, H-3a, 3b); ¹³C NMR(CDCl₃) 137.5, 128.2, 127.6, 127.4(aromatic C)/109.4(C-1)/77.8, 75.3, 73.2, 70.4, 65.5(C-2, 4, 5, 6, CH₂C₆H₅)/54.7(OCH₃)/35.1(C-3). 11(α -anomer): ¹³C NMR 102.6(C-1), 71.5, 69.5, 64.0/55.0(OCH₃)/33.5(C-3); ¹H NMR(CDCl₃) 5.09(d, $J_{1,2}=4.8$ Hz, H-1).

Methyl 5-azido-6-O-benzyl-3,5-dideoxy-2-O-trifluoromethanesulfonyl- α , β -D-ribo-hexofuranoside(12)의 합성. 무수 pyridine(3 mL)에 앞의 혼합물(화합물 11이 주입, 240 mg, 0.96 mmol)을 녹이고 -15 °C로 냉각하였다. 이 용액에 trifluoromethanesulfonic anhydride(0.32 mL, 1.92 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, 2N HCl, dil NaHCO₃ 용액, 물의 순서로 씻어주었다. 클로로포름 용액을 무수 황산나트륨으로 건

조시킨 후 감압 증발하여 시럽형 화합물 12(352 mg)를 92%의 수율로 얻었다: Rf 0.84(Tol/EtOAc, 5/1); ¹H NMR(CDCl₃) 7.30(m, 5H, aromatic H), 5.20(m, 1H, H-2), 5.0(s, 1H, H-1), 4.52(m, 2H, CH₂C₆H₅), 4.41~4.15(m, 1H, H-4), 3.85~3.40(m, 3H, H-5, 6a, 6b), 3.30(s, 3H, OCH₃), 2.40~2.14(m, 2H, H-3a, 3b).

(6R)-6-Benzyloxymethyl-(3R)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptane(13)의 합성. 화합물 12(350 mg, 0.88 mmol)를 3 mL의 메탄올에 녹이고 10% Pd/C(0.05 g)과 함께 수소 기류하에서 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 celite에 여과한 후 감압 증발하였다. 잔유물은 판크로마토그래피로 분리 정제하여 endo-methoxy 화합물 13(146 mg)을 66%의 수율로 얻었다: Rf 0.54(Tol/EtOAc/EtOH, 5/5/2); endo-methoxy 화합물 13의 data; IR(KBr) 3280 cm^{-1} (NH); ¹H NMR(CDCl₃) 7.29(m, 5H, aromatic H), 4.97(d, 1H, $J_{3,4}=1.7$ Hz, H-3), 4.49(m, 2H, CH₂C₆H₅), 4.40(1H, H-1), 4.27(br s, 1H, NH), 3.71(m, 1H, H-4), 3.49~3.33(m, 3H, H-6, 8a, 8b), 3.45(s, 3H, OCH₃), 2.0~1.89(m, 2H, H-7a, 7b); ¹³C NMR(CDCl₃) 137.7, 128.4, 127.8, 127.76(aromatic C)/104.6(C-3)/78.9, 73.4, 70.4, 61.9, 58.7(C-1, 4, 6, 8, CH₂C₆H₅)/56.3(OCH₃)/35.0(C-7).

(6R)-5-Acetyl-6-benzyloxymethyl-(3R)-3-methoxy-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1] heptane(14)의 합성. 화합물 13(920 mg, 3.67 mmol)을 5 mL의 무수 pyridine에 녹이고 acetic anhydride(0.1 mL, 11.01 mmol)를 가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔과 함께 감압 증발하고 클로로포름으로 묽힌 후 물로 씻어주었다. 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거하여 화합물 14(1.07 g)를 정량적인 수율로 얻었다: Rf 0.81(Tol/EtOAc/EtOH, 5/5/2); IR(KBr) 1649 cm^{-1} (NaC C=O); ¹H NMR(CDCl₃) 7.28(m, 5H, aromatic H), 5.05(s, 1H, H-3), 4.65~4.30(m, 3H, H-1, CH₂C₆H₅), 4.20~3.73(m, 3H), 3.55~3.20(m, 4H, OCH₃), 2.0(s, 3H, NCOCH₃), 2.0~1.75(m, 2H, H-7a, H-7b).

(4S,5R)-1-Acetyl-2-formyl-5-benzyloxymethyl-4-pyrrolidinol(15)의 합성. Acetonitrile(6 mL)에 화합물 14(103 mg, 0.352 mmol)를 녹인 후 5% trifluoroacetic acid 수용액(1.5 mL)과 함께 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 증발하여 용

매를 제거한 후 클로로포름으로 물렸다. 유기층은 dil NaHCO₃ 용액, 물의 순서로 씻어주었고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 증발하여 tautomeric 혼합물 15(37.8 mg)를 44.1%의 수율로 얻었다: major tautomer: Rf 0.22(MeOH/CH₂Cl₂, 9/1); ¹³C NMR(CDCl₃) 203.0(CHO)/170.3(C=O)/137.9, 128.5~127.6(aromatic C)/73.4, 73.3, 69.6, 67.2, 63.9(C-2, 4, 5, 6, CH₂C₆H₅)/35.6(C-3)/21.7(NCOCH₃) and ¹H NMR 9.5(d, J=1.6 Hz, CHO)/4.5(s, CH₂C₆H₅)/4.3(m, H-5)/2.3~2.0(m, H-3a, 3b)/2.1(s, NCOCH₃); (minor tautomer): ¹³C NMR(CDCl₃) 201.1(CHO)/169.9(C=O)/137.2, 128.5~127.6(aromatic C)/72.2, 69.0, 67.7, 66.9, 66.3(C-2, 4, 5, 6, CH₂C₆H₅)/37.3(C-3)/23.1(NCOCH₃) and ¹H NMR 9.6(d, J=1.6 Hz, CHO)/2.3~2.5(m, H-3a, 3b)/2.0(s, NCOCH₃).

본 연구는 숭실대학교 학술연구비와 서울대학교 농업생명과학센터의 지원을 통한 한국과학재단 우수연구센터의 지원금에 의해 이루어진 연구이며, 이에 대하여 감사하는 바이다.

인용문헌

1. Imada, A.; Kintaka, K.; Nakao, M.; Shinagawa, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1400.
2. Shinagawa, S.; Maki, M.; Kintaka, K.; Imada, A.; Ajai, M. *ibid.* **1985**, *38*, 17.
3. Shinagawa, S.; Kasahara, F.; Wada, Y.; Harada, S.; Ajai, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3465.
4. Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5194.
5. Wakamiya, T.; Yamanoi, K.; Nishikawa, M.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4759.
6. Bashyal, B. P.; Chow, H. F.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 423.
7. Ohta, T.; Hosoi, A.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 329.
8. Ohfune, Y.; Hori, K.; Sakaitani, M. *ibid.* **1986**, *27*, 6079.
9. Schmidt, O. Th. *Methods in Carbohydr. Chem.*; Whistler, R. L.; Wolfrom, M. L., Ed.; Academic Press: New York, U. S. A., 1963; Vol. 2, p 318.
10. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 1574.
11. Park, C. S.; Lee, G. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1128.
12. Fleet, G. W. J.; Carpenter, N. M.; Petrusson, S.; Ramsden, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 409.
13. Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 327.
14. Fleet, G. W. J.; Fellows, L. E.; Smith, P. W. *ibid.* **1987**, *43*, 979.
15. Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1469.
16. Hedgeley, E. J.; Overend, W. G.; Rennie, R. A. C. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4701.