

입체선택적인 분자내 [2+2] 환화반응을 이용한 광학활성 Bicyclo[4.2.0]octanone의 합성

심필중 · 김희두*

숙명여자대학교 약학대학

(Received August 28, 1997)

Synthesis of The Optically Active Bicyclo[4.2.0]octanone by Stereoselective Intramolecular [2+2] Cycloaddition

Pil-Jong Shim and Hee-Doo Kim*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract—Stereoselective synthesis of the optically active bicyclo[4.2.0]octanone **5** was accomplished using intramolecular olefin-keteniminium salt [2+2] cycloaddition of the amide **4** as a key step. This important chiral synthon was prepared starting from readily available L-glutamic acid via an efficient 8-step sequence.

Keywords □ Stereoselective intramolecular [2+2] cycloaddition, Olefin-keteniminium salt, L-Glutamic acid, Optically active bicyclo[4.2.0]octanone.

스테로이드계 화합물을 비롯한 많은 polycyclic 화합물들은 천연에서 자주 발견되는 구조로 다양한 생리활성을 가지고 있어 이들의 합성에 대한 연구는 광범위하고도 지속적으로 이루어져 왔다. 이러한 polycyclic 화합물의 합성은 적절한 synthon의 선택이 매우 중요하며 일반적으로 cyclohexanone유도체나 Mischer-Wieland ketone으로 대표되는 bicyclic 화합물들이 이용되고 있다.¹⁾ 한편, 최근 광학활성체합성의 중요성이 증대함에 따라 이들 polycyclic 화합물의 비대칭합성을 위한 chiral synthon의 개발이 중요한 문제로 대두되고 있다. 본 연구에서는 새로운 chiral synthon으로 광학활성 bicyclo[4.2.0]octanone을 설계하고 이의 효율적인 비대칭 합성법을 개발하고자 하였다. 즉, 광학활성 bicyclo[4.2.0]octanone은 반응성이 높은 4원환과 6원환을 지닌 bicyclic 화합물로서 6원환 유도체 화합물의 합성뿐만 아니라 4원환의 확장에 의한 다양한 bicyclic

화합물로 전환가능하여 천연물질 및 생물활성물질의 chiral synthon으로 사용이 기대되기 때문이다. 일반적으로 비대칭합성을 위해 사용되는 광학보조제는 asymmetric induction 후 제거되는 경우가 일반적이어서 합성의 비경제성이 단점으로 지적된다. 본 연구에서는 손쉽게 구할 수 있는 L-glutamic acid를 asymmetric induction을 위한 chiral source로서 뿐만 아니라 4개의 탄소를 지닌 synthon으로 이용하고자 하였다. 즉, scheme 1과 같이 L-glutamic acid로부터 유도된 비환상화합물 **4**로부터 chiral center를 중심으로한 conformational bias를 이용하여 입체선택적인 분자내 [2+2] 환화반응을 시도하고자 하였다.



Fig. 1— Structures of optically active bicyclo[4.2.0]octanones.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-710-9567 (팩스) 02-703-0736

실험방법

핵자기 공명(NMR) 스펙트라는 BRUKER AMX 500 또는 Varian Gemini 300을 이용하여 TMS(tetramethylsilane)나 CDCl_3 에 잔존해 있는 CHCl_3 을 내부 표준 물질로 하여 측정하였다. IR 스펙트라는 Shimadzu IR-435 분광광도계로 측정하였으며 cm^{-1} 로 표시하였다. Mass 스펙트라(MS)는 VG Trio-2 GC-MS를 사용하여 70 eV의 이온화 전압에서 EI로 측정하였다. High resolution mass spectra(HRMS)는 VG70-VSEQ로 70SQ EI⁺로 측정하였다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 silica gel(Kieselgel 60F₂₅₄, Merk)를 사용하였고, 컬럼 크로마토 그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merk)를 사용하였다. 가스 크로마토그래피는 Hewlett Packard사의 HP5890 series II를 사용하였으며, capillary column은 HP-1을 사용하여 FID로 검출하였다. THF(tetrahydrofuran)는 질소 기류하에서 benzophenone sodium ketyl로 부터 증류하여 사용하였고 CH_2Cl_2 , DMF, toluene, pyrrolidine, triethylamine, 2,4,6-collidine은 CaH_2 에서 증류하여 사용하였다. (S)-(+)- γ -Iodomethyl- γ -butyrolactone(**1**)은 기지의 물질로 문헌의 방법에 의거^{2, 3)} L-Glutamic acid로부터 4공정에 걸쳐 합성하였다.

(R)-(+)-5-(3'-Butenyl)tetrahydro-2-furanone(2)

(S)-(+)- γ -Iodomethyl- γ -butyrolactone(**1**)(2.5 g, 11.2 mmol)을 아르곤 가스로 치환한 가지달린 둥근 플라스크에 넣고 탈기한 toluene(11 ml, 기질 1 mmol/1 ml)을 가하여 교반하면서 AIBN(489 mg, 1.7 mmol)과 allyltributyltin(6.94 ml, 22.4 mmol)을 각각 가한다. 80°C로 가온하여 12시간 가열환류한 다음 감압농축하여 얻은 잔사를 칼람크로마토그래피(*n*-Hexane : EtOAc=3:1)를 행하여 무색 유상물질 1.43 g(91%)을 얻었다.

R_f 0.61(*n*-Hexane : EtOAc=3:2, SiO_2); IR(neat) cm^{-1} 2980, 1780, 1640, 1460, 1180; ¹H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 5.87~5.74(m, 1H), 5.10~4.99(m, 2H), 4.56(m, 1H), 2.52(dd, $J=6.8, 9.6\text{Hz}$, 2H), 2.44~2.2S(m, 2H), 2.22~2.13(m, 2H), 1.93~1.75(m, 1H), 1.73~1.59(m, 1H); MS(EI) m/z 140(M^+), 122, 111, 98, 85, 80, 67, 55; [α]_D²⁵ + 24.4°(c 1.0, CHCl_3).

(S)-(+)-1-(4-Hydroxy-7-octenoyl)-pyrrolidine(3)

(R)-(+)-5-(3'-Butenyl)tetrahydro-2-furanone(32 mg, 0.23 mmol)을 둥근플라스크에 넣고 무수 triethylamine(0.05 ml, 0.7 mmol)와 무수 pyrrolidine(0.06 ml, 0.7 mmol)을 가하여 12시간 가열환류한 다음 TLC로 반응의 종결을 확인한 후 감압농축한다. 얻은 잔사를 칼람크로마토그래피(CH_2Cl_2 : MeOH=10:1, SiO_2)하여 무색 유상물질 40 mg(100%)을 얻었다.

R_f 0.47(CHCl_3 : MeOH=10:1, SiO_2); IR(neat) cm^{-1} 3400, 2990, 1620, 1450; ¹H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.89~5.78(m, 1H), 5.04(ddd, $J=1.7, 3.5, 17.1\text{Hz}$, 1H), 4.95(ddd, $J=1.2, 3.2, 10.1\text{Hz}$, 1H), 3.74(br s, 1H), 3.65(m, 1H), 3.46(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.42(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.26~2.07(m, 2H), 2.0~1.94(m, 2H), 1.93~1.81(m, 4H), 1.75~1.49(m, 2H); MS(EI) m/z 211(M^+), 197, 156, 149, 113, 85, 71, 57; [α]_D²² +13.8°(c 2.0, CHCl_3).

(S)-(+)-1-[4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-7-octenoyl]pyrrolidine(4)

(S)-(+)-1-(4-Hydroxy-7-octenoyl)pyrrolidine(700 mg, 3.3 mmol)을 둥근플라스크에 넣고 질소기류하에 DMF(5 ml)를 가하여 용해시킨 후 imidazole(338 mg, 4.9 mmol)을 넣고 tert-butyldiphenylsilyl chloride(1.1 ml, 4.3 mmol)를 천천히 가한다. 60°C로 가온하여 12시간 교반한다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 감압증류하여 DMF를 제거하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 H_2O (2×20 ml), brine(20 ml)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과한 다음 감압농축한다. 얻어진 유상물질을 칼람크로마토그래피(*n*-Hexane : EtOAc=6:1)하여 무색 유상물질 1.4 g(91%)을 얻었다.

R_f 0.56(*n*-Hexane : EtOAc=2:1, SiO_2); IR(neat) cm^{-1} 3080, 2990, 1640, 1420, 1105; ¹H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.70~7.66(m, 4H), 7.42~7.33(m, 6H), 5.20~5.06(m, 1H), 4.91~4.83(m, 2H), 3.86~3.82(m, 1H), 3.40(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.18(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.38~2.08(m, 2H), 2.07~1.93(m, 2H), 1.91~1.73(m, 6H), 1.59~1.52(m, 2H), 1.06(s, 9H); ¹³C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 171.6, 138.7, 136.1, 134.6, 129.7, 127.7, 114.5, 72.7, 46.5, 45.7, 36.2, 31.3, 30.8, 29.4, 27.3, 26.3, 24.6

19.6; MS(EI) m/z 449(M^+), 442, 392, 199, 183, 135, 57; $[\alpha]_D^{23} + 2.7^\circ$ (c 1.2, $CHCl_3$).

(1S, 4S, 6R)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)bicyclo [4.2.0]-octan-7-one(5) & (1R, 4S, 6S)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)bicyclo [4.2.0]-octan-7-one(6)

가시달린 등근플라스크를 아르곤 가스로 치환한 후 (S)-(+)-1-(4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-octenoyl) pyrrolidine(137 mg, 0.3 mmol)과 무수 2, 4, 6-collidine(0.056 ml, 0.42 mmol)을 methylene chloride(7 ml)에 희석하여 넣고 methylene chloride (4 ml)에 희석한 triflic anhydride(0.06 ml, 0.36 mmol)용액을 canular를 통하여 10분에 걸쳐 천천히 가한다. 24시간 4°C에서 교반한 후 감압농축하여 methylene chloride를 제거하고 15 ml의 CCl_4 과 15 ml의 물을 가하여 5시간 동안 가수분해한다. 반응액을 methylene chloride로 추출한 후 유기층을 $H_2O(2 \times 20$ ml), brine(20 ml)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과한 다음 감압농축한다. 얻어진 유상물질을 칼람크로마토그래피(n -Hexane : EtOAc = 15:1 \rightarrow 5:1)하여 무색 유상물질 39.3 mg(34%: 기질회수를 고려시 87%) 및 기질 83 mg을 얻었다. 이물질은 5와 6이 2.2:1로 존재하는 혼합물임이 가스크로마토그래피 및 2D NOE분석에 의해 확인되었다.

R_f 0.68(n -Hexane : EtOAc = 6:1, SiO_2): IR(neat) cm^{-1} 3080, 2990, 1775, 1420, 1110, 700; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.73~7.63(m, 4H), 7.45~7.33(m, 6H), 3.75~3.69(m, 1H), 3.45~3.42(m, 1H), 3.24~3.03(m, 1H), 2.44~2.34(m, 2H), 2.17~1.97(m, 2H), 1.86~1.79(m, 1H), 1.65~1.46(m, 2H), 1.57(s, 9H); HRMS(EI) m/z calcd for $C_{24}H_{30}O_2Si$ 378.2015, found 378.2011; $[\alpha]_D^{23} + 8.5^\circ$ (c 0.2, $CHCl_3$).

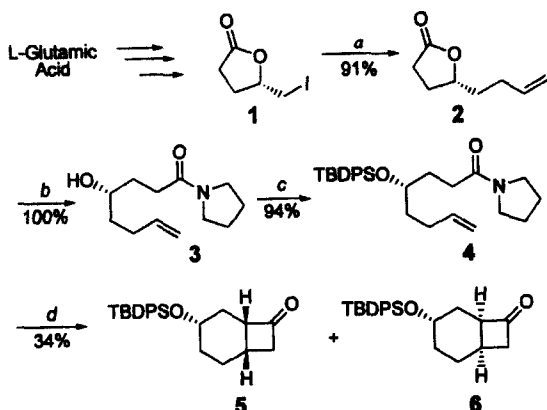
결과 및 고찰

[2+2] cycloaddition은 Diels-Alder 반응, ene 반응, 1,3-dipolar cycloaddition과 더불어 pericyclic 반응의 하나로 근대 유기합성의 중요한 부분을 차지하는 반응으로 1960년대에 ketene과 alkene의 [2+2] cycloaddition이 처음 소개되었으며 1980년에 이르러 몇몇 그룹에 의해 [2+2] cycloaddition을 천연물 합

성에 응용하고자 하는 노력이 시도되었다.^{4, 5)} [2+2] cycloaddition을 입체선택적인 반응에 응용한 예로는 Ghosez등이 chiral amine으로 부터 chiral keteniminium salt를 유도하여 ring junction의 chirality를 획득하는 asymmetric [2+2] cycloaddition을 연구하였고^{6, 7, 8)}, Greene 등은⁵⁾ dichloroketene과 chiral auxiliary를 지닌 vinyl ether간의 입체선택적인 [2+2] cycloaddition을 보고하였다. Finch등은⁹⁾ dioxolane methanol을 출발물질로 하여 13-oxaprostaglandins의 광학활성 전구체를 비대칭 [2+2] cycloaddition을 거쳐 합성하였다. 이에 저자 등은 자연계에 풍부한 L-glutamic acid를 chiral source 및 four carbon unit로 활용하여 keteniminium 염에 chiral alcohol를 유도한 후 hydroxy기의 chirality를 이용하여 비교적 멀리 떨어진 ring junction의 chirality를 조절하고자 하였다. 본 반응의 key step인 olefin-ketenium salt를 이용한 분자내 비대칭 [2+2] cycloaddition반응은 종래의 합성 chiral amine를 사용하는 번거로움, 혹은 반응의 일반적 응용의 제한점을 지니고 있는데 반해 본 연구에서는 L-glutamic acid를 chiral source 및 four carbon unit로 사용하는 chiral synthon으로 사용하여 광학활성 bicyclo[4.2.0]octanone의 일반적인 합성법을 개발하고자 하였다.

[2+2] cycloaddition의 기질인 amide는 자연계에 광범위하게 존재하여 chiral source로 빈번히 이용되는 L-glutamic acid로부터 얻을 수 있다. L-glutamic acid를 기존에 알려진 합성법에 의하여^{2, 3)} lactone 1로 전환한 후 lactone환을 pyrrolidine으로 개환하는 방법으로 amide를 유도하였다(Scheme I).

보고된 Keck의 방법에¹⁰⁾ 준하여 lactone 1을 toluene에 녹이고 allyltributyltin, AIBN을 가하여 iodide를 ally기로 치환하는 radical반응을 진행하였다. 합성된(R)-(+)-(3'-butenyl)-tetrahydro-2-furanone(2)을 TEA 존재하에 pyrrolidine을 반응시켜 lactone환이 개열된(S)-(+)-1-(4-hydroxy-7-octenoyl)pyrrolidine(3)으로 전환하였다. 이 amide alcohol 3을 imidazole 존재하에 TBDPSCI를 가해 TBDPSCI로 보호함으로써 [2+2] 환화반응의 기질인(S)-(+)-1-(4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-7-octenoyl)pyrrolidine(4)을 얻을 수 있었다. 최종적으로 amide 4에 triflic anhydride와 2,4,6-trimethylpyridine을 가하여 분자



Reagents & Conditions: a) allyl tributyltin, AIBN, toluene, 80°C; b) pyrrolidine, TEA, reflux; c) TBDPSCl, imidazole, DMF, 60°C; d) 2,4,6-collidine, triflic anhydride, CH₂Cl₂, 4°C, then H₂O, reflux

Scheme 1 — Synthetic Route to Bicyclo[4.2.0]octanone 5.

내 [2+2] cycloaddition을 행한 결과 화합물 5와 6이 2.2:1의 비율로 얻어짐을 가스크로마토그래피 분석 및 2D NOE측정에 의해 확인할 수 있었다.

결 론

L-glutamic acid로 부터 유도된 분자내의 chirality를 이용하여 분자내 [2+2] cycloaddition을 행하여 광학활성 bicyclo [4.2.0] octanone 5를 입체선택적으로 합성하였다. 계속적인 연구를 통해 더 높은 입체선택성을 실현한다면 본 합성법을 통해 다양한 광학활성 bicyclo [4.2.0] octanone류의 합성이 가능할 것으로 판단된다. 본 연구를 통해 얻어진 광학활성 bicyclo [4.2.0] octanone은 반응성이 큰 cyclobutanone을 ring enlargement, ring opening등을 통하여 다양하게 functionalization을 할 수 있으며¹¹⁾ 또한 chirality를 유도한 hydroxyl기도 deoxygenation, reduction, dehydration 등을 거쳐 다양한 화합물로의 변환이 용이하므로 의약품, 천연물 및 생리활성이 있는 화합물의 비대칭 합성에 있어 유용하게 이용될 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 1996년도 한국학술진흥재단의 자유공모과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사합니다.

문 헌

- 1) ApSimon, J. : *The Total Synthesis of Natural Product*. Vol. 8. John Wiley & Sons, Inc., New York (1992).
- 2) Ravid, U., Robert, M., Silverstein and Lererett, Smith, R. : Synthesis of the Enantiomers of 4-Substituted- γ -Lactones with Known Absolute Configuration. *Tetrahedron* **34**, 1449 (1978).
- 3) Vigneron, J. P., Meric, R. : Absolute Configuration of Eldandide. The Wing Gland Pheromone of the Male African Sugar Cane Borer, *Eldana Saccharina* (WLK.). Synthesis of its (+) and (-) Enantiomers. *Tetrahedron Lett.* **23**, 5051 (1982).
- 4) Ghosez, L., Marko, I., Hesbain-Frisque, A.-M. : Intramolecular Cycloadditions of Keteniminium Salts. A Novel Approach toward Prostaglandins. *Tetrahedron Lett.* **27**, 5211 (1986).
- 5) Greene, A. E., Charbonnier, F., Luche M. -J., Moyano, A. : Enantioselective Ring Construction through Asymmetric Olefin-Ketene Cycloaddition. A Highly Enantiocontrolled Approach to (-)- α -Cuparenone and (+)- β -Cuparenone. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 4752 (1987).
- 6) Houge, C., Frisque-Hesbain, A. M., Mockel, A., Ghosez, L. : Models for asymmetric [2+2] cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2920 (1982).
- 7) Chen, L.-y., Ghosez, L. : Study of Chiral Auxiliaries for the Intramolecular [2+2] Cycloaddition of a Keteniminium Salt to an Olefinic Double Bond. A New Asymmetric Synthesis of Cyclobutanones. *Tetrahedron Lett.* **31**, 4467 (1990).
- 8) Chen, L. -y., Ghosez, L. : Intramolecular Cycloaddition of Keteniminium Salts. A Practical Asymmetric Synthesis of Prostaglandins. *Tetrahedron: Asymmetry* **2**, 1181 (1991).
- 9) Cholerton, T. J., Collington, E. W., Finch, H., Williams, D. : Asymmetric Induction in the [2+2] Cycloaddition of a Keteniminium Salts. An Approach to Chiral 13-Oxa Prostaglandins. *Tetrahedron Lett.* **29**, 3369 (1988).
- 10) Gary, E. K., John, B. Y., Carbon-carbon Bond Formation via the Reaction of Trialkylallylstannanes with Organic Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5829 (1982).
- 11) Marchand-Brynaert, J., "In Iminium Salts in Organic Chemistry, Part I". John Wiley & Sons, Inc., New York, 421 (1976).