

속 보

글리칼의 [2+2] 고리화반응을 이용한 α -C-글리코사이드의
선택적 합성법의 개발과 그를 이용한 C-글리코사이드
유도체의 합성에 관한 연구

趙光任 · 吳宗勳 · 尹泰文¹ · 全根浩¹ · 南貞伊¹

전남대학교 자연과학대학 화학과

¹승실대학교 기초과학부

(1999. 4. 15 접수)

Development of New Synthetic Methodology for the α -C-Glycosidation
of Glycals by [2+2] Cycloaddition and Its Applications

Kwang Nim Cho, Jonghoon Oh, Taemoon Yoon¹, Keun Ho Chun¹, and Jeong E. Nam Shin¹

Department of Chemistry, Chonnam University, Kwangju 500-757, Korea

¹School of Basic Science, Soong Sil University, Seoul 156-743, Korea

(Received April 15, 1999)

세포 외벽에 존재하는 당단백질, 당지질들의 탄수화물 부위가 세포의 성장 및 대사의 초기단계에서 분자 인식의 중요한 역할을 한다는 사실들이 알려지면서 탄수화물 유도체에 대한 관심이 높아지고 있다.¹ 최근 생체내에서 C-글리코사이드가 O-글리코사이드와 유사한 3차 구조를 갖고 동일한 분자 인식 기능을 갖으면서도 생체내에서의 안전성은 증가된다는 사실이 알려졌으며 실제로 C-글리코사이드로 형성된 항체 형성부위의 합성도 시도되고 있다.² 이렇듯 C-글리코사이드는 O-글리코사이드의 단점을 보완해줄 대체물질로서의 높은 가능성을 갖고 있으나 그들의 입체 선택적 합성법은 O-글리코사이드에 비해 많이 알려져 있지 않다.³

글리칼(glycal)을 이용한 C-글리코사이드 합성은 친핵체와의 반응에 의한 방법이 일반적으로 많이 알려져 있다.⁴ 반면 최근 발표된 S. Danishefsky의 dioxirane에 의한 방법은 실제로 시험해본 결과 대량 반응이 힘들고 실제 수득률도 저조한 단점이 발견되었다.⁴

[4+2], [2+2], [3+2] 등의 고리화첨가(cycloaddition) 반응은 높은 편의성과 입체선택성을 갖고 있음에도 불구하고 글리칼들의 이중결합을 이용한 고리화첨가 반응에 의한 C-글리코사이드 합성법은 거의 알려져 있지

않다. 글루칼(glucal)이나 갈락탈(galactal) 유도체의 [4+2] 반응⁵과 키론과의 [2+2] photo-cycloaddition⁶이 발표되었으나 고온, 고압의 반응조건을 필요로 하며 수득률도 저조한 것으로 알려졌다. Toluene-4-sulphonyl isocyanate와의 [2+2] 반응도 알려져 있으나 역시 고온 고압의 반응조건을 필요로 하며 결반응이 발생하므로 C-글리코사이드 합성법으로 응용되지는 않았다.⁷ 반면 디클로로키텐(dichloroketene)과의 [2+2] 반응은 비교적 높은 수율과 입체선택성을 갖고 있음이 발표되었으나⁸ 알알(allal) 유도체와의 반응 예나 이를 응용한 C-글리코사이드 합성에 대해서는 많은 결과가 발표되지 않았다. 본 논문에서는 글루칼 또는 알알 유도체와 디클로로키텐의 [2+2] 고리화첨가 반응 결과 및 C-글리코사이드 유도체들의 합성법으로의 응용에 대한 연구결과를 소개하고자 한다.

Tri-O-benzyl-D-glucal(1) 또는 tri-O-acetyl-D-glucal과 디클로로키텐의 [2+2] 반응 결과 생성되는 cyclobutane 고리는 C-1, C-2에 대해 *cis*로 형성되며 α -아노머의 배열을 갖음이 발표된 바 있다.⁸ 이때 생성되는 bicyclic dichlorocyclobutanone(2)은 불안정하여 분리가 불가능하나 Cl기를 환원시켜 수소로 바꾼 후 화합물 3은 비교적 안정하여 크로마토그래피에 의한 분리

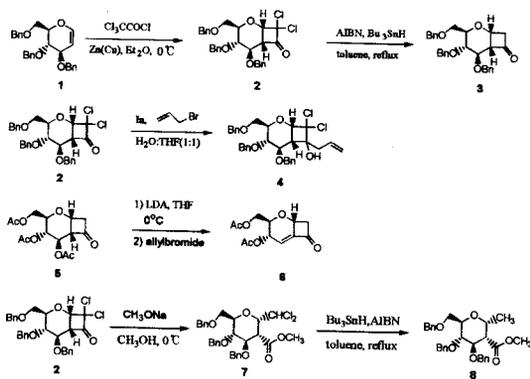


Fig. 1.

가 가능하다. Cl기의 환원반응은 알려진 Zn, 산 조건보다는 Bu_3SnH , AIBN(2, 2'-azo-bisisobutyronitrile) 조건을 적용하는 것이 당 부위의 보호기의 이탈을 막을 수 있어서 개선된 수득율(68%)을 얻을 수 있었다.

화합물 2의 α -탄소에 알킬기를 도입하기 위해 여러 가지 친핵체에 의한 Cl의 치환반응을 시도하였으나 좋은 결과를 얻지 못하였다. 특히 인듐(Indium)과 아릴브로마이드(allylbromide)와 반응시킨 결과는 예상외로 아릴기가 카보닐기를 공격한 1, 2-부가반응 생성물 4만을 53%의 수율로 얻을 수 있었다. 반면 LDA(lithium diisopropylamide), 아릴브로마이드를 5와 반응시킨 결과 알킬화가 되지 않고 제거반응이 일어난 화합물 6이 49%의 수득율로 생성되었다. 고리 스트레인(ring strain)을 고려할 때 화합물 6의 구조가 안정하다는 것은 의외의 결과이며 여러 가지 친핵체들(아민, 티올, 유기금속 등)과의 Michael 부가 반응에 의해 3번 탄소에 새로운 작용기를 도입하는 실험을 진행하고 있다.

메탄올을 친핵체로 사용하여 $NaCO_3$ 수용액과 상온에서 24시간 반응시킨 결과 화합물 2의 cyclobutane 고리가 메탄올의 공격에 의해 열린 새로운 형태의 C-글리코시드 유도체 7이 얻어졌다. 동일 반응을 CH_3ONa , 메탄올 조건에서 반응시킨 결과 상온에서 5분간 반응만으로도 같은 생성물 7을 58%의 수율로 얻을 수 있었다. 반면 3을 동일 조건에서 CH_3ONa 와 반응시켰을 때는 여러 생성물들의 혼합물만을 얻을 수 있었다. 이어서 C-글리코시드 7을 AIBN, Bu_3SnH 조건에서 반응시켜 α -D-allose의 입체구조를 갖는 1-메틸-C-글리코시드 유도체 8을 49%의 수율로 얻을 수

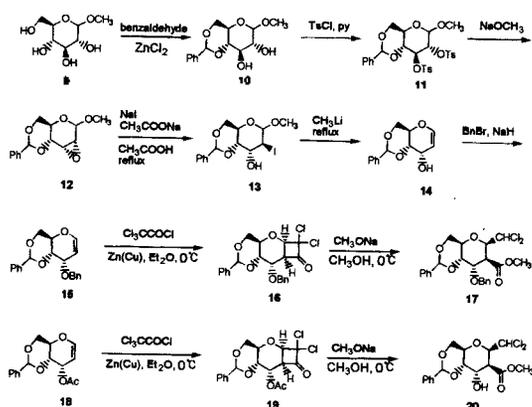


Fig. 2.

있었다.

알트로스(altrrose)는 휘귀당으로서 2, 3-탄소의 OH들이 trans axial로 존재하므로 글리코시드 결합 형성시 α , β -아노머 형성을 선택적으로 조절하기가 매우 힘들다.⁹ 알알(allal)은 알트로스의 입체구조를 갖는 글리칼 유도체로서 C-글리코시드 합성 예나 디크로로키티닌과의 [2+2] 반응은 알려져 있지 않다. 알알은 글루칼이나 갈락탈과 달리 3-탄소에 α -위치로 존재하는 OH기를 갖고 있으므로 [2+2] 반응 시 3-OH가 고리형성에 미치는 영향에 대한 새로운 증거를 제공해 줄 것이다. 실제로 알알과 dioxirane의 반응 결과 형성된 epoxide 고리는 β -형태가 되며 이를 이용하여 α -글리코시드 결합을 갖는 알트로 이당류를 합성한 결과를 발표한 바 있다.¹⁰ 이 결과와 비교해서 [2+2] 반응 결과 생성되는 cyclobutane 고리 역시 β -형태로 형성될 것으로 예상할 수 있다.

메틸글루코시드 9로부터 6 단계의 반응으로 4, 6-O-benzylidene-3-O-benzyl-D-allal(15)를 합성하였다.¹¹ 알알 15와 디크로로키티닌과의 [2+2] 반응 결과 생성된 16의 CH_3ONa 와의 반응으로 17을 56%의 수율로 얻었다. ¹H-NMR 결과 $J_{1,2}$ 값이 2.68~2.92 Hz임을 알 수 있었다. 알트로스의 C-글리코시드들은 알려진 것이 없어서 비교할 자료를 구하지 못하였으나 O-알트로글리코시드의 경우 일반적으로 α 는 $J_{1,2}$ 값이 1 Hz 이하이며, β 는 3 Hz 정도가 됨이 알려져 있다.^{9,10} 이 결과와 비교하여 17은 β 형태를 가질 것으로 추정할 수 있으며 이는 알알의 dioxirane과의 반응 결과와도 일치한다.¹⁰ 동일 반응조건에서 알알 18는 3번 아세틸기가 제거된 20을 41% 수율로

생성한다.

이상의 결과에서 글리칼의 [2+2] 반응은 높은 입체 선택성을 갖는 C-글리코사이드 유도체 합성법으로 응용될 수 있음을 보여주었다. 합성한 7, 8, 17, 20은 보호기 제거 후 글리코시데이즈(glycosidase) 억제물질로서의 활성을 조사해볼 계획이다. 특히 알알 15, 18의 [2+2]반응은 처음 시도된 것으로 글루칼이나 갈락탈파는 달리 β -구조의 cyclobutane 고리를 형성한다. 따라서 3-OH의 입체구조가 생성되는 cyclobutane의 입체구조를 결정하는 주 요인이라는 사실을 확인 할 수 있었다. β -알트로 글리코사이드 결합을 선택적으로 만들기 가 매우 어렵다는 점을 감안하면 이 방법은 β -D-알트로의 입체구조를 갖는 C-글리코사이드 유도체들을 선택적으로 합성하는 좋은 방법으로 많은 응용 가능성을 갖고 있다고 생각된다.

본 연구는 1997년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비(1997-001-D00292)의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 178.
2. (a) Wei, A.; Boy, K. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9432. (b) Sutherland, D. P.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 980.
3. Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*; CRC Press Boca Raton, 1995.
4. Danishefsky, S. J.; McClure, K. F.; Randolph, J. T.; Ruggeri, R. B. *Science* **1993**, *260*, 1307.
5. Lopez, J. C.; Lameignere, E.; Lukacs, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 514
6. Matsuura, K.; Araki, Y.; Ishido, Y. *Carbohydrate Research* **1973**, *29*, 459.
7. Chmielewski, M.; Kalaza, Z.; Belzecki, C.; Salanski, P.; Jurczak, J.; Adamowicz, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 12.
8. Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 6.
9. Shin, Y.; Chun, K. H.; Nam Shin J. E.; Aspinnall, G. O. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 7.
10. 최종락; 윤신숙; 진근호; 남정이 *대한화학회지* **1998**, *42*, 1.
11. Lemieux, R. U.; Fraga, E.; Watanabe, K. A. *Can. J. of Chem.* **1968**, *46*, 61.