

팔라듐 촉매를 이용한 (2R)-2-(N,N-Ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate의 거대고리화 반응

金圭淳 · 李學俊*
 한양대학교 이과대학 화학과
 (1999. 10. 16 접수)

A Macrocyclization of (2R)-2-(N,N-Ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate by Using Palladium Catalyst

Gyusoon Kim and Hakjune Rhee*

Department of Chemistry, Hanyang University, Ansan, Kyunggi-Do 425-791, Korea
 (Received October 16, 1999)

요 약. A-factor, (3R)-2-(6-methylheptanoyl)-3-hydroxymethyl-4-butanolide(1)의 전합성을 위하여 선택된 중간체, (2R)-2-(N,N-ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate(4)의 Pd(0) 촉매 커플링 반응에서 예상과는 다르게 14각 고리화합물인 bis(2-methoxycarbonyl)-(4E)-hexenolide(15)가 생성되었다. 이 화합물은 X-ray 결정학을 이용하여 구조를 확인하였다. 이 결과는 다양한 크기의 대칭적인 거대고리화합물을 합성할 수 있다는 것을 제시해 주고 있다.

ABSTRACT. Upon Pd(0)-catalyzed coupling reaction of (2R)-2-(N,N-ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate (4) which was selected for the total synthesis of A-factor, (3R)-2-(6-methylheptanoyl)-3-hydroxymethyl-4-butanolide (1), an unexpected 14-membered cyclic compound, bis(2-methoxycarbonyl)-(4E)-hexenolide (15) was obtained. The structure of this compound was conformed by X-ray crystallography. This result implies that this method can be applied the synthesis of various size of symmetrical macrocyclic compounds.

서 론

Palladium 촉매를 이용한 합성법 가운데, Pd(0)에 의한 π -allylpalladium 착물에 친핵체를 첨가시키는 반응은 allyl 기에 작용기를 가지는 물질을 반응에 이용할 수 있는 가장 탁월한 방법 중의 하나로 알려져 있다(Fig. 1).¹

본 연구실에서는 새로운 기질로서 allyl N,N-ditosylimide 및 allyl N-acyl-N-tosyl-imides를 Pd(0) 촉매

커플링 반응에 성공적으로 적용되는 결과를 얻었다(Fig. 2).²

A-factor, (3R)-2-(6-methylheptanoyl)-3-hydroxymethyl-4-butanolide(1)는 streptomycin의 생합성 능력을 잃어버린 *streptomyces griseus* 변종들의 합성능력을 복구시키며, 성장하기 불리한 환경에서 spore의 형성을 촉진시켜 과대성장으로 인한 파괴를 억제한다.³ 이러한 두 가지 기능때문에 A-factor는 자연계에 존재

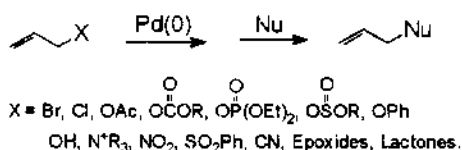


Fig. 1. Allylic functional groups for the Pd(0)-catalyzed coupling reaction.

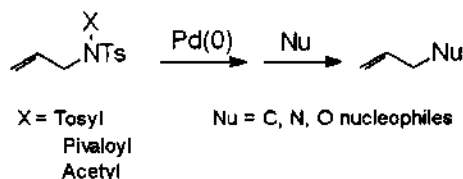
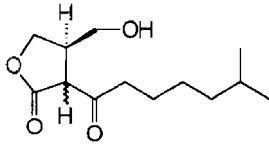


Fig. 2. New substrates for the Pd(0)-catalyzed coupling reaction.

하는 중요한 화합물로 관심을 받아왔다. Khoklov와 공동연구자에 의해서 *streptomyces griseus*에서 최초로 A-factor가 분리된 이래 여러 연구그룹들에 의해서 합성되었다.¹



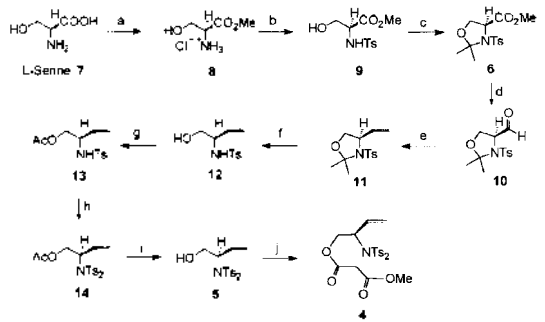
A-factor(1)

본 연구에서는 N,N-ditosylimide substrate인 (2R)-2-(N,N-ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate(4)를 사용한 Pd(0) 촉매 커플링 반응을 통한 A-factor(1)의 전합성 과정 중에 얻어진 예상치 못한 반응에 대하여 보고하려 한다.

결과 및 고찰

A-factor (1)의 전합성에 대한 Pd(0) 촉매 커플링 반응을 활용한 역합성 분석을 Fig. 3과 같이 모색하였다.

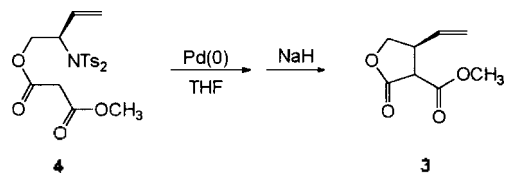
A-factor (1)의 C.3에 대한 올바른 입체화학을 주기 위하여 L-serine(7)을 출발물질로 하여 다음의 Scheme 1에 따라서 합성을 시도하였다. L-Serine methyl ester hydrogen chloride(8)은 산 촉매 조건하에서 L-serine(7)로부터 쉽게 얻을 수 있었다. Methyl N-tosyl-serinate (9)는 8로부터 염기 조건하에서 반응하여 쉽게 합성할 수 있었다. Methyl (4S)-2,2-dimethyl-3-tosylloxazolidine-4-carboxylate(6)는 촉매로 Lewis 산인 BF₃ · OEt₂를 사용하여 methyl N-tosyl-serinate(9)와 2,2-dimethoxypropane(DMP)를 상온에서 반응하여 얻을 수 있었다. (4S)-2,2-Dimethyl-3-tosyl-4-formyloxazolidine(10)은 화합물 6으로부터 diisobutylaluminum hydride (DIBAL) reduction에 의해 얻고, 이것을 Wittig 반응을 통하여 (4R)-2,2-dimethyl-3-tosyl-4-ethenyloxazolidine



Scheme 1. a. AcCl/MeOH, reflux, 2h, quant. b. TsCl, Et₃N, THF, cat. 1%mol DMAP, 6h, 88%. c. DMP/CH₂Cl₂, BF₃·OEt₂, 2h, 70%. d. i) DIBALH/CH₂Cl₂, -78°C, 2h ii) MeOH, 1h, 77%. e. Methyl triphenylphosphonium bromide, n-BuLi, -78 °C, 1h, 70%. f. cat. TsOH, MeOH, H₂O, reflux, 1h, 94%. g. Ac₂O/Pyridine, rt, 3h, 90%. h. NaH/DMF, TsCl, 0°C→rt, 1h, 76%. i. K₂CO₃, MeOH, THF, H₂O, rt, 2h, quant. j. Methyl chloromalonate, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C→rt, 2h, quant.

(11)을 합성하였다. 이 화합물 11은 산 촉매 하에서 환류시켜 (2R)-2-(N-tosylamino)-3-butenol(12)로 전환하고, acetic anhydride와 반응시켜 (2R)-2-(N-tosylamino)-3-butenyl acetate(13)을 합성하였다. Acetyl 기로 보호된 ditosylimide인 (2R)-2-(N,N-ditosylimido)-3-butenyl acetate(14)는 화합물 13을 sodium hydride로 처리한 후 tosyl chloride와 반응하여 얻었다. 화합물 14는 염기 수용액 하에서 acetate기를 이탈시켜 정량적으로 (2R)-2-(N,N-ditosylimido)-3-butenol(5)로 전환되었다. 이 화합물과 methyl chloromalonate를 반응시켜 정량적으로 (2R)-2-(N,N-ditosylimido)-3-butenyl methoxycarbonyl acetate(4)를 얻었다.

화합물 4는 Pd(0) 촉매 커플링 반응을 통하여 원하는 화합물인 (3R)-2-methoxy-carbonyl-3-vinylbutanolidine (3)을 제공할 것으로 예상하였다(Scheme 2).



Scheme 2.

그러나, 실제 반응에 있어서는 예상과는 다르게 분자간 이합체화 반응이 진행되어 bis(2-methoxycarbonyl)-(4E)-hexenolide(15)가 65%의 수율로 얻어졌다(Scheme 3). Malonate 음이온이 다른 분자의 π-allylpalladium

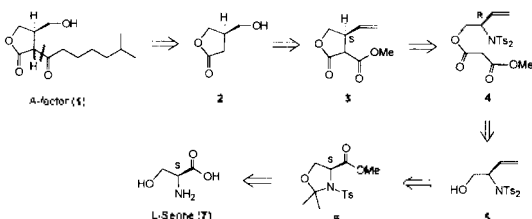
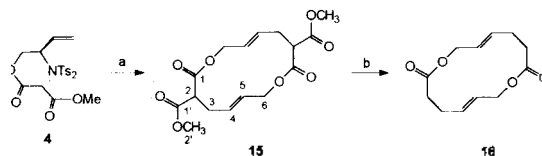


Fig. 3. Retrosynthetic analysis of A-factor (1).



Scheme 3. a. i) Pd(OAc)₂, (*i*-PrO)₃P, THF, rt, 10 min, ii) *n*-BuLi, rt, 10 min, iii) NaH, THF, -10°C, 2.5h, 65%. b. i) KOH, DMSO-d₆, heating, 1h, ii) HCl, then heating.

착물의 말단 부분을 공격하고, 다른 쪽 분자의 malonate 음이온이 π -allylpalladium 착물의 말단 부분을 공격하는 형태의 거대고리화 반응이 진행되어 화합물 4의 이합체인 14가 고리화합물 15가 생성되었다. 분자간 반응을 최소화하기 위하여 먼저 Pd(0) 촉매와 NaH 용액을 만들어 혼합한 후, 화합물 4를 서서히 가하여 반응을 진행시켜 보았지만 역시 화합물 15만이 분리되었다.

화합물 15의 구조확인에는 DMSO-d₆ 용액에서 KOH를 사용하여 methyl ester 기를 가수분해한 후, HCl로 중화하여 가열해서 상호 대칭인 14각 고리화합물인 화합물 16이 얻어진다는 것을 ¹H 및 ¹³C NMR로부터 확인할 수 있었으며, 결정적인 구조확인에는 X-ray 결정학을 이용하여 분석하였다.⁵ Fig. 4는 화합물 15의 결정구조를 보여주고 있다.

결론적으로 본 연구에서는 원하는 화합물인 A-factor (1)을 줄 수 있는 중간체인 (3*R*)-2-methoxycarbonyl-3-vinylbutanolide(3)을 얻지는 못하였지만, 위와 같은 예상치 못한 반응결과는 Pd(0) 촉매 커플링 반응에서 분자 내에 allyl *N,N*-ditosylimide와 친핵체를 가지는 기질을 사용하여 상호 대칭성이 있는 거대고리 화합물의 합성에 활용될 수 있는 점을 보여주며, 출발물질에 따라서 여러 가지 크기의 다양한 거대고리 화합물의 새

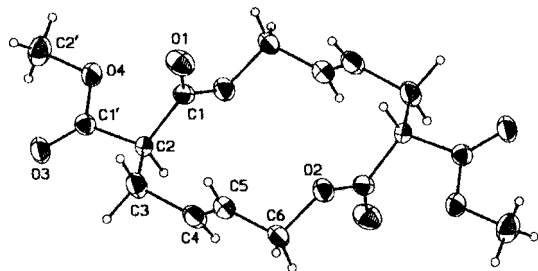


Fig. 4. The crystal structure of compound 15 by the analysis of X-ray crystallography.

로운 합성방법에 많은 응용의 가능성도 제시해 주고 있다. 본 연구실에서는 이와 같은 방법으로 다양한 크기의 대칭적인 거대고리 화합물들에 대한 합성을 진행 중에 있다.

실험

반응에서 얻어진 생성물들의 구조분석을 위해 다양한 기기를 활용하였다. ¹H NMR spectra는 ARX-300 spectrometer(300 MHz)와 Varian Mercury 300 spectrometer (300 MHz)를 사용하였다. ¹³C NMR spectra도 ARX-300 spectrometer(75.5 MHz)와 Varian Mercury 300 spectrometer(75.5 MHz)를 사용하였다. IR spectra는 Bio-Rad FTS 6000 FT-IR을 사용하였다. Mass spectra는 Hewlett Packard 6890 GC/MS에 의한 EI Mass 또는 Hewlett Packard 1100 LC/MS를 이용한 ESI-Mass로 확인하였다. Analytical thin layer chromatography(TLC)는 E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ 0.2 mm pre-coated plate가 사용되었으며, 전개된 판은 UV 및 요오드 흡착을 통하여 관찰하거나, 혹은 2% phosphomolybdic acid 용액 또는 *p*-anisaldehyde 용액으로 표면을 처리하고 나서 가열하여 관찰하였다. Flash column chromatography는 압축 공기를 사용하여 Still의 방법에 따라⁶ Merck silica gel 60(230~400 mesh)을 이용하였다. 녹는점은 Büchi 530 melting point apparatus를 보정없이 사용하여 측정하였다. 고유 광회전도 값은 Atago POLAX-D를 이용하였다. 오차를 줄이기 위하여 소수점 두 자리 범위 내에서 다섯 번 측정하여 평균값을 이용하였다. 반응에 사용한 시약은 Aldrich, Janssen, Merck, Junsei, Yacuri, 덕산, Jin, EM science, Mallinckrodt UltimAR 제품을 정제없이 사용하거나, 경우에 따라서 알려진 방법에 의하여⁷ 정제해서 사용하였다.

L-Serine methyl ester hydrochloride (8)의 합성. 화합물 8은 알려진 방법에 의하여 합성하였다.⁸ mp: 152.3–153.8°C (lit.,⁸ 163°C).

Methyl *N*-tosyl-serinate(9)의 합성. 화합물 8 (0.50 g, 3.20 mmol)을 50 mL 둥근 플라스크에 넣고, 무수 THF 10 mL를 첨가하여 교반하였다. 여기에 NEt₃ (0.96 mL, 6.91 mmol)를 첨가하고, 촉매로 *N,N*-dimethylaminopyridine(DMAP)(0.004 g, 1 mol%)를 첨가하였다. 반응 온도를 0°C로 고정된 후, tosyl chloride (0.62 g,

3.2 mmol)을 무수 THF 5 mL에 녹인 용액을 서서히 30분 동안 첨가하였다. 첨가한 후, ice-bath를 제거하여 반응 온도를 상온으로 고정하고 6시간 동안 반응하였다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, diethyl ether 10 mL와 H₂O 10 mL를 첨가하여 분별깔때기에 옮겼다. 여기에 포화된 NaCl 용액 5 mL를 첨가하여 수용액 층과 유기 층을 분리하였다. 수용액 층은 diethyl ether(8 mL×3)를 이용하여 추출하였다. 유기 층을 감압 하에서 농도를 진하게 한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=3.5/1, v/v)로 분리하여 흰색 고체인 화합물 methyl *N*-tosyl-serinate(**9**) (*R*_f=0.18; 0.77 g, 88%)를 얻었다. mp: 85.1~87.5°C; $[\alpha]_D^{25} = -10.25$ (*c*=2, MeOH); IR(thin film) 3496, 3272, 1750, 1600, 1436, 1331, 1228, 1212, 1166, 1064, 1025, 967, 912 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.75 (d, *J*=8.30 Hz, 2H), 7.30(d, *J*=8.30 Hz, 2H), 5.94(d, *J*=8.12 Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.60 (d, *J*=2.38 Hz, 3H), 3.34(s, 1H), 2.42(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.66, 144.23, 137.01, 130.13, 127.61, 64.04, 58.06, 53.24, 21.91; MS(ESI) 569 ([2*M*+Na]⁺), 312([*M*+K]⁺), 296([*M*+Na]⁺), 274([*M*+H]⁺).

4-Methyl (4*S*)-2,2-dimethyl-3-tosyloxazolidine-4-carboxylate (6)의 합성. 화합물 **9**(5.00 g, 18.30 mmol)을 250 mL 둥근 플라스크에 넣고 acetone 90 mL로 녹인 후, 2,2-dimethoxypropane(19.74 mL, 160.56 mmol)을 첨가하였다. Boron trifluoride diethyl etherate (0.13 mL, 1.15 mmol)를 첨가하고 상온에서 3시간 동안 반응하였다. 포화된 NaHCO₃ 수용액 40 mL와 H₂O 40 mL를 첨가하여 분별깔때기에 옮긴 후, CH₂Cl₂ 50 mL와 포화 NaCl 수용액 20 mL를 더하여 유기 층과 수용액 층을 분리하였다. 수용액 층은 CH₂Cl₂(50 mL×2)로 추출하였다. 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 용매를 감압 하에서 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=2/3, v/v)를 이용해 흰색 고체 화합물인 4-methyl (4*S*)-2,2-dimethyl-3-tosyloxazolidine-4-carboxylate(**6**)(*R*_f=0.20; 4.00 g, 70%)을 분리하였다. mp: 115.0~115.9°C; $[\alpha]_D^{25} = -89.17$ (*c*=2, MeOH); IR (thin film) 2992, 2954, 2889, 1760, 1739, 1599, 1496, 1438, 1370, 1291, 1204, 1161, 1100, 1038, 942, 833, 816, 709, 671, 663 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.78(d, *J*=7.94 Hz, 2H), 7.30(d, *J*=7.83 Hz, 2H),

4.44(dd, *J*=4.20, 2.11 Hz, 1H), 4.10(AB type, 2H), 3.61(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.58(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 171.24, 144.11, 129.89, 128.09, 99.26, 67.56, 60.47, 52.88, 28.03, 25.90, 21.90; MS (ESI) 336([*M*+Na]⁺), 314([*M*+H]⁺).

(4*S*)-2,2-Dimethyl-3-tosyl-4-formyloxazolidine (10)의 합성. 건조된 100 mL 가지 달린 둥근 플라스크에 argon 분위기 하에서 화합물 **6**(1.82 g, 5.81 mmol)을 넣고 CH₂Cl₂ 30 mL를 첨가하여 녹였다. 반응온도를 -78°C로 내린 후, 1.5 M DIBAL(4.65 mL, 6.97 mmol)을 주사기를 이용해 서서히 5분 동안 첨가하고 2시간 동안 반응시켰다. Methanol(2.32 mL, 58.10 mmol)을 주사기를 이용해 서서히 5분 동안 첨가하고 반응온도를 상온으로 올린 후, 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 분별깔때기에 옮긴 후, 포화 NaCl 수용액 50 mL와 EtOAc 30 mL를 첨가하였다. 유기 층과 수용액 층을 분리하여, 수용액 층을 EtOAc(100 mL×4)로 추출하고 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 제거하였다. 용매를 감압 하에서 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=1/1, v/v)를 이용해 흰색 고체 화합물인(4*S*)-2,2-dimethyl-3-tosyl-4-formyloxazolidine(**10**)(*R*_f=0.20; 1.40 g, 85%)을 분리하였다. mp: 61.3~62.6°C; $[\alpha]_D^{25} = -118.33$ (*c*=1, CHCl₃); IR(thin film) 2989, 2939, 2886, 1737, 1599, 1496, 1457, 1346, 1247, 1160, 1097, 1035, 919, 834, 817, 709, 676, 670 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.55(d, *J*=2.48 Hz, 1H), 7.75(d, *J*=8.31 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.13 Hz, 2H), 4.09 (AB type, 2H), 4.01 (AB type, 1H), 2.44(s, 3H), 1.73(s, 3H), 1.54(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 199.75, 144.67, 137.49, 130.29, 128.08, 98.30, 65.82, 65.10, 29.11, 25.05, 21.95; MS(GC/MS) 254([*M*-CHO]⁺), 196, 155, 91.

(4*R*)-2,2-Dimethyl-3-tosyl-4-ethenyloxazolidine (11)의 합성. 건조된 가지 달린 둥근 플라스크에 methyl triphenylphosphonium bromide(1.51 g, 4.23 mmol)을 넣고, 다시 진공 하에서 30분 동안 적당한 가열과 식힘을 반복하여 완전히 건조한 후, 무수 THF 15 mL를 첨가하였다. 반응온도를 -78°C로 내린 후, 1.6 M *n*-BuLi(2.43 mL, 3.88 mmol)을 첨가하였다. 이때 용액의 색깔은 진한 노란색을 띄게된다. Cooling bath를 제거하여 30분 동안 용액을 상온에서 교반하였다. 다시 -78°C로 반응온도를 내린 후, 무수 THF에 녹인

화합물 **10**(0.50 g, 1.76 mmol)을 첨가하였다. 온도를 0°C로 고정하여 1시간동안 교반하였다. 반응용액을 분별깔때기로 옮기고, H₂O 20 mL와 diethyl ether 20 mL 그리고 NaCl 포화용액 5 mL를 첨가하였다. 수용액 층과 유기 층을 분리하고, 수용액 층을 diethyl ether(20 mL×5)로 추출하였다. 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=1/4, v/v)를 이용해 흰색 고체 화합물(**4R**)-2,2-dimethyl-3-tosyl-4-ethenylloxazolidine(**11**)(*R*_t=0.20; 0.35 g, 70%)을 분리하였다. mp: 52.8~53.7°C; $[\alpha]_D^{25} = -46.60$ (*c*=0.3, CHCl₃); IR(thin film) 2982, 2935, 1457, 1337, 1222, 1152, 1096, 1085, 1014, 831, 821, 722, 673 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.70(ddd, *J*=17.7, 9.9, 7.95 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.04(d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.18(ddd, *J*=8.1, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 4.03(dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.73(dd, *J*=9.0, 3.6 Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.61(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 143.03, 137.92, 136.44, 129.09, 127.58, 116.98, 97.96, 68.99, 61.62, 28.71, 25.50, 21.47; MS(ESI) 304([M+Na]⁺), 282([M+H]⁺), 224(MH-CO₂Me+H)⁺, 155.

(2R)-2-(N-Tosylamino)-3-butenol (12)의 합성. 둥근 플라스크 25 mL에 화합물 **11**(0.30 g, 1.07 mmol)을 넣었다. Methanol 9 mL와 H₂O 1 mL 및 TsOH (0.01 g, 5 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 30분 동안 환류시킨 후, 분별깔때기에 옮긴 후, EtOAc 15 mL와 포화 NaCl 수용액 10 mL를 첨가하여, 수용액 층과 유기 층을 분리하였다. 수용액 층은 EtOAc(20 mL×3)로 추출하였다. 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(only ether)를 이용해 흰색 고체 생성물 (**2R**)-2-(*N*-tosylamino)-3-butenol(**12**)(*R*_t=0.50; 0.24 g, 94%)를 분리하였다. mp: 64.7~66.0°C; $[\alpha]_D^{25} = -3.13$ (*c*=1.6, CHCl₃); IR(thin film) 3493, 3277, 2927, 2879, 1598, 1496, 1438, 1326, 1160, 1094, 930, 815, 669 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.26(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.0(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.58(ddd, *J*=16.2, 10.8, 5.4 Hz, 1H), 5.04(d, *J*=18.6 Hz, 1H), 5.00(d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.86(ddd, *J*=12.0, 6.3, 6.15 Hz, 1H),

3.56(AB type, 2H), 3.42(AB type, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 143.08, 137.26, 134.08, 129.30, 126.91, 117.43, 64.57, 57.74, 21.42; MS(ESI) 505([2M+Na]⁺), 280([M+K]⁺), 264([M+Na]⁺).

(2R)-2-(N-Tosylamino)-3-butenyl acetate(13)의 합성. 둥근 플라스크 100 mL에 화합물 **12**(1.50 g, 6.215 mmol)과 pyridine 30 mL를 첨가하고, 여기에 acetic anhydride(0.71 mL, 7.46 mmol)을 첨가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응용액을 분별깔때기에 옮긴 후, diethyl ether 10 mL와 포화 NaCl 수용액 10 mL 그리고 H₂O 10 mL를 혼합용액에 첨가하고 난 후, 수용액 층과 유기 층을 분리하였다. 수용액 층은 diethyl ether(15 mL×5)로 추출하였다. 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=1/1, v/v)를 이용하여 흰색의 고체 생성물 (**2R**)-2-(*N*-tosylamino)-3-butenyl acetate(**13**) (*R*_t=0.15; 1.59 g, 90%)을 분리하였다. mp: 61.0~61.9°C; $[\alpha]_D^{25} = +11.8$ (*c*=5, CHCl₃); IR(thin film) 3279, 3090, 3028, 2986, 2956, 2927, 2894, 1744, 1599, 1496, 1437, 1383, 1332, 1233, 1162, 1093, 1044, 989, 934, 882, 816, 667 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.75(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.63(ddd, *J*=17.1, 10.7, 5.7 Hz, 1H), 5.18(d, *J*=17.7 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=11.1 Hz, 1H), 4.97(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.08(AB type, 1H), 4.04(AB type, 2H), 2.43(s, 3H), 1.96(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.46, 143.26, 137.53, 133.51, 129.41, 126.89, 117.92, 65.44, 54.78, 21.49, 20.60; MS(ESI) 589([2M+Na]⁺), 322([M+K]⁺), 306([M+Na]⁺), 284 ([M+H]⁺).

(2R)-2-(N,N-Ditosylimido)-3-butenyl acetate(14)의 합성. 건조된 가지 달린 둥근 플라스크에 화합물 **13** (0.100 g, 0.350 mmol)을 넣고, 무수 DMF 2 mL를 첨가하여 출발물질을 녹였다. 반응온도를 0°C로 내린 후, sodium hydride(60% dispersion in mineral oil, 0.016 g, 0.388 mmol)을 첨가하였다. DMF 2 mL에 녹인 TsCl(0.074 g, 0.388 mmol)을 가하고 온도를 상온으로 유지하며 1시간 동안 반응시켰다. 반응용액을 분별깔때기에 옮기고, pH=7의 완충용액 20 mL와 CH₂Cl₂ 20 mL, 그리고 포화 NaCl 수용액 10 mL를 첨가하였다. 수용액 층과 유기 층을 분리한 후, 수용액 층을 CH₂Cl₂(15 mL×5)로 추출하였다. 모은 유기 층은

MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=1/2, v/v)를 이용하여 흰색 고체 생성물(2*R*)-2-(*N,N*-ditosylimido)-3-butenyl acetate(**3**)(R_f=0.150; 0.117 g, 76%)를 분리하였다. mp: 110.0~111.3°C; [α]_D²⁵ = -51.5(c=2, CHCl₃); IR(thin film) 3071, 2959, 2925, 1748, 1597, 1494, 1380, 1366, 1229, 1167, 1085, 1043, 934, 878, 815, 717, 662 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.92(d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.33(d, *J*=8.1 Hz, 4H), 5.98(ddd, *J*=17.4, 10.26, 7.3 Hz, 1H), 5.14(d, *J*=10.62 Hz, 1H), 4.97(d, *J*=17.21 Hz, 1H), 4.83(dd, *J*=14.9, 7.7 Hz, 1H), 4.48(AB type, 2H), 2.45(s, 6H), 1.92(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.20, 144.66, 137.10, 132.22, 129.26, 128.34, 120.62, 63.41, 62.37, 21.62, 20.65; MS(ESI) 476 ([M+K]⁺), 460([M+Na]⁺).

(2*R*)-2-(*N,N*-Ditosylimido)-3-butenol(5)의 합성. 화합물 **14**(0.117 g, 0.268 mmol)를 25 mL 둥근 플라스크에 methanol 5 mL와 THF 4 mL를 첨가하여 녹였다. K₂CO₃(0.041 g, 0.294 mmol)을 H₂O 1 mL에 녹여 첨가하여, 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응용액을 분별깔때기에 옮기고, EtOAc 15 mL와 포화 NaCl 수용액 10 mL 그리고 H₂O 5 mL를 첨가하였다. 수용액 층과 유기 층을 분리하고, 수용액 층을 EtOAc (15 mL×2)로 추출하였다. 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=1/1, v/v)를 이용하여 흰색 고체 생성물 (2*R*)-2-(*N,N*-ditosylimido)-3-butenol(**5**)(R_f=0.15; 0.106 g, quant.)를 분리하였다. mp: 93.0~94.4°C; [α]_D²⁵ = -24.5(c=1, MeOH); IR(thin film) 3558, 2957, 2926, 1597, 1494, 1450, 1372, 1351, 1164, 1085, 1026, 905, 868, 814, 757, 660 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.93(d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.34(d, *J*=8.1 Hz, 4H), 6.02(ddd, *J*=17.55, 10.26, 7.3 Hz, 1H), 5.14(d, *J*=10.62 Hz, 1H), 4.97(d, *J*=17.21 Hz, 1H), 4.83(dd, *J*=14.9, 7.7 Hz, 1H), 4.48(m, 2H), 2.45(s, 6H), 1.96(s, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.20, 144.66, 137.10, 132.22, 129.26, 128.34, 120.62, 63.41, 62.37, 21.62, 20.65; MS(ESI) 434([M+K]⁺), 418([M+Na]⁺), 396([M+H]⁺).

(2*R*)-2-(*N,N*-Ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate(4)의 합성. Argon 조건에서 건조된 100 mL 가지 달린 둥근 플라스크에 화합물 **5**(1.23 g, 3.10 mmol)를 넣고, 무수 CH₂Cl₂ 20 mL와 NEt₃ (0.65 mL, 4.65 mmol)을 첨가한 후, 0°C에서 methyl malonyl chloride (97%, 0.50 mL, 4.65 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응온도를 상온으로 유지하며 2시간 동안 반응시킨 후, 반응용액을 분별깔때기에 옮기고 CH₂Cl₂ 40 mL와 H₂O 40 mL 그리고 포화 NaCl 수용액 20 mL를 첨가하여 수용액 층과 유기 층을 분리하였다. 수용액 층은 CH₂Cl₂(40 mL×2)로 추출하였다. 모은 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=2/3, v/v)를 이용하여 oily product인 (2*R*)-2-(*N,N*-ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate(**4**) (R_f=0.20; 1.52 g, 99%)를 분리하였다. [α]_D²⁵ = -27.6 (c=3.8, CHCl₃); IR (thin film) 3079, 3035, 2957, 2925, 2854, 1735, 1595, 1495, 1457, 1438, 1378, 1351, 1266, 1164, 1085, 1025, 972, 935, 862, 814, 659 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.91(d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.34(d, *J*=8.3 Hz, 4H), 6.00(ddd, *J*=17.58, 10.26, 7.32 Hz, 1H), 5.15(d, *J*=10.26 Hz, 1H), 4.98(d, *J*=17.09 Hz, 1H), 4.84(dd, *J*=14.65, 7.32 Hz, 1H), 4.55(AB type, 2H), 3.73(s, 3H) 3.25(s, 2H), 2.45(s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 166.23, 165.67, 144.78, 136.50, 131.94, 129.32, 128.31, 120.86, 64.38, 62.10, 52.43, 40.89, 21.62; MS(ESI) 534([M+K]⁺), 518([M+Na]⁺).

(2*R*)-2-(*N,N*-Ditosylimido)-3-butenyl methyl malonate(4)의 Pd(0) 촉매 커플링 반응시도. Argon 조건에서 건조된 25 mL 가지 달린 둥근 플라스크에 NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.040 g, 1.011 mmol)와 무수 THF 10 mL를 첨가하였다. 한편 argon 조건에서 건조된 다른 25 mL 가지 달린 둥근 플라스크에 Pd(OAc)₂(0.0045 g, 0.0202 mmol)를 넣고, 무수 THF 10 mL를 첨가하여 palladium acetate를 녹였다. 여기에 (*i*-PrO)₃P (0.020 mL, 0.081 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 1.6 M *n*-BuLi(0.0253 mL, 0.0404 mmol)을 첨가하고 10분 동안 교반하여 Pd(0) 촉매를 만들었다. 이렇게 만들어진 Pd(0) 촉매는 -10°C에서 NaH가 남아있는 플라스크에 cannula로 첨가하였다. Argon 조건에서 건조된 10 mL 둥근 플라스크에 화합물 **4**(0.200 g, 0.404 mmol)를 넣고, 무수 THF 15 mL

를 첨가하여 녹였다. 이 용액을 argon 분위기에서 dropping funnel로 옮기고, 앞의 반응 혼합용액에 2시간 30분 동안 서서히 첨가하고 교반시켰다. 반응용액을 분별깔때기에 옮기고, diethyl ether 15 mL와 HCl 4방울을 첨가한 H₂O 10 mL 그리고 포화 NaCl 수용액 5 mL를 첨가한 후, 수용액 층과 유기 층을 분리하였다. 리트머스시침자를 이용해 수용액 층의 pH는 4가 되도록 보정하였다. 그리고 나서 수용액 층은 diethyl ether (15 mL×5)로 추출하였다. 모든 유기 층은 MgSO₄로 수분을 없애고 감압 하에서 용매를 제거한 후, silica gel column chromatography(diethyl ether/hexane=1/1, v/v)를 이용하여 생성물을 분리하였다. 흰색 고체 생성물인 bis(2-methoxycarbonyl-(4E)-hexenolide) (**15**)(R_f=0.15; 0.13 g, 65%)가 얻어졌다. IR(thin film) 3016, 2958, 2850, 1750, 1733, 1439, 1382, 1334, 1311, 1276, 1224, 1183, 1146, 1075, 1016, 976, 922, 900 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 5.71(m, 4H), 4.88(dd, *J*=12.3, 7.5 Hz, 1H), 4.60(m, 2H), 4.36(dd, *J*=11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.74(s, 6H), 3.5(m, 2H), 2.64(m, 4H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 168.82, 168.74, 168.14, 168.05, 132.21, 131.68, 126.90, 126.78, 65.66, 65.35, 52.74, 50.64, 50.47, 31.67, 31.63.

구조확인을 위한 bis(2-methoxycarbonyl-(4E)-hexenolide) (**15**)의 가수분해 및 decarboxylation. NMR tube에 화합물 **15**와 KOH를 DMSO-d₆에 녹이고 1시간 동안 가열한 후, HCl을 첨가하여 중화시켰다. 반응용액을 10분 동안 100°C로 가열한 후, crude한 상태로 NMR spectroscopy를 이용하여 bis((4E)-hexenolide) (**16**)이 얻어짐으로써 화합물 **15**의 구조를 확인할 수 있었다. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 5.68(dt, *J*=15.3,

6.3 Hz, 2H), 5.47(dd, *J*=15.3, 6.6 Hz, 2H), 4.48(d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.36(m, 2H), 2.28(m, 2H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 171.45, 133.46, 125.20, 63.78, 32.45, 27.36.

본 연구에서 X-ray crystallography로 화합물 **15**의 구조확인을 위해 도움을 주신 한양대학교의 나명수 교수님께 감사드립니다.

인 용 문 헌

- (a) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1. (b) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361-4401. (c) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1997**, *33*, 2615.
- Rhee, H.; Yoon, D.; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 25.
- Khokhlov A. S.; Anisova L. N.; Tovarova I. I.; Kleiner E. M.; Kovalenko I. V.; Krasilnikova O. I. *Z. Allgem. Mikrobiol.* **1973**, *13*, 647.
- (a) Mori, K.; Yamane, K. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2919. (b) Mori, K.; Chiba, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 957. (c) Mori, K.; Chiba, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 31. (d) Parson, P. J.; Lacrouts, P.; Buss, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 43. (e) Crawforth, J. M.; Rawlings, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6345.
- X-ray crystallography data는 다섯 개의 표로 정리되어 있으며, 주 저자에게 의뢰할 경우 제공될 수 있음.
- Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- Armarego, W. L. F.; Perin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, England, 1996.
- Beilstein-Institut für Literatur der Organischen Chemie *Beilstein Serial Handbook*, Springer-Verlag: Berlin, Germany, Vol. 4, p 506.