

단 신

Enediyne Lactone 합성법의 비교

金基棟

상지대학교 이학부 화학과
(2001. 5. 8 접수)

Methodology Evaluation of Enediyne Lactone Synthesis

Kee D. Kim

Department of Chemistry, Sangji University, Wonju 220-702, Korea
(Received May 8, 2001)

서 론

1987년 Lederle¹과 Bristol-Myer²에서 cyclic enediyne의 특이한 구조를 가진 calicheamicin γ II와 esperamicin의 발견을 발표한 이래 많은 유기합성학자들이 이러한 골격을 갖는 물질의 합성법을 연구해왔다. 이 두 물질들은 현재 항암치료에 임상적으로 사용되고 있는 adriamicin 보다 약 1,000배 이상 강력한 효과를 내고 있으며 Bergman cyclization³이라는 특이한 화학반응을 통하여 이러한 생물학적 특이성을 나타내고 있다. 이 특성은 두 물질 공히 보유하고 있는 cyclic(Z)-enediyne의 구조로 인하여 발생된다.^{1,2,4} Cyclic(Z)-enediyne을 합성하는 일반적인 방법은 Pd(0)와 Cu(I)를 촉매로 하여 두 terminal alkyne과 cis-1,2 dichloroethene을 coupling⁵한 후 최종적으로 원하는 구조에 적합한 화학반응을 사용하여 고리화반응을 하는 것이다.⁶ 본 연구의 중간 목표는 enediyne lactone을 합성한 후 Ireland-Claisen 반응을 통한 ring contraction 반응으로 원하는 크기의 cyclic enediyne 1을 합성하는 것이다.⁷ Scheme 1에서 보는 바와 같이 역합성(retrosynthesis)의 관점에서 볼 때 이 반응에서의 전구체인 enediyne lactone 2을 합성하는 방법에는 고리화반응의 고리화 위치에 따라 여러 가능한 방법이 있을 수 있으며 각각의 방법에도 여러 가지 다른 조건의 화학 반응을 사용할 수 있다. 본 연구에서는 고리화반응의 위치와 화학반응에 따른 생성물의 수득률을 분석하여 enediyne lactone의 합성에서의 최적 조건을 도출해 내었다.

결과 및 고찰

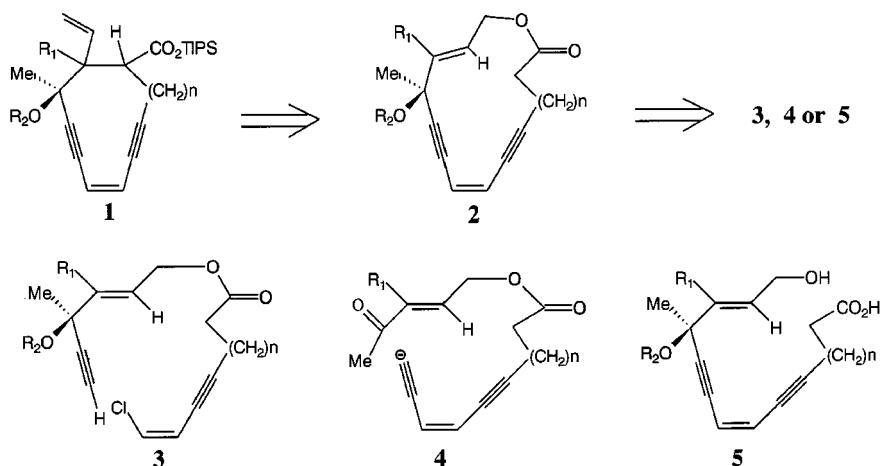
Enediyne lactone은 역합성상 고리화반응의 위치에 따라 다음의 세 가지 방법에 의해 enediyne lactone의 합성이 가능하다.

1. Chloroenyne과 terminal alkyne간의 intramolecular coupling.
2. Ketone과 acetylide간의 intramolecular 1,2-addition.^{6b}
3. Carboxylic acid와 alcohol간의 intramolecular esterification(일반적인 lactonization).⁷

각각의 반응에 따른 고찰은 다음과 같다.

Chloroenyne과 Terminal Alkyne간의 Intramolecular Coupling Reaction

Chloroenyne acid와 enyne alcohol간의 esterification에 의해 합성된 chloroenediyne 3을 Pd(0)을 촉매로 하여 intramolecular coupling 반응을 수행하였다. terminal alkyne과 chloroalkene간의 coupling 반응은 산소에 상당히 민감하므로 freeze and thaw 방식에 의해 degas를 한 후 argon 하에서 반응을 하였다. Intramolecular 반응의 효율을 높이기 위해 syringe pump를 사용하여 chloroenediyne 용액을 천천히 주입하여 반응농도를 충분히 낮추었다. 이 반응에서 enediyne lactone은 전혀 생성되지 않았으며 주 생성물을 NMR과 GC-MS로 분석한 결과 두 분자의 terminal alkyne 부분이 결합된 dimer 6로 밝혀졌다. 이러한 조건에서 dimer의 생성은 산소에 의한 영향임을 알 수 있으므로⁸ 반응시간동안 외부에서부터의 산소침입을 최소화하기 위하여 반응농도



Scheme 1. Retrosynthesis of 10 and 11-membered eneidyne.

를 더 낮추고 chloroeneidyne용액을 재빨리 주입하여 반응을 지켜보았으나 동일한 결과를 얻었다. 이러한 결과로 예측할 때 저 농도 상태에서 산소를 완전히 제거한다는 것은 대단히 어려울 뿐만 아니라 극 미량의 산소라도 존재할 시에는 homocoupling이 heterocoupling에 비해 월등히 우세하게 반응이 진행됨을 알 수 있었다.

Ketone과 Acetylide간의 Intramolecular 1,2-Addition Reaction

Bis TMS acetylene과 chloroester의 coupling에 의해 합성된 전구물질 7에 부수 상태 하에서 F를 첨가하여 acetylide 4를 in situ로 만들어 ketone에 addition을 하였으나 terminal TMS만이 제거되었을 뿐 반응은 진행되지 않았다. 아마도 ketone의 반응성이 충분히 좋지 않거나 in situ로 형성된 acetylide가 쉽게 protonation 되어 반응성을 잃은 경우 혹은 두 작용기간의 3차원적 구조가 적당하지 않은 경우로 설명할 수가 있으나 명확한 원인의 규명은 시도하지 않았다.

Carboxylic Acid와 Alcohol간의 Intramolecular Esterification Reaction

Carboxylic acid와 alcohol간의 lactonization의 방법은 대단히 다양하다. 그 중 다음의 대표적인 두가지 방법을 사용하여 반응을 시도하였다. 이 반응에 필요한 hydroxy acid 5는 hydroxy methylester를 n-butyl lithium을 이용하여 in situ로 만든 LiOH 수용액하에서 가수분해를 하여 얻은 후 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

Fischer Esterification. TsOH를 산 촉매로 하여 전구체인 hydroxy acid 5를 가열을 하며 적가하여 반응을

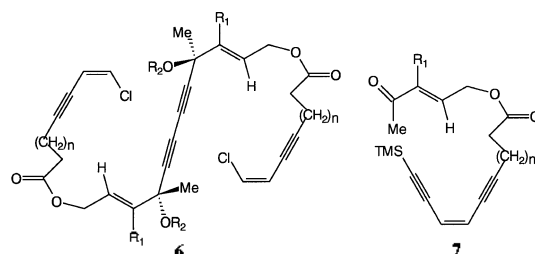
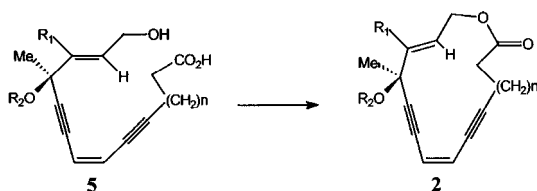


Fig. 1. Homocoupled product 6 and precursor 7 of intramolecular 1,2-addition reaction.

시도하였다. 불을 제거하기 위한 방법으로는 Dean-Stark trap 혹은 molecular sieve 등의 여러 가지 흡습제를 사용하였으나 원하는 생성물인 lactone은 전혀 합성되지 않았으며 전구물질만이 미 반응상태로 존재하였다.

DCC 이용방법. Dimethylaminopyridine(DMAP) 촉매하에 DCC를 탈수제로 사용하여 반응을 하였다. 전구물질로는 hydroxy ester를 가수분해해서 얻어진 hydroxy acid 5를 정제과정없이 lactone화 반응에 사용하였다. 이 반응은 일반적으로 높은 수득율을 보이는 것으로 알려졌으나 본 반응에서는 lactone을 생성하지 않았다. 반응을 더욱 활성화하기 위하여 DMAP 대신 pyridinium p-toluenesulfonate(PPTS)를 첨가하여 수행한 반응에서는 원하는 lactone을 합성할 수 있었다.^{7,10} PPTS는 proton transfers로 작용하여 반응을 활성화시키므로 이론적으로는 촉매정도의 양만이 필요할 것으로 예상되나 실제 반응에서는 최소 4 당량부터 최대의 수득률을 보이고 있다. Lactone의 수득률은 반응물질에 결합되어 있는 치환체의

Table 1. Yields of DCC mediated lactonizations



Product Number	n	R ₁	R ₂	Product Yield(%)
2a	1	PhS	TBDMS	82
2b	1	H	TBDMS	40
2c	2	PhS	TBDMS	85
2d	2	H	TBDMS	45
2e	2	PhS	H	82

크기에 따라 상당한 편차를 보이고 있다. 이것은 반응에 참여하는 hydroxy group과 carboxylic acid의 두 작용기가 만나기 위한 3차원적인 구조에 영향을 미치기 때문으로 설명할 수 있다. 실제로 고리구조의 원자수가 14인 lactone 합성의 경우 phenylthio(PhS) 치환체가 있는 경우 **2a**는 수소로 치환된 경우 **2b**에 비해 수득률이 40%에서 82%로 향상되었으며 원자수가 15인 경우도 PhS 치환체가 있는 경우 **2c**가 수소의 경우 **2d**에 비해 42%에서 85%로 향상되었다(Table 1). 이러한 결과는 기대 치환체인 PhS가 고리형성과정에서 고리의 외부로 향하게 되므로 반응에 참여하는 hydroxy group은 상대적으로 내부로 향하게 되어 carboxylic acid와 고리화반응을 일으킬 수 있는 가능성이 증대된다. 3차 alcohol의 치환에 의한 입체효과는 위치상 수득률에 큰 영향을 미치지 않았다. 원자수가 15인 경우 3차 alcohol위치의 t-butyltrimethylsilyl(TBDMS) 치환체를 제거하여 입체효과를 제거한 후 **2e**에 PhS가 존재하는 경우는 82%의 수득률로 3%의 감소효과 밖에는 나타나지 않았다.

실 험

시약 및 기기. ¹H(270 MHz)와 ¹³C(67.9 MHz) NMR은 CDCl₃ 용매하에 JEOL GX-270 NMR을 이용하여 스펙트럼을 얻었으며 CHCl₃(1H 7.26 ppm, ¹³C 77.02)을 internal standard로 하였다. FT-IR은 sodium chloride plate를 사용하여 Perkin-Elmer 1600 FTIR을 이용하여 얻었으며 파장은 wavenumber(cm⁻¹)로 표시하였다. 사용된 용매는 문헌에 따라 사용전에 정제하여 사용하였으며

palladium tetrakis(triphenylphosphine)(Pd(PPh₃)₄), copper iodide, dimethylaminopyridine(DMAP) 그리고 1,3-dicyclohexylcarbodiimide(DCC)는 Aldrich Chemical Co.에서 구매하여 사용하였다. Pyridinium *p*-toluenesulfonate(PPTS)는 pyridine과 *p*-toluenesulfonic acid로부터 직접 합성하여 건조 후 사용하였다.

DCC를 이용한 lactone화 반응. 500 mL, round bottomed flask에 magnetic stirrer, 증류수(45 mL) 그리고 methanol(60 mL)을 넣은 후 *n*-butyllithium(1.45 M in hexane, 5 equiv.)를 첨가한다. 이 lithium hydroxide 용액에 methanol(75 mL)에 녹인 hydroxy ester(약 3.7 mmol)를 실온에서 첨가한 후 그 용액을 약 2시간 교반하여 가수분해를 완결시킨다. 이 용액을 1N HCl 용액(3-50 mL)으로 산성화시킨 후 diethyl ether로 추출한다. 합해진 diethyl ether 용액을 불과 brine으로 닦아낸 후 anhydrous magnesium sulfate로 건조하고 감압하에 농축한다. 이렇게 얻어진 hydroxy acid를 lactone화 반응에 정제없이 바로 사용하였다.

건조한 200 mL, round bottomed flask에 chloroform(34 mL), DCC(4 equiv.), pyridine(6 equiv.), PPTS(4 equiv.) 그리고 magnetic stirrer를 넣고 syringe pump를 연결하여 질소하에 반응을 한다. Chloroform(50 mL)에 녹인 hydroxy acid를 실온에서 24시간에 걸쳐 syringe pump를 이용하여 주입한 후 30분간 교반 한다. Methanol(3 mL)와 acetic acid(2 mL)를 넣고 30분간 교반 하여 잔여 DCC의 반응을 완결시킨다. 반응용액을 30 mL로 감압 농축시키고 30 mL의 diethyl ether를 가하여 희석시킨 후 침전물을 제거하고 농축한다. 농축된 생성물은 diethyl ether hexane을 이동상으로 하여 silica gel column chromatography를 이용하여 순수한 edényne lactone으로 분리하였다.

14-membered phenylthio lactone (2a). ¹H NMR (CDCl₃): 7.20-6.98 (m, 6H, -C₆H₅-, -CHCH₂-), 5.73 (dt, 1H, -CCCH-CHCCCH₂-), 5.70 (d, 1H, -CCCH-CHCCCH₂-), 4.59 (dd, 1H, -CHCH₂-), 4.44 (dd, 1H, -CHCH₂-), 2.69-2.37 (m, 4H, -CH₂, CH₂-), 1.64 (s, 3H, -CH₃), 0.79 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃): 171.28, 139.47, 136.42, 135.19, 128.99, 127.12, 125.38, 120.86, 117.51, 97.41, 95.65, 85.34, 79.18, 73.14, 62.94, 33.16, 30.56, 25.72, 18.18, 16.90, -3.08, -3.45. IR (neat): 2201, 1744 cm⁻¹.

14-membered phenylthionor lactone (2b). ^1H NMR (CDCl_3): 6.09 (ddd, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 5.87 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 5.82 (dt, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 5.71 (d, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 4.81 (ddd, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.61 (ddd, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.75 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), 2.52 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$), 1.49 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.87 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (CDCl_3): 171.29, 140.05, 124.02, 121.19, 117.93, 95.70, 83.17, 78.93, 77.53, 77.06, 76.59, 69.36, 25.80, 25.76, 18.09, 16.41, -2.95, -2.99. IR (neat): 2205, 1742 cm^{-1} .

15-membered phenylthio lactone (2c). ^1H NMR (CDCl_3): 7.18-6.96 (m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 6.86 (dd, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.77 (dt, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 5.70 (d, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 4.68 (dd, 1H, $-\text{CHCH}_2-$), 4.31 (dd, 1H, $-\text{CHCH}_2-$), 2.52-2.37 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.98 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.62 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.77 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (CDCl_3): 172.16, 140.88, 136.56, 134.13, 129.06, 127.33, 125.50, 121.24, 117.85, 97.75, 97.41, 85.26, 79.20, 73.27, 62.46, 32.45, 30.82, 25.81, 22.41, 18.30, 17.85, -3.01, -3.38. IR (neat): 2200, 1741 cm^{-1} .

15-membered phenylthionor lactone (2d). ^1H NMR (CDCl_3): 6.15 (ddd, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 5.96 (dm, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 5.54 (dt, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 5.44 (d, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 4.54 (ddd, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.39 (ddd, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.48-2.07 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.52 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.02 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.33 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.32 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (CDCl_3): 171.35, 140.35, 128.33, 122.79, 121.37, 118.46, 98.86, 97.40, 82.94, 78.93, 77.53, 77.06, 76.59, 68.96, 25.82, 23.33, 18.10, -2.99, -3.05. IR (neat): 2205, 1740 cm^{-1} .

Desilylated 15-membered phenylthio lactone (2e). ^1H NMR (CDCl_3): 7.27-7.00 (m, 6H, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CHCH}_2-$), 5.77 (dt, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 5.71 (d, 1H, $-\text{CCCH}=\text{CHCCCH}_2-$), 4.66 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.56-2.38 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.81 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.62 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). ^{13}C (CDCl_3): 172.4, 139.2, 136.9, 135.4, 129.3, 127.6, 126.1, 121.1, 117.8, 97.7, 96.9, 84.1, 79.1, 72.3, 62.4, 32.6, 29.3, 22.5, 17.9.

결론

일반적인 lactone화 반응은 intramolecular esterification에 준하여 반응이 진행된다. 그러나 특이하게도 enediyne lactone의 경우는 일반적인 방법으로 잘 진행되지 않았으나 DCC와 PPTS를 이용한 반응에서만 성공적으로 합성할 수 있었다. 이러한 결과로 볼 때 DCC와 PPTS를 이용한 방법은 다른 일반적인 lactone화 반응에서도 뛰어난 반응성을 보일 것으로 예상할 수 있다.

본 연구는 2000년도 상지대학교 교내연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사한다.

인용문헌

- (a) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Siegel, M. M.; Chang, C. C.; Morton, G. O.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464. (b) Lee, M. D.; Ellestad, G. A.; Borders, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 235.
- (a) Golik, J.; Dubay, G.; Groenwold, G.; Kawaguchi, M.; Konish, M.; Krishnan, B.; Ohkuma, H.; Saitoh, K.; Doyle, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3462. (b) Konish, M.; Ohkuma, H.; Saitoh, K.; Kawaguchi, H.; Golik, J.; Dubay, G.; Groenwold, G.; Krishnan, B.; Doyle, T. W. *Antibiot.* **1985**, *38*, 1605.
- (a) Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660. (b) Lockhart, T. P.; Comita, P. B.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4091.
- Kishkawa, H.; Jiang, Y. P.; Goodisman, J.; Dabrowiak, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5434.
- Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- (a) Schoenen, F. J.; Porco, J. A., Jr.; Schreiber, S. L.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3765. (b) Haseltine, J. N.; Cabal, M. P.; Mantlo, N. B.; Iwasawa, N.; Yamashita, D. S.; Coleman, R. S.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3850. (c) Magnus, P.; Carter, P.; Elliott, J.; Lewis, R.; Harling, J.; Pittema, T.; Bauta, W. E.; Fortt, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544.
- Magriotis, P. A.; Kim, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2972.
- Valenti, E.; Pericas, M.; Serratos, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7405.
- Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.
- Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.