Journal of the Korean Chemical Society
2008, *Vol. 52, No. 5*
Printed in the Republic of Korea

단 신

Cis-1,8-dibromo-4-octene을 이용한 복숭아순나방(*Grapholita molesta*) 성 페로몬의 입체특이적 합성

윤향미[†] · 김용균[‡] · 최경희[#] · 유건상 · 홍용표*
안동대학교 응용화학과
[†](주)그린아그로텍
[‡]안동대학교 생명자원과학과
[#]원예연구소 사과시험장
(2008. 9. 3 접수)

The Stereospecific Synthesis of Oriental Fruit Moth (*Grapholita molesta*) Sex Pheromone Using *Cis*-1,8-dibromo-4-octene

Hyang-mi Yoon[†], Yonggyun Kim[‡], Kyunghee Choi[#], Keon Sang Ryoo, and Yong pyo Hong*
Department of Applied Chemistry, Andong National University, Andong 760-749, Korea
[†]Green Agro Tech. Inc., Kyungsan 712-240, Korea
[‡]Department of Agricultural Biology, Andong National University, Andong 760-749, Korea
[#]Apple Experiment Station, National Horticultural Research Institute, RDA, Kunwi 716-810, Korea
(Received September 3, 2008)

주제어: 복숭아순나방, 입체특이적 합성, 페로몬
Keywords: *Grapholita molesta*, Stereospecific Synthesis, Pheromone

복숭아순나방의 성페로몬은 1969년 미국의 Roelofs 등[1]에 의해 (*Z*)-8-dodecen-1-yl acetate (**1**)로 확인되었으며, *Fig.* 1에서 보는 것처럼 그 후 알코올 (*Z*)-8-dodecen-1-ol (**2**)와 **1**의 입체적 이성체인 (*E*)-8-dodecen-1-yl acetate (**3**)가 소량씩 포함되어 있다는 사실이 밝혀졌다. 그러나 최근에는 주성분 **1** 만으로도 충분한 활성이 있음이 알려지고 있다.[2] 국내에서도 복숭아순나방 집단에 대한 효과적인 페로몬 조성이 밝혀지고[3] 이를 이용한 야외 집단의 모니터링이 시도되고 있다.[4] 지금까지의 연구 결과를 종합하면 복숭아 순나방 교미교란제의 주성분은 (*Z*)-8-dodecen-1-yl acetate (**1**)이며, 이 성분의 순도가 높을수록 교미교란 효과가 높은 것으로 알려져 있다.[5]

지금까지 알려진 화합물 **1**에 대한 합성법은 C-8에 *Z*-이중결합을 도입하는 방법에 따라 크게 세 부류로 나눌 수 있다. 먼저 1,7-heptanediol을 출발물질로 하여 sodium acetylide로 C_8에 삼중결합을 도입한다.[6] 이 합성법의 핵심은 palladium 촉매로 삼중결합을 *Z*-이중결합으로 환원하는 과정이다. 삼중결합으로부터 catalytic reduction에 의한 이중결합으로의 반응은 필수적으로 (*E*)-이성체의 생성을 수반하게 되어 고순도의 (*Z*)-이성체를 만들기가 쉽지 않다. 또 다른 합성법으로는 Wittig olefination 반응을 이용하여 (*Z*)-이중결합을 도입하는 것이다.[7] 1,8-Octanediol로부터 만들어진 8-acetoxyoctan-1-al과 *n*-butylide를 염기촉매로

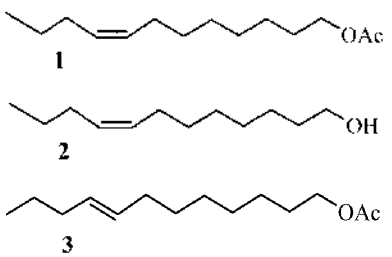


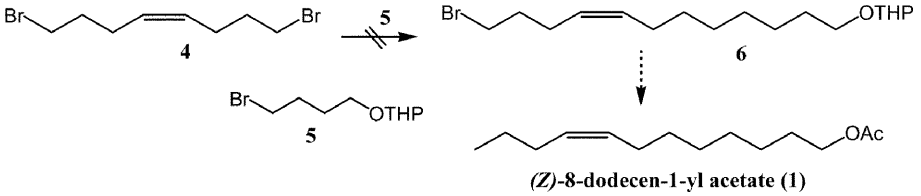
Fig. 1. Three components of Oriental Fruit Moth Sex Pheromone.

coupling하여 화합물 **1**을 만들었다. 이 방법 역시 carbon-carbon coupling 하는 일반적인 방법이지만, (*Z*)-입체선택성과 수율이 좋지 않은 문제점이 있다. 따지막으로 일본의 Sinezu사에서 실제로 합성하여 판매하고 있는 합성법으로서 이미 *Z*-이중결합이 도입되어 있는 (*Z*)-3-hepten-1-ol로부터 유도된 Grignard reagent와 1-bromo-7-chloropentane을 coupling시키는 것이다. 이 방법도 출발물질 (*Z*)-3-hepten-1-ol의 이성체 순도 문제로 고순도의 목적화합물 **1**을 만들기 어렵다. 본 연구에서는 구조적으로 (*E*)-이성체의 생성이 불가능한 *cis*-이중결합을 가진 출발물질로부터 입체특이적인 (*Z*)-8-dodecen-1-yl acetate를 합성하고자 한다. 이렇게 합성된 입체특이적인 화합물 **1**은 복숭아 순나방 교미교란제의 세 성분 중에서 100% *Z* 이성질체 성분만을 가질 경우 교미교란 효과에 어떠한 영향을 주는지 예찰할 수 있는 기회를 제공한다.

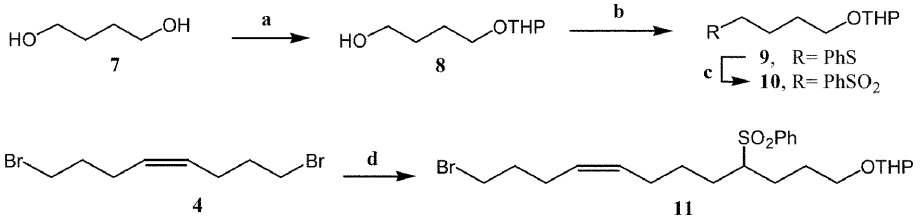
입체특이적으로 순수한 세 *cis*-이중결합을 가진 출발물질 *cis*-1,8-dibromo-4-octene (**4**)는 알려진 방법에 따라 1,5-cyclooctadiene로부터 쉽게 합성하여 사용하였다.[8] 이 화합물로부터 순수한 *cis* 이성체인 복숭아 순나방 페로몬의 주성분 **1**을 만들기 위하여 *Scheme* 1과 같이 합성디자인 하였다.

Dibromide **4**에 4-bromobutan-1-ol THP ether (**5**)를 Grignard 반응으로 coupling하여 화합물 **6**을 만들고, lithium aluminum hydride(LAH)로 Br을 reductive elimination한 후 마지막으로 acetylation하여 목적화합물 **1**을 얻고자 하였다. 그러나 여러 번의 시도에도 불구하고 안타깝게도 dibromide **4**와 **5**의 Grignard coupling은 성공하지 못하였다. 따라서 출발물질 **4**와 결합하기 위한 다른 C_4 화합물을 찾아 coupling을 시도하기로 하였다(*Scheme* 2). 즉, butanediol (**7**)로부터 세 단계에 의해 만들어진 sulfone 화합물 **10**과 dibromide **4**를 반응시켜 coupling 화합물 **11**을 합성하고자 하였다. Sulfone **10**에 *n*-BuLi을 가하여 먼저 deprotonation한 후 dibromide **4**를 첨가하여 약 2시간 만에 coupling된 C_{12} 화합물 **11**을 상당히 좋은 수율로 얻을 수 있었다.

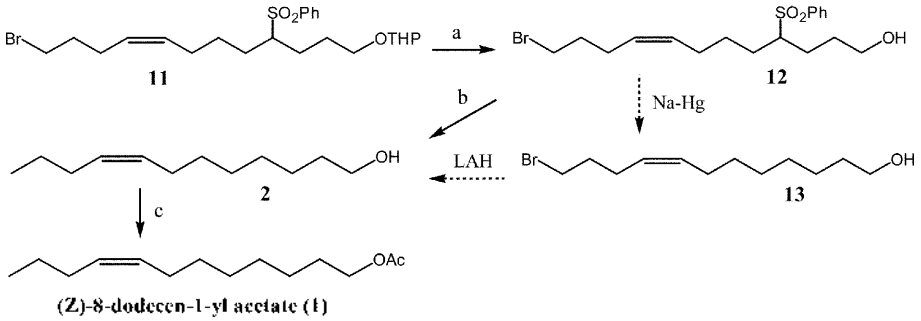
Scheme 3은 **11**로부터 목적화합물 **1**까지의 합성과정을 보여주고 있다. 먼저 C1 보호기를 pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS)로 제거하여 알코올 **12**를 만들었다. 다음은 sulfone group의 제거이다. Sulfone의 제거를 위한 환원 방법에는 Mg/$HgCl_2$/NaH_2PO_4,[9] Raney Nickel, Na/Hg[10] 등 몇 가지만 알려져 있다. 반응하기 쉽고 친환경적인 앞의 두 방법으로 환원을 여러 번 시도하였으나 성공하지 못하였으며, 결국 가장 잘 알려져 있는 sodium amalgam을 사용하기로 하였다. Sodium amlagam을 소량 사용하고 실온에서 반응시켰을 때 반응이 전혀 진행되지 않았으며 출발물질만 회수되었다. 그러나 과량의 sodium amalgam을 사용하며 환류 시켰더니 출발물질이 TLC 상에서 약해지면서 출발물질 보다 위로 나타나는 spot이 생기는 것으로 반응이 진행됨을 알 수 있었다. 생성물은 당연히 desulfonylation된 bromoalcohol **13**이라고 생각하고



Scheme 1.



Scheme 2. Reagent and conditions: (a) 1.02 eq of DHP, 0.038 eq of PPTS, CH_2Cl_2, 3 hr, 47%; (b) 1.1 eq of PhSSPh, 1.1 eq of tri-*n*-butylphosphine, THF, 1hr, 70%; (c) 2.5 eq of *m*CPBA, CH_2Cl_2, 0 °C, 1 hr, 89%; (d) 1.1 eq of **10**, 1.1 eq of 2.0 M *n*-BuLi, THF/HMPA, -78 °C→rt, 2hr, 67%.



Scheme 3. Reagent and conditions: (a) 0.15 eq of PPTS, ethanol, 55 °C, 3 hr; (b) excess of 5% sodium amalgam, ethanol, reflux, 49% (two step yield from **11**); (c) Ac_2O, dry pyridine, overnight, 84%.

NMR로 확인하였는데, 예상외로 debromination된 (*Z*)-8-dodecen-1-ol (**2**)이 생성되었음을 확인하였다. Aromatic halides가 Na/Hg에 의해 환원되는 경우가 있지만,[7] 화합물 **12**처럼 alkyl 위치에서 dehalogenation되는 경우는 아직 알려져 있지 않은 것으로 알고 있다. 결과적으로, 운이 좋게도 alcohol **2**로 가기 위하여 화합물 **13**으로부터 LAH 환원하여 debromination하는 과정을 생략할 수 있었다. 마지막으로 목적화합물 (*Z*)-8-dodecen-1-yl acetate (**1**)는 화합물 **2**를 acetylation 하여 정제 후 84%의 높은 수율로 합성되었다. 합성된 물질을 가스 크로마토그래피로 확인한 결과 예상대로 *trans* 피크를 거의 볼 수 없는 순수한 *cis* 이성체임을 알 수 있었다.

일반적으로 *Z* 이성질체의 비율이 높아질수록 유인력 효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 따라서 합성된 입체특이적인 (*Z*)-8-dodecen-1-yl acetate는 복숭아순나방의 유인력 테스트에 유용하게 활용할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 값싼 1,5-cyclooctadiene으로부터 합성된 중간물질 *cis*-oct-4-ene-1,8-dibromide는 *Z* 이중결합을 포함하는 다른 여러 가지 화합물의 출발물질로도 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

실 험

시약 및 기기. 관 크로마토그래피는 머크사의 실리카겔(70~230 mesh ASTM)을 사용하였으며, 시약은 Aldrich 사와 T.C.I 사의 제품을 정제 없이 사용하였다. 용매는 제품을 정제하지 않고 사용하거나, 문헌에 알려진 방법에 의거하여 증류 정제하여 사용하였다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 300 or 400 MHz Spectrometer, IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR 460 Plus, 그리고 원소분석은 Fisons, EA 1108을 이용하여 데이터를 얻었다. 합성된 페로몬 성분은 Focus GC (Thermo Electron Co. Milan, Italy)와 DB-25 column (30 m 0.250 mm, Agilent Technologies, Ins. Palo Alto, CA, USA)을 이용하여 오븐 온도 125 °C, 흐름속도 1.0 ml/min, 주입 시료량 2 μl로 분석되었다.

4-[(Tetrahydropyran-2-yl)oxy]butan-1-ol (8). 1,4-Butanediol 5.0 g (55.5 mmol)과 *p*-toluenesulfonic acid 0.4 g (2.11 mmol)을 넣고 dry tetrahydrofuran(THF) 50 mL에 녹인다. 여기에 3,4-dihydro-2H-pyran (DHP) 4.7 g (56.6 mmol)을 넣어 실온에서 3시간 반응을 시킨 후 용매를 감압으로 제거 한 뒤 ethyl acetate로 추출한다. 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액과 소금물로 씻은 뒤 무수 황산마그네슘으로 물을 제거한다. 컬럼으로 분리하여 THP ether **8** (4.5 g, 47%)을 합성하였다. R_f = 0.6 (25% EtOAc in hexane); IR ($CHCl_3$) 3405, 2937, 2862, 1120, 1024 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.50 (t, *J*= 2.8 Hz, 1H), 3.52 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* 7.5 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* 6.7 Hz, 4H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 99.1, 67.8, 62.5, 32.9, 31.0, 30.1, 30.0, 25.9, 25.8.

4-Phenylthiobutyl tetrahydropyran-2-yl ether (9). THP ether **8** 1.0 g (5.74 mmol)과 PhSSPh 1.38 g (5.3 mmol)을 질소 하에서 dry THF 15 mL에 녹인 후 tri-*n*-butylphosphine 1.28 g (6.33 mmol)을 천천히 넣는다. 실온에서 1시간 동안 반응시킨 뒤 ether로 추출 한다. 물, 10% NaOH, 소금물로 씻고 용매를 감압하여 제거한 뒤 컬럼으로 정제한 결과, 화합물 **9** (1.07 g)를

70% 수율로 합성하였다. R_f = 0.53 (25% ethyl ether in hexane); IR ($CHCl_3$) 2940, 2867, 1134, 1033 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.24-7.35 (m, 5H), 4.56 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 2.96 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.64-1.81 (m, 8H), 1.51-1.58 (m, 2H); 원소분석: Calcd for $C_{15}H_{22}O_2S$: C, 67.60; H, 8.30; S, 12.0. Found: C, 67.36; H, 8.47; S, 11.24.

4-Phenylsulfonylbutyl tetrahydropyran-2-yl ether (10). Sulfide **9** 1.0 g (3.75 mmol)을 CH_2Cl_2 20 mL에 녹인 뒤 71.5% *m*CPBA(3-chloroperoxybenzoic acid) 1.62 g (9.38 mmol)을 0 °C에서 10분에 걸쳐 넣고 이 온도에서 1시간 정도 교반한다. 시간이 지나면서 하얀색 고체가 생성된다. 반응이 끝나면 고체를 여과하고 CH_2Cl_2로 씻어 낸다. 여액을 농축시켜 ether로 추출한다. 유기층을 10% 탄산수소나트륨 수용액과 소금물로 씻어 낸 뒤 무수 황산마그네슘으로 물을 제거하고 감압으로 용매를 날린 뒤 컬럼으로 분리하여 물질 **10** (1.0 g, 89%)을 합성하였다. R_f = 0.44 (50% hexane in EtOAc); IR (KBr) 3609, 2941, 1144, 1031 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.60 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=7.3, 2.0 Hz, 2H), 4.50 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.39-1.45 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 139.5, 134.0, 129.6, 128.5, 99.2, 66.8, 63.8, 62.7, 56.5, 31.0, 28.6, 25.0, 19.9; 원소분석: Calcd for $C_{15}H_{22}O_4S$: C, 60.30; H, 7.40; S, 10.9. Found: C, 60.85; H, 7.6; S, 10.01.

(*Z*)-12-Bromo-4-phenylsulfonyl-8-dodecen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (11). *cis*-1,8-dibromo-4-Octene **(4)** 0.87 g (3.2 mmol)과 sulfone **10** 1.06 g (3.57 mmol)에 dry THF를 각각 8 mL, 6 mL를 첨가하여 희석시킨다. THF에 희석된 sulfone을 -78 °C로 낮춘 뒤 2.0 M *n*-BuLi 1.78 mL (3.56 mmol)를 넣어 0 °C로 온도를 올리고 5분가량 교반한다. 여기에 dry hexamethylphosphoamide (HMPA) 0.8 mL를 첨가하여 -78 °C까지 냉각시킨다. 이 혼합물을 -78 °C에서 THF에 희석된 dibromide **4**에 천천히 떨어뜨린다. 실온에서 2시간 교반 후 반응을 종료시키기 위해 NH_4Cl 포화 수용액을 넣어 주었다. Ether로 추출하고 물과, NH_4Cl 포화 수용액, 그리고 소금물 순서로 씻은 뒤 무수 황산나트륨으로 건조 여과하여 용매를 농축시킨다. 컬럼으로 정제하여 화합물 **11** (1.05 g, 67%)을 합성하였다. R_f = 0.44 (25% EtOAc in hexane); IR(KBr) 3534, 2940, 1446, 1301, 1143 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 2H), 4.51 (br s, 1H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.52-3.30 (m, 2H), 3.39 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.99 (br s, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.82-1.35 (m, 14H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 138.4, 133.9, 130.8, 129.5, 129.2, 128.8, 99.2, 67.1, 64.5, 62.7, 62.5, 33.8, 32.8, 30.1, 27.7, 27.5, 27.1, 27.0, 25.9, 25.8, 19.9; 원소분석: Calcd for $C_{23}H_{36}O_4SBr$: C, 56.60; H, 8.00; S, 6.56. Found: C, 57.47; H, 7.31; S, 6.24.

(*Z*)-8-Dodecen-1-ol (2). 화합물 **11** 0.34 g (0.71 mmol)에 pyridinium *p*-toluene sulfonate (PPTS) 27 mg (0.11 mmol)을 넣고 ethanol에 희석 시킨다. 이 mixture를 55 °C에서 4시간 반응시킨다. 반응이 끝나면 ethanol을 감압하여 제거한 뒤 ether로 추출한다. 6 N 염산 수용액과 물, 소금물로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 용매를 감압하였다. 합성된 알코올 화합물 **12**는 정제 없이 다음 반응으로 진행하였다. 화합물 **12** 200 mg에 5% sodium amalgam 5 g을 넣고 dry ethanol에서 환류 시킨다. 반응이 끝나면 celite로 여과하여 ether로 추출한다. 물과 소금물로 차례로 씻은 뒤 용매를 감압으로 제거하여 컬럼으로 정제 후 화합물 **2** (0.11 g)를 two-step 수율 49%로 합성하였다. R_f = 0.5 (25% EtOAc in hexane); IR(KBr) 3325, 2928, 2855, 1056 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.32 (br s, 12H), 2.01 (m, 4H), 3.64 (t, *J*=6.6 Hz, 3H), 5.36 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 130.1, 126.8, 63.2, 32.9, 29.8, 29.4, 29.4, 27.3, 25.8, 23.0, 13.9.

(*Z*)-8-Dodecen-1-yl acetate (1). 알코올 **2** 0.11 g (0.54 mmol)을 dry pyridine에 녹이고 acetic anhydride 66 mg (0.65 mmol)을 0 °C에서 넣은 후 실온에서 overnight 반응 시킨다. 반응이 끝나면 얼음물로 반응을 끝낸 후 ether로 추출한다. 5% 염산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 소금물 순으로 씻은 뒤 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 제거하고 컬럼으로 정제하여 최종 목적화합물 **1** (0.10 g, 84%)을 합성하였다. R_f = 0.4 (10% EtOAc in hexane); IR(KBr) 2929, 1742, 1463, 1239, 1041 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.35 (br s, 16H), 1.96 (m, 2H), 2.04

(s, 3H), 4.04 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.35 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 171.9, 130.1, 129.9, 64.8, 29.8, 29.5, 29.3, 28.7, 27.3, 26.0, 23.0, 21.1, 13.9, 10.3.

본 연구는 농림기술관리센터에서 지원한 2008년도 농산업기술개발사업으로 수행되었습니다.

인 용 문 헌

1. Roelofs, W. L.; Comeau, A.; Sell, R. *Nature* **1969**, *224*, 723.
2. (a) Roelofs, W. L.; Carde, R. T. *Environ. Entomol.* **1974**, *3*, 586. (b) Carde, R. T.; Baker, T. C.; Roelofs, W. L. *Nature* **1975**, *253*, 348.
3. Boo, K. S. *J. Asia-Pacific Entomol.* **1998**, *1*, 17.
4. Yang, C. Y.; Han, K. S.; Boo, K. S. *Korean J. Appl. Entomol.* **2001**, *40*, 117.
5. Kim, Y.; Jung, S.; Bae, S.; Kwon, B.; Yoon, H.; Hong, Y. P. *Korean J. Appl. Entomol.* **2001**, 117.
6. Kang, S.-K.; Shin, Y. K. *成大論文集(基礎科學)* **1987**, *38*, 103.
7. Kang, S.-K.; Kim, J.-H.; Shin, Y.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1986**, *7*, 453.
8. (a) Raederstorff, D. A.; Shu, Y. L.; Thompson, J. E.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2337. (b) Nagarkatti, J. P.; Ashley, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4599. (c) Tolstikov, G. A.; Odinokov, V. N.; Galeeva, R. I.; Bakeeva, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1857.
9. (a) Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, B.; Kim, B. T.; Park, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5607. (b) Lee, G. H.; Choi, E. B.; Lee, E.; Park, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2195. (c) Lee, G. H.; Choi, E. B.; Lee, E.; Park, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4541.
10. (a) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetraheron Lett.* **1976**, *17*, 3477. (b) Kunzer, H.; Thiel, M.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1691.
11. Austin, E.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *JCR(S)* **1990**, 190.