

Garner's Aldehyde의 대량 합성을 위한 합성법 개선

백두종* · 김혜진

상명대학교 자연과학대학 화학과
 (접수 2015. 10. 1; 게재확정 2015. 10. 12)

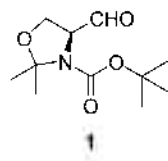
Improvement of the Synthetic Method of Garner's Aldehyde Scale Up

Du-Jong Baek* and Hye Jin Kim

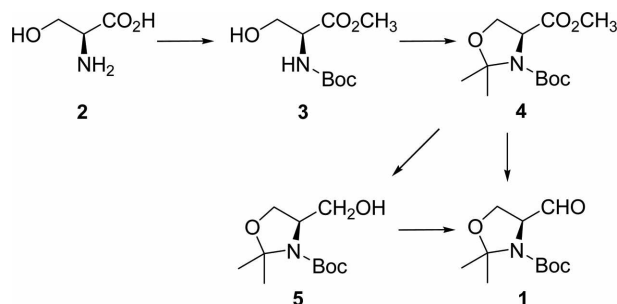
Department of Chemistry, Sangmyung University, Seoul 03016, Korea. *E-mail: djbaek@smu.ac.kr
 (Received October 1, 2015; Accepted October 12, 2015)

Key words: Chiral pool synthesis, Scale up, Garner's aldehyde, L-Serine

카이랄 풀(chiral pool) 합성은 비대칭 합성(asymmetric synthesis)의 한 방법으로서 사연계에 풍부하게 존재하는 순수거울상의 아미노산 등을 카이랄 building block으로 사용하여 광학적으로 순수한 이성질체를 얻고자 하는 목적으로 오래 전부터 사용되어져 왔다.¹ 1,1-Dimethylethyl (S)-4-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate (**1**)²는 Philip Garner가 처음 합성한 이래 Garner's aldehyde로 더 잘 알려져 있다.³ 이 물질은 L-serine으로부터 합성된 화합물로 최근 600편 이상의 논문에 나타나 있는 가장 인용이 많이 되는 카이랄 building block 중의 하나로서,³ 이 화합물을 사용하여 합성할 수 있는 생리활성 물질은 amino sugar,⁴ aza sugar,⁵ 인공의 아미노산,⁶ sphingosine⁷ 등이 있다.



Garner는 최초의 합성에서 L-serine (**2**)의 amino group을 *t*-butoxycarbonyl (Boc) group으로 보호하고 carboxylic acid를 염기 조건에서 iodomethane과 반응시켜 methyl ester **3**을 만든 다음, 촉매량의 *p*-toluenesulfonic acid 존재 하에 2,2-dimethoxypropane (DMP)과 반응시켜 화합물 **4**의 oxazolidine ring을 형성하고, 마지막으로 methyl ester를 -78°C 에서 DIBAL-H로 환원하여 aldehyde **1**을 합성하였다² (Scheme 1). 이후 McKillop은 methanol 용매 조건에서 acetyl chloride 존재 하에 methyl ester를 먼저 만든 다음 amino group을 Boc으로 보호하여 화합물 **3**을 만들고, 이것을 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 존재 하에 DMP와 반응시켜 화합물 **4**의 oxazolidine ring을 형성하는 개선된 합성법을 제시하였다.⁸



Scheme 1. Synthesis of Garner's aldehyde from L-serine.

그러나 이 방법들은 마지막 단계의 DIBAL-H 환원반응에서 목적 화합물인 aldehyde **1** 외에도 반응하지 않은 methyl ester **4**와 환원이 다 진행된 1차 alcohol **5**를 포함하고 있어서 수율이 낮아지고 또한 이들을 분리해내기 어려운 문제점이 있었다. 따라서 이를 개선하기 위해 Roush는 LiAlH_4 를 사용하여 methyl ester **4**를 1차 alcohol **5**로 완전히 환원하고 이를 Swern oxidation에 의해 aldehyde로 산화하는 두 단계 전략을 제시하였다.⁹ 이후 Dondoni가 동일한 경로의 반응에서 거울상 순도가 개선된 합성법을 보고하였다.¹⁰

하지만 이상의 방법들은 모두 환원반응을 위해 DIBAL-H 또는 LiAlH_4 를 사용하는데 이는 workup 단계에서 염기 수용액을 가했을 때 불용성의 겔 형태 aluminum 염을 형성하여 유기용매를 사용한 추출과정에서 분리가 안되는 문제점이 있었고 특히 대규모 생산에서는 심각한 문제를 유발하였다. 또한 용매 및 실험용기를 무수조건으로 완전히 건조시켜야 하고, 온도도 DIBAL-H 환원 또는 Swern oxidation 단계에서 -78°C 까지 냉각시켜야 하므로 대규모 생산을 위한 조건으로는 부적합한 문제가 있다.

이 문제점들을 개선하기 위해 본 연구에서는 저렴하고

Table 1. Effect of solvents on the reduction of ester **3** with sodium metal

entry	solvent	reaction time (hr)	yield ^a (%)
1	ethanol	5	76
2	isopropanol	3	70
3	butanol	3	67
4	diethyl ether	8	61
5	THF	1	82

^aThe yields are of the isolated product without further purification.

쉽게 제조할 수 있는 *N*-Boc-L-serine methyl ester (**3**)를 출발물질로 하여 Roush의 방법을 변형시킨 방법으로 목적 화합물의 대량 합성을 위한 효과적인 제조방법을 확립하였다.

첫 번째 단계에서는 McKillop의 방법과 유사하게 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 촉매 존재 하에 화합물 **3**을 DMP와 반응시켜 oxazolidine **4**를 합성하였는데 acetone 용매, 상온 조건을 benzene 용매, 환류 조건으로 바꾸어 94% 이상의 높은 수율로 생성물을 얻을 수 있었다. 이 때 반응 부산물인 methanol을 제거하여 반응을 완결시키기 위한 목적으로 반응 도중에 반응 혼합물을 증류하고 새로운 benzene과 DMP를 가해주는 과정을 두 차례 반복하였다.

두 번째 단계에서는 methyl ester **4**를 sodium과의 환원반응¹¹을 통해 1차 alcohol **5**로 전환시켰는데, 용매로 ethanol, isopropanol, butanol, diethyl ether, tetrahydrofuran(THF) 등을 사용하였다(Table 1). 이 중 최적의 용매는 THF이었고 ester **4**의 THF 용액에 sodium을 가하여 상온에서 1시간 교반하고 10% KOH 수용액을 가한 다음 1 시간 교반함으로써 workup을 완료하여 1차 alcohol **5**를 82%의 수율로 얻었다(entry 5). 이 때의 수율 82%는 Roush 방법의 96%에 비해 낮아졌지만 LiAlH_4 의 사용을 배제할 수 있어서 대량 합성을 위한 더 효과적인 합성법이라고 판단되었다.

세 번째 단계인 1차 alcohol의 aldehyde로의 산화반응은 일반적으로 Swern oxidation이 사용되는데 이 경우 반응 온도를 -78°C 까지 냉각시켜야 한다. 따라서 이러한 초저온 조건을 피하기 위하여 Parikh-Doering oxidation 반응¹²을 사용하였는데, alcohol **5**를 상온에서 SO_3 -pyridine complex (2 당량)와 triethylamine (2 당량) 존재 하에 chloroform 용매 상태에서 DMSO와 반응시켜 81%의 수율로 목적 화합물 **1**을 합성하였다(Table 2, entry 1). 반응 온도를 40°C 로 올렸더니 오히려 수율이 46%로 낮아졌고(entry 2), 10°C 와 0°C 로 온도를 내렸을 때 수율이 92%로 상승하였다(entry 3, 4). 따라서 최적의 반응 조건으로 10°C 의 온도에서 1차 alcohol **5**를 SO_3 -pyr(2.5 당량)과 triethylamine (2.5 당량) 존재 하에 DMSO와 6시간 반응시켜 94%의 수율로 목적 화합물을 합성할 수 있었다(entry 5).

Table 2. Reaction conditions of the oxidation of 1° alcohol **5** to aldehyde **1** in the presence of SO_3 -pyridine complex and triethylamine

entry	SO_3 -pyr (equiv)	Et_3N (equiv)	T ($^\circ\text{C}$)	yield ^a (%)
1	2.0	2.0	25	81
2	2.0	2.0	40	46
3	2.0	2.0	10	92
4	2.0	2.0	0	92
5	2.5	2.5	10	94

^aThe yields are of the isolated product without further purification.

이렇게 얻어진 Garner's aldehyde의 광학 순도를 결정하기 위하여 광학 회전 $[\alpha]_D$ 값을 측정하였는데 -90 이 얻어졌다. 이는 기존의 방법으로 합성한 목적 화합물의 $[\alpha]_D$ 값^{2,10}인 $-89 \sim -91.7$ 과 유사하여서 본 연구를 통하여 얻은 목적 화합물이 광학적으로 충분히 순수한 물질이라고 판단하였다.

결론적으로 본 연구에서는 카이랄 building block으로 사용되면서 순수저울상의 다양한 생리활성물질 합성에 매우 많이 사용되어 수요가 급증하고 있는 Garner's aldehyde의 대량 생산을 위한 조건을 확립하였는데, 카이랄 출발 물질인 *N*-Boc-L-serine methyl ester로부터 세 단계의 과정을 거쳐 72%의 수율로 목적 화합물을 용이하게 합성하였다. 이 과정에서 사용된 출발물질과 시약은 모두 저렴하고 쉽게 구할 수 있는 물질이었고 반응조건과 후처리 과정도 평이하여 불용성의 겔 형태 aluminum 염의 생성을 회피하고 무수 조건 및 초저온 조건을 배제하였는바 이는 산업상 대규모 생산을 위한 매우 유용한 개량방법이라 하겠다.

실 험

1,1-Dimethylethyl (S)-4-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate (**4**)의 합성

N-Boc-L-serine methyl ester (**3**) 20.0 g (91.2 mmol)을 benzene 300 mL에 녹인 다음 2,2-dimethoxypropane (DMP) 20.0 mL (163 mmol)를 가하고 BF_3 etherate 0.16 mL (1.2 mmol)를 촉매로 넣어주었다. 반응 혼합물을 가열하여 환류 온도까지 상승시키고 환류 온도에서 20 분간 교반한 다음 200 mL 가량의 반응 혼합물을 증류하였다. 여기에 benzene 200 mL와 DMP 12.0 mL를 추가로 가하고 20 분간 환류하였는데 이 과정을 두 번 반복하였다. TLC (hexane : ethyl acetate 7:3)로 R_f 0.25의 출발물질이 사라지고 R_f 0.48의 생성물이 생성되었는지를 확인한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액 80 mL로 세척한 다음 300 mL의 물로 세 번 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압 농축, 진공 건조시켜 미황색 오일상의 목적 화합물

22.4 g (86.4 mmol, 수율 94.7%)을 얻었다. IR (cm^{-1}) 1747, 1704, 1384, 1164; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35–1.72 (m, 15H), 3.76 (s, 3H), 3.98–4.21 (m, 2H), 4.43 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.4, 25.3, 28.6, 52.6, 59.5, 66.3, 80.6, 94.7, 151.5, 171.6.

1,1-Dimethylethyl (*R*)-4-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate (5)의 합성

THF 200 mL를 -10°C 로 냉각하고 Na 금속 7.0 g (304 mmol)을 가한 다음 1,1-dimethylethyl (*S*)-4-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate (4) 21.0 g (81.0 mmol)을 THF 120 mL에 녹인 용액을 -5°C 를 넘지 않는 온도에서 20 분에 걸쳐 서서히 적가하고 상온에서 추가로 1시간 교반하였다. TLC(hexane : ethyl acetate 7:3)로 반응이 완결되었음을 확인한 다음 반응 혼합물을 다시 -10°C 로 냉각시켰다. 여기에 10% KOH 수용액 20 mL를 서서히 적가한 다음 상온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite를 통하여 여과하고 여과액을 50°C 의 온도에서 감압 농축하였다. 농축액을 CHCl_3 300 mL에 녹이고 물 300 mL로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압 농축하여 미황색 오일상의 목적 화합물 15.4 g (66.6 mmol, 수율 82.2%)을 얻었다. IR (cm^{-1}) 3428, 1671, 1390, 1172, 1070; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42–1.62 (m, 15H), 3.57 (s, 1H), 3.65–3.81 (m, 2H), 3.90–4.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.9, 27.6, 28.8, 59.8, 65.0, 65.6, 81.5, 94.4, 153.9.

1,1-Dimethylethyl (*S*)-4-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate (1)의 합성

오일상의 1,1-dimethylethyl (*R*)-4-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidinecarboxylate (5) 15.0 g (64.9 mmol)을 CHCl_3 300 mL에 용해시킨 후 DMSO 15.2 mL (214 mmol)와 triethylamine 22.6 mL (162 mmol)를 가하였다. 혼합물을 10°C 로 냉각시키고 SO_3 -pyridine complex 13.0 g (162.1 mmol)을 가한 다음 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합액을 5°C 로 냉각시키고 차가운 물 60 mL를 천천히 가하고 교반한 다음 분별깔때기를 사용하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 10% citric acid 수용액 60 mL, 30 mL로 두 번 세척하고 이어서 물 250 mL와 포화식염수 50 mL로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건

조시키고 Celite로 여과한 다음 감압 농축하고 진공 건조하여 미황색 오일상의 목적 화합물 14.0 g (61.1 mmol, 수율 94.1%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{20} -90$ ($c = 0.5$, CHCl_3) (lit.² $[\alpha]_D^{20} -105$ after flash chromatography); IR (cm^{-1}) 1739, 1693, 1365, 1164; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29–1.66 (m, 15H), 3.67–4.37 (m, 3H), 9.56 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.2, 26.2, 28.7, 64.3, 65.1, 81.5, 95.4, 151.7, 199.5.

Acknowledgments. 본 논문은 2013년도 상명대학교 교내연구비를 지원받아 수행되었습니다.

REFERENCES

- (a) Scott, J. W. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D.; Scott, J. W., Eds.; Academic Press: New York, U. S. A., 1984; Vol. 4, pp 1-226. (b) Hoffmann, R. W. *Elements of Synthesis Planning*; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2009; p 65.
- (a) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. (b) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18.
- Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641.
- Kahne, D.; Yang, D.; Lee, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 21.
- Dondoni, A.; Merino, P.; Perrone, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2939.
- (a) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979. (b) Sakai, N.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4151. (c) Koskinen, A. M. P.; Hassila, H.; Myllymaki, V. T.; Rissanen, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5619.
- (a) Garner, P.; Park, J. M.; Malecki, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4395. (b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1439. (c) Kozikowski, A. P.; Ding, Q.; Spiegel, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3279.
- McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, *1*, 31.
- Roush, W. R.; Hunt, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 798.
- Dondoni, A.; Perrone, D. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 64.
- Adkins, H.; Gillespie, R. H. *Org. Synth.* **1949**, *29*, 80.
- Doering, W. V. E.; Parikh, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.