

α -trans-Atlantone의 전 합성

박 의 숙

한국연초연구소 부산물연구실

(Received July 16, 1979)

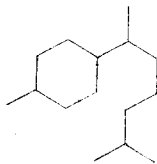
Oee-Sook Park

Korea Tobacco Research Institute, Seoul 110, Korea

A Simple Total Synthesis of α -trans-Atlantone

Abstract—A simple total synthesis of the sesquiterpene, α -trans-atlantone which belongs to bisabolane family, is described. The kinetic enolate of mesityl oxide is used as nucleophilic synthon for an intermediate (α -bisabololone) synthesis.

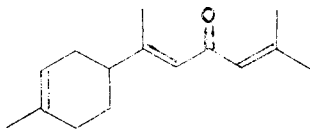
bisabolane과의 sesquiterpene은 그 기본골격이 1-(1,5-dimethyl hexyl)-4-methylcyclohexane¹⁾ 이며 이과에는 현재까지 알려진 sesquiterpene의 종류수가 제일 많다.^{2)~6)}



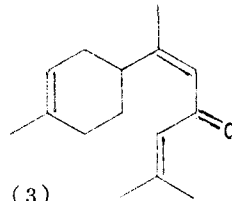
(1)

Cedrus libanotica Link, *Cedrus atlantica* Manet와 *Cedrus deodora* Loud 등에서 분리된 sesquiterpene계 ketone의 혼합물을 “atlantone”이라고 명명했다.⁷⁾ 처음에는 이 혼합물을 분리할 수 없다고 생각했지만 최근에 Dev⁸⁾는 이들을 α -trans(E)-atlantone(2)와 그의 기하 이성체인 α -cis(Z)-atlantone(3)으로 분리했는데 cis(Z)는 양이 굉장히 적었다고 한다. 이들의 구조는 전적으로 spectroscopic data에 의해 결정되었다.⁸⁾

그후 현재까지 α -trans-atlantone의 전 합성법이 5개 알려져 있다.^{9~13)}

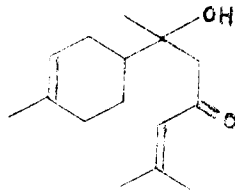


(2)



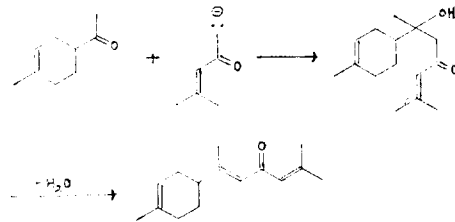
(3)

저자는 bisabolane과에 속하는 sesquiterpene인 α -bisabololone(4)을 one-step 로 전 합성했다.¹⁴⁾ 이 α -bisabololone과 α -trans atlantone은 식물분류학적으로 매우 관련이 깊지만 각각 다른식물에서 분리되었다.¹⁵⁾



(4)

α -bisabololone(4)와 α -trans-atlantone(2)의 구조를 자세히 관찰해보면 이들은 구조적으로 밀접한 관계가 있다는 것을 알 수 있다. 본 합성은 이 구조의 관계에 착안하여 ketol을 α , β -unsaturated ketone으로 transformation하는 잘 알려진 process를 이용한 것이다.¹⁶⁾ (Scheme 1)



Scheme 1

Scheme 1

실 험

시약—특급 또는 일급시약을 사용했다. TLC의 발색시약은 20% 황산에 녹인 2% vanillin 액과 I_2 증기를 사용했다.

기구—용점의 측정에는 Fisher-Johns 측정기를 사용하였고, 이에서 얻어진 측정치는 보정하지 않았다. UV는 Perkin-Elmer 202로 측정하였고 IR는 Perkin Elmer 337을 사용하여 측정하였다. NMR는 varian EM-360을 사용하여 TMS를 internal reference로 하여 측정하였고, mass-spectrum은 Hitachi Perkin-Elmer model RMU-6D를 사용하여 측정하였다.

4-Acetyl-1-methylcyclohexene의 합성—Lutz와 Bailey¹⁷⁾의 방법을 이용했다. Methyl vinyl ketone 7g (0.1mol.) 과 새로 증류한 isoprene 14g (0.21mol.)을 100ml의 벤젠에 녹인다. 여기에 $SnCl_4$, $5H_2O$ 분말 7g을 (0.02mol.)을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반시킨후, 벤젠용액과 고형분을 분리한다. 고형분을 벤젠으로 여러번 씻은 다음 이 세액을 앞의 벤젠용액과 혼합하여 불과 표화석염 수용액으로 세척한다. 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 벤젠을 감압회수한

후, 연노랑색의 액체를 얻었다. 이를 감압증류하여 4.61g의 순수한 4-Acetyl-1-methylcyclohexene 을 얻었다. (수율 33.5% b. p. 80-82°C/8mmHg) (lit¹⁷) b. P. 90~94°C/8mmHg). IR ν_{\max} cm^{-1} : 3030, 1720 NMR in CCl_4 : δ 1.62 (3H, broad S), 2.08 (3H, S), 5.31 (1H, m, -C=CH)

α -Bisabololone 의 합성—100ml 용량의 삼구 flask 에 한쪽구에는 무수 CaCl_2 관, 다른 한쪽구에는 주사할수 있는 고무마개, 나머지 한쪽구에는 건조 질소가스를 주입 할수 있는 관을 장치시키고 이 flask 를 dry ice-acetone bath(-78°C)로 냉각시킨다. 이 flask 에 건조 질소가스를 계속적으로 통하면서, LiAlH_4 상에서 즉시 증류된 무수 THF 2ml 와 15% n-BuLi hexane-용액 2ml (4.69m mol.)를 주사기로 가한후 즉시 1ml 의 무수 THF에 녹인 diisopropylamine 475.3mg (4.75m mol.)을 가하고, -78°C에서 10분동안 교반한다. Lithium diisopropylamide 의 침전이 생기면 mesityl oxide 365mg(3.63mol.)을 주사기로 서서히 가한다. 이 온도에서 10분동안 교반한후 4-acetyl-1-methylcyclohexene 500mg(3.62m mol.)을 주사기로 서서히 가하고 15분동안 교반한다. 삼구 flask 를 dry ice acetone bath 에서 꺼낸후 즉시 AcOH 565mg, Et_2O 3ml 와 H_2O 3ml 의 혼합액을 가한다. 25°C 이상 올라가지 않도록 주의하면서 휘발성인 유기물질을 전부 증발시킨후 Et_2O 로 추출한다. 이 Et_2O 용액을 물과 포화식염 수용액으로 세척한다. 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 Et_2O 을 감압제거한 후, 무색의 액체인 α -bisabololone 505mg 을 얻었다. (수율 59%). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm:242 (ϵ 10150). IR ν_{\max} cm^{-1} : 3460, 1690, 1625. NMR in CDCl_3 : δ 1.07(3H, S), 1.61(3H, broad S), 1.90(3H, S), 2.15(3H, S), 2.48(2H, S), 4.23(-OH broad Signal), 5.28(1H, broad S), 6.00(1H, broad S), MS(m/e): 141(5%), 139(11%), 138(100%, $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}^+$), 123(54%), 98(35%), 95(59%), 83(37%), 67(8%), 55(8%).

α -trans-atlantone 의 합성—앞에서 얻어진 α -bisabololone 200mg(0.85m mol.)을 벤젠 20ml 에 녹인다음 촉매량의 TsOH 를 가하고 5분간 환류한다. 식힌후, 벤젠용액을 포화 NaHCO_3 수용액 및 포화 NaCl 수용액으로 세척한 다음, 무수 NaSO_4 로 건조한다. 벤젠을 감압회수한 후 노랑색의 액체 190mg 을 얻었다. 이 crude product 를 TLC(Hex. 90% AcOEt. 10%)로 정제해서 α -trans atlantone 125mg 을 얻었다(수율 68%). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 270(ϵ 18000). IR ν_{\max} cm^{-1} :3030, 1670, 1630, 1610. NMR in CDCl_3 : δ 1.62(3H, S), 1.86(3H, S), 2.10(6H, S), 5.30(1H, m), 5.90(2H, S.) MS(m/e): 218(M^+), 203(9%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 163(10.7%), 150(7%), 135(31%), 123(28%), 95(19%), 83(100%, $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}^+$), 55(17%)

결 과 및 고 찰

α -bisabololone 을 탈수시키면 새로운 이중결합이 하나 더 생기는데 이 이중결합의 stereochemistry 는 생성된 product 의 안정성 때문에 trans 가 더 많이 생길것이라고 예상할 수 있지만 이론적으로는 cis 와 trans 가 모두 가능하다.

Conant 와 Tuttle¹⁸)의 condition 에 따라서 AcOH 와 촉매량의 I_2 를 가지고 α -bisabololone 을 탈수시키면 분리할 수 없는 복잡한 혼합물이 생겼으며, 또 90% AcOH 수용액으로 α -bisabololone 을 탈수시키면 50%¹²)의 수율로 α -bisabololone 을 얻는다. 반면에 α -bisabololone 을 벤젠에 녹여 촉매량의 TsOH 를 가하여 환류시키면 70%의 수율로 α -trans-atlantone 이 얻어진다. 이경우 cis 이성체는 detect 되지 않았다. (TLC 로 확인). 이 물질의 double bond 의 configuration 은 NMR 로 쉽게 알수 있었다.⁴) 이외의 다른 spectroscopic data 는 cis 와 trans 이성체가 거의 비슷했다.

IR 는 3030, 1630(강한 band), 1610 의 이중결합과 1670 의 α, β -unsaturated carbonyl 기를 나

타낸다.

특기할만한 사항은 1670($\nu_{C=O}$)보다 1630($\nu_{C=C}$)의 band가 더 강하다는 것이며, 이것은 천연물질에서 관찰된 것과 같다.⁴⁾

uv는 천연물은 λ_{max} 269(ϵ 20,000)이었으나, 본 실험에 의해 합성된¹⁹⁾ α -trans atlantone은 λ_{max} 270(ϵ 18000)을 나타냈다.

본 실험에 의해 합성된 α -trans atlantone과 천연물질 및 Crawford¹⁹⁾에 의해 합성된 α -trans atlantone의 nmr data를 비교해 보면 table 1과 같다.

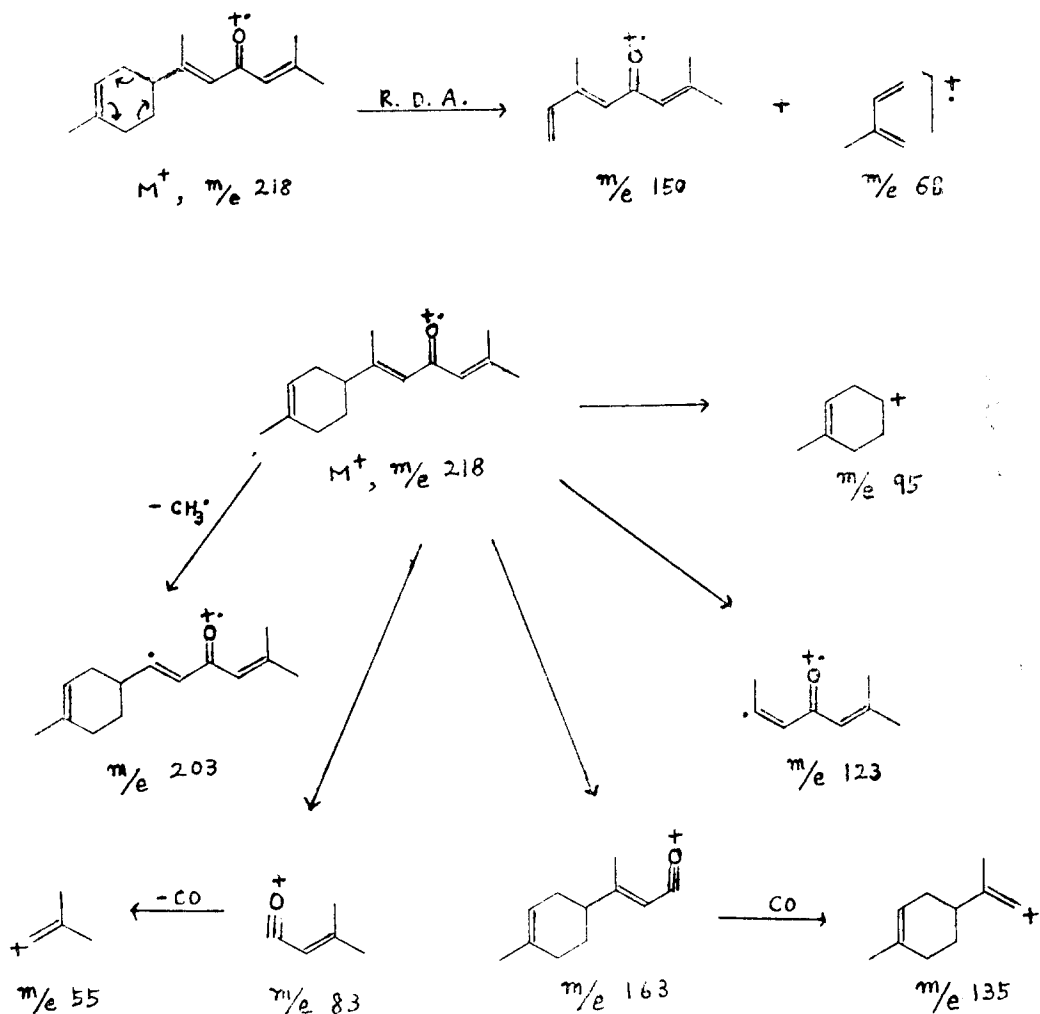
Table I-The nmr data of natural and synthetic α -trans-atlantone

Hydrogens	Natural product ⁴⁾	Synthetic product by the present work	Synthetic product by Crawford ¹⁹⁾
<u>a</u>	1.63	1.62	1.61
<u>b</u>	1.85	1.86	1.83
<u>c</u>	2.10	2.10	2.10
<u>d</u>	5.33	5.30	5.31
<u>e</u>	5.90	5.90	5.96

일반적으로 mass spectrum의 정확한 재현은 매우 어렵지만 이 경우 본 실험에 의해 합성된 α -trans-atlantone의 data와 문헌에 발표된 data는 거의 일치하였다. 이 물질의 fragmentation 분석과 문헌에 발표된 mass spectrum의 data와 본 실험에 의해 합성된 물질의 mass spectrum의 data를 비교해 보면 각각 Scheme II, Table II와 같다.

Table II-The mass spectrometric data of synthetic α -trans-atlantone

Synthetic product by the present work		Synthetic product by Crawford ¹⁹⁾	
m/e	%	m/e	%
218	9.8	218	9
203	8.8	203	6
163	10.7	163	9
150	6.8	150	5
135	30.8	135	18
123	27.9	123	17
95	18.6	95	14
83	100	83	100
55	17.1	55	31



Scheme II

이상의 결과로서 본 실험에서 합성된 물질은 천연물의 α -trans-atlantone 과 동일하다고 결론 지었다.

본 실험을 수행함에 있어서 시종 지도해 주신 멕시코 국립대학교(UNAM) 화학대학의 Luis Maldonado 교수님께 감사할 드립니다.

문 헌

1. I. Heilbron, "Dictionary of Organic Compounds" Vol. II, p. 1182 Eyre and Spottiswoode Publ. Ltd. 1965.
2. T. K. Davon and A. I. Scott. "Handbook of Naturally Occurring Comounds," Vol. II, Academic Press, N. Y., 1972.
3. J. L. Simonsen and D. H. R. Barton, "The Terpenes" Vol. III, Cambridge Univ. Press, 1952.
4. A. Newman, "Chemistry of Terpenes and Terpenoids" Academic Press, London, 1972.
5. P. De Mayo (K. W. Bentley, ed.), "Mono and Sesquiterpenoids", Vol II, Interscience Publishers, 1959.
6. A. R. Pinder, "The Chemistry of the Terpenes" John Wiley and Sons, New York, 1960.
7. A. S. Pfau, *Helv. Chem. Acta*, **15**, 1481(1932).
8. B. S. Pande, S. Krishnappa, S. C. Bisarya and S. Dav., *Tetrahedron*, **27**, 841(1971).
9. R. J. Crawford, W. F. Erman and C. D. Broaddus, *J. Am. Chem. Soc.*, **24**, 4301(1972).
10. J. H. Babler, D. O. Olsen and W. H. Arnold, *J. Org. Chem.*, **39**, 1956(1974).
11. D. R. Adams, S. P. Bhatnegar, R. C. Cookson and R. M. Tuddenham, *Tetrahedron Lett.*, 3197(1974).
12. F. L. Malanco and L. A. Maldonado, *Synthetic. Comm.*, **6**, 515(1976).
13. Y. Gopichand and K. K. Chakravarti. *Tetrahedron Lett.*, 3851(1974).
14. Oee-Sook Park, Y. Grillahca, G. A. Garcia and L. A. Maldonado, *Synthetic Comm.*, **7**, 345(1977).
15. R. Hegnauer, "Chemotaxonomie der Pflanzen" Band I, p. 403, Band II, p. 459 Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart. (1961).
16. R. T. Morrison and R. N. Boyd., "Organic Chemistry" 2nd. Ed., p. 865, Allyn and Bason, Inc., Boston, 1969.
17. E. F. Lutz and G. M. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3999(1964),
18. J. B. Conant and N. Tuttle, *Org. Syn. Coll.*, Vol. 1. 345(1941).
19. R. J. Crawford, W. F. Erman and C. D. Broaddus, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4298(1972).