

2- 치환 -1-Cyclohexenyl-1-acetic acid 의 브롬락톤화 반응

주 상 섭

서울대학교 약학대학

(Received May 26, 1989)

Bromolactonization of 2-Substituted-1-Cyclohexenyl-1-acetic acid

Sang Sup Jew

College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1 Shinlim-Dong, Kwanak-Ku, Seoul, 151-742, Korea

Abstract—Bromolactonization of 2-Substituted-1-cyclohexenyl-1-acetic acid (1) with 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (dibromantin) in N,N-dimethylformamide gave the corresponding γ -bromo- β -lactone (2) and β -bromo- γ -lactone (3). The effect of the substituents, the reaction temperature, and the solvent on the regioselectivity was discussed.

Keywords □ bromolactonization, 2-substituted-1-cyclohexenyl-1-acetic acid, γ -bromo- β -lactone, β -bromo- γ -lactone

Lactone 의 구조를 갖는 화합물 중에는 중요한 생리활성을 갖는 화합물들이 많다. 그리고 이 lactone 계의 화합물은 화학반응을 통해 다른 관능기를 갖는 화합물로 쉽게 변환되어진다.¹⁾

저자는 N-bromosuccinimide (NBS), N-bromophthalimide (NBP), 혹은 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (dibromantin) 과 같은 N-bromoimide 가 N,N-dimethylformamide (DMF) 혹은 CH₃CN 중에서 생성되는 bromonium (Br⁺) 혹은 Br⁺의 동등체에 관한 연구에 관련하여 각종 불포화산, 알콜 및 아마이드로부터 대응하는 Bromolactone,²⁾ Bromocyclic ether³⁾ 및 Bromolactame⁴⁾을 생성시키는 방법을 개발하였다.

각종 불포화산으로부터 해당 lactone 을 얻는 방법은 halolactone 화 반응으로 알려져 있다. 이 halolactone 화 반응은 유기합성 화학에 있어서 가장 중요한 반응으로 생각된다. 일반적으로 halolactone 화 반응 및 그 유사반응(예를 들면 pheny-

lselenolactone 화 반응, phenylsulfenolactone 화 반응)을 이용하여 γ 및 δ -lactone 은 쉽게 얻을 수 있으나 β -lactone 을 합성하는 것은 대단히 어려운 일이다.¹⁾

저자는 최근 cyclohexene-1-acetic acid (1a) 을 N-bromoimide-DMF 와 반응시켜 해당 γ -bromo- β -lactone (2a) 을 합성하는 방법을 개발하였다. Nicolaou 등은 cyclohexene-1-acetic acid (1a) 에 대해 PhSeCl⁵⁾ 및 PhSCl⁶⁾을 이용하는 phenylselenolactone 화 반응 및 phenylsulfenolactone 화 반응을 행하였으나 phenylseleno- 및 phenylsulfeno β -lactone (2aB 및 2aC) 은 얻지 못하였다. 그러므로 적절한 N-bromoimide 와 DMF 혹은 CH₃CN 을 이용하면 각종 α , β -불포화산으로부터 γ -bromo- β -lactone 을 합성할 수 있을 것으로 기대되었다.

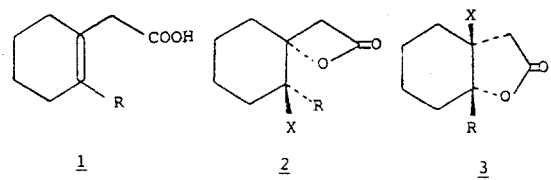
최근 Adams⁷⁾는 β -lactone 을 단순히 가열하면 olefin 으로 변환시킬 수 있다는 대단히 흥미있는 새로운 olefin 화 반응을 보고하였다. 그러나 이 경우

에도 β -lactone을 얻을 수 있는 실용적인 방법이 없는 것이 문제가 된다고 생각된다. 이러한 점을 감안하여 효능이 좋은 β -lactone의 일반적인 합성법을 개발할 목적으로 2-치환-1-cyclohexenyl-1-acetic acid (**1b**, **1c** 및 **1d**)의 bromolactone 화 반응에 대한 연구를 행하였다.

cyclohexene-1-acetic acid (**1a**)을 DMF 용매 중에서 NBS, NBP 혹은 dibromantin을 이용하였을 경우 79-91% 수율로 **2aX** 만 얻어졌으나 2-치환-1-cyclohexenyl-1-acetic acid (**1b**, **1c** 및 **1d**)의 경우 용매의 효과에 대한 검토도 행하여야 하므로 앞서 언급된 N-bromoimide 중 유기용매에 대한 용해도가 가장 좋은 dibromantin을 이용하였다.

치환기 및 반응온도의 영향—우선 **1a**의 경우 성공하였던 용매 DMF를 이용하여 **1b**, **1c** 및 **1d**에 대한 치환기 및 온도변화에 따라 생성되어지는 γ -bromo- β -lactone와 β -bromo- γ -lactone의 위치 선택성에 대한 검토를 행한 결과 Table I과 같다.

2-치환-1-cyclohexenyl-1-acetic acid (**1b**, **1c** 및 **1d**)의 수율을 **1a** (R=H)와 비교해 보면 R=CH₃ 및 C₂H₅인 **1b** 및 **1c**는 **1a**와 거의 비슷하였다. 그러나 R=C₆H₅인 **1d** 경우 수율은 좋지 않았다. β -lactone의 위치 선택성(β -lactone/ γ -lactone)은 R=H인 **1a**의 경우 β -lactone만 생성되었으나 **1b**의 경우 위치 선택성은 1.1~1.6



a	R = H	A	X = Br
b	R = CH ₃	B	X = C ₆ H ₅ Se
c	R = C ₂ H ₅	C	X = C ₆ H ₅ S
d	R = C ₆ H ₅		

Chart 1

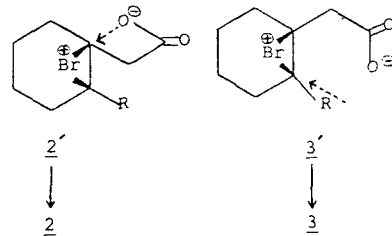


Chart 2

였으며 **1c**의 경우는 1.7였다. 그리고 **1d**의 경우 1.7~3.2였다. 이 경우 CH₃ 및 C₂H₅에 비해 bulkiness가 월등히 큰 C₆H₅인 경우 위치 선택성이 훨씬 좋았다. 이 반응에서 β -lactone **2**와 γ -lactone **3**의 생성은 Chart 2와 같이 설명되어질 수 있다. 즉 β -lactone (**2**)은 **2'**와 같은 bromonium ion을 거쳐 생성되어질 것이고 γ -lactone (**3**)은 **3'**와 같은 bromonium ion을 거쳐 생성되어지는 것으로 생각된다. **2'**와 **3'** 중 S_N2 반응이 일어나기 위하여서는 탈리기와 분자내 구핵 시약이 일직선상에 놓여져야 한다는 입체전자적 조건을 고려하면 **3'**보다도 **2'**을 거쳐 β -lactone **2**가 주 생성물로 얻어지는 것으로 생각된다.⁸⁾ 특히 앞서 언급한 치환기의 효과에서 R=C₆H₅인 **1d**의 경우 β -lactone의 선택성이 큰 것은 만약 **3'd**을 거쳐 **3d**가 생성되어질 경우 부피가 큰 R=C₆H₅의 입체효과가 충분히 발휘되어 **1b** 및 **1c**에 비해 보다 더 **2'd**을 거치므로 β -lactone **2d**의 생성 비율이 커졌을 것으로 생각된다.

1b (R=CH₃)의 경우 실온에서는 94%의 수율로 반응이 진행되었으며 **2bX**와 **3bX**의 생성 비율은

Table I—Bromolactonization by using dibromantin-DMF.

Substrate	Reaction Condition	Yield (%)	
		2X	3X
a	RF, 20h	91	91
b	RT, 22h	49	45
	0, 26h	50	39
	-15, 26h	52	33
	-40~-50, 9h	50	32
	-45~-50, 2h	53	26
c	-15, 26h	55	32
d	RT, 22h	36	21
	-20, 40h	45	14

*Inverse addition.

49 : 45였다. 그러나 반응온도를 0°C, -15°C 및 -40~-50°C로 낮추어 주면 **2bX** : **3bX**의 비율은 각각 50 : 39, 52 : 33, 50 : 32(혹은 53 : 26 inverse addition)으로 β -lactone의 생성 비율이 증가되었다. **1c**(R=C₂H₅)의 경우 -15°C에서 26시간 반응시키면 87%의 수율로 β -lactone(**2cX**)와 γ -lactone(**3cX**)의 생성 비율은 55 : 32였다. 그리고 **1d**(R=C₆H₅)의 경우 실온에서 22시간 반응시키면 57%의 수율로 β -lactone(**2dX**)와 γ -lactone(**3dX**)이 36 : 21의 비율로 얻어졌으며 -20°C에서는 59%(**2dX** : **3dX**=45 : 14)의 수율로 얻어졌다.

이상과 같이 위치 선택성은 온도가 낮을수록 증가하였다. 즉 온도가 높으면 높을수록 γ -lactone의 생성 비율은 증가한다. γ -lactone의 생성은 앞서 언급한 바와 같이 Chart 2의 **3'**을 거쳐 생성되어질 수도 있으며, β -lactone **2**가 열역학적으로 안정한 γ -lactone **3**으로 전위되어질 수도 있다고 생각된다. 그러나 현재까지는 어느 것에 기인하여 γ -lactone이 생성되어졌는지 확실하지 않다.

용매 효과—2-methyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid(**1b**)을 이용하여 반응용매에 따른 β -lactone에 대한 위치 선택성에 대한 검토를 행한 결과 Table II와 같다.

용매가 CHCl₃인 경우 -15~-20°C에서 96시간 반응을 행한 결과 γ -lactone인 **3bX**만 81%의 수율로 얻어졌다. pyridine-Et₂O(1 : 1) 혼합용매에서는 -78°C에서 2시간 반응을 행한 결과 78%의 수율로 얻어졌으며 그 비율은 **2bX** : **3bX**=24 : 54였다. 반응용매가 CH₃NO₂인 경우는 -15~-20°C에서 95% 수율로 얻어졌으며 lactone의 조성은 **2bX** : **3bX**=40 : 55였다. DMF의 경우 -15°C에서 85%

Table II—Bromolactonization of **1b** by using dibromantoin under a series of solvents.

Solvent	Reaction	Condition	Bromo-		Yield (%)
	Temp. (°C)	Time (h)	2bX	3bX	
CHCl ₃	-15~-20	96	81	81	
Pyridine-	-78	2	24	54	78
CH ₃ NO ₂	-15~-20	48	50	55	95
DMF	-15	26	52	33	85
Pyridine	-15~-20	52	66	23	89

(**2bX** : **3bX**=52 : 33)의 수율로 얻어졌다. 또 pyridine을 반응용매로 이용하였을 경우 -15~-20°C에서 89%의 수율로 얻어졌으며 그 비율은 **2bX** : **3bX**=66 : 23였다. 그러므로 2-methyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid(**1b**)의 경우 수율 및 위치 선택성을 고려하면 pyridine이 가장 좋은 반응용매로 생각된다. 다른 2-치환-1-cyclohexenyl-1-acetic acid(**1c** 및 **1d**)의 경우도 비슷한 경향을 나타낼 것으로 추정된다.

앞서 언급된 치환기 및 반응온도의 영향 및 반응용매에 대한 검토를 통해서 pyridine과 같은 반응용매를 이용하여 낮은 온도에서 반응을 행하면 비교적 위치 선택적으로 β -lactone을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

실 험

IR Spectrum은 Beckman IR 20A Infrared Spectrometer를 사용하였으며, ¹H-NMR Spectrum은 Perkin-Elmer R32 NMR Spectrometer를 사용하였다. IR은 cm⁻¹, NMR은 ppm으로 나타내었다.

2-Methyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid⁹⁾의 브롬락톤화 반응(2bX 및 3bX의 생성)—2-methyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid(**1b**, 440 mg, 2.85 mmol)을 6 ml DMF에 녹인 용액에 dibromantoin(815 mg, 2.85 mmol)을 7 ml DMF에 녹인 용액을 질소 기류하 실온에서 서서히 적가한 후 22시간 교반시킨 다음 반응액을 EtOAc 400 ml로 희석하고 30 ml의 5% NaHCO₃ 용액으로 3회, H₂O로 3회, 그리고 포화식염수로 1회 세척한 후 무수 MgSO₄로 탈수하였다. 이어서 감압농축한 후 황색의 caramel을 column chromatography (silica gel, EtOAc : n-Hexane=1 : 5)하여 β -lactone(**2bX**, R_f=0.45, 324 mg, 49%)과 γ -lactone(**3bX**, R_f=0.25, 300 mg, 45%)을 얻었다.

β -lactone(**2bX**)

mp(Hexane) : 48~49°C

IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$: cm⁻¹ : 1840(C=O, β -lactone)

NMR(CDCl₃) δ : 1.10~2.50(8H, m, CH₂×4)

1.82(3H, s, CH₃)
 2.96(1H, d, J=18 Hz, CH₂
 CO)
 3.58(1H, d, J=18 Hz, CH₂
 CO)

γ-lactone(3bX)

mp(Hexane) : 80~81°C

IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm⁻¹ : 1775(C=O, γ-lactone)

NMR(CDCl₃) δ : 1.30~2.50(8H, m, CH₂×4)

1.57(3H, s, CH₃)

2.97(1H, d, J=18 Hz, CH₂
 CO)

3.21(1H, d, J=18 Hz, CH₂
 CO)

Table I 및 II의 1b에 대한 온도변화 및 용매변화에 따른 bromolactone화 반응은 위의 예와 동일하게 수행되었다.

2-Ethyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid^{9,10}의 브롬락톤화 반응(2cX 및 3cX의 생성)—2-ethyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid(1c, 347 mg, 2.06 mmol)을 4 ml DMF에 녹인 용액에 dibromantoin(589 mg, 2.06 mmol)을 5 ml DMF에 녹인 용액을 질소 기류하 -15°C에서 서서히 적가한 후 26 시간 교반시킨 다음 실험 1과 동일한 방법으로 work up한 후 황색의 oil을 column chromatography(silica gel, EtOAc : n-Hexane=1 : 5)하여 1 : 5하여 β-lactone(2cX, Rf=0.46, 280 mg, 55%)과 γ-lactone(3cX, Rf=0.25, 162 mg, 32%)을 얻었다.

β-lactone(2cX)

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹ : 1835(C=O, β-lactone)

NMR(CDCl₃) δ : 1.08(3H, t, J=7 Hz, CH₃)

1.30~2.60(10H, m, CH₂×5)

3.00(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

3.68(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

γ-lactone(3cX)

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹ : 1780(C=O, γ-lactone)

NMR(CDCl₃) δ : 1.10(3H, t, J=7 Hz, CH₃)

1.30~2.70(10H, m, CH₂×5)

3.12(1H, d, J=17 Hz, CH₂

CO)

3.58(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

2-Phenyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid^{9,11}의 브롬락톤화 반응(2dX 및 3dX의 생성)—2-phenyl-1-cyclohexenyl-1-acetic acid(1d, 330 mg, 1.53 mmol)을 4 ml DMF에 녹인 용액에 dibromantoin(438 mg, 1.53 mmol)을 5 ml DMF에 녹인 용액을 질소 기류하 실온에서 서서히 적가한 후 22시간 교반시킨 다음 실험 1과 동일한 방법으로 work up한 후 황색의 caramel을 column chromatography(silica gel, EtOAc : n-Hexane=1 : 5)하여 β-lactone(2dX, Rf=0.40, 162 mg, 36%)과 γ-lactone(3dX, Rf=0.25, 94 mg, 21%)을 얻었다.

β-lactone(2dX)

mp(Hexane) : 84°C

IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm⁻¹ : 1830(C=O, β-lactone)

NMR(CDCl₃) δ : 1.20~2.80(8H, m, CH₂×4)

3.06(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

3.53(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

7.20~7.70(3H, m, Ar-H)

7.70~8.10(2H, m, Ar-H)

γ-lactone(3dX)

mp(Hexane) : 93~94°C

IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm⁻¹ : 1780(C=O, γ-lactone)

NMR(CDCl₃) δ : 1.30~2.60(8H, m, CH₂×4)

2.85(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

3.28(1H, d, J=17 Hz, CH₂
 CO)

7.10~7.70(5H, m, Ar-H)

Table I의 1d에 대한 온도변화에 따른 bromolactone화 반응은 위의 예와 동일하게 수행되었다.

감사의 말씀

본 연구는 1988년도 문교부 학술연구조성비(대학 일반) 지원에 의하여 이루어졌다.

문헌

- 1) a) Dowle, M.D. and Davies, D.I., *Chem. Soc. Rev.*, **8**, 171 (1979).
b) Kobayashi, S., *J. Svn. Org. Chem. Japan*, **41**, 745 (1983).
- 2) Cook, C. H., Cho, Y.S., Jew, S.S., Suh, Y.G. Suh and Kang, E.K., *Arch. Pharm. Res.*, **6**(1), 45 (1983).
- 3) Cook, C.H, Cho, Y.S., Jew, S.S. and Jung, Y.H. *Arch. Pharm. Res.*, **8**(1), 39 (1985).
- 4) Cook, C.H. Cho, Y.S., Jew, S.S. and Chung, G.H. *Seoul Uni. J. Pharm. Sci.*, **10**, 66 (1985).
- 5) a) Nicolaou, K.C., Seitz, S.P., Sipio, W.C. and Blount, J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3884 (1979).
b) Nicolaou, K.C. and Lysenko, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3185 (1977).
- 6) Nicolaou, K.C. and Lysenko, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 293 (1977).
- 7) Adams, W., Martinez, G. and Thompson, J., *J. Org. Chem.*, **46**, 3359 (1981).
- 8) a) Stork, G., Cama, L.D. and Coulson, D.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5268 (1974).
b) Stork, G. and Cohen, J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5270 (1974).
c) Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc.*, (c), 734 (1976).
- 9) Dibiase, S.A., Lipioko, B.A., Haag, A., Wolak, R.A. and Gokel, G.W., *J. Org. Chem.*, **44**, 4640 (1979).
- 10) Snyder, H.R., Brooks, L.A. and Shapiro, S.H. *Org. Synth.* II, 531 (1943).
- 11) a) Newman, M.S. and Farbman, M.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1550 (1944).
b) Cook, J.W., Hewett, C.L. and Lawrence, C.A. *J. Chem. Soc.*, 71 (1936).