

카바프로스타사이클린의 중간체로 이용가능한 히드록시사이클로펜탄의 합성

서영거* · 구분암 · 정재경 · 조운상 · 나운용

서울대학교 약학대학

(Received June 5, 1993)

Synthesis of Hydroxycyclopentane as a Synthetic Intermediate for Carbaprostacyclin

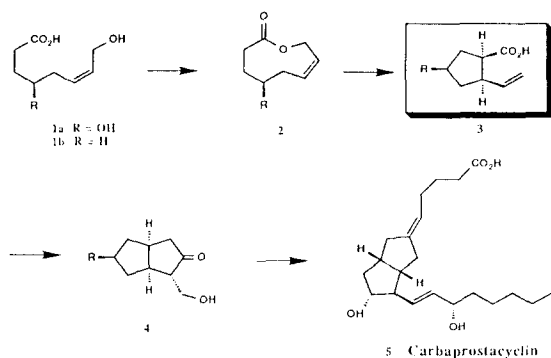
Young-Ger Suh*, Bon-Am Koo, Jae-Kyung Jung, Youn-Sang Cho and Woon-Lyong Lah
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742

Abstract—An efficient synthetic route to the trisubstituted cyclopentane as an useful synthetic intrermediate for carbaprostacyclin is described. Ireland Claisen rearrangement of a hydroxylactone has been employed as a key reaction.

Keywords □ Carbaprostacyclin, cyclopentane, Claisen rearrangement, lactonization.

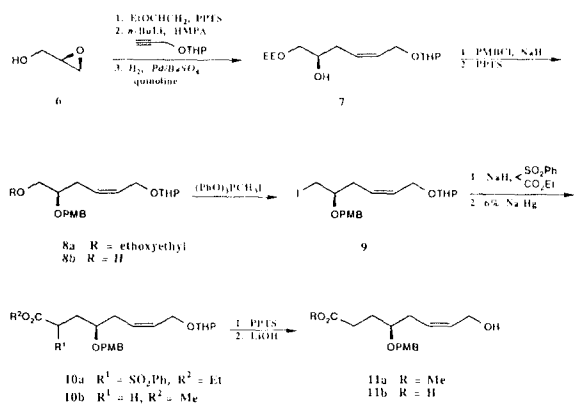
프로스타사이클린(PGI₂)은 arachidonic acid의 불안정한 대사물로서 adeny cyclase를 자극하여 혈소판 내의 cyclic AMP 증가에 의한 혈소판의 응집을 저해하며 폐 및 뇌 혈관 이완 작용등의 중요한 약리효과를 소유하고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 프로스타사이클린의 분자구조에 존재하는 enol ether부분은 프로스타사이클린의 불안정한 주요인이 되고 있으며 유리산의 나트륨염이 더 안정한 것으로 보고되고 있지만, 아직도 많은 연구가 요구되고 있는 실정이다.^{1, 3)} 카바프로스타사이클린은 프로스타사이클린의 불안정함을 보완하기 위하여 enol ether의 산소대신 메칠렌으로 치환시킴으로써 프로스타사이클린과 동일한 효능을 나타내면서 안정한 구조를 갖는 가장 바람직한 화합물로 부각되어 그 합성에 관한 연구들이 활발하게 진행되기 시작하였다.⁴⁾ 최근 저자들은 카바프로스타사이클린 및 그 유도체 합성과 관련하여 효율적이고 새로운 합성방법으로 scheme 1과 같은 방법을 계획한 후 그 단계적 과정을 검토해왔다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1

저자 등은 이를 위한 예비실험으로서 2b와 같이 수산기를 소유하지 않은 모델화합물로부터 카바프로스타사이클린의 기본골격을 소유하는 carbobicycle 4b를 입체선택적으로 합성하여 보고한 바 있어⁶⁾ 그 결과를 기초로 하여 카바프로스타사이클린의 합성에 있어 중요한 중간 물질로 활용가능한 carbobicycle 3a의 합성을 scheme 2 및 3과 같이 시도하였다.



Scheme 2

저자 등이 핵심 반응으로 이용하고자 하는 Claisen 전위의 전구 물질인 9-membered lactone 12는 scheme 2 및 3에 요약된 방법으로 합성되었다. 먼저, (-)-glycidol 6의 수산기를 ethoxyethyl ether로 보호하고 propargyl alcohol THP ether의 anion과의 반응으로 탄소를 증가시킨 후 삼중 결합의 부분 환원으로 목적하는 hydroxy olefin 7을 얻었다. Hydroxy olefin 7은 PMBCL(*p*-methoxybenzyl chloride)를 이용한 수산기 보호와 ethoxyethyl 보호기의 제거로 alcohol 8b로 용이하게 전환되었다. Alcohol 8b는 (PhO)₃PCH₂I (methyltriphenoxyphosphonium iodide)의 처리에 의해서 iodide 9로 변환된 후 benzenesulfonyl acetate anion과의 치환반응에 의한 alkylation을 하고 6% Na-Hg처리로 desulfonation⁷⁾되었다. Ester 10b는 THP 보호기의 제거 및 ester의 가수분해에 의해서 락톤의 전구 물질인 hydroxy acid 11b로 변환되었고

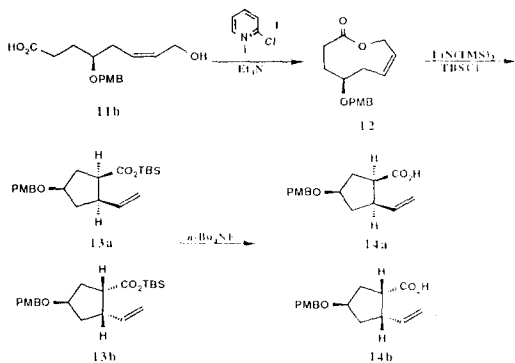
저자 등이 목적하는 카바프로스타사이클린의 중간체인 14로 scheme 3과 같이 유도되었다.

먼저 Hydroxy acid 11b는 Mukaiyama⁸⁾시약을 이용한 락톤화 반응에 의해서 수산기가 보호된 락톤 12가 되었고 이미 저자들에 의해서 반응조건이 개선되어 보고된 바 있는 Ireland Claisen⁹⁾ 전위로 목적하는 cyclopentane을 입체선택적으로 얻을 수 있었다. 광학 활성을 갖는 cyclopentane 중간체의 합성을 위하여 시도된 수산기를 이용한 1,3-asymmetric induction에 의한 입체선택성은 기대에 못 미쳤지만, cyclopentane 14는 carbobicyclic system으로 전환시킬수 있는 vinyl과 carboalkoxy group이 서로 *cis*-관계를 유지할 수 있는 1,2-diastereoselectivity가 뛰어나 저자 등에 의해서 개발된 방법이 저자 등이 기대하는 입체 선택성을 가지고 있음을 보여주었다. 또한 수산기를 소유하는 cyclopentane이 합성됨으로써 carbobicyclic system 4로의 전환 후에 수산기의 카보닐기로의 산화시켜 카바프로스타사이클린에 존재하는 pentanoic acid 측쇄를 용이하게 도입시킬 수 있음을 보여주었다. 현재 저자 등은 저자 등이 이미 보고한 바 있는 bicyclic system으로의 전환 방법^{5,10)}을 이용하여 cyclopentane 14를 카바프로스타사이클린으로 전환하는 과정을 실험중에 있다.

실 험

¹H-NMR spectra는 Bruker WP 80 및 JEOL JNM-GCX 400 spectrophotometer를 이용하여 tetramethylsilane을 internal standard로 사용하여 측정하였으며 chemical shift는 δ unit로 나타내었다. Infrared spectra는 Perkin Elmer 1710 Fourier transform spectrometer로 측정하였으며, frequency는 cm⁻¹로 표시하였다. Mass spectra는 VG Trio GC-MS를 사용하여 70 eV의 electron beam energy에서 EI로 측정하였으며, column chromatography는 silica gel (Kieselgel 60, 230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. 모든 반응은 질소 또는 아르곤 기류하에서 시행되었고 용매는 사용직전에 건조, 증류되었다.

(R, Z)-6-[2-(Ethoxy)ethoxy]-1-(tetrahydropyranyloxy)-2-hexen-5-ol (7)–PPTS (5.09g, 0.02 mol)의 CH₂Cl₂(200 ml) solution에 5°C에서 (-)-glycidol 6(15



Scheme 3

g, 0.20 mol)과 ethylvinylether(29.2g, 0.41 mol)를 넣고 30분 동안 교반한 후에 상온에서 3시간 교반하였다. CH_2Cl_2 (500 ml \times 2)로 추출하고 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척한 후, MgSO_4 로 건조하고 감압농축 하였다. crude oil을 감압 증류(b.p 75°C /20 Torr)하여 6a를 20.72g(70%) 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3)

δ : 4.74(q, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.36~3.85(m, 4H), 3.07~3.29(m, 1H), 2.54~2.89(m, 2H) 1.09~1.34(m, 6H)

Propagyl alcohol THP ether(41.4g, 0.30 mol)를 THF(200 ml)에 녹인 후 -78°C 에서 $n\text{-BuLi}$ (1.6M solution in hexane, 168 ml, 0.27 mol)을 천천히 적가하였다. -10°C 로 온도를 올려 2시간 교반한 후, 다시 -60°C 에서 6a(20.72g, 0.14 mol)를 HMPA(24 ml)에 녹여 천천히 적가하였다. 상온으로 온도를 올려서 12시간 더 교반 한 후, 반응액에 물을 가하여 quenching하고 ether(300 ml \times 2)로 추출하였다. 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척하고 MgSO_4 로 건조한 후 감압농축 하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography (EtOAc : $n\text{-Hex}=1:3$)하여 무색 oil의 6b를 34.8g (85.7%) 얻었다.

IR(neat) 3300, 2240 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3)

δ : 4.61~4.79(m, 2H), 4.43(s, 2H), 3.27~4.29(m, 7H), 2.42~2.49(m, 3H), 1.48~1.60(m, 6H), 1.10~1.34(m, 6H)

Mass(EL) m/e : 257($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$)

앞에서 얻은 6b(15.12g, 52.8 mmol)와, 5% Pd/BaSO₄ (400 mg, cat.)을 넣고 H₂로 치환한 후 MeOH(240 ml)를 넣고 2시간 교반하였다. 용매를 감압농축한 후 여과하여 무색 oil의 7을 15.14g(100%)얻었다.

IR(neat) 3300 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3)

δ : 5.58~5.77(m, 2H), 4.67~4.81(m, 2H), 4.09~4.23(m, 2H), 3.25~4.00(m, 7H), 2.64(brs, 1H), 2.32(t, $J=6$ Hz, 2H), 1.48~1.60(m, 6H), 1.11~1.35(m, 6H)

(R,Z)-6-[2-(Ethoxy)ethoxy]-5-(*p*-methoxybenzyloxy)-1-(tetrahydropyranyloxy)-2-hexene (8a)—NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.3g, 32.5 mmol)을 dry $n\text{-hexane}$ 으로 2번 세척한 후에 DMF (20 ml)를

가하고, hydroxy olefin 7(5g, 17.3 mmol)을 DMF(40 ml)에 녹여 가한 후, 1시간 동안 교반하였다. PMBCl (5.42g, 34.6 mmol)을 DMF(40 ml)에 녹여 가하고, 상온에서 12시간 더 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 quenching하고, ether(200 ml \times 2)로 추출 하였다. 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척하고, MgSO_4 건조한 후 감압농축 하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography (EtOAc : $n\text{-Hex}=1:4$)하여 무색의 oil 8a를 6.8g (95.7%) 얻었다.

IR(neat) 3000 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3)

δ : 7.25(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.84(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.78~5.59(m, 2H), 4.53~4.66(m, 4H), 4.04~4.24(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.46~3.64(m, 7H), 2.35(brs, 2H), 1.54(brs, 6H), 1.20(q, $J=5.2$ Hz, 6H)

(R, Z)-5-(*p*-methoxybenzyloxy)-1-(tetrahydropyranyloxy)-2-hexene-6-ol (8b)—앞에서 얻어진 8a(6.5g, 15.8 mmol)와 PPTS (400 mg, 1.57 mmol)을 넣고 $n\text{-PrOH}$ (150 ml)을 가하여 상온에서 12시간 교반하였다. NaHCO₃ 1g을 넣어, 1시간 교반하고 감압농축 하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography (EtOAc : $\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:3$)하여 무색의 oil의 8b를 4.85g (90.6%)얻었다.

IR(neat) 3300 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3)

δ : 7.26(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.86(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.86(m, 2H), 4.50~4.61(m, 3H), 3.86~4.35(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.32~3.67(m, 4H), 2.36~2.44(m, 2H) 1.80(m, 6H)

Methyl (S, Z)-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-8-(tetrahydropyranyloxy)-6-octenoate (10b)—8b(1.25g, 3.72 mmol)에 DMF (20 ml)를 가하고, ice-bath상에서 (PhO)₃PCH₃I (2.52g, 5.57 mmol)을 DMF (20 ml)에 녹여서 천천히 적가하였다.(yellowish red solution) ice-bath상에서 1시간 교반하고, 상온에서 1시간 더 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (200 ml \times 2)로 추출한 후 유기용매층을 모아 1N-NaOH, 물, brine으로 세척하고, MgSO_4 건조한 후 감압농축하여 Iodide 9의 crude oil을 얻었다.

NaH(60% dispersion in mineral oil, 372 mg, 9.29 mmol)를 dry $n\text{-Hexane}$ 으로 세척(2회) 하고 ethylbe-

zenesulfonyl acetate(2.12g, 9.29 mmol)를 DMF (20 ml)에 녹여서 가하고, 1시간 교반하여 anion을 생성하였다. 앞에서 얻은 crude iodide 9를 DMF(20 ml)에 녹여서 ethylbenzenesulfonyl acetate anion에 천천히 적가하고, 100°C에서 12시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 quenching하고, CH₂Cl₂(200 ml×2)로 추출하였다. 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척하고, MgSO₄ 건조한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography(EtOAc : *n*-Hex = 1 : 3)하여 crude oil 10a를 얻었다.

앞에서 얻은 10a에 6% Na-Hg (5.7g, 14.40 mmol)을 넣고 ice-bath에서 교반하였다. 1시간 후 6% Na-Hg (4.3g, 11.15 mmol)을 더 넣고 2시간 더 교반하였다. 반응액을 decantation하여 남은 Na-Hg을 제거하고, EtOAc(200 ml)로 추출한 후 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척하고 MgSO₄ 건조한 후, 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography (EtOAc : *n*-Hex = 1 : 2)하여 무색의 oil의 10b를 593 mg(3step yield : 40.7%) 얻었다.

IR(neat) 1740 cm⁻¹

¹H-NMR(80 MHz-CDCl₃)

δ : 7.18~7.29(m, 2H), 6.84(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.61~5.64(m, 2H), 4.59(brs, 1H), 4.42(d, J=3.2 Hz, 2H), 4.15~4.22(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.61(s, 3H) 3.44~3.54(m, 3H), 2.29~2.39(m, 4H), 1.47~1.93(m, 8H)

Methyl (S, Z)-8-hydroxy-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-6-octenoate (11a)—Ester 10b(900 mg, 2.29 mmol)와 PPTS(64 mg, 0.26 mmol)를 EtOH(50 ml)에 녹이고 55°C에서 2시간 교반하였다. 감압농축 후 얻어진 잔류물을 column chromatography (EtOAc : *n*-Hex = 1 : 1)하여 무색의 oil의 11a를 645 mg(91%) 얻었다.

IR(neat) 1740 cm⁻¹

¹H-NMR(80 MHz-CDCl₃)

δ : 7.13~7.23(m, 2H), 6.80(d, J=8.3 Hz, 2H), 5.57~5.89(m, 2H), 4.38(s, 2H), 4.07(d, J=6.0 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.34~3.48(m, 3H) 2.17~2.42(m, 4H), 1.64~1.90(m, 2H)

Mass(EI) m/e : 290(M⁺-H₂O)

(S, Z)-8-hydroxy-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-6-octenoic acid (11b)—11a(645 mg, 2.09 mmol)에 LiOH solution(0.1M in H₂O, 30 ml)를 가하고 THF (60 ml) 가한 후 상온에서 2시간 교반하였다. 반응물을 EtOAc

(100 ml)로 세척한 후 남은 수층을 5%-HCl으로 pH 3까지 산성화하고 EtOAc(100 ml×2)로 추출하였다. 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척한 후 MgSO₄ 건조하고 감압농축하여 무색의 oil 11b를 635 mg(100%) 얻었다.

IR(neat) 1705, 3300 cm⁻¹

¹H-NMR(80 MHz-CDCl₃)

δ : 7.19~7.29(m, 2H), 6.85(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.63~5.80(m, 2H), 4.45(s, 2H) 4.14(d, J=7.5 Hz, 2H), 3.92(brs, 1H), 3.78(s, 3H), 3.42~3.63(m, 2H) 2.23~2.52(m, 4H), 1.72~1.96(m, 2H)

Mass(EI) m/e : 294(M⁺)

(S, Z)-8-hydroxy-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-6-octenoic acid lactone (12)—250 ml one-arm flask에 CH₃CN (80 ml)과 methyltriphenoxyphosphonium iodide시약 (716 mg, 2.808 mmol)을 넣고 reflux하면서, 11b (205 mg, 0.7 mmol), Et₃N (566 mg, 5.59 mmol)의 CH₃CN(40 ml) solution을 syringe pump를 이용하여 24시간에 걸쳐서 천천히 적가하였다. 종료 후 4시간 더 reflux한 후, 용매(CH₃CN)를 감압농축하고, EtOAc로 (50 ml×2)로 추출하였다. 유기용매층을 모아 물, brine으로 세척하고 MgSO₄ 건조한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 column chromatography (EtOAc : *n*-Hex = 1 : 7)하여 무색 oil의 lactone 12를 70 mg(36%) 얻었다.

IR(neat) 1740 cm⁻¹

¹H-NMR(80 MHz-CDCl₃)

δ : 7.20~7.30(m, 2H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.60~5.82(m, 2H), 4.78~4.82(m, 2H), 4.53(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.54~3.66(m, 1H), 2.25~2.62(m, 4H), 1.94~2.11(m, 2H)

Mass(EI) m/e : 273(M⁺)

tert-Butyldimethylsilyl-4-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-ethenylcyclopentanecarboxylate (13)—TBSCl(21.8 mg, 0.15 mmol)을 LiN(SiMe₃)₂ (1M solution in hexane, 0.15 ml, 0.15 mmol)을 가하고 -78°C로 냉각시킨 후, lactone 12(20 mg, 0.072 mmol)를 THF(2 ml)에 녹여서 천천히 적가하였다. 1시간 동안 -78°C 유지시킨후, 0°C에서 2시간 더 반응시켰다. 반응물에 얼음물을 가하여 quenching하고 *n*-pentane(50 ml×2)으로 추출였다. 유기용매층을 모아 얼음물, brine으로 세척한 후, MgSO₄ 건조하고 감압농축하여 crude oil

16 mg을 얻었다.

4-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-ethenylcyclopentane carboxylic acid (14)—Ester 13(16 mg, 0.04 mmol)을 THF(1 ml)에 녹이고 *n*-Bu₄NF(1.0M solution in THF, 74 μ l, 0.074 mmol)을 천천히 추가하였다. 상온에서 3 시간 교반하고, NaHCO₃(10 ml) 가한 후, ether로 세척 (30 ml \times 2)하고, 수층에 5% HCl을 가해서 pH 3정도로 산성화한 후에 NaCl(solid)을 넣어 포화시켰다. 유기용매층을 ether (30 ml \times 2)로 추출하고 감압농축하여 14a와 14b의 diastereomer의 혼합물을 1 : 1로 5 mg(2 step 25%)을 얻었다.

IR(neat) 3200 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹

¹H-NMR(80 MHz-CDCl₃)

δ : 7.21~7.31(m, 2H), 6.87(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.86~5.95(m, 1/2H), 5.74~5.82(m, 1/2H), 5.08(dd, Jac=13.3 Hz, Jbc=6.3 Hz, 2H), 4.47(s, 1H), 4.40(s, 1H), 3.95~4.18(m, 1H), 3.90(s, 3H), 1.78~2.25(m, 2H), 1.12~1.29(m, 4H)

Mass(EI) m/e : 276(M⁺)

감사의 말씀

본 연구는 1992년 보사부 연구지원 및 1993년 약학대학 학술연구 조성비에 의해서 이루어졌음을 감사드립니다.

문헌

- 1) Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S and Vane, J. R.; An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperovides to an unstable that inhibits platelet aggregation. *Nature* **263**, 21 (1976).
- 2) Moncada, S. and Vane, J. R.; Biological Significance and Therapeutic Potential of Prostaglandin. *J. Med. Chem.* **23**, 591 (1980).
- 3) Vane, J. R.; Adventures and Excursions in Bioassay: The Stepping Stones to Prostaglandin. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22**, 741 (1983).
- 4) Mori, K. and Tsuji, M.; A New Synthesis of (+)-6a-Carbaprostaglandin I₂ Employing Yeast Reduction of a β -keto ester Derived from *cis*-Bicyclo[3, 3, 0] octane-3, 7-dione as the Key-step. *Tetrahedron* **42**, 435 (1986). Other references are cited therein.
- 5) Suh, Y. G., Cho, H. U., Kim, S. A. and Cho, Y. S.; Novel Synthesis of Diquinane and *cis*-Decalone. The 40th Annual Convention of the Pharmaceutical Society of KOREA.
- 6) Suh, Y. G., Lee, G. H. and Cho, Y.S.; Synthesis of Carbocycles Using Metal Catalyst(I). Stereoselective Synthesis of Cyclopentane Using Pd(0) Catalyst. *Yakhak Hoeji* **34**, 287 (1990).
- 7) Trost, B. M., Arndt, H. C. Strege, P. E. and Verhoeven, T. R.; Desulfonation of Aryl Alkyl Sulfones. *Tetrahedron Letters*. **39**, 3477 (1976).
- 8) Mukaiyama, T., Usui, M. and Saigo, K.; The Facile Synthesis of Lactones. *Chemistry Letters*. 49 (1976).
- 9) Suh, Y. G., Kim, S. A. and Cho, Y. S.; Synthesis of *cis*-Disubstituted Cyclohexane. *Arch. Pharm. Res.* **13**, 201 (1990).
- 10) Suh, Y. G.; Synthesis of Biologically Active Carbocycles and Natural Products. Proceedings of Symposium on New Drug Development in Commemoration of Chung-Buk University's 40th Anniversary 23 (1991).