

Mugineic acid 구성요소인 β -Hydroxyhomoserine의 합성

정영훈* · 원숙란

동덕여자대학교 약학대학

(Received September 27, 1993)

Synthesis of β -Hydroxyhomoserine, Constituent of Mugineic Acid

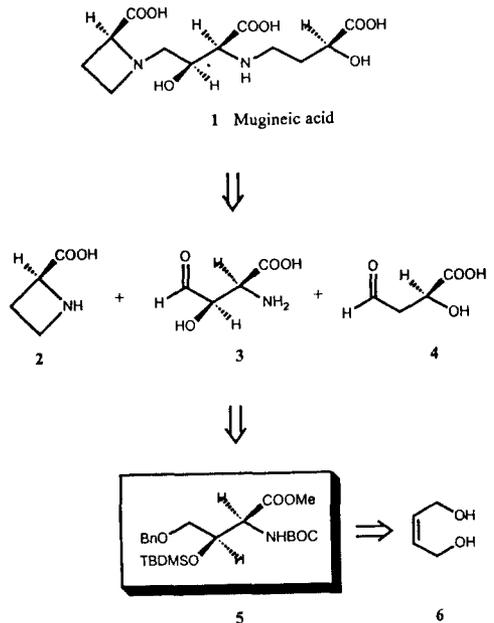
Young Hoon Jung* and Sug Lan Won

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

Abstract—The efficient synthesis of protected β -hydroxyhomoserine, which is an important intermediate in the synthesis of Mugineic acid, from *cis*-2-butene-1,4-diol as a starting material through 12 steps will be reported herein.

Keywords □ Mugineic acid, phytosiderophore, β -hydroxyhomoserine, oxazolidinone.

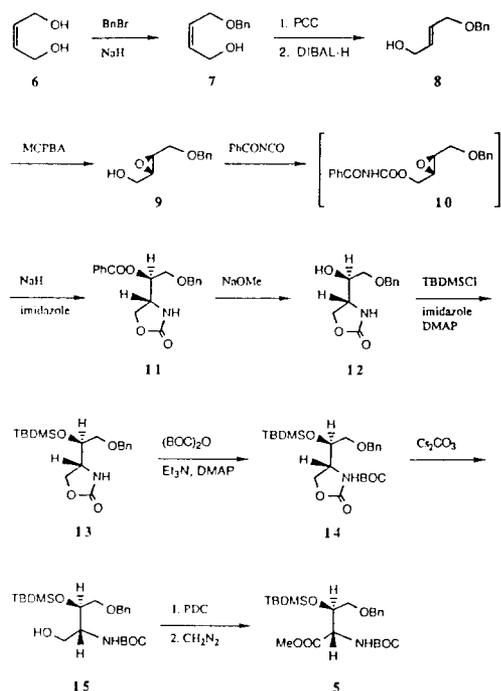
Mugineic acid¹⁻³⁾는 식물체가 뿌리를 통하여 토양으로부터 영양요소를 섭취하는 가운데, 특히 성장에 필수성분인 철을 용해 및 섭취하는 작용을 행하는 것으로 알려져 있다. 이는 식물체 분비물, 즉 일종의 phytosiderophore로서 β -hydroxyhomoserine moiety가 이의 중요한 구성요소로 이루어져 있는데 일반적으로 β -히드록시아미노산은 천연물 그 자체로서 자연에 존재하거나(threonine, serine 및 4-hydroxyproline), 자연에서 추출하는 항생 항암효과를 가지는 bouvardin,³⁾ vancomycin,⁴⁾ lysobactin,⁵⁾ cyclosporine,⁶⁾ 및 echinocandin D⁷⁾등과 같이 복잡한 천연물의 중요한 구성성분으로서 존재한다. 실제로 lysobactin의 구조를 살펴보면 전체적으로 peptide결합으로 이루어져 있음을 볼 수 있는데 특히 β -hydroxyphenylalanine, β -hydroxyphenyleucine, 및 threonine등과 같은 β -히드록시 아미노산들이 lysobactin의 중요한 구성성분으로 존재함을 알 수 있다. 또한 이들 β -히드록시 아미노산은 항생제로 많이 사용되고 있는 β -lactam계



Scheme 1

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

현주소 : 수원시 장안구 천천동 300 성균관대학교 약학대학



Scheme 2

화합물의 합성을 위한 중요한 출발물질로 사용되었던 보고⁸⁻¹⁰⁾가 있다.

저자는 이들 β -히드록시 아미노산을 적절한 allyl alcohol로부터 실용적이면서 수율높게 합성한 바 있어¹¹⁾ 이 합성방법을 이용하여 mugenic acid 구성요소인 보호된 β -hydroxyhomoserine 5를 Scheme 2와 같이 합성하고자 하였다.

출발물질로 *cis*-1,4-butanediol 6을 사용하여 이미 알려진 방법¹²⁾에 의하여 mono벤질화, 산화 및 환원 반응의 3단계를 거쳐 *trans*-butanol 8을 합성한 후 MCPBA로 에폭시화를 행하여 원하는 oxirane 9를 79%의 수율로 얻었다. 이어 oxirane 9를 benzoyl-isocyanate¹³⁾와 반응시켜 대응하는 carbamate 10으로 전환시킨 후 sodium hydride와 imidazole을 사용하여 환화반응을 행하여 79%의 수율로 oxazolidinone 11을 얻었다. 이 과정에서 benzoyl기는 질소에서 산소로 이동함을 알 수 있었다.

이와같이 얻어진 oxazolidinone 11을 methanol 용매에 sodium methoxide로 처리하여 ester기가 절단된 대응하는 oxazolidinone alcohol 12를 68%의 수

율로 얻고 알콜기를 보호하기 위하여 imidazole과 촉매량의 dimethylamino pyridine 염기 존재하 *tert*-butyldimethylsilyl chloride와 반응시켜 85%의 수율로 원하는 oxazolidinone 13을 얻었다. Oxazolidinone을 입체화학의 변화없이 가수분해하여 대응하는 보호된 amino alcohol을 얻고자 Kunieda등¹⁴⁾이 보고한 개환 반응을 이용하였다. 즉 합성되어진 13을 triethylamine과 촉매량의 dimethylaminopyridine 염기 존재하 di-*tert*-butyl dicarbonate((BOC)₂O)와 반응시켜 92%의 수율로 N-BOC oxazolidinone 14를 얻은 후 methanol용매에서 cesium carbonate로 가수분해하여 N-BOC-amino alcohol 15를 66%의 수율로 얻었다. 이어 alcohol 15를 dimethylformamide 용매에 pyridinium dichromate로 산화시키고 이어 diazomethane으로 처리하여 61%의 수율로 원하는 보호된 β -hydroxyhomoserine 5를 얻었다.

이와같이 보호된 β -hydroxyhomoserine의 합성방법을 이용하여 다양한 β -히드록시 아미노산의 합성이 가능하고 합성과정중 에폭시화 반응을 Sharpless 비대칭 에폭시화¹⁵⁾로 대치시킴으로써 광학활성 β -hydroxyhomoserine을 얻을 수 있고 이로부터 적절한 분자수식을 행하여 광학활성 mugenic acid의 전합성이 이루어지리라 기대되며 현재 실험중에 있다.

실 험

녹는점은 Gallenkamp melting point 측정장치로 사용하였으나 보정하지는 않았으며, infrared은 Perkin-Elmer 1710 spectrometer로 측정하였고 frequency는 cm^{-1} 로 표시하였다. ¹H-NMR spectra는 Bruker WP 80 spectrophotometer를 사용하여 측정하였고 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하고 chemical shift는 δ unit로 표기하였다. Tlc는 silica gel 60F²⁵⁴를 바른 유리판을 이용하였으며 tlc spot은 자외선, PMA, 및 anisaldehyde 시약으로 확인하였다. Column chromatography는 silica gel(70-230 및 230-400 mesh, Merck)을 사용하였다. 실험에 사용되었던 시약과 용매는 필요한 경우에 알려진 방법에 따라 정제하였다.

***cis*-4-(Benzyloxy)-2-butenol 7의 합성**—2-Butene-1, 4-diol 6(5 g, 56.7 mmol)을 tetrahydrofuran(200 ml)과

dimethylformamide(50 ml)의 혼합용액에 녹인 후 sodium hydride(2.7 g, 56.7 mmol, 60% dispersion in mineral oil)을 서서히 가하여 0°C에서 2시간 교반하였다. 이어 반응액에 benzyl bromide(10.7 g, 62.6 mmol)을 30분에 걸쳐 서서히 추가하고 실온에서 overnight시켰다. 0°C에서 methanol로 quenching하고 ether로 추출한 후 10% HCl, NaHCO₃, H₂O와 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc:Hexane=1:2)하여 6.0 g(60%)의 순수한 7을 무색 oil로 얻었다.

IR(neat): 3400, 3040, 1460, cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.34(s, 5H), 5.76(m, 2H), 4.52(s, 2H), 4.11(m, 4H), 2.65(bs, 1H).

trans-4-(Benzyloxy)2-butenol 8의 합성—Alcohol 7 (6 g, 33.7 mmol)의 CH₂Cl₂(100 ml)용액에 celite(20 g)을 넣고 이어 pyridinium chlorochromate (10.9 g, 50.5 mmol)을 수차에 걸쳐 소량씩 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. Ether(150 ml)을 넣은 후 고체를 여과하고 여액을 감압농축하여 연한 노란색의 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 정제하지 않고 그 일부(2.55 g, 14.5 mmol)를 THF(100 ml)에 녹인 후 -78°C에서 diisobutylaluminum hydride(15.9 ml, 1M in THF, 15.9 mmol)을 천천히 추가한 후 30분간 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 ether(100 ml)로 희석한 후 물(5 ml)과 MeOH(5 ml)의 혼합용매로 quenching하였다. 이어 포화 Na₂SO₄ 수용액(10 ml)과 무수 Na₂SO₄를 가한 후 10시간 교반하였다. 감압여과한 후 여액을 농축하여 얻어진 잔사를 column chromatography(EtOAc:Hex=1:2)하여 1.63 g(64%)의 순수한 butenol 8을 무색 oil로 얻었다.

IR(neat): 3400, 2820, 1500, 1450, 1360 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.73(s, 5H), 5.85(m, 2H), 4.52(s, 2H), 4.12-4.01(m, 4H), 2.26(s, 1H).

threo-4-(Benzyloxy)2,3-epoxy-1-butanol 9의 합성—Allylic alcohol 8(1.11 g, 6.23 mmol)의 CH₂Cl₂(20 ml)용액에 *m*-chloroperbenzoic acid(1.29 g, 7.48 mmol)을 0°C에서 서서히 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 용매를 제거하고 ethyl acetate로 추출한 후 5% NaOH, sat. NaHCO₃ 및 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압

하에 용매를 제거하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc:Hex=1:2)하여 1.05 g(87%)의 순수한 epoxide 9를 무색 oil로 얻었다.

IR(neat): 3400, 2820, 1460 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.31(s, 5H), 4.54(s, 2H), 3.94~3.35(m, 4H), 3.23~3.01(m, 3H).

4-([2'-(Benzyloxy)-1'-benzyloxyethyl]-2-oxazolidinone 11의 합성—Epoxy alcohol 9(0.77 g, 3.97 mmol)의 THF(10 ml)용액에 benzoyl isocyanate¹³ (0.64 g, 4.36 mmol)을 가하고 실온에서 반응을 시켜 TLC로 monitoring하였다. 반응완결 후(20 min) 반응 혼합물에 sodium hydride(0.024 g, 0.99 mmol, 0.04 g of 60% dispersion in mineral oil)과 imidazole (0.068 g, 0.99 mmol)을 가하고 reflux시켰다. 반응 완결 후 sat. ammonium chloride로 quenching시키고 ethyl acetate로 추출한 후 일반 workup 및 column chromatography(EtOAc:Hexane=1:2)를 행하여 1.07 g(79%)의 순수한 oxazolidinone 11을 무색 oil로 얻었다.

IR(neat): 3240, 1760, 1720 cm⁻¹.

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.09~7.98(m, 2H), 7.63~7.55(m, 3H), 7.33(s, 5H), 5.30(bs, 1H), 4.62(s, 2H), 4.65~4.57(m, 1H), 4.47~4.32(m, 2H), 4.20~4.11(m, 1H), 3.73(d, 2H, J=5.0 Hz).

4-([2'-(Benzyloxy)-1'-hydroxyethyl]-2-oxazolidinone 12의 합성—Oxazolidinone 11(1.04 g, 3.05 mmol)의 무수 methanol (20 ml) 용액에 촉매량의 sodium methoxide를 가하여 실온에서 overnight시켰다. 용매를 제거한 후 ethyl acetate로 추출하고 유기층을 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc:Hex=2:1)하여 0.72 g(68%)의 순수한 oxazolidinone alcohol 12를 무색 oil로 얻었다.

IR(neat): 3340, 1750, 1420 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.34(s, 5H), 6.37(bs, 1H), 4.53(s, 2H), 4.48~4.39(m, 2H), 4.03~3.68(m, 2H), 3.56~3.46(m, 2H), 3.42(bs, 1H).

4-([2'-(Benzyloxy)-1'-tert-butyl dimethylsilyloxyethyl]-2-oxazolidinone 13의 합성—Oxazolidinone 12 (412 mg, 1.74 mmol)의 DMF(10 ml)용액에 0°C에서 tert-butyl dimethylsilyl chloride(393 mg, 2.61 mmol), imidazole(298 mg, 4.35 mmol), 및 dimethylaminopy-

ridine(42.5 mg, 0.35 mmol)을 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응물에 brine(60 ml)을 가하고 EtOAc (50 ml×3)로 추출한 후 유기층을 5% HCl, 포화 NaHCO₃ 수용액, brine으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 후 감압농축하였다. 잔사를 column chromatography (EtOAc : Hex=1 : 3)하여 600 mg(98%)의 순수한 oxazolidinone 13을 무색 고체로 얻었다. (mp 108~109°C, EtOAc와 hexane으로 재결정)

IR(neat) : 3300, 1740 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ7.41~7.26(m, 5H), 6.13(s, 1 H), 4.52(s, 2H), 4.44~4.33(m, 2H), 3.99~3.91(m, 1 H), 3.85~3.79(m, 1H), 3.54~3.37(m, 2H), 0.89(s, 9 H), 0.10(s, 3H), 0.05(s, 3H).

3-tert-Butyloxycarbonyl-4-([2'-(benzyloxy)-1'-tert-butylidimethylsilyloxyethyl]-2-oxazolidinone 14의 합성—Oxazolidinone 13(560 mg, 1.59 mmol)의 CH₂Cl₂ (20 ml)용액에 질소기류하 실온에서 triethylamine (194 mg, 1.91 mmol), 4-dimethylaminopyridine (234 mg, 1.91 mmol), 및 di-tert-butylidicarbonate(696 mg, 3.19 mmol)을 가하고 10시간 교반하였다. 반응용매를 제거하고 물(10 ml)을 넣은 후 EtOAc(50 ml×3)로 추출하고 유기층을 물, brine으로 세척, 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압농축하였다. 잔사를 column chromatography(EtOAc : Hex=1 : 4)하여 620 mg(86%)의 보호된 N-BOC-oxazolidinone 14를 무색 oil로 얻었다.

IR(neat) : 1825, 1805, 1725, 1335, 1095 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ7.39~7.28(m, 5H), 4.59~4.45(m, 4H), 4.39~4.36(m, 1H), 4.20~4.12(m, 1H), 3.50~3.47(m, 1H), 3.39~3.34(m, 1H), 1.56(s, 9H), 0.87(s, 9H), 0.02(s, 6H).

erythro-4-(Benzyloxy)-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-(tert-butylcarboxamido)-butanol 15의 합성—N-BOC-Oxazolidinone 14(620 mg, 1.37 mmol)의 무수 methanol(40 ml) 용액에 cesium carbonate(172 mg, 0.53 mmol)을 가하고 실온에서 overnight 교반하였다. 10% citric acid 수용액으로 중화시킨 후 용매를 제거하고 EtOAc(50 ml×3)로 추출하고 유기층을 물, brine으로 세척, 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압농축하였다. 잔사를 column chromatography (EtOAc : Hex=1 : 3)하여 419.6 mg(72%)의 보호된 N-BOC-aminoalcohol 15를 무색 oil로 얻었다.

IR(neat) : 3420, 1750, 1460, 1110 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ7.33(s, 5H), 5.30(bd, 1H, J=7.6 Hz), 4.53(s, 2H), 4.15~3.99(m, 1H), 3.89~3.67(m, 2H), 3.52(d, 2H, J=5.8 Hz), 2.86(bs, 1H), 1.46(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.10(s, 3H), 0.06(s, 3H)

erythro-4-(Benzyloxy)-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-(tert-butylcarboxamido)-butane methyl ester 5의 합성—Alcohol 15(321 mg, 0.76 mmol)의 무수 DMF (20 ml)용액에 pyridinium dichromate(852 mg, 2.27 mmol)을 서서히 가하여 실온에서 1.5일 교반하였다. 이어 침전된 고체를 여과하여 용매를 제거한 후 ethyl acetate로 추출하여 유기층을 물, brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압하에 용매를 제거하여 원하는 oxazolidinone acid를 얻었다. 이를 정제하지 않고 ether(20 ml)에 녹인 후 diazomethane으로 처리하고 이를 column chromatography(EtOAc : Hexane=1 : 2)하여 219 mg(61%)의 순수한 oxazolidinone methyl ester 5를 무색 oil로 얻었다.

IR(neat) : 1745, 1725, 1470, 1435 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ7.34(s, 5H), 5.38(bs, 1H), 4.56~4.44(m, 2H), 4.22~4.13(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.59~3.45(m, 2H), 1.44(s, 9H), 0.86(s, 9H), 0.08(s, 3H), 0.05(s, 3H).

감사의 말씀

본 연구는 신의약품 개발 연구센터 연구비 지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사하는 바입니다.

문헌

- 1) Mino, Y., Ishida, T., Ota, N., Inoue, M., Nomoto, K., Takemoto, T., Tanaka, H., and Sugiura, Y.: Mugineic acid-iron(III) complex and its structurally analogous Cobalt(III) complex: Characterization and implication for absorption and transport of iron in Gramineous plants. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 4671 (1983).
- 2) Hamada, Y., Iwai, K., and Shioiri, T.: A new stereoselective synthesis of a γ -azetidiny- β -hydroxy- α -amino acid moiety of mugineic acid. A formal synthesis of mugineic acid. *Tetrahedron Lett.* **31**, 5041

- (1990).
- 3) a) Jolad, S.D., Hoffmann, J.J., Torrance, S.J., Wiedhopf, R.M., Cole, J.R., Arora, A.K., Bates, R.B., Gargiulo, R.L., and Kriek, G.R.: Bouvardin and Deoxybouvardin, antitumor cyclic hexapeptide from *Bouvardia ternifolia* (Rubiaceae). *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8040 (1977). b) Bates, R.B., Cole, J.R., Hoffmann, J.J., Kriek, G.R., Linz, G.S., and Torrance, S.J.: Solution forms of bouvardin and relatives from NMR studies. 6-O-Methylbouvardin. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 1343 (1983).
 - 4) Harris, C.M., Kopecka, H., and Harris, T.M.: Vancomycin: Structure and transformation to CDP-I. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6915 (1983).
 - 5) Tymiak, A.A., McCormick, T.J., and Unger, S.E.: Structure determination of lysobactin, a macrocyclic peptide lactone antibiotics. *J. Org. Chem.* **54**, 1149 (1989).
 - 6) White, D.J.G.(Ed): Cyclosporin A. Biomedical, Amsterdam, (1982).
 - 7) Evans, D.A. and Weber, A.E.: Synthesis of the cyclic hexapeptide echinocandin D. New approaches to the asymmetric synthesis of β -hydroxy- α -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 7151 (1987).
 - 8) Hanessian, S. and Sahoo, S.P.: Synthetic approaches to β -lactam antibiotics: A stereocontrolled synthesis of *trans* 3-(S)-amino-4-(S)-ethyl-2-oxo-1-azetidine. *Can. J. Chem.* **62**, 1400 (1984).
 - 9) Miller, M.J.: Hydroxamate approach to the synthesis of β -lactam antibiotics. *Acc. Chem. Res.* **19**, 49 (1986).
 - 10) Floyd, D.M., Fritz, A.W., Pluscec, J., Weaver, E.R., and Cimarusti, C.M.: Monobactams. Preparation of (S)-3-amino-2-oxoazetidine-1-sulfonic acids from L- α -amino- β -hydroxy acids via their hydroxamic esters. *J. Org. Chem.* **47**, 5160 (1982).
 - 11) Jung, M.E. and Jung, Y.H: Rapid synthesis of β -hydroxy- α -amino acids, such as L-threonine, β -hydroxyphenylalanine, and β -hydroxyleucine via an application of the Sharpless asymmetric epoxidation. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5637 (1987).
 - 12) Roush, W.R., Straub, J.A., and VanNieuwenhze, M. S.: A stereochemically general synthesis of 2-deoxyhexoses via the asymmetric allylboration of 2,3-epoxy aldehydes. *J. Org. Chem.* **56**, 1636 (1991).
 - 13) Speziale, A.J. and Smith, L.R.: A new and convenient synthesis of acylisocyanates. *J. Org. Chem.* **27**, 3742 (1962).
 - 14) Ishizuka, T. and Kunieda, T.: Mild and selective ring-cleavage of cyclic carbamates to amino alcohols. *Tetrahedron Lett.* **28**, 4185 (1987).
 - 15) a) Woodard, S.S., Finn, M.G., and Sharpless, K.B.: Mechanism of asymmetric epoxidation. 1. Kinetics. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 106 (1991). b) Finn, M.G. and Sharpless, K.B.: Mechanism of asymmetric epoxidation. 2. Catalyst structure. *ibid.* **113**, 113 (1991).