

## 7,8번 위치에 이중결합을 갖는 10-membered lactone의 효율적인 합성

서영거\* · 이지연 · 조운상  
서울대학교 약학대학

(Received November 8, 1994)

### Efficient Synthesis of 10-Membered Lactone Possessing Ring-olefin at 7,8-Position

Young-Ger Suh\*, Jee-Yeon Lee and Youn-Sang Cho  
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

**Abstract**—An unusual 10-membered lactone possessing ring-olefin at 7,8-position has been efficiently synthesized. The  $\omega$ -hydroxy acid as a cyclization precursor was derived from  $\epsilon$ -caprolactone in 41% overall yield of 7 steps and efficiently cyclized by Mukaiyama procedure.

생화학적으로 중요한 천연의 macrolide는 일반적인 합성법 개발의 어려움과 복잡한 구조등으로 합성적으로 많은 주목을 받지 못하였으나 최근 여러가지 실험기술의 발달과 함께 약리학적으로 유용한 macrolide를 중심으로 그 합성법에 관한 연구가 활발하게 진행되어 왔다.<sup>1)</sup> 이와 함께 아직도 약리학적으로 유용한 잠재력을 가지고 있는 macrolide들을 중요한 치료제들로 개발하고자 하는 노력들이 계속되고 있다.

최근 저자들의 실험실에서는 생리활성을 갖는 천연 lactone화합물의 합성과 macrolactone의 Claisen 전위를 이용한 환 축소방법으로 *cis* 또는 *trans* 관계로 두개의 관능기가 존재하는 carbocycle의 합성법 개발연구를 진행해 오고 있다.<sup>2)</sup> 특히 Austrian Eucalypt longicorn beetle의 metastemal gland로 부터 분비되는 천연 macrolide인 phoracantholide **1** 및 **2** 등의 합성을 위한 model study와 **3**과 같이 lactone 환에 이중결합이 존재하는 10-membered lactone으로부터 Claisen 전위를 이용한 *trans*-disubstituted carbocycle **4**의 입체선택적 합성 연구를 위해서 우선 **3**과 같은 10-membered lactone을 효율적으로 합성하는 방법을 개발하고자 하였다.

Macrolide골격 형성은 유기 합성화학에서 끊임없

이 도전되어 오고 있는 문제이며 이들 합성법은 annulene, crown ether 및 macrocyclic 천연물 합성에 있어서의 문제점들과 해결책 등을 통해서 발달되어 왔다.<sup>3)</sup>

근본적으로 macrocyclic 골격은 긴 open chain으로 되어있는 전구물질의 환화반응이나 poly cyclic system의 내부결합 개열로 얻어질 수 있다. 그렇지만 일반적으로 이용되고 있는 전자의 방법은 가끔 고정된 환 구조와 관련하여 entropy 손실이 초래되는 환 형성이 문제되어 어렵게 된다. 또한 분자내 반응보다는 분자간의 반응에 의한 polymerization도 가끔 심각한 문제로 대두된다. 최근에는 이와 같은 문제에도 불구하고 macrolide 항생물질과 그 밖의 생리활성을 갖는 macrolactone이나 macrolactam에 대한 관심에 의해서 macrolide형성을 위한 새로운 시약들의 개발과 함께 개선된 환화방법들이 보고되었다. 특히 Mukaiyama<sup>4)</sup> 방법은 double activation과 밀접한 관계를 갖고있는 방법으로 *w*-hydroxyalkanoic acid를 1-methyl-2-chloropyridinium iodide에 의한 carbonyl activation으로 목적하는 macrolactone을 효과적으로 생성하는 것으로 보고 되었다. 하지만 저자들이 목적하는 7,8번 위치에 이중결합이 존재하는 10-membered macrolactone은 Mukaiyama 방법에 의해서

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

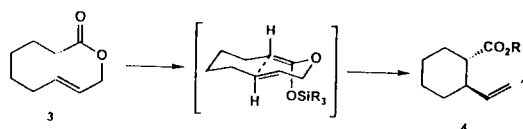
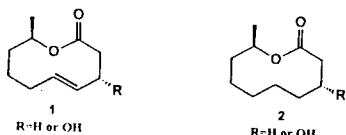
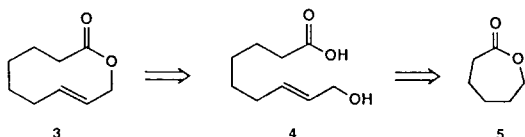


Fig. 1



Scheme 1

일반적으로 형성되기 어려운 것으로 알려져 있지만 저자들은 분자내 *trans*-olefin을 도입시킴으로써 구조적으로 환 형성을 유리하게 하여 scheme 1과 같은 합성전략으로 lactone환의 형성을 시도하였다.

저자들은 lactone의 전구물질로써 *w*-hydroxy acid 4를  $\epsilon$ -caprolactone을 개열한 후 적당한 방법으로 탄소를 증가시킴으로써 간단히 합성할 수 있었다. 먼저 scheme 2와 같이 *w*-caprolactone 5를 55% HI 수용액으로 가수분해하여 acid 6을 얻고  $\text{BH}_3$ -THF로 환원하여 alcohol 7로 전환하였다. alcohol 7은 oxalylchloride, DMSO, triethylamine 조건<sup>5)</sup> 하에서 aldehyde로 산화한 후 triethylphosphonoacetate를 이용한 Wittig 반응을 거쳐 불포화 ester 8로 만들고 diisobutylaluminum hydride로 환원시킨 후 DMPU (dimethylpropylene urea)를 용매로 하여 nitrile기로의 치환반응에 이은 KOH로 가수분해로 *w*-hydroxy acid 4를 높은 수율(41%, 7steps)로 얻을 수 있었다.

Hydroxy acid 4의 환화반응은 여러가지 방법의 시도를 거쳐 Mukaiyama reagent<sup>4)</sup> (2-chloro-1-methyl pyridinium iodide)를 사용할 경우 가장 성공적으로 lactone 3을 얻을 수 있었는데 lactone의 낮은 비등점을 고려하면 수율은 약 60% 정도였다.

관련된 참고문헌<sup>4)</sup>에서의 lactonization 방법에서는 매우 희석된 조건이 요구되었으나(4.5 mM) 반응조작에 어려움이 많아 농도를 2배 가량 높여 반응하였지만 수율에는 차이가 없음을 발견하였다.

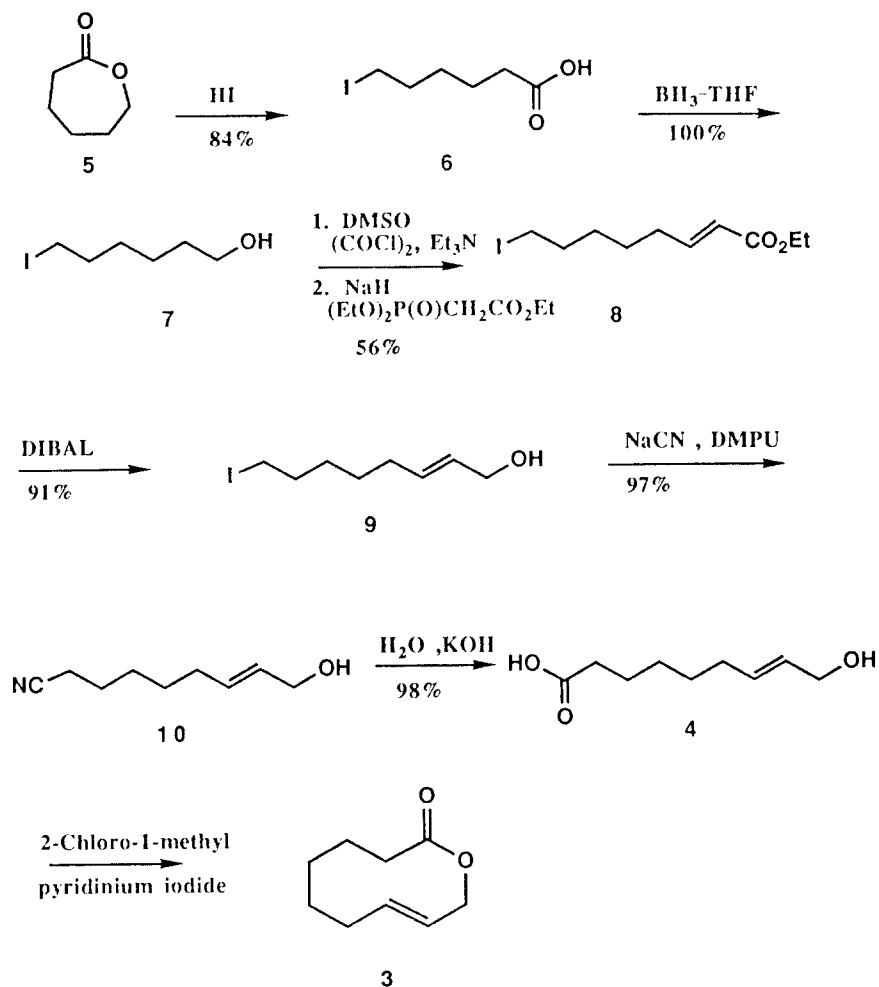
결론적으로 저자들은 Mukaiyama방법을 이용하여 분자내에 이중결합이 존재하는 10-membered lactone을 비교적 높은 수율로 얻을 수 있었다. 특히 일반적으로 합성되기 어려운 것으로 알려진 10-membered lactone의 용이한 합성은 *trans*-olefin이 분자내에 도입되어 락톤화반응에 유리한 구조 형성에 부분적으로 기인하는 것으로 생각된다. 현재, 이러한 성공적인 model study를 이용하여 천연의 phoracantholide합성이 진행되고 있으며 lactone 3의 Claisen 전위에 의한 환 축소반응으로 *trans*-disubstituted cyclohexane의 합성도 함께 검토되고 있다.

### 실험방법

<sup>1</sup>H-NMR spectra는 Bruker WP 80 SY spectrophotometer, JEOL JNM-GCX400 spectrophotometer를 이용하여 tetramethylsilane을 internal standard로 사용하여 측정하였으며 chemical shift는  $\delta$  unit로 나타내었다. Infrared spectra는 Perkin-Elmer 1710 Fourier Transform Spectrophotometer로 측정하였으며 frequency는  $\text{cm}^{-1}$ 로 표시하였다. Mass spectra는 VG Trio-2 GC-MS를 사용하여 70 eV의 electron beam energy에서 EI로 측정하였으며 m/e로 나타내었다. Thin layer chromatography는 Kiesel gel 60 F<sub>254</sub>(Merck)을 사용하였고 column chromatography는 Kiesel 60, 230~400 mesh (Merck)을 사용하였으며 모든 chromatographic solvent는 사용전에 증류하였다. 반응용기는 120°C dry oven에서 건조하였으며 모든 반응은 Ar, N<sub>2</sub> 기류하에서 시행하였다.

THF, ether류는 sodium benzophenone ketyl 존재하에서 증류하였으며  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMPU, benzene, acetonitrile은  $\text{CaH}_2$  존재하에 증류하여 사용하였다.

**6-Iodohexanoic acid (6)**— $\epsilon$ -caprolactone 5(15 g, 0.131 mol)에 HI(55%) 수용액(36 mL, 0.263 mol)을 가하고 18시간 reflux하였다. 반응혼합물을 NaCl로 포화시키고 ether(150 mL, 3회)로 추출한 다음 sodium thiosulfate 포화 수용액으로 세척, brine으로 세척 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과한 후 감압증류하여 white solid 29.8 g을 얻었다. 이 crude solid를 *n*-hexane으로 재결정하여 white solid 26.3 g (84%)을 얻었다.



Scheme 2

IR (neat) 2960, 1710  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.28(br s, 1H), 3.19(t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 2.38(t, 2H,  $J=6.7$  Hz), 2.46~1.39(m, 6H)

**6-Iodo-1-hexanol (7)**—iodo acid **6** (2.5 g, 10.3 mmol)의 THF solution 20 mL을 0°C로 냉각하여 교반하면서 10분에 걸쳐  $\text{BH}_3$ -THF complex (1M in THF, 20.6 mL, 20.6 mmol)을 천천히 넣은 후 상온까지 warm up하여 1시간 교반하였다. 반응혼합물에 THF :  $\text{H}_2\text{O}$  = 1 : 1 혼합용액 (2 mL)을 가하고 교반한 다음  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 포화하고 여과후 감압증류하여 2.9 g의 colorless oil을 얻었다. 이 crude oil을 column chro-

matography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1)하여 2.4 g (100%)의 colorless oil을 얻었다.

IR (neat) 3320  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.62(t, 1H), 3.19(t, 2H,  $J=6.7$  Hz), 1.83~1.41(m, 8H)

**Ethyl (E)-8-iodo-2-octenoate (8)**—Oxalyl chloride (12.2 mL, 0.14 mol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)에 녹여 교반하면서  $-78^\circ\text{C}$ 에서 DMSO (32 mL, 0.45 mol)를 가하였다. 10분 후 iodo alcohol **7** (25.1 g, 0.11 mol)을 DMSO와  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 1 : 1로 혼합한 용매에 녹여 천천히 가하고 15분간 교반하였다.  $\text{Et}_3\text{N}$  (77 mL, 0.55 mol)을 가하고 5분간 교반 후 상온까지 온도를 상

승시켰다. 반응혼합액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200 mL를 가한 후 7% HCl 수용액(15 mL, 2회)로 세척하고 brine으로 세척 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과한 후 감압증류하여 colorless oil을 얻었다. NaH(80% in mineral oil, 3.3 g, 0.11 mol)를 무수 *n*-hexane으로 2번, THF로 1번 세척 후 THF 100 mL를 가하고 triethylphosphonoacetate(21.8 mL, 0.11 mol)를 서서히 가하였다. 상온에서 30분간 교반 후 앞에서 얻은 농축액을 서서히 가하고 40분간 교반하였다. 물을 5 mL 가하고 교반한 후 ether(400 mL)로 희석하고 물(20 mL, 3회)로 세척, brine으로 세척한 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과한 후 감압증류하여 crude red oil 30.7 g을 얻었다. 이 crude oil을 column chromatography(*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1)하여 18.2 g(56%)의 colorless oil을 얻었다.

IR(neat)  $1710\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93(td, 1H,  $J=15.5$ , 6.8 Hz), 5.75(d, 1H,  $J=14.8$  Hz), 4.12(q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 3.11(t, 2H,  $J=6.7$  Hz), 2.19~2.03(m, 2H), 1.85~1.61(m, 2H), 1.47~1.39(m, 4H), 1.21(t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

**(E)-8-Iodo-2-octene-1-ol (9)**—iodo ester **8**(17.5 g, 59.2 mmol)의 THF solution(100 mL)을  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 교반하면서 DIBAL solution(1M in THF, 124 mL, 124.3 mmol)을 서서히 가하고 30분간 교반하였다. 물(5 mL)을 조심해서 가하고 교반 후 ether(200 mL)를 넣어 overnight 교반하였다. 여과하고 column chromatography(*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1)하여 13.7 g(91%)의 colorless oil을 얻었다.

IR(neat)  $3350\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.65~5.56(m, 2H), 4.40~4.00(m, 2H), 3.12(t, 2H,  $J=6.7$  Hz), 1.97~1.68(m, 4H), 1.50~1.25(m, 4H)

**(E)-8-Cyano-2-octene-1-ol (10)**—iodo alcohol **9** (13.6 g, 53.4 mmol)와 NaCN(90%, 5.8 g, 106.8 mmol)을 *N,N'*-dimethylpropyleneurea(DMPU) 50 mL에 녹여 상온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. ether(250 mL)로 희석 후 물(30 mL, 3회)로 세척, brine으로 세척 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과한 후 감압증류하여 얻은 crude oil을 column chromatography(*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1)하여 7.9 g(96.6%)의 colorless oil을 얻었다.

IR (neat)  $3300, 2310\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70~5.62 (m, 2H), 4.09~4.06(m, 2H), 2.27(t, 2H,  $J=6.3$  Hz), 1.97~0.82(m, 8H)

**(E)-9-Hydroxy-7-nonenic acid (4)**—cyano alcohol **10**(1.46 g, 9.53 mmol)과 KOH(85%, 6.3 g, 95.3 mmol)을 물(30 mL)에 녹여 2시간 동안 reflux하였다. d-HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출한 후 brine으로 세척 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 여과한 후 감압증류하여 1.6 g(97%)의 yellow oil을 얻었다.

IR (neat)  $3300, 1710\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70~5.60(m, 2H), 4.07(d, 2H,  $J=3.2$  Hz), 2.33(t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 2.06~2.02 (m, 2H), 1.62~1.24(m, 6H)

**trans-7-Nonenolide (3)**—hydroxy acid **4**(500 mg, 2.90 mmol)를  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50 mL)에 녹인 후  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.24 mL, 23.2 mmol)을 가하였다. 2-chloro-1-methylpyridinium iodide(612 mg, 11.6 mmol)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 mL)에 녹여 reflux시키면서 앞에서 준비한 hydroxy acid의  $\text{CH}_3\text{CN}$  solution을 24시간 동안 적가하였다. 계속하여 48시간 동안 reflux한 후 simple distillation으로  $\text{CH}_3\text{CN}$ 을 제거한 잔사를 column chromatography(*n*-hexane : EtOAc = 8 : 1)하여 미황색 기름상의 물질 180 mg(40%)과 dilide 46 mg(10%)을 얻었다.

IR (neat)  $1740\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92~5.33 (m, 2H), 4.51(d, 2H,  $J=4.5$  Hz), 2.33(t, 2H,  $J=6.2$  Hz), 2.11~1.97(m, 2H), 1.68~1.20(m, 6H)

Mass (EI)  $m/e$  154 ( $\text{M}^+$ )

## 감사의 말씀

본 연구는 1994년 서울대학교 약학대학 신의약품 개발연구센터 (ERC)의 지원에 의해서 수행되었음을 감사드립니다.

## 문헌

- 1) Nicolau, K. C.: Synthesis of Macrolides. *Tetrahedron* **33**, 683 (1977).
- 2) Suh, Y. G., Kim, S. A., Cho, H. W. and Cho, Y. S.:

- Chem. Lett.* **1**, 63 (1994).
- 3) Gokel, G. W. and Durst, H. D.: Principles and Synthetic Applications in Crown Ether Chemistry. *Synthesis*, **168** (1976) and references cited therein.
  - 4) Mukaiyama, T., Usui, M. and Saigo, K.: The Facile Synthesis of Lactone *Chem. Lett.*, **49** (1976).
  - 5) Mancuso, A. Z., Swern, D.: Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyl by Dimethylsulfoxide "activated" by Oxalyl Chloride. *J. Org. Chem.* **43**, 2480 (1976).
  - 6) Funk, R. L., Abelman, M. M. and Munger, J. D.: Claisen-Rearrangement Mediated Ring Contraction of Macrocyclic Lactones. *Tetrahedron*, **42**, 2831 (1986).