

## 새로운 광학활성보조체를 이용한 비대칭 메틸화반응

정주은 · 김희두\*

숙명여자대학교 약학대학

(Received October 17, 1997)

### Asymmetric Methylation Using a Novel Chiral Auxiliary

Ju-Eun Jung and Hee-Doo Kim\*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

**Abstracts**—We have synthesized and evaluated (1S, 2R)-1-O-(ethoxycarbonyl)methyl-2,3-O-isopropylidene-1-phenyl-1,2,3-trihydroxypropane (**5a**) as a novel chiral auxiliary for optically active  $\alpha$ -hydroxyesters.

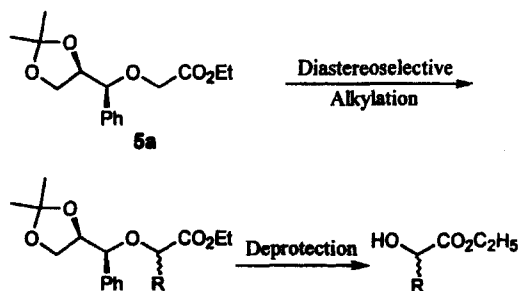
**Keywords** □ Asymmetric methylation, chiral auxiliary, optically active  $\alpha$ -hydroxyesters.

광학활성체의 중요성과 함께 순수 광학활성을 가지는  $\alpha$ -hydroxyesters 및 그 유도체들은 천연물과 생리활성물질의 합성에 있어서 매우 중요한 자리를 차지하고 있다.<sup>1)</sup>

현재까지  $\alpha$ -hydroxyesters 및 그 유도체의 비대칭 합성이 다양한 방법으로 시도되어 왔고<sup>2)</sup> 높은 enantiomeric excess를 나타내는 합성법들이 보고되고 있으나, 몇몇 합성법에서 발견되는 lactate 또는 mandelate로 제한된 합성법과<sup>3)</sup> chiral auxiliary 합성의 어려움등의 개선의 여지가 있는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 보편적이고 효율적인  $\alpha$ -hydroxyesters의 합성법을 개발하고자 하였다.

즉, Scheme I과 같이 값싸고 손쉽게 얻을 수 있는 D-mannitol을 출발물질로 하여 광학활성보조체 **5a**를 합성하고 이를 LDA와 같은 염기로 처리하여 enolate를 생성시킨 후 입체선택적으로 알킬화한 다음, 광학활성보조체를 제거함으로써 광학활성  $\alpha$ -hydroxyester를 얻고자 시도하였다.

광학활성보조체 **5a**의 합성을 위해 Scheme II와 같이

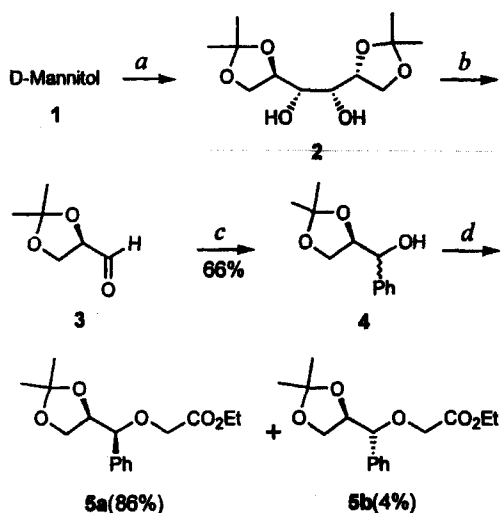


**Scheme 1**—Synthetic strategy for  $\alpha$ -hydroxyesters.

D-mannitol로부터 1,2,5,6-di-O-isopropylidene-D-mannitol(**2**)을 합성하고,<sup>4)</sup> NaIO<sub>4</sub>를 이용한 산화적 개열반응을 통해 1,2-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde(**3**)를 합성하였다.<sup>5)</sup> 화합물 **3**에 Ph<sub>3</sub>ZnMgBr · 2Mg(Cl)Br을 반응시켜서<sup>6)</sup> anti와 syn의 비율이 22대 1인 화합물 **4**를 얻고 이들을 O-알킬화하여 **5a**와 **5b**를 얻었다.

합성된 **5a**를 -78°C에서 LDA로 처리하여 enolate를 생성하고 알킬화제로서 CH<sub>3</sub>I를 사용하여 -78°C에서 2.5시간 알킬화 반응을 실행하였다. 반응결과를 Table I에 요약하였다. 용매에 따른 반응결과를 고찰하기 위해서 THF, Ether, DME, toluene의 용매조건에

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-710-9567 (팩스) 02-703-0736

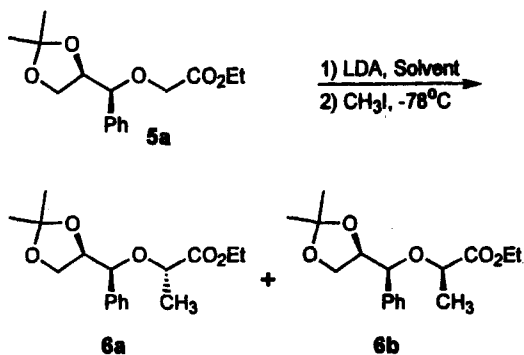


Reagents and Conditions: a)  $\text{ZnCl}_2$ , acetone; b)  $\text{NaIO}_4$ ; c)  $\text{Ph}_3\text{ZnMgBr} \cdot 2\text{Mg}(\text{Cl})\text{Br}$ , THF; d) NaH,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$

Scheme II

서 반응을 실행한 결과,  $\text{Li}^+$ 이온에 대한 배위능이 좋은 THF 및 DME 상대적으로 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 가장 입체 선택성이 높은 것은 첨가제로서 HMPA를 사용하고 THF에서 반응을 수행한 경우로 4:1의 선택성을 나타냈다.

요약하면 새롭게 설계, 합성된 광학활성보조체 5a를 이용하여 입체선택적인 메틸화 반응을 시도하여 4:1까지의 입체선택성을 실현할 수 있었다. 상기 반응은 더 높은 입체선택성의 실현을 위해 광학활성보조체의 구조변경이 요구되는 등 개선의 여지가 있는 초보적 단계의 결과이기는 하나 기존의 방법과 달리 광학보조체의



Scheme III

Table I—Diastereoselective methylation

Run	Solvent	Additive	yield(%)*	6a:6b**
1	Toluene	none	24 (26)	1.2:1
2	Toluene	HMPA	8 (10)	1.6:1
3	Ether	none	7 (12)	1.4:1
4	DME	none	40 (46)	3.0:1
5	THF	none	9 (10)	2.5:1
6	THF	HMPA	36 (39)	4.0:1

\* Isolated yields in the parenthesis were based on the recovered starting materials.

\*\* The ratios were determined by capillary GC

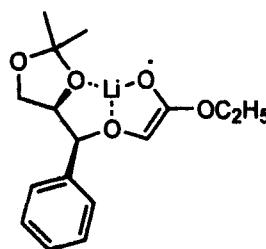


Fig. 1—Possible tridentate chelation structure.

합성이 용이하며 반응기전상 tridentate chelation에 의한(Fig. 1) 입체제어법을 시도하고 있다는 점에서 의의가 있다고 판단된다. 현재 1번 위치의 configuration이 반대인 5b 및 그 유도체들을 광학보조체를 이용한 입체선택적인 알킬화 반응을 진행중에 있으며 이 결과는 추후 발표할 예정이다.

## 감사의 말씀

본 연구는 숙명여자대학교 1996학년도 교비특별연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사합니다.

## 문헌

- Hanessian, S. : *Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach*. Pergamon Press, New York, Chapter 2 (1983).
- Pansare, S. V. and Ravi, G. R. : Stereodivergent approach to  $\alpha$ -hydroxyacid involving substrate directed reduction of  $\alpha$ -keto amides. *Tetrahedron Lett.* **36**, 5959 (1995) and references cited therein.
- Frater, Gy., Mller, U., G nther, W. : Synthesis of enantiomerically enriched atrolactic acid and other  $\alpha$ -hydroxy acids. *Tetrahedron Lett.* **42**, 4221 (1981).

- 4) Kuzmann, J., Tomori, E., Meerwald, I. : The synthesis of 1,2,5,6-di-*O*-isopropylidene-*D*-mannitol. A comparative study. *Carbohydr. Res.* **128**, 87 (1984).
- 5) Schmid, C. R., Bryant, J. D., Dowlatzedah, M., Philips, J. L., Prather, D. E., Schantz, R. D., Sear, N. L., Vianco, C. S. : Synthesis of 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-glyceraldehyde in high chemical and optical purity. Observations on the development of a practical bulk process. *J. Org. Chem.* **56**, 4056 (1991).
- 6) Sugimura, H., Watanabe, T. : Highly diastereoselective addition to a chiral  $\beta$ ,  $\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -oxo ester with bromomagnesium triorganozincates. *Synlett*, 175 (1994).