

형태학적으로 고정된 뉴클레오사이드 주요중간체의 Enantioselective 합성법 탐색

김순애 · 김학성[#]

원광대학교 약학대학

(Received November 1, 2010; Accepted November 8, 2010)

An Approach to the Enantioselective Synthesis of the Crucial Intermediate of Conformationally Locked Nucleosides

Soon-Ai Kim and Hak Sung Kim[#]

College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Research and Development, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

Abstract — Conformationally locked nucleosides are important in searching selective agonists and antagonists for P2Y receptors. There were two previous synthetic works of the crucial intermediate, cyclopentenyl alcohol (**3**), which had some inefficiency like using too strong dianionic base and synthesis of racemate. Here we describes a facile synthesis of the intermediate using Sharpless epoxidation and the opening of epoxide ring using zinc, followed by Grubb's metathesis as key steps. The intermediate was converted to the southern bicyclo[3.2.0]heptane for confirming its usefulness.

Keywords □ nucleoside, enantioselective, Sharpless oxidation, bicyclo[3.2.0]heptane

뉴클레오사이드나 뉴클레오타이드의 구조에 포함되어 있는 리보오스의 형태(conformation)는 purinoceptors(P2X 또는 P2Y)의 몇 subtypes와 밀접한 관계를 갖고 있다(Fig. 1).^{1,2,3b)} 특히 P2Y 수용체의 subtype 중 P2Y₁는 northern 형태를 선호하는 것으로 알려져 있으며 평활근의 수축과 관련 있는 P2Y₆의 경우 southern 형태를 선호하는 것으로 알려져 있다.³⁾ Southern과 northern 형태란 pseudorotational table에서 각각 southern region(약 160~200도) 또는 northern region(약 320~400도)에 속하는 경우로서 형태학적으로 고정된 carba-nucleosides로 잘 알려진 것은 bicyclo[3.1.0]hexane이다.⁴⁾ 약품화학자는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 유도체와 상호작용하는 수용체가 pseudorotational table에서 어떤 특정 지점의 형태를 선호하는지 알고 싶어 한다. 따라서 기존에 알려진 bicyclo[3.1.0]hexane 시스템이 pseudorotational table에서 차지하는 위치와 차이가 나는 또다른 형태의 southern 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 유도체를 합성하여 수용체가 선호하는 정확한 형태의 물질을 찾으려는 노력이 진

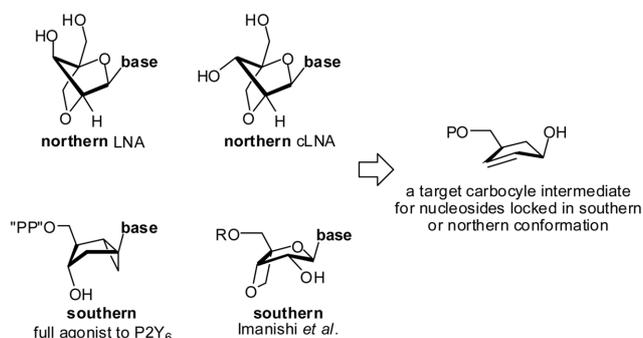


Fig. 1 – Crucial intermediates for synthesis of conformationally locked nucleosides.

행 중에 있다. 2007년에 발표된 bicyclo[3.2.0]heptane 시스템 합성은 이러한 노력의 일환이다.^{2c)} Bicyclo[3.2.0]heptane 시스템의 과거에 행해진 합성 과정에 있어서 가장 큰 문제는 C2-symmetry hydroxyepoxide의 enantioselective 환개열 반응 시 매우 강력한 chiral ephedrine dianion 염기를 3당량 이상 사용해야 하는 것이며 가혹한 조건을 상온에서 5시간 이상 유지하여야 하는 점이다.⁵⁾ Chiral ephedrine dianion 제조에는 6당량의 *n*-butyllithium이 필요하므로 스케일이 커질 때 다량의 *n*-butyllithium을 다루

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-850-6818 (팩스) 063-843-1581
(E-mail) hankidad@wku.ac.kr

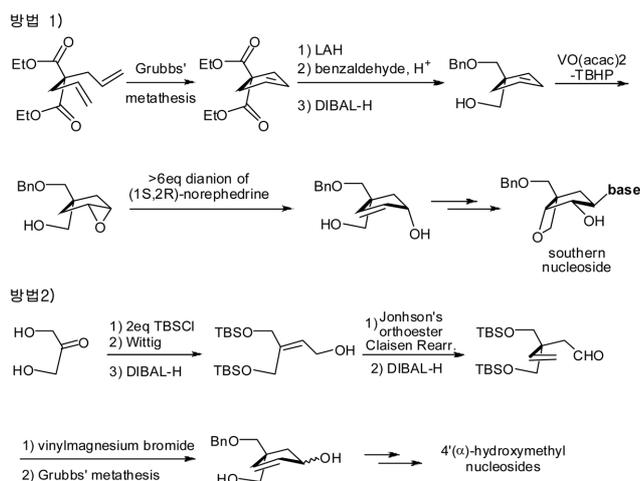


Fig. 2 - Previously reported synthetic works for the crucial intermediate, cyclopentenyl alcohol.

어야 하는 불편과 위험이 초래된다. 이러한 이유로 큰 규모의 합성에 쉽게 적용할 수 있는 반응조건을 갖춘 합성루트의 개발이 필요한 실정이다. 본 논문에서는 값싼 출발물질과 시약을 사용하고 키랄(chiral) 화합물의 enantioselective 합성 중 화학자들에게 보편적으로 알려져 있는 방법을 이용하여 큰 규모의 합성법에 손쉽게 적용 가능한 방법을 고안하고자 하였다.

위에 잠깐 언급한 바와 같이 southern bicyclo[3.2.0]heptane 시스템의 합성에 필요한 중간체를 얻는 방법으로 보고된 것은 크게 두 가지가 있다(Fig. 2). 첫 번째는 diethyl diallylmalonate를 출발물질로 해서 합성하는 것이다.^{2c)} 방법1에서와 같이 diethyl diallylmalonate의 Grubbs' metathesis로 cyclopentene dicarboxylate diethyl ester를 합성한 후 환원, benzylidene 보호, DIBAL-H 환원을 거쳐 cyclopentenyl mono-alcohol을 얻을 수 있다. Cyclopentenyl mono-alcohol에 vanadium염을 촉매로 하는 hydroxy-directing epoxidation 반응으로 얻어진 C2-symmetry hydroxyepoxide 중간체는 chiral ephedrine dianion의 처리를 통해 enantioselective ring opening되어 cyclopentenyl alcohol로 변형된다. 이 화합물은 몇 단계를 거쳐 southern nucleoside로 변형되었다. 앞서도 언급했듯이 이 합성방법의 단점은 그림 단위로 합성을 하고자 할 때 3당량 이상 요구되는 chiral ephedrine dianion의 제조에 있다. Dianion을 제조하기 위해서는 -NH₂기와 -OH기의 두 개의 수소 원자를 제거해야 하는데 이 때 2당량의 n-butyllithium이 쓰인다. 따라서 3당량의 dianion을 제조하기 위해서는 위험하고 큰 규모로 다루기 힘든 n-butyllithium을 6당량 이상 써야하는 점이 이 합성의 현실적인 문제이다.

Fig. 2의 방법2는 1,3-dihydroxyacetone을 출발물질로 하여 orthoester를 이용한 thermal Claisen rearrangement와 Grubbs' metathesis를 주요 단계로 하여 cyclopentenyl alcohol을 얻는 것이다.⁶⁾ 이 방법은 vinylmagnesium bromide 첨가 반응에서 생성

되는 vinyl alcohol이 racemate이기 때문에 거울상 이성질체의 선택적으로 합성에 대한 요구가 있을 수 있다.

본 논문은 위에 소개한 두 가지 합성 방법을 개선하기 위해 고안된 합성 연구 결과를 담고 있다. 즉 첫 번째 합성 방법에서와 같이 큰 규모로 다루기 힘든 강염기의 사용을 지양하는 루트를 개발하고자 하였고 두 번째 예에서 본 racemate 합성의 한계를 넘어 단일 거울상 이성질체를 합성할 수 있는 합성방법을 고안하고자 하였다. 얻어진 주요 중간체인 cyclopentenyl alcohol을 최종적으로 southern system으로 변형하여 이 중간체의 유용성을 증명하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에 사용한 시약은 Aldrich-Sigma에서 구매하였으며, 추출 및 컬럼크로마토그래피용 용매는 국내 동양화학(주)로부터 구매한 특급용매를 증류와 같은 별도의 정제과정을 거치지 않고 그대로 사용하였다. 무수용매는 특급용매에 대해 별도의 건조 및 증류과정을 적용하여 얻어진 것을 이용하였다. ¹H-NMR은 JEOL ECLITSE-500 Spectrometer(500 MHz)를 사용하여 측정하였으며 내부표준 물질로 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 Merck 제품인 실리카겔 60F₂₅₄를 사용하였고, 일반 컬럼크로마토그래피는 Merck 제품인 Kieselgel 60(70-200 Mesh)를 사용하였다.

Ethyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)but-2-enoate (8) - 1,3-Dihydroxyacetone **7** (5.4 g, 60 mmol), N,N-dimethylpyridine(1.47 g, 6.0 mmol) 그리고 triethylamine(11.1 ml, 80 mmol)을 methylene chloride(100 ml)에 용해시킨 후 0°C로 냉각하고 t-butyldimethylsilyl chloride (9.0 g, 60 mmol)을 내부 온도에 영향을 주지않도록 몇 번에 나누어 넣었다. TLC로 반응의 종결을 확인하고 반응혼합물을 증류수(100 ml)와 ethyl acetate(150 ml) 두 층에 분배시킨 후 유기층을 분리하고 수층을 ethyl acetate(50 ml)로 다시 추출하였다. 유기층을 모은 후 10% 염화나트륨 수용액(30 ml)로 두 번에 걸쳐 씻어내고 분리된 유층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=20 : 1)로 분리 정제하여 disilylacetone(19.1 g, 100%)를 얻었다.

NaH(2.46 g, 60% dispersion in mineral oil, 61.6 mmol)을 THF(50 ml)에 현탁시키고 0°C로 냉각한 후 triethylphosphonoacetate(13.8 g, 61.6 mmol)의 무수 THF(30 ml) 용액을 주사기를 이용하여 약 15분 간 주가하였다. 수소 가스 발생이 멈춘 것을 확인한 후 동일한 온도에서 위에서 얻은 disilylacetone(18.0 g, 56 mmol)을 무수 THF(70 ml)에 녹인 용액을 5분간 주사기로 주

가하였다. 반응이 완결된 후 물(1 ml)를 넣어 quenching하고 ethyl acetate(200 ml)와 10% 염화나트륨 수용액(100 ml)로 씻은 후 유기층을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=20:1)로 분리 정제하여 화합물 **8**(22.3 g, 96%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.96 (t, 1H, *J*=2.1 Hz), 4.85 (d, 2H, *J*=0.9 Hz), 4.42 (d, 2H, *J*=0.9 Hz), 4.14 (1, 2H, *J*=6.9 Hz), 1.27 (t, 3H, *J*=6.9 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.05 (s, 6H).

Ethyl 3,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pent-4-enoate (9) – α,β-Unsaturated ester **8**(22.1 g, 56.9 mmol)를 메틸렌클로라이드(200 ml)에 녹인 용액을 -40°C로 냉각한 후 DIBAL-H(80 ml, 120 mmol, 1.5 M in toluene)를 천천히 적가하였다. 반응이 완결된 후 15% Rochelle solution(400 ml)으로 quenching하고 ethyl acetate(150 ml)로 추출하였다. 분리된 유기층을 10% 염화나트륨 수용액(100 ml)로 씻은 후 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=5:1)로 분리 정제하여 Claisen 전위반응의 기질인 알릴알콜(18.53 g, 94%)를 얻었다.

알릴알콜(18 g, 51 mmol), 프로피온산(300 mg) 그리고 triethyl orthoacetate(18 ml)를 무수 톨루엔(300 ml)에 녹인 후 외부온도를 110~120°C로 가열하면서 증류용 short path apparatus를 이용하여 반응 중 발생하는 에탄올을 5시간에 걸쳐 연속적으로 제거하였다. 반응이 완결된 후 톨루엔을 감압 증류하여 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=20:1)로 분리 정제하여 화합물 **9**(18.4 g, 87%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.84 (dd, 1H, *J*=17.9, 11.0 Hz), 5.10 (dd, 1H, *J*=11.0, 1.4 Hz), 5.04 (dd, 1H, *J*=17.9, 1.4 Hz), 4.07 (1, 2H, *J*=7.4 Hz), 3.65 (d, 2H, *J*=9.2 Hz), 3.60 (d, 2H, *J*=9.6 Hz), 2.42 (s, 2H), 1.22 (t, 3H, *J*=7.4 Hz), 0.87 (s, 18H), 0.02 (s, 12H).

(E)-Ethyl 5,5-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-2,6-dienoate (10) – 화합물 **9**(6.3 g, 15.1 mmol)를 무수 톨루엔(75 ml)에 용해시키고 -78°C로 냉각한 후 이 용액에 DIBAL-H(10 ml, 15 mmol, 1.5 M in toluene)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후 메탄올(15 ml)를 천천히 적가하면서 quenching하였다. 반응 혼합물을 상온으로 올린 후 ethyl acetate(200 ml)를 가한 후 1시간 동안 교반하여 알루미늄염인 고체의 형성을 기다렸다. 이 혼합물의 알루미늄염을 celite를 통과시키는 감압여과로 제거하고 여액은 감압농축하여 진공 펌프를 이용해 건조한 후 얻어진 알데히드(14.5 g)는 정제과정을 거치지 않고 곧바로 다음 단계에 이용하였다.

정제되지 않은 알데히드(14.5 g)을 출발 물질로 하여(위 반응 중 화합물 **8**을 합성하는 과정과 동일한 방법을 적용하여) Horner-Emmons-Wadworth반응으로 α,β-unsaturated ester로 전환하여 화합물 **10**(16.79 g, 97%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.94 (dt, 1H, *J*=15.6, 7.8 Hz), 5.82 (d, 1H, *J*=15.1 Hz), 5.72 (dd, 1H, *J*=18.4, 11.5 Hz), 5.13 (dd, 1H, *J*=11.0, 1.4 Hz), 5.01 (dd, 1H, *J*=18.4, 1.4 Hz), 4.17 (q, 2H, *J*=6.9 Hz), 3.51 (d, 2H, *J*=9.2 Hz), 3.46 (d, 2H, *J*=9.7 Hz), 2.29 (dd, 2H, *J*=7.8, 1.4 Hz), 1.27 (t, 3H, *J*=7.4 Hz), 0.84 (s, 18H), 0.03 (s, 12H).

(E)-5,5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-2,6-dien-1-ol (11) – 화합물 **10**(16.7 g, 37.7 mmol)을 메틸렌클로라이드(100 ml)에 용해시키고 -78°C로 냉각한 후 이 용액에 DIBAL-H(50 ml, 75 mmol, 1.5 M in toluene)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후 메탄올(75 ml)를 천천히 적가하여 quenching하였다. 반응 혼합물을 상온으로 올린 후 ethyl acetate(300 ml)를 가하고 1시간 동안 교반하여 알루미늄염인 고체의 형성을 기다렸다. 이 혼합물의 알루미늄염을 celite를 통과시키는 감압여과로 제거하고 여액은 감압농축하여 진공 펌프를 이용해 건조한 후 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=4:1)로 분리 정제하여 알릴알콜 **11**(14.8 g, 98%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.71 (dd, 1H, *J*=11.0, 17.9 Hz), 5.65 (m, 2H), 5.09 (dd, 1H, *J*=11.4, 1.4 Hz), 4.97 (dd, 1H, *J*=17.9, 1.4 Hz), 4.07 (m, 2H), 3.48 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 3.45 (d, 2H, 9.7 Hz), 2.14 (m, 2H), 0.87 (s, 18H), 0.02 (s, 12H).

((2R,3R)-3-(2,2-Bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)but-3-enyl)oxiran-2-yl)methanol (5) – 4 Å molecular sieve와 D(-)-diisopropyl tartarate(0.88 ml, 4.2 mmol) 그리고 Ti(Oi-Pr)₄(1.0 ml, 3.5 mmol)를 포함하는 둥근플라스크(500 ml)를 고진공으로 건조시키고 아르곤으로 치환한 후 무수 메틸렌클로라이드(200 ml)를 넣고 -22°C로 냉각한 후 *tert*-butylhydroperoxide(12.7 ml, 70 mmol)를 주사기를 이용하여 10분 간에 걸쳐 주가하였다. 이 반응물에 알릴알콜 **11**(14.0 g, 35 mmol)의 메틸렌클로라이드(50 ml) 용액을 주사기 펌프를 이용하여 약 2시간에 걸쳐 천천히 주가하였다. 이 반응 혼합물을 -22°C에서 22시간 교반한 후 10% sodium thiosulfate 수용액(100 ml)을 넣고 상온으로 천천히 온도를 올려서 과량의 *tert*-butylhydroperoxide를 quenching 하였다. 이 반응 혼합물의 molecular sieve는 celite를 통과시키는 감압여과로 제거되었다. 여액에서 유기층을 분리한 후 10% 염화나트륨 수용액(30 ml)으로 두 번에 걸쳐 씻은 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=6:1)로 분리 정제하여 에폭시알콜 **5**(14.2 g, 98%)

를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.79 (dd, 1H, *J*=18.3, 11.0 Hz), 5.14 (dd, 1H, *J*=11.5, 1.4 Hz), 5.04 (dd, 1H, *J*=17.9, 0.9 Hz), 3.88 (m, 1H), 3.49~3.59 (m, 5H), 3.04 (dt, 1H, *J*=6.4, 2.3 Hz), 2.89 (m, 1H), 1.90 (t, 1H, *J*=6.9 Hz), 1.74 (dd, 1H, *J*=14.2, 6.0 Hz), 1.57 (dd, 1H, *J*=14.2, 6.4 Hz), 0.88 (s, 18H), 0.02 (s, 12H).

(R)-5,5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)hepta-1,6-dien-3-ol (4) – 화합물 **5**(12.8 g, 30.7 mmol)을 메틸렌클로라이드(100 ml)에 녹인 용액을 -20°C로 냉각하고 트리에틸아민(6.4 ml, 46.1 mmol)을 넣고 연속해서 메실클로라이드(2.4 ml, 30.7 mmol)을 10분 간에 걸쳐 추가하였다. 동일한 온도에서 40분 더 교반한 후 10% NaCl 수용액(20 ml)를 첨가하고 상온으로 온도를 올리고 ethyl acetate(100 ml)를 넣고 유기층을 분리하였다. 분리한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=4 : 1)로 분리 정제하여 에폭시메실레이트(11.9 g, 78%)를 얻었다.

에폭시메실레이트(11.8 g, 23.8 mmol)과 Zn(6.2 g, 47.6 mmol), sodium iodide(7.15 g, 47.6 mmol)의 혼합물에 EtOH(120 ml)를 넣고 두 시간 동안 가열환류하였다. 반응이 완결된 후 반응혼합물을 상온으로 냉각하고 celite를 통해 여과하여 고체부유물을 제거하였다. 여액을 감압농축하여 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=20 : 1)로 분리 정제하여 다이비닐알콜 **4**(6.86 g, 72%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.80 (m, 2H), 5.25 (d, 1H, *J*=17.0 Hz), 5.16 (d, 1H, *J*=11.5 Hz), 5.04 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.05 (s, 6H).

(R)-4,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-2-enol (3) – Divinyl alcohol **4**(2.0 g, 4.99 mmol)을 상온에서 무수 에틸렌클로라이드(50 ml)에 녹인 후 일세대 Grubbs' catalyst(410 mg, 0.5 mmol)을 넣고 아르곤 가스를 이용하여 degassing 하였다. 상온에서 5시간 교반한 후 Grubbs' catalyst의 파괴를 위해 플라스크를 공기와 접촉한 상태로 12시간 교반하였다. 용매를 감압증류한 후 남은 잔류물을 그대로 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=25 : 1→10 : 1)로 분리 정제하여 cyclopentenyl alcohol **3**(1.71 g, 92%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.94 (dd, 1H, *J*=5.5, 2.3 Hz), 5.70 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 4.57 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 3.66 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 3.54 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 3.49 (d, 1H, *J*=9.7 Hz), 3.40 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 2.92 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 1.86 (dd, 1H, *J*=13.8, 6.9 Hz), 1.58 (d, 1H, *J*=13.8 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.03 (s, 6H).

(R)-((R)-4,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)cyclopent-2-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (12) – Cyclopentenyl alcohol **3**(68 mg, 0.183 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine(59 mg, 0.458 mmol), DMAP(60 mg, 0.49 mmol)을 무수 메틸렌클로라이드에 용해시키고 상온에서 BOP-Cl(61 mg, 0.24 mmol)를 주사기로 넣었다. 동일한 온도에서 20분 교반 시킨 후 TLC로 반응의 종결을 확인하고 반응혼합물을 ethyl acetate(50 ml)와 0.2 N 염산 수용액(20 ml) 두 층에 분배시킨 후 유기층을 분리하고 sodium bicarbonate 포화수용액(10 ml)과 10% 염화나트륨 수용액(10 ml)로 씻어내고 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=20 : 1)로 분리 정제하여 Mosher's ester **12**(75 mg, 70%)를 얻었으며 이성질체의 비율은 6.0 ppm에서 분리된 두 vinyl protons(doublet)의 적분비로 결정되었다. Major at 6.02 ppm : minor at 5.98 ppm=5 : 1.

((2S,3S,4R)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2,3-dihydroxycyclopentane-1,1-diyl)bis(methylene) dimethanesulfonate (2) – Cyclopentenyl alcohol **3**에서 여러 단계를 거쳐 얻은 dimesylate **13**(422 mg, 0.78 mmol)과 *N*-methylmorpholine *N*-oxide(120 mg, 1.02 mmol)를 아세톤-물-THF-*t*-BuOH(4 : 1 : 2 : 2, 6 ml)에 용해시킨 후 상온에서 1% osmium hydroxide(in water, 0.4 ml)를 피펫을 이용하여 넣었다. 상온에서 12시간 교반한 후 0°C로 냉각하고 고체 Na₂S₂O₃(300 mg)을 넣어 osmium hydroxide를 파괴하였다. 반응혼합물의 용매를 감압증류로 제거하고 물을 포함한 잔류물을 ethyl acetate(30 ml)와 10% 염화나트륨 수용액(20 ml)에 분배하여 유기층을 분리하고 수층을 ethyl acetate(10 ml×2)로 추가로 추출하였다. 유기층을 모두 모아 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=2 : 1)로 분리 정제하여 다이올 **2**(396 mg, 88%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.64 (t, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.63 (t, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.60 (t, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.58 (s, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.37~7.46 (m, 6H), 4.39 (d, 1H, *J*=9.7 Hz), 4.37 (s, 1H), 4.35 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 4.27 (d, 1H, *J*=9.7 Hz), 4.16 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.10 (ABq, 2H, *J*=14.2, 7.3 Hz), 3.98 (t, 1H, *J*=3.2 Hz), 3.06 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.05 (dd, 1H, *J*=14.7, 5.5 Hz), 1.49 (dd, 1H, *J*=14.7, 2.3 Hz), 1.06 (s, 9H).

#화합물 **13**: ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.64 (m, 4H), 7.36~7.47 (m, 6H), 5.87 (dd, 1H, *J*=5.5, 2.3 Hz), 5.74 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 4.86 (m, 1H), 4.28 (ABq, 2H, *J*=11.0, 9.7 Hz), 4.03 (ABq, 2H, *J*=16.5, 9.7 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.95 (dd, 1H, *J*=14.2, 6.9 Hz), 1.81 (dd, 1H, *J*=14.2, 3.2 Hz), 1.02 (s, 9H).

((1*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-hydroxy-6-oxabicyclo[3.2.0]heptan-1-yl)methyl methanesulfonate (**14**) – Sodium hydride(4.4 mg, 0.164 mmol, 90%)에 포함되어 있는 수분을 진공펌프를 이용해 제거하고 무수 THF(3 ml)를 넣어 현탁시켜 -25°C로 냉각하였다. 이 냉각된 용액에 다이올 **2**(52.6 mg, 0.092 mmol)을 THF(2 ml)에 녹인 용액을 천천히 추가하였다. 반응물은 반응의 진행 정도를 면밀히 체크하면서 2시간에 걸쳐 -5°C까지 온도를 상승시켰고 반응이 완결될 때까지 이 온도를 유지시켰다. 반응이 완결된 후 포화 염화나트륨 수용액(1 ml)를 넣어 quenching한 후 ethyl acetate(30 ml)와 10% 염화나트륨 수용액(10 ml)에 분배하여 유기층을 분리하고 수층은 ethyl acetate(10 ml×2)로 추출하였다. 모아진 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate= 5 : 1)로 분리 정제하여 bicyclo[3.2.0]heptane **14**과 구조 이성체인 bicyclo[2.2.1]heptane을 10 : 1의 비율의 혼합물(35 mg, 80%)로 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.77 (dd, 2H, *J*=7.8, 1.4 Hz), 7.69 (dd, 2H, *J*=7.8, 1.4 Hz), 7.36~7.46 (m, 6H), 4.75 (d, 1H, *J*=4.6 Hz), 4.57 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 4.51 (dt, 1H, *J*=9.2, 6.9 Hz), 4.23 (s, 2H), 3.93 (d, 1H, *J*=6.4 Hz), 3.88 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.13 (bs, 1H), 1.73 (dd, 1H, *J*=13.3, 6.4 Hz), 1.57 (dd, 1H, *J*=13.3, 9.2 Hz), 1.07 (s, 9H).

((1*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-((methylsulfonyloxy)methyl)-6-oxabicyclo[3.2.0]heptan-4-yl benzoate (**15**) – 화합물 **14**가 주생성물인 혼합물(30 mg, 0.063 mmol)과 피리딘(10.0 μl, 0.126 mmol)을 메틸렌클로라이드(3 ml)에 용해시킨 후 0°C로 냉각하고 benzoyl chloride(9.0 μl, 0.0756 mmol)을 넣은 후 동일한 온도에서 18시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응혼합물을 ethyl acetate(20 ml)와 10% 염화나트륨 수용액(10 ml)에 분배하여 유기층을 분리하고 수층은 ethyl acetate(10 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=10 : 1)로 분리 정제하여 bicyclo[3.2.0]heptane 이성체 **15**(21 mg, 56%)를 얻었으며 구조 이성체인 bicyclo[2.2.1]heptane(2 mg, 5.4%)는 분리 확인하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.96 (dd, 2H, *J*=8.3, 1.4 Hz), 7.71 (dd, 2H, *J*=8.4, 1.4 Hz), 7.66 (dd, 2H, *J*=7.7, 1.4 Hz), 7.23~7.48 (m, 7H), 7.25 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 5.08 (m, 3H), 4.55 (dd, 1H, *J*=6.4, 1.4 Hz), 4.25 (s, 2H), 3.97 (d, 1H, *J*=6.4 Hz), 3.07 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

((1*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(Benzoyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-6-oxabicyclo[3.2.0]heptan-1-yl)methyl benzoate (**1**) – Triton B(6 μl, 0.033 mmol)과 벤조산(4 mg, 0.033 mmol)을

DMF(0.5 ml)에 넣어 상온에서 산염기 반응으로 benzoate 염을 형성한 후 bicyclo[3.2.0]heptane mesylate **15**(15 mg, 0.026 mmol)의 DMF(1 ml) 용액을 넣어 80°C에서 12시간 동안 가열 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고 ethyl acetate (50 ml)와 10% 염화나트륨 수용액(10 ml)에 분배하여 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=13 : 1)로 분리 정제하여 최종 목적물 bicyclo[3.2.0]heptane dibenzoate **1**(9.8 mg, 63%)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.05 (d, 1H, *J*=0.9 Hz), 8.03 (d, 1H, *J*=1.4 Hz), 8.02 (d, 1H, *J*=0.9 Hz), 8.00 (d, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.55~7.73 (m, 8H), 7.34~7.50 (m, 6H), 7.26 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 5.13~5.19 (m, 3H), 4.65 (dd, 1H, *J*=6.4, 0.9 Hz), 4.33 (ABq, 2H, *J*=24.3, 11.5 Hz), 4.03 (d, 1H, *J*=6.4 Hz), 1.78 (dd, 1H, *J*=12.8, 6.0 Hz), 1.70 (dd, 1H, *J*=12.8, 8.7 Hz), 1.03 (s, 9H).

실험결과 및 고찰

본 연구의 첫 번째 합성목표는 Fig. 1에서 보는 바와 southern 또는 northern 뉴클레오사이드로 변환 가능한 주요중간체 cyclopentenyl alcohol **3**의 합성이다. 중간체 합성 후 cyclopentene 링에 존재하는 이중결합에 dihydroxylation을 포함한 몇 단계의 조작을 거쳐 bicyclo[3.2.0]heptane 시스템을 합성하는 것이 이 논문의 두 번째 목표이며 이와 관련된 연구결과가 2007년에 출판된 바 있다.^{2c)} 또한 이 중간체에 dihydroxylation 이후 2'-hydroxy기와 4'-hydroxymethyl기를 연결시킨다면 northern conformation을 가진 bicyclo[2.2.1]heptane 시스템으로의 변환도 가능하기 때문에 중간체의 활용도가 크다고 할 수 있다.

Fig. 3에서는 주요 중간체 합성을 위한 역합성분석(retrosynthetic analysis)이 소개되어 있다. 첫 번째 합성 목표인 화합물 **3**은 광학활성 선택적 합성법으로 얻어진 알릴알콜 **4**의 Grubbs' metathesis를 통해 얻을 수 있을 것으로 예상했다. 광학활성을 가진 알릴알콜 **4**는 Sharpless epoxidation과 epoxide ring opening 반응으로 선택적 합성이 가능할 것으로 보였다. Sharpless

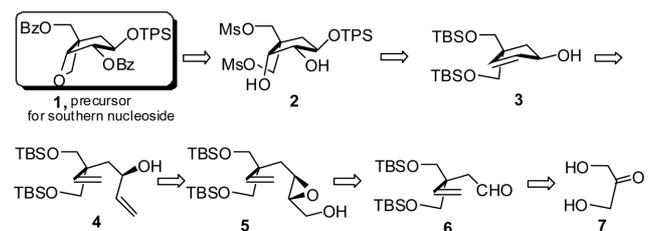
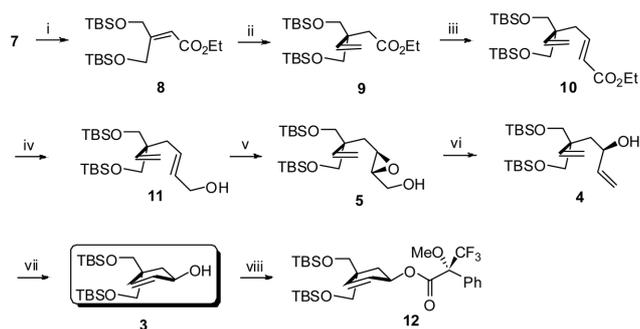


Fig. 3 – Retrosynthetic analysis.



Reagents and conditions: i) a) 2.1eq TBSCl, DMAP, TEA, CH₂Cl₂, rt, 12 h, 100%. b) triethylphosphonoacetate, NaH, THF, 0°C→rt, 8 h, 96%. ii) a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -40°C, 94%. b) triethylthioacetate, *cat.* propionic acid, toluene, 5 h, short path distillation for continuous removal of toluene, 87%. iii) a) 1 eq DIBAL-H, toluene, -78°C, 2 h, 88%. b) triethylphosphonoacetate, NaH, THF, 0°C→rt, 2 h, 97%. iv) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 98%. v) 0.12 eq D-(-)-diisopropyl tartarate, 0.1 eq Ti(O-*i*Pr)₄, 2 eq *t*-BuOOH, anh. CH₂Cl₂, 4 Å molecular sieve, 18 h, -22°C, 98%. vi) a) MsCl, TEA, CH₂Cl₂, -20~-25°C, 30 min, 78%. b) Zn (4 eq), NaI (2 eq), DMF, 80°C (10 min)→88°C (30 min), 71%. vii) 1st generation Grubbs catalyst (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 4 h, 92%. v) Mosher's acid, DCC.

Scheme 1 – Enantioselective synthesis of a chiral cyclopentenyl alcohol and determination of the enantioselectivity with Mosher's acid.

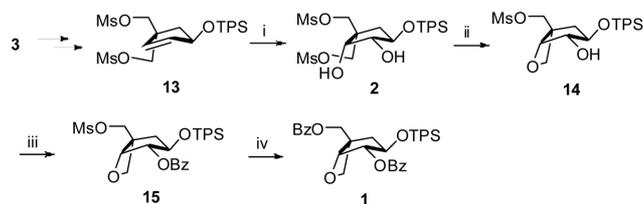
oxidation의 기질은 TBS 그룹으로 보호된 1,3-dihydroxyacetone 7을 출발물질로 하여 이미 알려진⁶⁾ Wittig reaction - DIBAL-H reduction - Johnson's orthoester Claisen rearrangement - DIBAL-H의 순서로 얻어진 aldehyde에 Wittig reaction - DIBAL-H로 처리하여 합성 가능할 것으로 예상하였다.

역합성분석에서도 밝혔듯이 합성과정 중 주요단계는 Sharpless's epoxidation에⁷⁾ 의한 enantioselective epoxide의 합성과 Grubbs' metathesis를 이용한 링의 형성이다. Scheme 1에서는 cyclopentenyl alcohol의 합성에 관한 과정을 보여주고 있다. 1,3-dihydroxyacetone 7의 diol을 TBS 그룹으로 보호한 후 Horner-Wadsworth-Emmons reaction으로 α,β-unsaturated 에스터 8로 변환하였다. 에스터를 DIBAL-H로 환원하여 얻어진 알릴알콜을 곧바로 Johnson's orthoester Claisen 전위반응에 적용하여 γ, δ-불포화 에스터 9를 합성하였다. Claisen 전위반응 시 합성 단계를 줄이기 위해 ethyl vinyl ether과 수은염을 이용하여 곧바로 알데히드를 합성하고자 하였으나 반응이 완결되지 않았으며 원하는 화합물인 알데히드에 대한 수득율도 매우 낮았다. 화합물 9의 에스터 그룹을 알데히드로 바꾸기 위해 1당량의 DIBAL-H로 처리하였는데 이때 약간의 alcohol도 얻어졌지만 이 단계에서는 정제하지 않고 곧바로 Wittig 반응에 적용해서 α,β-unsaturated 에스터 10을 얻을 수 있었다. 화합물 10은 화합물 8의 합성조건과 동일한 방법 즉, 2당량 이상의 DIBAL-H로 처리하여 Sharpless epoxidation의 기질인 알릴알콜 11로 변형하였다. 화

합물 7에서 화합물 11까지의 과정의 수율은 80~99%까지 매우 높았으며 반응 및 work-up도 단순하여 20 g 단위의 반응도 쉽게 할 수 있었다.

알릴알콜 11에 Sharpless epoxidation을⁷⁾ 적용시킨 결과 원하는 epoxy alcohol 3과 이 물질의 enantiomer을 5:1의 비율로 얻을 수 있었다(~67% ee). 광학활성 선택성의 측정은 이 단계에서 이루어지지 않았으며 주요 중간체인 cyclopentenyl alcohol 3을 합성한 후 hydroxy기에 Mosher's acid⁸⁾ 붙여서 에스터 화합물 12로 만들어 proton NMR을 이용하여 이성질체의 vinyl 수소의 적분비를 이용하여 결정하였다. 화합물 5의 알콜 그룹을 mesyl chloride로 처리하여 mesylate를 얻었으며 mesylate를 할로젠으로 변형하지 않고 NaI 첨가한 Zn/조산 반응 조건을 이용하여 반응 내에서 mesylate가 iodide로 바뀌고 epoxy iodide 중간체가 Zn에 의해 환원적 epoxide 링 개열반응이 일어나면서 Grubbs metathesis 기질인 divinyl alcohol 4를 얻을 수 있었다.⁹⁾ 1세대 Grubbs' 촉매를 이용하여 화합물 4를 메틸렌클로라이드에서 반응시킨 결과 깨끗하게 원하는 주요중간체인 화합물 3을 얻었다.

주요중간체 3의 유용성을 검증하기 위해 southern 골격을 갖는 bicyclo[3.2.0]heptane을 합성하였다(Scheme 2). 화합물 13은 주요중간체를 다양하게 변형하는 과정에서 얻어진 물질로 화합물 3으로부터 합성을 디자인해서 얻어진 것은 아니고 불필요한 단계가 많이 포함이 되었기 때문에 구태여 합성과정을 소개하지 않았다. 화합물 13은 OsO₄-mediated dihydroxylation 후 cis-diol 2로 되는데 이때 입체화학을 지배하는 인자는 *tert*-butyldiphenylsilyloxy그룹의 입체장애이다. 이 현상은 이미 앞서 발표된 논문에서 검증된 바 있다.^{2c)} 이 그룹의 입체 장애로 cis-diol은 -OTPS 그룹의 반대편에 형성된다. Dihydroxylation에 대한 선택성을 정확하게 측정하지는 않았으나 proton NMR 상에서 minor 화합물을 찾을 수 없었다. cis-diol 2의 분자내 O-알킬화 반응의 조건을 잡을 때 K₂CO₃, MeOH 조건에서는 합성 목표인 southern 화합물과 northern 생성물의 비율이 거의 1:1 육박하여 전혀 선택성이 없었다. 이 문제의 해결을 위해 낮은 온



Reagents and conditions: i) 1% aq. OsO₄, NMO, acetone/water/THF/*t*BuOH (4 : 1 : 2 : 2), rt, 12 h, 88%. ii) NaH, THF, -25°C→5°C, 12 h, 80% iii) BzCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0°C, 18 h, 56% (isomer 5.4%). iv) BzOH, triton B, DMF, 80°C, 12 h, 63%.

Scheme 2 – Conversion of cyclopentenyl alcohol to a precursor for the southern nucleosides.

도에서의 분자내 알킬화 반응을 추구하였다. NaH로 처리할 때 반응 온도를 -25°C부터 시작하여 반응의 추이를 관찰해 보는 방법을 사용하였다. -25°C에서는 거의 반응이 이루어지지 않아 -5°C까지 두 시간에 걸쳐 천천히 온도를 상승시켰으며 이 온도에서 느린 속도로 알킬화 반응이 진행된다는 것을 확인하였다. 이 반응을 통해 southern bicyclo[3.2.0]heptane 골격의 물질 **14**을 10:1의 비율로 얻을 수 있었다. 이 화합물 **14**의 구조를 확인하기 위해 기존에 발표된 dibenzoate 형태인 화합물 **1**의 형태로 변형하여 NMR을 비교하고자 하였다. 먼저 mono-alcohol **14**를 일반적인 벤조일화 조건(BzCl, pyr)으로 mono-benzoate **15**를 만든 후 화합물 **15**의 mesylate 그룹을 DMF 용매에서 벤조산의 tetrabutylammonium 염과 80°C에서 반응하여 최종 목적물 **1**을 합성하였다. Dibenzoate **1**의 구조는 2003년에 *Org. Lett.*에 발표된 물질의 구조와^{2b)} proton NMR 상으로 정확하게 일치하여 구조확인을 마칠 수 있었다.

이 연구는 형태학적으로 고정되어 있는 southern 또는 northern 뉴클레오사이드의 합성을 큰 규모로 효과적으로 할 수 있는 합성방법을 개발하기 위해 시작되었다. 기존의 합성 방법을 큰 규모의 합성에 적용할 때 어려운 점이라고 할 수 있는 n-butyllithium의 사용을 피하고 racemate가 아닌 enantiomer의 합성이 가능한 루트를 개발하고자 한 것이 본 연구의 목적이었다. 결론적으로 광학이성질체 형성 시 5:1의 선택성과 southern과 northern 골격 합성에서 10:1의 선택성을 갖는 합성루트의 개발에 성공하였으며 대부분의 합성단계의 수율이 매우 높고 큰 규모의 합성에도 적용할 수 있는 간단한 방법의 개발에 성공하였다. 현재 본 실험실에서는 주요중간체를 이용한 다양한 뉴클레오사이드의 합성을 시도 중에 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2008년 원광대학교 교비 지원에 의해서 수행되었고 이에 감사드립니다.

참고문헌

- (a) Obika, S., Morio, K.-I., Nanbu, D., Hari, Y., Itoh, H. and Imanishi, T. : Synthesis and conformation of 3',4'-BNA monomers, 3'-O,4'-C Methylene-ribonucleosides. *Tetrahedron* **58**, 3039 (2002). (b) Obika, S., Uneda, T., Sugimoto, T., Nanbu, D., Minami, T., Doi, T. and Imanishi, T. : 2'-O,4'-C-Methylene bridged nucleic acid (2',4'-BNA): synthesis and triplex-forming properties. *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 1001 (2001).
- (a) Kauppinen, S., Vester, B. and Wengel, J. : Locked nucleic acid (LNA): High affinity targeting of RNA for diagnostics and therapeutics. *Drug Discovery Today* **10**, 287 (2005). (b) Kim, H. S. and Jacobson, K. A. : Synthesis of a novel conformationally locked carbocyclic nucleoside ring system. *Org. Lett.* **5**, 1665 (2003). (c) Kim, S. A., Lee, H. M., Ryu, J.-S. and Kim, H. S. : Synthesis of conformationally locked methanocarba-uridine as a precursor for nucleotides agonizing P2Y₆ receptor. *Synlett* **7**, 1055 (2007).
- (a) Ohno, M., Costanzi, S., Kim, H. S., Kempeneers, V., Vastmans, K., Herdewijn, P., Maddileti, S., Gao, A.-G., Harden, T. K. and Jacobson, K. A. : Nucleotide analogues containing 2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane and 1- α -threofuranosyl ring systems: interactions with P2Y receptors. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 5619 (2004). (b) Costanzi, S., Joshi, B. V., Maddileti, S., Mamedova, L., Gonzalez-Moa, M. J., Marquez, V. E., Harden, T. K. and Jacobson, K. A. : Human P2Y₆ receptor: molecular modeling leads to the rational design of a novel agonist based on a unique conformational preference. *J. Med. Chem.* **48**, 8108 (2005). (c) Besada, P., Shin, D. H., Costanzi, S., Ko, H., Mathe, C., Gagneron, J., Gosselin, G., Maddileti, S., Harden, T. K. and Jacobson, K. A. : Structure-activity relationships of uridine 5'-diphosphate analogues at the human P2Y₆ receptor. *J. Med. Chem.* **49**, 5532 (2006).
- Altona, C. and Sundaralingam, M. : Conformational analysis of the sugar ring in nucleosides and nucleotides. A new description using the concept of pseudorotation. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8105 (1972).
- Hodgson, D. M., Gibbs, A. R. and Drew, M. G. B. : Mechanism and applications of lithium amide-induced asymmetric rearrangements of 4-substituted and 4,4-disubstituted cyclopentene oxides to cyclopentenols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **24**, 3579 (1999).
- (a) Kim, J. W., Choi, B. G. and Hong, J. H. : Stereoselective synthesis and antiviral activity of novel 4'(a)-hydroxymethyl and 6'(a)-methyl dually brached carbocyclic nucleosides. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **25**, 1812 (2004). (b) Jin, Y. L. and Hong, J. H. : Synthesis and antiviral activity of novel 4'-branched carbocyclic c-nucleoside. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **26**, 1366 (2005).
- Katsuki, T. and Sharpless, K. B. : The first practical method for asymmetric epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5974 (1980).
- Dale, J. A., Dull, D. L., and Mosher, H. S. : α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines. *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969).
- Balmer, E., Germain, A., Jackson, W. P., and Lygo, B. : Larger scale preparation of optically-active allylic alcohols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem.* **4**, 399 (1993).