

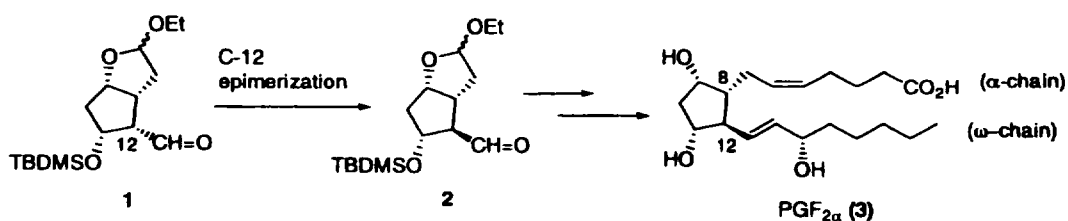
All-Cis Cyclopentanoid의 카르보닐 작용기의 에피머화에 관한 연구

이 남 호
제주대학교 화학과

I. 서 론

프로스타글란딘(prostaglandin, PG)은 남성의 정난선 등에서 생산되는 유효성분으로서 생체 내에서 여러 가지 생리조절 기능을 갖는 국부(local) 호르몬으로 잘 알려져 있다. 원형질막을 구성하고 있는 지질성분으로부터 분리된 아라키돈산(arachidonic acid)은 산

화학 구조적으로 PG는 cyclopentane을 골격구조로 하여, 20개의 탄소로 이루어져 있다. PGF_{2α}(3)에서 보듯이 C-8 치환기(α-chain)는 α-배열을 하고 있으며, C-12 치환기(ω-chain)는 반대인 β-배열을 하고 있어서 서로 *trans*인 관계에 있다. 본 연구실에서는 팔라듐 촉매 반응을 통하여 화합물 1을 효율적으로 합성할 수 있는 방법을 개발한 바 있



화효소(cyclooxygenase)의 작용에 의하여 일련의 PG를 생합성한다. 현재 30여종(A, B, C, D, E, F, H, I, J 등)이 알려져 있으며 모든 동물의 조직과 체액 속에서 미량이지만 널리 분포되어 있다. 프로스타글란딘의 생리적 활성은 매우 다양하여 혈압강하, 위액분비촉진, 자궁수축, 기관지확장 등의 작용이 알려져 있다.¹

다. 화합물 1의 경우, C-12 위치 포밀(formyl) 작용기를 에피머화(epimerization) 시킨다면, 화합물 2가 얻어질 것이다. 화합물 2는 C-8 및 C-12의 치환기가 *trans* 배열을 하고 있어서 PG의 골격구조와 일치하고 있다. 화합물 2는 기존의 합성방법을 통하여 PGF_{2α}로 전환될 수 있다. 본 연구실에서는 화합물 1의 에피머화 및 기타방법을 통하여 프로스타

글란딘 합성에 활용할 수 있는 방법을 개발하고 자 하였다.

II. 실험 및 방법

실험 재료 : 반응에 사용한 기질은 모두 Aldrich 제품을 구입하여 사용하였다. Thin Layer Chromatography(TLC)는 E. Merck사 제품을 사용하였다. NMR 스펙트럼은 Nicolet NT-300 분광기를 이용하여 얻었다. IR 스펙트럼 및 High-resolution Mass 스펙트럼은 IBM IR 98 및 Kratos MS-50 분광기를 이용하여 얻었다.

화합물 1의 합성 : 화합물 5^{2c}(85 mg, 0.23 mmol)의 메탄올(5ml) 용액을 -78°C bath에 넣고 오존을 통과시킨다. 오존의 색깔인 파란색이 사라지지 않을 때까지 반응을 지속한 다음, 용액에 N₂ 가스를 통과시키고 dimethyl sulfide 3ml를 가한다. 반응용액을 0°C 로 올리고 1시간, 그리고 실온에서 1시간 교반한다. 혼합물을 diethyl ether(60ml)로 희석한 후 물(2×25ml)로 세척한다. 층 분리한 후 유기물 층은 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축한다. 농축액(66mg)을 flash chromatography(1:1 hexane/EtOAc)로 정제하여 생성물 1 (55 mg, 75% yield)을 얻었다 : R_f = 0.66 (1:1 hexane/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CHO), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H, ROCHROEt), 4.67 (m, 2H), 3.65 (dq, J = 9.6 and 6.9 Hz, 1H, OCH₂), 3.39 (dq, J

= 9.6 and 6.9 Hz, 1H, OCH₂), 3.11 (m, 1H), 2.59 (ddd, J = 8.1 and 4.2 and 1.5 Hz, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 12.6 and 9.3 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 14.7 Hz, 3H, CH₃), 1.91 (ddd, J = 15.0 and 6.9 and 4.8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.81 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.05 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 3H, SiMe); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 202.57, 105.23, 82.92, 75.73, 62.20, 59.47, 42.20, 41.89, 36.64, 25.59, 17.86, 15.25, -4.63, -5.33; IR(neat) 2920, 2850, 1720 (C=O), 1470, 1250, 1100 cm⁻¹; HRMS m/z 313.18403 [calculated for C₁₆H₂₉O₄Si (M-H)⁺, 313.18352]; Ammonia CI Mas m/z (M⁺ + NH₄⁺).

화합물 2 ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CHO), 5.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 3.6 and 7.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.69 (dq, J = 9.6 and 7.2 Hz, 1H), 3.42 (dq, J = 9.6 and 7.2 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.69 (dt, J = 1.8 and 6.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.5 and 6.6 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 12.9 and 5.3 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 13.8 and 6.3 and 7.2 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.05 (s, 3H, SiMe), 0.04 (s, 3H, SiMe).

화합물 12 ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H, CHO), 6.73 (m, 1H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 9.6 and 7.2 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.44 (dq, J = 9.6 and 7.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 21.0 and 6.0 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 20.4 Hz, 1H),

2.31 (dd, $J = 13.5$ and 9.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, $J = 13.5$ and 5.1 Hz, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

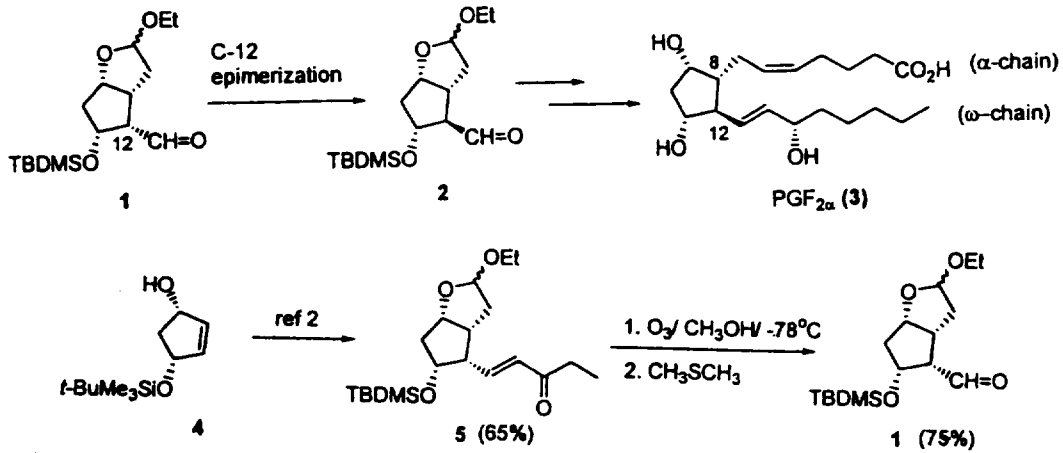
화합물 14의 합성 플라스크에 TMSOTf (Aldrich, 22.8 mg, 0.10 mmol), triethylamine (13mg, 0.13mmol) 및 ether (5ml)를 넣고, ether (4 ml)에 녹인 화합물 1 (27mg, 0.085 mmol)을 0°C 질소 가스 하에서 천천히 가한다. 반응물을 0°C에서 2시간 교반한 후, 50 ml의 ether에 부었다. 반응 혼합물을 차가운 포화 NaCl 용액으로 세척한 다음, 유기층을 건조하고 농축한다. 농축액을 flash chromatography (전개액 6:1 hexane/EtOAc)로 정제하여 화합물 14(11mg, 25% yield)를 얻었다; $R_f = 0.67$ (6:1 hexane/EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.23 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.72 (dq, $J = 9.9$ and 7.2 Hz, 1H, OCH_2), 3.45 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H, SiMe_3), 0.05 (s, 3H, SiMe), 0.04 (s, 3H, SiMe).

화합물 16의 합성 화합물 15^{2b} (41mg, 0.10 mmol)의 메탄올 (3.0ml) 용액에 2N HCl 용액을 실온에서 가하였다. 실온에서 3 시간 교반한 후, 반응액을 NaOH 수용액으로 중화한 후 60ml의 ether에 부었다. 혼합물을 물 (10ml)과 포화 NaCl 용액 (10ml)으로 씻은 후, 유기층을 건조하고 농축하였다. 농축액을 실리카겔 pad를 통과시켜 정제하여 화합물 16 (22mg, 77% yield)을 diastereomer 혼합

물로 얻었다; $R_f = 0.59$ and 0.53 (1:1 hexane/EtOAc). Diastereomer of R_f 0.59: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, HC=C), 6.04 (m, 1H, HC=C), 6.01 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, C=CH), 5.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CHOMe), 4.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, CHOR), 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 2.79 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 20.1$ Hz, 1H), 2.57(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 13.2$ and 9.3 Hz, 1H), 1.75 (dt, $J = 13.2$ and 6.0 Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 4H, CH_2CH_2), 0.88 (m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 200.97, 143.41, 137.97, 137.20, 127.14, 105.81, 81.25, 54.40, 47.06, 40.65, 39.64, 38.09, 31.57, 24.19, 22.53, 13.99; IR (neat) 2920, 1660 (C=O), 1610, 1360, 1200, 1045 cm^{-1} ; HRMS calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 264.17255, found 264.17249.

III . 결과 및 고찰

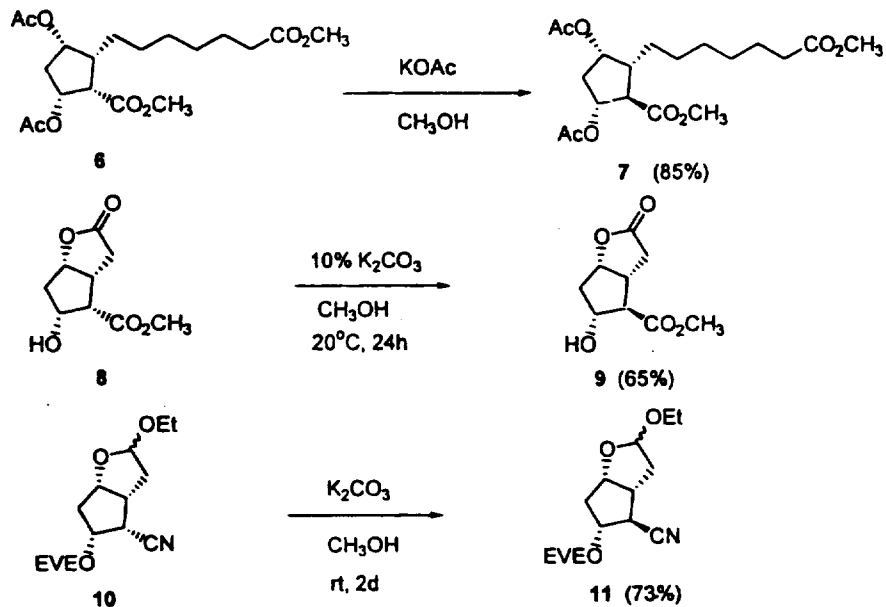
본 실험실에서는 cyclopentane에 4개의 치환체가 모두 *cis* 형태로 결합된 화합물 5를 합성하는 방법을 개발한 바 있다.² 이 반응은 팔라듐 하에서 진행되며 cyclopentenol 4, ethyl vinyl ether, 그리고 ethyl vinyl ketone 이 기질로 이용된다. 화합물 5를 이용하여 오존화반응(ozonolysis)을 진행시키면, C=C가 분해되어 aldehyde 1이 75%의 수율로 생성된다 (Scheme 1). 이런 방법으로 합성된 화합물 1은 에피머화 반응의 기질로 사용되었다.



Scheme 1. Synthesis of the compound 1.

문헌 조사를 통하여, 화합물 1과 유사한 배열을 갖고 있는 물질이 에피머화 반응을 진행한다는 사실은 확인하였다(Scheme 2). Scheme 2에서 보여지듯이, 모두 프로스타글란딘 유도체의 합성 중간체로 사용되어진 예이다. 화합물 6의 경우,³ 염기성 염인 KOAc 메탄올 용액에 의하여 C-12 카보네이트(carbonate)가 85%의 수율로 α에서 β-배열

로 재배열하였다. 화합물 8도 비슷한 방법으로 에피머화하였다. 생성된 화합물 9는 Corey lactone과 유사한 물질로서 PG의 합성에 유용하게 이용된다. Carbonate 외에 nitrile (CN) 화합물의 경우도 염기성 조건 하에서 재배열됨을 알 수 있다.⁴ 화합물 10의 예에서 보듯이, 높은 수율로 C-12 β-배열 cyclopentane 유도체 11이 얻어짐을 알 수 있다.

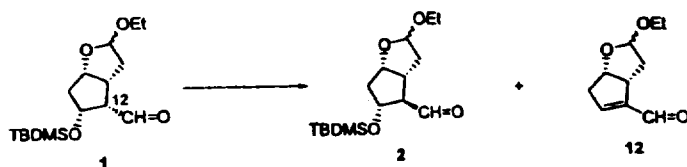


Scheme 2. Literature survey of the epimerization of C-12 configuration in prostaglandin synthesis.

문헌 조사를 바탕으로 화합물 1을 이용하여 C-12 에피머화 반응을 진행시켜 보았다. 그 결과를 Table 1에 요약하였다. 반응 결과, 원하는 생성물 2가 얻어졌으나, 효율성은 낮았다. 가장 큰 문제점은 제거생성물 12가 부생성물로 얻어진다는 점이었다. 탄산칼륨을 염기로 사용한 경우(entry 1), 출발물질 1과 에피머생성물 2 및 제거생성물 12가 서로 비슷한 30:24:26의 비율로 얻어졌다. 반응시간을 10분으로 하였지만, 10분 이상인 경우 출발물질이 없어지는 비율만큼 제거물 12가 증가함을 확인할 수 있었다. 이러한 경향은 향후 모든 경우에서 발견되었다. 탄산나트륨을 염기로 사용하는 경우에는 제거물 12의 비율이 더욱 높아짐을 확인할 수 있었다(entry 2). 다른 염기인 Et_3N 및 KOAc를 이용한 경우에는, 장시간 염기에 노출된 뒤에도 출발물질의 변화가 관찰되지 않았다(entries 3, 4). 산성조건(HOAc) 하에서도 아무런 변화가 없었다(entry 5). 염기성 알루미늄을 이용한 heterogeneous 조건 하에서 에피머화

반응이 비교적 효율적으로 진행되었다(entry 6). 즉, 화합물 1을 알루미나 메탄올 용액에 넣고 2일 방치하면 50% 정도 출발물질이 conversion 됨을 확인하였다. 특히, 제거물 12의 생성 비율이 가장 낮은 수치를 기록하였다. 그러나, 반응시간을 장기화할수록 제거물 12의 비율이 증가함을 확인하였다. 가장 어려운 점은 에피머 생성물 2의 경우에도, 장시간 반응조건에 노출되면 제거물로 변화하여 버린다는 점이다. 예를 들면, 화합물 2를 순수하게 분리하여 entry 6의 조건에 3일 방치한 결과, 66%가 화합물 12로 변화하여 버렸다. 이 사실은 부생성물 12의 간섭없이 화합물 2를 얻는 것이 매우 어렵다는 사실을 시사하고 있다. 산성 알루미나 및 실리카겔을 이용한 실험 결과도 염기성 알루미늄의 결과와 매우 유사하다. 가장 반응효율이 높은 결과 중의 하나는 실리카겔을 이용한 결과로서 1과 2 및 12의 비율이 40:48:12로 확인되었다(entry 8). 그러나, 유기합성에 사용이 가능할 정도의 만족할 만한 결과는 아니었다.

Table 1. Attempted epimerization of compound 1.

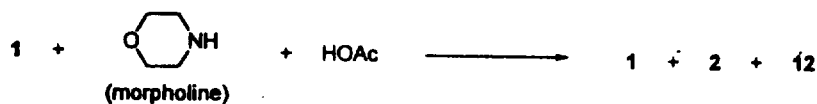


Entry	Reagent	Temperature	Time	Product Ratio		
				1	2	12
1	1.5 K_2CO_3	rt	10 min	30	24	26
2	1.5 Na_2CO_3	rt	10 min	25	20	55
3	6.0 Et_3N	44 °C	24 h	100	0	0
4	1.5 KOAc	rt	5 h	91	0	9
5	1.5 HOAc	rt	24 h	100	0	0
6	basic alumina	14-19 °C	2 d	50	40	10
7	acidic alumina	rt	1 d	67	13	20
8	silica gel	rt	2 d	40	48	12

1984년 하버드 대학의 Corey 교수는 화합물 15를 출발물질로 하여 C-12 epimerization을 보고 한 바 있다.⁵ 사용 조건은 염기인 morpholine 및 아세트산을 매개체로 이용하여 반응을 진행시켰었다. 본 연구에서는 Corey 조건을 이용하여 화합물 1의 에피머화 연구를 진행시켜 보았다(Table 2). 우선 25 당량의 morpholine과 75 당량의 아세트산을 이용하여 24시간 반응을 진행시켰다(entry 1). 출발물질이 거의 사라지고, 생성물 2와 부생성물 12가 51:48로 얻어졌다. 반응시간을 줄인 결과(entry 2), 부생성물 대비 생성물의 비율은 높아졌으나 출발물질이 남아

있었다. 반응시간 및 반응온도의 조절을 통하여, 생성물 2를 54% 수율까지 증가시킬 있었다(entry 4). 그러나, 이후 여러 가지 반응조건을 검토하였으나, 더 이상 반응이 향상되지는 못하였다. 특히 반응은 매우 조건에 민감하다는 것을 보여주었다. 단적인 예로, morpholine 대신에 유사한 piperidine을 이용하여 보았으나 원하는 생성물을 전혀 얻을 수 없었다(entry 8). 이러한 결과를 통하여 살펴보면, 화합물 1의 에피머화 반응은 50% 정도의 수율에서 가능함을 보여주고 있다. 가장 큰 문제점으로는 eliminated product 12가 매우 효율적으로 생성되고 있다는 데에 있다.

Table 2. Attempted epimerization of compound 1 using Corey's procedure

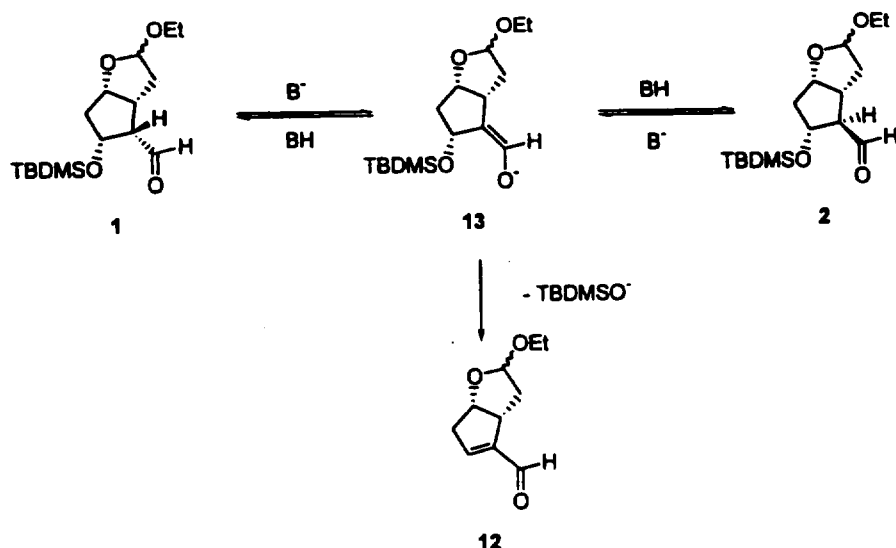


Entry	Equivalents		Temperature	Time	Product Ratio		
	morpholine	HOAc			1	2	12
1	25	75	rt	1d	1	51	48
2	25	75	rt	5h	34	48	18
3	25	75	14 °C	15h	48	24	28
4	25	75	44 °C	3h	21	54	25
5	25	25	rt	7h	32	39	29
6	5	75	rt	5h	100	0	0
7	15	75	rt	7h	56	0	44
8	25 ^a	75	rt	12h	36	0	64

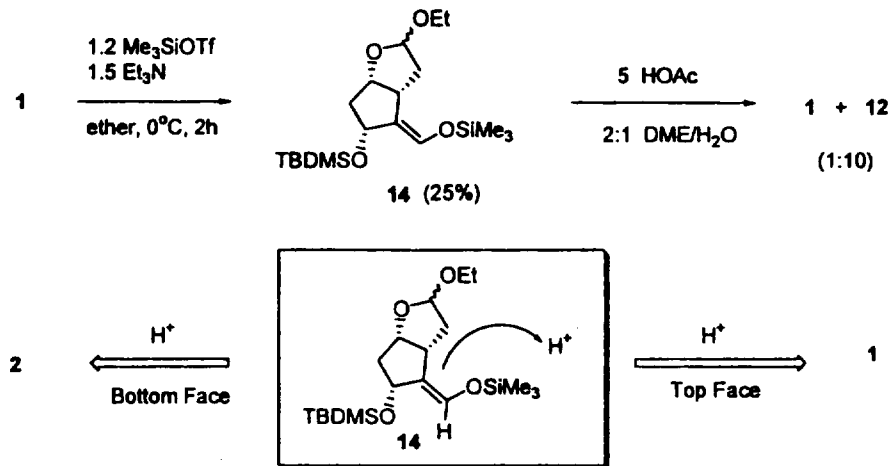
^a25 equivalents of piperidine as used instead of morpholine.

화합물 1이 염기성 조건 하에서 화합물 2로 재배열 되는 메카니즘을 Scheme 3에 표시하였다. 화합물 1의 카르보닐 옆의 수소는 산성도가 높기 때문에 염기에 의하여 deprotonation되어 엔올음이온(enolate) 13을 형성한다. 엔올음이온 13은 염기의 짝산과 반응하여 다시 카르보닐 화합물 1 혹은 2로 변화할 것이다. 이 과정은 가역적으로 진행되며, 화합물 2가 화합물 1에 비하여 에너지적으로 안정하므로 1은 점차 2로 에피머화하게 된다. 이 과정에서, 중간체 13이 택할 수 있는 새로운 반응경로는 siloxide가 이탈되어 제거물 12가 형성될 수 있다. 이러한 이론적 추론을 갖고, 엔올 음이온 13의 합성적 대등체(equivalent)인 silyl enol ether 14를 1로부터 25%의 수율로 합성하였다(Scheme 4). 화합물 14와 중간체 13은 동일한 공간적 배열을 취하고 있으며, 산 조건하에서 모두 카르보닐 화합물로 변화한다. 화합물 14를 아세트산으로 처리한 결과, 대부분이 제거물 12

로 변화하였고 카르보닐 물질 1이 얻어졌다. 놀랍게도 화합물 2는 전혀 얻어지지 않았다. 화합물 14에서 1로 진행되는 과정은 비가역적으로 진행되며, 결과적으로 반응속도에 의하여 생성물이 결정된다. 즉, 14에서 수소이온(H^+)이 위방향(top face)으로 접근하면 1이 얻어지고 아래방향(bottom face)으로 접근하면 2가 얻어진다. Scheme 4의 결과는 화합물 14의 공간적 배열 때문에 H^+ 아래 방향으로 접근하는 것이 매우 비효율적임을 증명하여 주고 있다. 이러한 결과를 Scheme 3에 대입하면 중간체 13은 빠른 속도로 1로 전환되며 1은 다시 13으로 전환된다. 즉, 1과 13의 가역반응이 매우 빠르게 진행되고 있다. 반면, 13이 열역학적으로 안정한 2로 전환되는 속도는 상대적으로 매우 느리다. 따라서, 13이 취할 수 있는 다른 방법으로 제3인 선택인 제거물 12로의 진행이 매우 효율적으로 이루어지고 있음을 알 수 있다.



Scheme 3. Mechanism of the process to 2 and 12.



Scheme 4. Synthesis of the silyl enol ether 14 and the following hydrolysis.

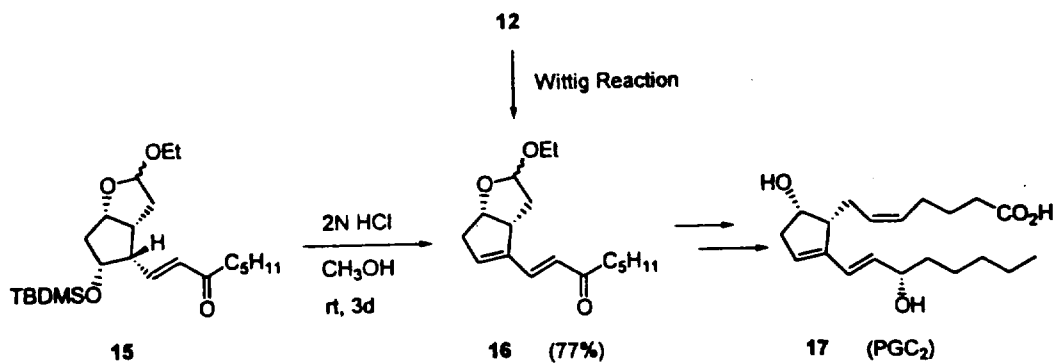
이상과 같은 결과를 종합하여 보면, 제거 생성물 12의 합성이 매우 효율적임을 알 수 있다. 화합물 12는 Wittig 반응을 통하여 콘쥬게이트 화합물 16을 손쉽게 합성할 수 있다. 화합물 16은 이미 알려진 기존의 방법을 통하여 프로스타글란딘의 한 종류인 PGC₂ (17)의 합성에 긴요하게 사용될 수 있다. 본 실험실에서는 화합물 16을 합성하는 더욱 효율적인 방법으로서 화합물 15의 제거반응을 진행하였다. 산성 조건 하에서의 반응결과 화합물 16이 77%의 수율로 얻어졌다. 화합물 15는 화합물 5를 만드는 것과 유사한 방법으로 화합물 4에서 얻어진다. 이상의 결과는 본 실험실에서 연구된 all-*cis* cyclopentanoid가 다양한 형태로 프로스타글란딘의 합성에 응용될 수 있음을 보여주고 있다.

IV. 결 론

프로스타글란딘(PG) 및 유도체의 합성은 새로운 기능을 지닌 약물 합성에서 중요한

위치를 차지하고 있다. 따라서, 다양한 방법을 통하여 PG를 합성하려는 노력이 꾸준히 이어지고 있다. 본 실험실에서는 PG의 기본 골격인 4치환-cyclopentanoid를 합성한 바 있다. 특히, 화합물 5 및 15 등에서 보여지는 것처럼 4개의 치환체가 모두 *cis* 형태를 취하고 있다. 따라서, PGF_{2α} 등의 PG 화합물을 합성하기 위해서는 C-12 치환체 배열을 에피머화할 필요가 있다.

화합물 1을 이용하여 C-12 위치 에피머화 반응을 여러 가지 반응조건을 이용하여 진행시켰다. 그 결과 Corey 조건 하에서 54%의 수율로 에피머화가 진행되어 화합물 2를 얻을 수 있었다. 반응 상의 가장 큰 문제점은 제거 생성물 12가 얻어진다는 점이었다. 제거 생성물 12는 화합물 16을 거쳐 중간체로 이용될 수 있다. 또한, 16은 siloxide의 이탈 능력을 이용하여 화합물 15에서 효율적으로 얻을 수 있다. 이상에서 검토된 일련의 반응은 향후, 프로스타글란딘 합성에서 중요하게 응용될 수 있으리라 판단된다.

Scheme 5. Synthetic approach of 16 for PGC₂.

V 참고 문헌

1. a) Moncada, S.; Gryglewski, R.; Bunting, S.; Vane, J. R. *Nature*, 1976, 263, 663. b) Johnson, R. A.; Morton, D. R.; Kinner, J. H.; Gorman, R. R.; McGuire, J. C.; Sun, F. F.; Whittaker, N.; Bunting, S.; Salomon, J.; Moncada, S.; Vane, J. R. *Prostaglandins*, 1976, 12, 915.
2. a) Larock, R. C.; Lee, N. H. *J. Am. chem. Soc.* 1991, 113, 7815. b) Lee, N. H.; Larock, R. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1995, 16, 859. c) Lee, N. H. *J. of Basic Sciences, Cheju Natl. Univ.* 2001, 14, 95.
3. Clercq, P. D.; Coen, R.; Hoof, E. V.; Vandewalle, M. *Tetrahedron*, 1976, 32, 2474.
4. Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6384.
5. Corey, E. J.; Shimoji, K.; Shih, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6425.

Epimerization of Carbonyl Functionality in an All-Cis Cyclopentanoid

Nam Ho Lee

Department of Chemistry, Cheju National University, Cheju 690-756

Abstract

Epimerization of all-cis cyclopentanoid 1 was examined to obtain prostaglandin framework around cyclopentane. The attempt was proved to be only partially successful. From this study, eliminated product 12 was obtained with high efficiency, which is applicable for the synthesis of PGC₂ analogues.