Journal of the Korean Chemical Society
2005, *Vol. 49, No. 1*
Printed in the Republic of Korea

이민 음이온에 의한 분자 내 고리화 반응을 이용한 고리형 디하이드로 아미노산 유도체의 합성에 관한 연구

전 근 호*
숭실대학교 화학과
(2004. 4. 14 접수)

The Development of a New Synthetic Method for Cyclic Dehydroamino Acid Derivatives by the Intramolecular Cyclization Reaction via Imine Anion

Keun Ho Chun*
Department of Chemistry, Soong Sil University, Seoul, 156-743, Korea
(Received April 14, 2004)

요 약. 아미노기가 아마이드 형태로 보호되고 측쇄에 mesyl 기를 이탈기로 갖고 있는 디하이드록시 아미노산 유도체를 D-arabinose를 출발 물질로 하여 합성한 후 염기로 처리하면 아마이드 N에 부착된 H가 떨어지면서 이민 음이온(imine anion)이 형성된다. 생성된 이민 음이온은 즉시 분자 내 mesyl 기를 공격하여 치환시킴으로써 분자 내 고리형성 반응을 하게 된다. 결과적으로 3 개의 OH 기가 5 각형 고리에 부착된 고리형 디하이드로 아미노산 유도체를 높은 수득율로 얻을 수 있었다.

주제어: 이민 음이온, 디하이드로 아미노산, 분자내 고리형성반응

ABSTRACT. The polyhydroxy dehydroamino acid derivative that has a mesyl group as a leaving group was synthesized starting from D-arabinose. When this dehydroamino acid was treated with strong base, a hydrogen on amide nitrogen was abstracted to form an imine anion. The resulting imine anion immediately performed a substitution reaction with a carbon that has a mesyl group, and a new cyclized dehydroamino acid derivative was produced in high yield.

Keywords: Imine Anion, Dehydroamino Acid, Intramolecular Cyclization

서 론

이중결합을 α, β 탄소 사이에 갖고 있는 디하이드로 아미노산은 자연계에서 많이 발견되고 있으며, 특이한 기능을 갖는 아미노산 유도체를 합성하는데 유용한 중간물질로 사용되고 있다.[1] 디하이드로 아미노산의 α, β 이중결합은 주로 다양한 친핵체들 또는 라디칼을 분자 내 혹은 분자 간 Michael addition에 의하여 부가시켜 새로운 아미노산 유도체를 합성하는 중간체로 많이 사용되어왔으나 부가반응 시 새로 형성되는 키랄성 탄소들의 입체구조를 조정하는 효율적인 방법들이 아직 충분히 개발되어 있지 않다.[2] 본 논문에서는 디하이드로 아미노산을 이민 음이온으로 사용하여 분자 내 고리형성반응을 시키는 새로운 합성법에 대해 기술하고자 한다.

이민은 강한 염기(LDA, Grignard regents 등)과 반응하여 α 탄소의 수소를 내놓고 nitrogen enolate를 형성한다. 이것을 이민 음이온 혹은 metalloenamine 이라고 부르고 있으며, enolate anion 혹은 allyl anion 과의 유사성 때문에 azallylanion 이라고 불리기도 한다 (*Fig*. 1). 이민 음이온은 enamine 과는 달리 음전하를 갖고 있으므로 양전하를 띈 금속 양이온이 부착되어 있다. 경우에 따라서는 중합체를 형성하고 있기도 하며 금속이온과 분자 내 다른 작용기와 정전기적 인력

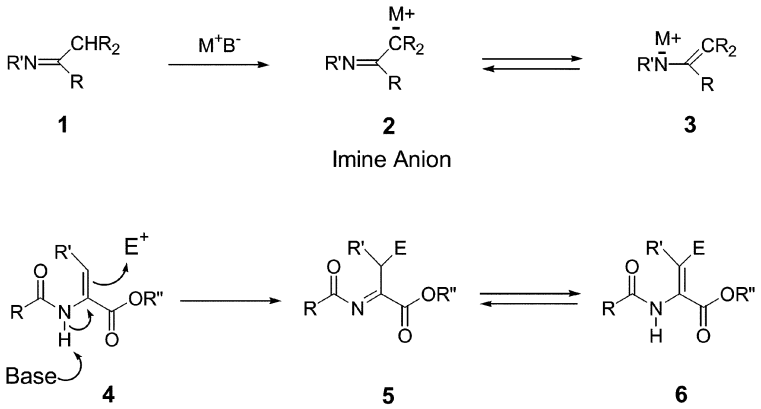

Fig. 1.

에 의한 분자 내 결합을 형성하고 있기도 한다. 이러한 성질을 이용하여 키랄성 이민으로부터 이민음이온을 만들어 입체선택적인 반응을 시킨 예들이 발표되어 있다.[3]

Fig. 1에서와 같이 아미노기가 아세틸 혹은 trifluoroacetyl 기로 보호되어 아마이드를 형성하고 있는 디하이드로 아미노산(**4**)는 강한 염기(LDA, NaH)와의 반응으로 아마이드의 H를 잃고서 이민 음이온의 구조를 갖게 될 것이다. 이러한 디하이드로 아미노산은 강력한 electrophile 또는 알데히드, 키톤들과 이민음이온과 같은 방식으로 반응하리라고 예상된다. 디하이드로 아미노산과 electrophile과의 반응은 별로 알려져 있지 않으며, 일반적으로 많이 이용되는 친핵체들의 Michael addition 타입의 반응들과 함께 새로운 기능성 아미노산 유도체를 만드는데 유용하리라 생각된다.

1차적으로 trifluoroacetyl이나 아세틸로 아미노기가 보호된 디하이드로 아미노산을 합성한 후 강염기로 처리하여 이민 음이온을 만들어 분자내 존재하는 이탈기(mesyl, alkyl halide)와 분자 내 고리형성 반응을 시켜 보고자 하였다. 이러한 방법으로는 5각형 또는 6각형의 고리를 갖는 디하이드로 아미노산을 합성할 수 있을 것이다. 고리 형 치환기를 갖는 아미노산들은 자연계의 아미노산과 기능은 같고 안정성은 더 큰 대체물질로서 펩타이드 계통의 제약산업에 다양하게 이용되고 있다.[4] 또한 다수의 OH기가 고리에 부착된 고리형 아미노산 유도체들은 입체구조에 따라서 다양한 glycosidase 억제물질로 작용한 예가 있으므로 바이러스나 박테리아의 억제제로도 개발될 수 있을 것이다.[5,6]

결과 및 고찰

디하이드로 아미노산 유도체에 이민 음이온을 형성시키기 위하여 화합물 **14*Z***를 *Fig.* 2와 같이 합성하였다. 3개의 OH기를 도입한 이유는 첫째 최종 생성물인 **15**의 보호기를 제거한 다음 glycosidase 억제물질로서의 응용가능성을 시험해 보기 위함이며, 둘째로는 분자 내 키랄성 작용기들이 고리형성 반응의 입체선택성에 어떠한 영향을 미치는가를 알아보기 위함이다.

D-Arabinose(7)에서 출발하여 ethanethiol과 산 촉매하에서 반응시켜 thioacetal 8을 95%의 수득율로 얻었다. 화합물 **8**의 primary OH 기를 보호하기 위하여 monomethoxy trytyl chloride(mmTrCl)와 dimethyl aminopyridine(DMAP) 존재 하에서 DMF에서 반응시켜 5번 OH가 선택적으로 보호된 **9**를 97%의 수득율로 얻어냈다. 화합물 9**의** 나머지 OH 기들은 *p*-methoxy benzyl chloride(PMBCl)와 NaH, DMF의 조건에서 PMB 기로 보호 하였다(수득율 85%).

화합물 **10**의 thioacetal은 NBS와 2, 6-lutidine의 조건에서 알데히드 **11**로바뀌는데 이때 반응용매로 acetonitrile이나 acetone을 사용하면 분자 내 반응인 인접 PMBO 기의 벤젠고리의 electrophilc substitution이 일어난 원하지 않는 화합물을 생성하게 된다. 이를 막기 위해서는 가능한 많은 양의 물을 용매로 사용하여야 하며 물로 포화시킨 dioxane을 사용하여 알데히드 **11** 만을 선택적으로 얻어낼 수 있었다(수득율 89%).

알데히드 **11**과 *N*-trifluoroacetyl phosphonomethylglycinate (**12**)의 Horner-Emmons 반응에 의해 디하이드로 아미

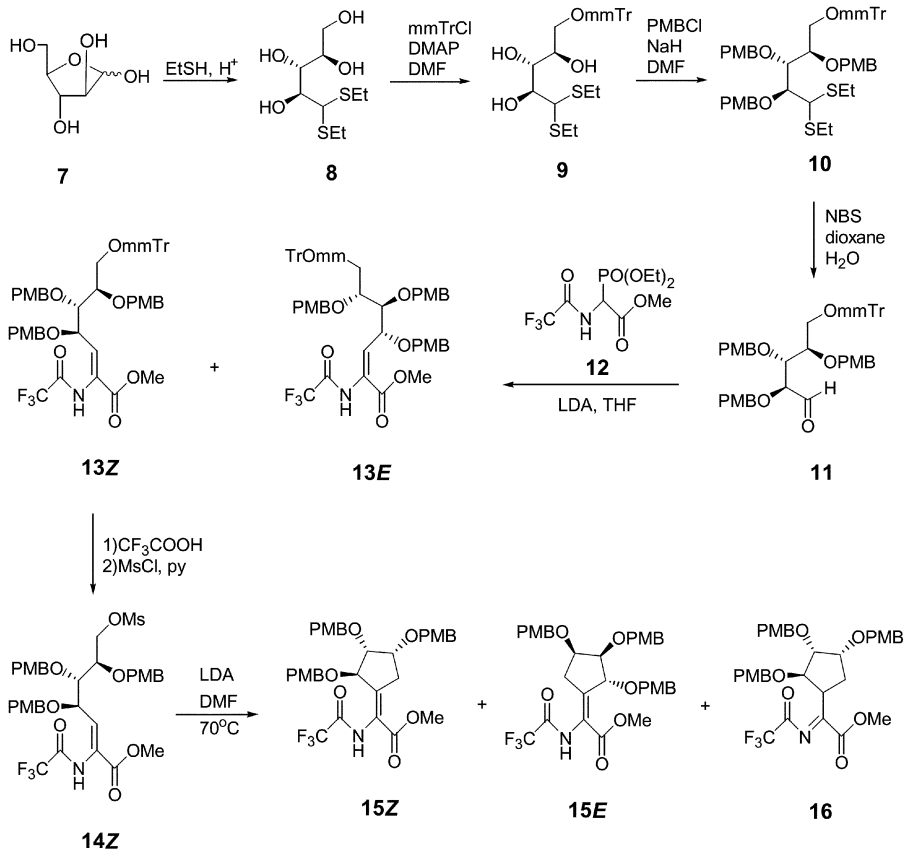

Fig. 2.

노산 **13*Z***, **13*E***를 얻을 수 있었다.[7] 수득율은 82%였으며 이중결합의 Z, E 이성질체들의 비율은 7:2로서 Z 형태가 우세하게 생성되었다. 두개의 이성질체들은 컬럼 크로마토그래피에 의하여 분리가 가능하였으며 주 생성물인 **13*Z***를 다음 반응에 사용하였다. 이때 사용한 *N*-trifluoroacetyl phosphonomethylglycinate(**12**)는 *N*-trifluoroacetyl methylglycinate에서 free radical bromination과 Arbuzov 반응에 의해 만들어 사용하였다.[8]

디하이드로 아미노산 **13*Z***의 monomethoxytrytyl (mmTr)기는 메탄올 용액에서 trifluoroaceticacid로 처리하면 쉽게 제거 된다. 그 결과 생성된 primary OH를 mesyl chloride와 pyridine과 반응시켜 mesyl기로 전환 시킨 **14*Z***를 52%의 수득율로 합성하였다. 화합물 **14*Z***를 LDA(lithum diisopropylamide)로 처리하여 70 °C로 가열하여 준 결과 처음 예상했던 바와 같이 LDA가 **14*Z***의 아마이드 H를 떼어내고 이민 음이온을 형성한 후 분자 내 mesyl기를 치환하여 5각형 고리를 형성하는 반응이 일어나 **15*Z***, ***E***와 **16**이 형성되었음을 확인하였다(*Fig.* 2).

15*Z*, **15*E***가 주 생성물이며 소량(5% 미만)의 **16**이 생성되었다. 주 생성물 **15*Z***, **15*E***의 비는 거의 1:1로서 *Z*, *E* 이성질체들의 선택성은 발견되지 않았다. *E*, *Z* 이성질체들의 분리는 컬럼 크로마토그래피로는 불가능하였으므로 판 TLC에 의하여 분리할 수 있었다. *E*, *Z* 이성질체들의 구별은 NOE 실험으로써 가능하였다. **15*E***, **15*Z*** 화합물의 아마이드 H를 irradiation 함으로써 cyclopentyl 고리의 2번 혹은 5번 수소들의 NOE 정도를 측정하여 *E*, *Z* 이성질체들을 구별하였다.

이상에서와 같이 디하이드로 아미노산을 이민 음이온으로 사용하여 효과적으로 분자 내 고리반응을 시킬 수 있음을 증명하였다. 유사한 고리형 디하이드로 아미노산 유도체들로서는 측쇄가 없는 사이클로 펜탄기가 부착된 형태의 합성 예는 다소 알려져 있으나[9] 이민 음이온을 이용한 고리형성 방법을 사용한 예는 없

으며 또한 화합물 **15**와 같이 다수의 OH기가 부착된 고리형 측쇄를 갖는 예는 보고 되어있지 않다. 따라서 본 합성법이 이러한 고리형 측쇄를 갖는 디하이드로아미노산을 합성하는 새로운 합성법으로 제시될 수 있을 것이다.

남은 과제는 *E*, *Z* 이성질체들의 선택성을 증가 시키는 것과, 이민 음이온과 분자내 알데히드 등 카르보닐기와의 고리화 반응에 대해서도 그 가능성을 타진해 보는 것이다. 화합물 **15**의 *E*, *Z* 선택성이 낮은 것은 **15*E***, **15*Z*** 이성질체들이 **16** 형성을 통해서 평형을 이루어 서로 전환되기 때문일 것으로 생각된다. 입체장애를 줄 수 있는 cyclopentyl 고리의 키랄성 PMBO기들이 새로 형성되는 이중결합에 인접하여 존재 함에도 불구하고 화합물 **15*E***, **15*Z*** 이성질체들의 열역학적 안정도가 비슷하여 1:1의 비로 평형을 이룬다는 점은 의외의 사실이며, 결과적으로 PMBO기들의 존재가 전혀 입체장애를 주지 못함을 알 수 있다. 향후 과제로서 화합물 **14**의 아미노산의 C-터미널을 보호하고 있는 메칠기 대신 보다 입체장애가 큰 *t*-butyl 같은 작용기를 붙임으로써 분자 내에 보다 큰 입체장애를 도입하면 보다 개선된 선택성을 나타낼 수 있을 것으로 기대한다.

실 험

반응에 사용한 시약과 모든 용매는 정제하거나 특급 시약을 사용하였다. 얇은 막 크로마토 그래피(TLC)는 이미 상품화 된 알루미늄 판(2 cm×4 cm, Merck)을 사용하였다. 전개시킨 TLC는 에탄올:황산=95:5(v/v) 용액을 분무시킨 후 200 °C에서 가열하여서 확인하였다. 관 크로마토 그래피는 실리카겔(Merck 60, Art 7734 70-230 mesh와 Art 9385 230-400 mesh)을 사용하였다. ^{1}H-NMR과 ^{13}C-NMR은 Bruker 360 MHz를 사용하였다. IR은 Mattson 3000 FT-IR spectrometer를 사용하였으며 고체시료는 40 °C에서 진공건조 한 후 KBr pellet을 만들어 사용하였고 시럽 상태 시료는 KBr 디스크에 묻혀서 사용하였다.

5-*O*-*p*-Anisyldiphenylmethyl-1,1-dithioethyl-D-arabinose(9)

10 g(67.1 mmol)의 arabinose(**7**)을 100 mL의 ethanethiol에 녹인 다음 진한 염산 5 방울을 가한다. 상온에서 8시간 교반한 다음 남아있는 ethanethiol을 감압증발시켜 16.3 g(95%)의 흰색고체 thioacetal **8**을 얻었다. 진공상태에서 건조시켜준 화합물 **8**의 9 g(35.1 mmol)을 취해서 200 mL의 무수 DMF에 녹인 다음 *p*-anisylchlolodiphenylmethane 12.9 g(42.1 mmol)과 5.1 g (42.1 mmol)의 DMAP을 가한다음 12시간 동안 상온에서 교반한다. 반응 후 남은 용매를 감압 증발시킨 다음 NH_4Cl 포화 수용액을 가하고 CH_2Cl_2로 3회에 걸쳐 추출한다. 유기층을 모아 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 걸러낸 다음 감압증발 시켜 얻은 시럽을 크로마토그래피로 분리하여 18 g(97%)의 화합물 **9**를 얻었다. IR(cm^{-1}) 3272, 2967, 2920, 1608, 1508, 1443, 1296, 1250, 1179, 1079, 1026, 826, 756, 703, 632, 591; ^{1}H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 7.47(m, 4H, ArH), 7.32(m, 6H, ArH), 7.23(m, 2H, ArH), 6.85(m, 2H, ArH), 4.14(dd, J=7.8, 6.2 Hz, 1H, CHOH), 4.07(d, J=9.3, 6.2 Hz, 1H, $CH(SEt)_2$), 3.94(ddd, J=13.3, 6.1, 6.1 Hz, 1H, CHOH), 3.79(s, 1H, OCH_3), 3.77(m, 1H, CHOH), 3.43(brd, 1H, OH), 3.36(m, 2H, CH_2OmmTr), 2.94(brd, 1H, OH), 2.68(m, 4H, SCH_2CH_3), 1.27(dd, J=6.8 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.26(dd, J=6.8 Hz, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 158.6, 144.2, 144.1, 135.3, 130.4, 128.4, 127.0, 113.2, 86.6, 72.1, 70.7, 70.2, 64.9, 55.7, 55.2, 25.6, 23.5, 14.6, 14.5; HRMS(Fab) $[M]^+$ calcd. for $C_{29}H_{36}O_5S_2$ 528.2004, found 528.2002.

5-*O*-*p*-Anisyldiphenylmethyl-1,1-dithioethyl-2,3,4-tris-*O*-*p*-methoxybenzyl-D-arabinose(10)

17.5 g(33.1 mmol)의 화합물 **9**를 200 mL의 무수 DMF에 녹인 다음 22.5 mL(165.8 mmol, 5equiv.)의 *p*-methoxybenzylchloride를 가하고 반응 플라스크를 0 °C의 얼음물로 냉각시킨다. 3.18 g(132.7 mmol, 4 equiv.)의 NaH를 천천히 가하고 1시간 교반 후 온도를 상온으로 올려준 다음 다시 8 시간 동안 교반시킨다. 포화 NH_4Cl 수용액을 조심스럽게 가하여 여분의 NaH를 제거하고 CH_2Cl_2로 추출하여 모아진 유기층을 감압 증발시켜 얻은 시럽을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 25,6 g의 화합물 **5**를 얻었다(수득율 85%). IR(cm^{-1}) 2961, 2918, 2832, 1609, 1582, 1506, 1463, 1442, 1296, 1248, 1172, 1102, 1076, 1003, 823, 699; ^{1}H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 7.44(m, 4H, ArH), 7.29(m, 10H, ArH), 6.90(m, 2H, ArH), 6.74(m, 8H, ArH), 4.65(d, J=11.5 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.59(d, J=11.5 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.58(d, J=3.9 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.55(d,

J=4.0 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.41(d, J=10.2 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.38(d, J=10.5 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.25(dd, J=5.5, 6.3 Hz, 1H, CHOPMB), 3.92(d, J=5.9 Hz, 1H, $CH(SEt)_2$), 3.86(dd, J=5.0, 5.5 Hz, 1H, CHOPMB), 3.75(s, 3H, OCH_3), 3.72(s, 6H, OCH_3), 3.72(s, 3H, OCH_3), 3.70(m, 1H, CHOPMB), 3.48(dd, J=10.1, 2.9 Hz, 1H, CH_2OmmTr), 3.26(dd, J=10.1, 5.1 Hz, 1H, CH_2OmmTr), 2.62(ddd, J=7.4 Hz, 2H, SCH_2CH_3), 1.15(dd, J=7.4, 7.4 Hz, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 159.0, 158.9, 158.5, 144.6, 144.5, 135.6, 131.1, 130.9, 130.7, 130.5, 129.6, 129.3, 129.1, 128.6, 127.7, 126.7, 113.6, 113.5, 113.4, 113.0, 86.4, 82.5, 79.5, 74.5, 74.1, 71.8, 62.8, 55.3, 55.2, 55.1, 54.4, 25.4,24.9, 14.5, 14.4; HRMS(Fab) $[NaM]^+$ calcd. for $C_{53}H_{60}O_8S_2$ 911.3627, found 911.3606.

5-*O*-*p*-Anisyldiphenylmethyl-2,3,4-tris-*O*-*p*-methoxybenzyl-D-arabinose(11)

10.0 g(11.2 mmol)의 화합물 **10**과 7.8 mL(67.2 mmol, 6 equiv.)의 2,6-lutidine을 300 mL의 dioxane/H_2O(3:1)에 녹인 다음 반응 플라스크를 0 °C의 얼음물로 냉각시킨다. 4 g(22.5 mmol, 2 equiv.)의 *N*-bromosuccinimide (NBS)를 용액의 색이 노란색이 될 때까지 천천히 가해준 후 약간의 Na_2SO_3를 가하여 남아있는 Br_2를 제거해 준다. 반응 용액에 1 M Na_2SO_3 수용액을 가해준 다음 CH_2Cl_2/헥산(1:1)로 추출하여 얻은 유기층을 감압증발시켜 남은 시럽을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 7.8 g의 화합물 **11**를 얻었다(수득율 89%). IR(cm^{-1}) 2932, 2838, 1725, 1608,1579, 1508, 1461, 1297, 1244, 1173, 1108, 1079, 1032, 820, 762, 703; ^1H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 9.58(d, J=1.8 Hz, 1H, HCO), 6.72-7.49(m, 26H, ArH), 4.67(d, J=10.9 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.54(d, J=11.4 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.44(d, J=11.4 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.33(d, J=10.7 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.28(d, J=10.9 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.25(d, J=10.7 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.17(dd, J=8.2, 3.3 Hz, 1H, CHOPMB), 4.08(dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1H, CHOPMB), 3.81(s, 3H, OCH_3), 3.80(m, 1H,CHOPMB), 3.78(s, 3H, OCH_3), 3.77(s, 3H, OCH_3), 3.76(s, 3H, OCH_3), 3.62(dd, J=10.3, 1.9 Hz, 1H, CH_2OmmTr), 3.24(dd, J=4.2, 10.3 Hz, 1H, CH_2OmmTr); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 202.7, 159.4, 159.2, 159.1, 158.5, 157.6, 144.5, 144.4, 136.5, 135.5, 130.5, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.3, 129.1, 128.5, 127.8, 1126.8, 120.1, 113.8, 113.7, 113.5, 113.0, 96.1, 86.3, 83.8, 78.1, 73.6, 72.8, 71.7, 62.0, 55.3, 55.2, 55.1, 55.0; HRMS(Fab) $[M+1]^+$ calcd. for $C_{49}H_{50}O_9$ 781.3376, found 781.3384.

Methyl 7-(*p*-Anisyldiphenylmethyloxy)-4*R*,5*S*,6*R*-tris(*p*-methoxybenzyloxy)-2-trifluoroacetylamino-2-heptenoate(13*Z*, 13*E*)

−78 °C로 냉각한 30 mL의 무수 THF에 4.79 mL(9.58 mmol, 1.5 equiv.)의 2 M LDA THF 용액을 가한다음 0 °C로 온도를 올려 10분간 교반 후 다시 온도를 −78 °C로 낮춰준다. 5.0 g(6.39 mmol)의 알데히드 **11**을 20 mL의 무수 THF에 녹인 용액을 천천히 가해준 다음 온도를 상온으로 올려 1시간 교반하고 다시 온도를 40 °C로 올려 12시간 동안 교반한다. 약간의 포화 NH_4Cl 수용액을 가하여 남아있는 LDA를 제거한 다음 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액에 부어준 후 CH_2Cl_2로 추출한다. 모아진 유기층을 감압증발 시켜 남은 시럽을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 5.0 g의 화합물 **13*Z***와 **13*E***를 얻었다(수득율 82%, **13*Z*** : **13*E***=3.5:1).

13*Z*; IR(cm^{-1}) 3000, 2951, 2836, 1728, 1611, 1585, 1513, 1464, 1439, 1302, 1249, 1211, 1173, 1068, 1033, 909, 826, 765, 710, 590, 548; ^1H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 8.93(s, 1H, NH), 7.48(m, 4H, ArH), 7.33(m, 2H, ArH), 7.24(m, 10H, ArH), 7.09(m, 2H, ArH), 6.87(m, 4H, ArH), 6.76(m, 4H, ArH), 6.43(d, J=6.87 Hz, 1H, vinyl-H), 4.69(d, J=10.92 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.49(dd, J=6.7 Hz, 1H, CHOPMB), 4.41(d, J=11.2 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.40(d, J=10.1 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.33(d, J=10.9 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.27(d, J=10.1 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.18(d, J=11.3 Hz, 1H, OCH_2Ar), 3.94(brd, 2H, CHOPMB), 3.83(s, 3H, OCH_3), 3.80(s, 3H, OCH_3), 3.78(s, 3H, OCH_3), 3.77(s, 3H, OCH_3), 3.72(s, 3H, $COOCH_3$), 3.58(dd, J=9.9, 1.1 Hz, 1H, CH_2OmmTr), 3.27(dd, J=2.4, 10.0 Hz, 1H, CH_2OmmTr); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 163.7, 160.2, 160.1, 160.0, 159.3, 155.1(ddd, J=37.9 Hz, CF_3CO), 145.2, 145.1, 136.1, 131,8, 131.2, 131.1, 130.7, 130.5, 130.1, 129.8, 129.3, 129.2, 128.6, 127.7, 115.2(ddd, J=286.7 Hz, CF_3), 114.7, 114.5, 114.3, 113.9, 87.2, 80.6, 77.5, 75.3, 75.2, 73.2, 71.7, 62.8, 56.0, 55.9, 53.5; HRMS(Fab) $[M+1]^+$ calcd. for $C_{54}H_{54}F_3NO_{11}$ 948.3570, found 948.3557.

13*E*; IR(cm^{-1}) 3374, 3000, 2953, 2836, 1734, 1711, 1654, 1611, 1585, 1540, 1513, 1464, 1442, 13742, 1302, 1250, 1216, 1175, 1082, 1034, 911, 826, 796, 733, 710, 671, 648, 632, 591, 518; ^1H NHR(360 MHz, $CDCl_3$)

8.12(brd, 1H, NH), 7.53(m, 4H, ArH), 7.38(m, 2H, ArH), 7.37(d, J=8.4 Hz, 1H, vinyl-H), 7.24(m, 14H, ArH), 6.87(d, J=6.4 Hz, 2H, ArH), 6.76(m, 6H, ArH), 5.23(dd, J=1.3, 8.5 Hz, 1H, CHOPMB), 4.71(d, J=10.7 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.55(d, J=11.6 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.55(d, J=11.6 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.28(m, 4H, OCH_2Ar), 3.91(m, 2H, OCH_2Ar), 4.27(d, J=10.1 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.18(d, J=11.3 Hz, 1H, OCH_2Ar), 3.94(brd, 2H, CHOPMB), 3.83(s, 3H, OCH_3), 3.79(s, 3H, OCH_3), 3.78(s, 3H, OCH_3), 3.74(s, 3H,$COOCH_3$), 3.72(m, 1H, CH_2OmmTr), 3.24(dd, J=3.1, 10.3 Hz, 1H, CH_2OmmTr); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 163.5, 159.2, 158.9, 158.5, 154.7(ddd, J=37.9 Hz, CF_3CO), 144.6, 144.4, 135.9, 130,9, 130.5, 130.4, 129.9, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.1, 126.8, 123.3, 115.2(ddd, J=290.9 Hz, CF_3), 113.6, 113.5, 113.3, 113.0, 86.1, 79.5, 77.8, 74.1, 73.8, 71.9, 71.0, 61.9, 55.2, 55.1, 55.0, 53.0; HRMS(Fab) $[M+1]^+$ calcd. for $C_{54}H_{54}F_3NO_{11}$ 948.3570, found 948.3556.

Methyl (*Z*)-7-(methanesulfonyloxy)-4*R*,5*S*,6*R*-tris (*p*-methoxybenzyloxy)-2-trifluoroacetylamino-2-heptenoate(14*Z*)

4.9 g(5.2 mmol)의 **13*Z***를 50 mL의 메탄올에 녹인 다음 477 uL(6.2 mmol, 1.2 equiv.)의 CF_3COOH를 가한다. 0 °C에서 1시간 교반해준 후 온도를 상온으로 올려서 2시간 교반시킨다. 포화 NH_4Cl 수용액을 가하고 ethylacetate로 추출하여 모은 유기층을 감압증발 시켜 노란색 시럽을 얻었다. 얻어진 시럽 2 g(3.0 mmol)을 취해서 15 mL의 무수 CH_2Cl_2에 녹인 다음 686 uL(9.0 mmol, 3 equiv.)의 methanesulfonylchloride(MsCl)과 710 uL(9.0 mmol, 3 equiv.)의 피리딘을 가한다. 45 °C에서 12시간 교반해준 후 포화 NH_4Cl 수용액을 가하고 CH_2Cl_2로 추출하여 모은 유기층을 감압증발 시켜 얻어진 시럽을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2.1 g의 화합물 **14*Z***(52%)를 얻었다. IR(cm^{-1}) 3302, 3008, 2953, 2867, 2834, 1730, 1653, 1610, 1588, 1511, 1462, 1440, 1352, 1303, 1248, 1209, 1171, 1094, 1028, 973, 820, 759, 727; ^1H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 8.52(s, 1H, NH), 7.22(m, 2H, ArH), 7.12(m, 4H, ArH), 6.81(m, 6H, ArH), 6.51(d, J=7.4 Hz, 1H, vinyl-H), 4.64(dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H, CH_2OMs), 4.60(dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.54(d, J=10.7 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.46(d, J=10.6 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.45(d, J=11.2 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.35(dd, J=11.6, 4.3 Hz, 1H, CH_2OMs), 4.29(d, J=10.5 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.22(d, J=11.3 Hz, 1H, OCH_2Ar), 3.91(m, 1H, CHOPMB), 3.83(s, 3H, OCH_3), 3.80(m, 1H, CHOPMB), 3.79(s, 3H, OCH_3), 3.78(s, 3H, OCH_3), 3.74(s, 3H, $COOCH_3$), 2.93(s, 3H, SO_2CH_3); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 162.9, 159.7, 159.5, 159.4, 155.3(ddd, J=37.8 Hz, CF_3CO), 132.2, 130.4, 130.0, 129.9, 129.5, 129.2, 128.7, 128.6, 127.4, 115.3(ddd, J=294.3 Hz, CF_3), 113.9, 113.8, 113.7, 79.1, 76.2, 74.7, 74.1, 72.1, 71.2, 68.5, 55.2, 55.1, 52.9, 37.6; HRMS(Fab) $[MNa]^+$ calcd. for $C_{35}H_{40}F_3NO_{12}S$ 778.2121, found 778.2120.

Methyl 2-[2*R*, 3*R*, 4*R*-tris(*p*-methoxybenzyloxy)-cyclopentylidene]-*N*-trifluoroacetyl-glycinate(15*Z*, 15*E*)

35 mg(0.0449 mmol)의 **14*Z***를 5 mL의 무수 DMF에 녹인 다음 얼음물로 냉각시켜 주면서 27.8 uL(0,0556 mmol, 1.2 equiv.)의 2 M LDA THF 용액을 가한다. 7 °C에서 8시간 교반해준 후 다시 0 °C로 냉각시킨 다음 5 mL의 포화 NH_4Cl 수용액을 가하고 ethylacetate로 추출하여 모은 유기층을 감압증발 시켜 노란색 시럽을 얻었다. 얻어진 시럽을 판 TLC로 분리하여 12.2 mg(40%)의 **15*Z***와 12.8 mg(41%)의 **15*E***를 얻었다.

15*Z*: IR(cm^{-1}) 3311, 3001, 2953, 2837, 1730, 1612, 1586, 1514, 1464, 1438, 1302, 1249, 1209, 1173, 1124, 1073, 1033, 820; ^1H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 8.71(s, 1H, NH), 7.25(m, 4H, ArH), 7.14(m, 2H, ArH), 6.86(m, 6H, ArH), 4.83(dd, J=2.1, 6.9 Hz, 1H, CHOPMB), 4.77(d, J=10.5, 1H, OCH_2Ar), 4.61(d, J=11.8, 1H, OCH_2Ar), 4.59(d, J=11.4 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.46(d, J=10.5 Hz, 1H, OCH_2Ar), 3.90(dd, J=6.9, 4.1 Hz, 1H, CHOPMB), 3.81(s, 3H, OCH_3), 3.80(s, 6H, OCH_3), 3.75(s, 3H, OCH_3), 3.35(dd, J=19.1, 2.2 Hz, 1H, CH_2), 2.60(ddd, J=18.9, 3.3, 0.2 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR(90 MHz, $CDCl_3$) 162.8, 159.6, 159.5, 159.4, 157.0(ddd, J=37.8 Hz, CF_3CO), 143.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.0, 122.9, 115.0(ddd, J=280.1 Hz, CF_3), 114.0, 113.9, 113.8, 83.81, 82.5, 76.2, 73.0, 72.3, 72.2, 70.6, 55.3, 52.2, 32.7; HRMS(Fab) $[M+1]^+$ calcd. for $C_{34}H_{36}F_3NO_9$ 658.2264, found 658.2245.

15*E*: IR(cm^{-1}) 3275, 2996, 2938, 2845, 1730, 1612, 1514, 1466, 1436, 1302, 1249, 1210, 1173, 1105, 1070, 1033, 822; ^1H NHR(360 MHz, $CDCl_3$) 7.51(s, 1H, NH), 7.24(m, 4H, ArH), 7.17(m, 2H, ArH), 6.85(m, 6H, ArH), 5.09(d, J=3.3 Hz, 1H, CHOPMB), 4.57(d, J=11.7, 1H, OCH_2Ar), 4.53(s, 2H, OCH_2Ar), 4.45(d, J=11.7 Hz, 1H,

OCH_2Ar), 4.40(s, 2H, OCH_2Ar), 4.18(m, 1H, CHOPMB), 3.96(dd, J=3.4 Hz, 2H, OCH_2PMB), 3.80(s, 6H, OCH_3), 3.79(s, 3H, OCH_3), 3.75(s, 3H, OCH_3), 2.67(dd, J=6.6 Hz, 1H, CH_2), 2.53(dd, J=18.4, 6.2 Hz, 1H, CH_2); ^{13}C NMR(90MHz, $CDCl_3$) 162.9, 159.3, 154.0(ddd, J=37.8 Hz, CF_3CO), 141.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.0, 121.0, 115.2(ddd, J=280.7 Hz, CF_3), 114.0, 113.9, 113.8, 81.9, 80.5, 76.6, 76.2, 72.2, 71.6, 71.3, 55.3, 52.6, 35.0; HRMS(Fab) $[M+1]^+$ calcd. for $C_{34}H_{36}F_3NO_9$ 658.2264, found 658.2245.

결 론

디하이드로 아미노산의 β 위치의 탄소를 일반적으로 알려진 바와 같이 친핵체에 의하여 공격을 받는 위치가 아닌 친핵체 그 자체로 사용하여 분자 내 고리형성 반응을 실시하는 것이 본 실험의 목적이었으며 원하는 결과를 좋은 수득률로서 얻을 수 있었다. 최종 생성물인 화합물 **15**의 OH, NH 보호기를 제거하면 glycosidation 억제물질로 알려진 polyhydroxy alkaloid 들과 유사한 구조를 갖고 있으므로 흥미 있는 생물학적 작용을 나타낼 수 있을 것으로 기대한다. 화합물 **15**는 그 자체가 디하이드로 아미노산이므로 asymmetric hydrogenation, nucleophilic addition, electrophilic sustitution등에 의해 다른 작용기를 도입한 아미노산을 합성할 수 있는 중요한 중간물질로 사용될 수 있을 것이다. 한 가지 개선해야 할 문제는 *E*와 *Z*의 두 가지 이성질체들에 대한 선택성을 증가시키는 것이며 몇 가지 개선된 방법에 대한 실험이 진행 중에 있다.

본 연구는 숭실대학교 교내 연구비 지원으로 이루어 졌음.

인 용 문 헌

1. (a) Armstrong, R. W.; Moran, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 371. (b) Williams, R. W. *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1989; 1st. Ed., Chap. 6.
2. Crich, D.; Davies, J. W. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5641.
3. Carey, F. A.; Sunderberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Plenum Press: New York, U.S.A., 1990; 3rd Ed., Part B, p 30.
4. (a) Santos, S.; Kemmer, T.; Trawitzsch, W. *Liebig, Ann. Chem.* **1981**, 658. (b) Dennis, R. L.; Plent, W. J.; Skinner, C. G.; Sutherland, G. L.; Shire, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *77*, 2362. (c) Testa, B. ; Kyburz, E.; Fuhrer, W.; Giger, R. *Perspectives in Medicinal Chemistry*; VCH Publishers: New York, U.S.A., 1993; Chap. 4.
5. (a) Elbein, A. D. *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497. (b) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Muller, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744. (c) Dimitriadis, G. D.; Tessari, P.; Go, V. L. W.; Gerich, J. E. *Metabolism*, **1985**, *34*, 261. (d) Humphries, M. J.; Masumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215.
6. (a) Walker, B. D.; Kowalski, M.; Goh, W. C.; Kozarsky, K.; Krieger, M.; Rosen, C.; Rohrscheinder, L.; Haseltine, W. A.; Sodroski, *Proc. Nalt. Acad. Sci. U.S.A.* **1987**, *84*, 8120. (b) Sunkara, P. S.; Taylor, D. L.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Liu, P. S.; Tyms, A. S.; Sjoerdsama, A. *Lancet*, **1989**, *i*, 1206.
7. (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons Inc: U.S.A., 1977; 2nd Ed. p 867. (b) Choi, J.; Nam Shin, J. E.; Chun, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 1123.
8. Arbuzov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307.
9. (a) Rulev, A.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *13*, 2569. (b) Oohara, N.: Katagiri, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 2171. (c) Stanfield, C.; Freeman, H.; Victor, J. *Syn. Comm.* **1988**, *18*, 531.