

Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside의 합성법의 개발 및 갈락토스 받게의 2,3,4-OH기들의 위치 선택성에 대한 연구

朴正秀[†] · 尹信淑[†] · 尹美卿 · 全根浩 · 南貞伊*

[†]강남대학교 교양학부

숭실대학교 화학과

(1998. 7. 15 접수)

A Facile Synthesis of Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside and Studies on the Regioselectivity of 2,3,4-OH Groups of Galactosyl Acceptor

Jungsoo Park[†], Shinsook Yoon[†], Mikyung Yun, Keun Ho Chun, and Jeong E Nam Shin*

[†]Kangnam University, Kyungkido 449-702, Korea

Department of Chemistry, Soongsil University, Seoul 156-743, Korea

(Received July 15, 1998)

요 약. *Campylobacter jejuni* 그램 음성균의 O-antigen 부위를 구성하는 반복 단위 삼탄당 합성의 주요 중간체인 이당류들을 글루코스아민 주계와 갈락토스 받게를 $\beta(1 \rightarrow 3)$ 글리코시드 결합으로 연결함으로서 합성하였다. 이들의 합성 과정에서 갈락토스 당 부위의 2, 3, 4번 OH기들의 글루코스아민 받게에 대한 높은 위치선택성이 발견되었으며 이를 이용하여 2, 4번 OH에 대한 선택적 보호과정을 생략할 수 있었고 결과적으로 합성 과정을 단축시킬 수 있었다.

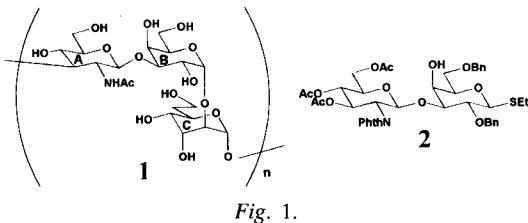
ABSTRACT. O-Antigenic part of *Campylobacter jejuni* gram negative bacteria was reported to consist of a repeated trisaccharide unit. The disaccharides, GlcNAc-Gal derivatives, as key intermediates for the synthesis of trisaccharide repeating units were synthesized. At the $\beta(1 \rightarrow 3)$ glycoside bond formation step between 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl bromide and galactosyl acceptors, high regioselectivities between 2, 3, and 4-OH groups of galactosyl acceptors were found. As a result, no further selective protection steps for OH groups of galactosyl acceptors was necessary, and more effective and compact synthetic scheme was achieved.

서 론

Campylobacter jejuni 그램 음성균의 당지질 부위 중 항체와 직접적으로 상호 작용하는 부분이라고 생각되는 O-antigen 부분은 GlcNAc-Gal-AltHep(1)의 배열을 갖는 삼탄당의 반복체임이 밝혀졌다(*Fig. 1*).^{1,2} 본 논문에서는 삼탄당 반복단위체 합성의 주요 중간체인 GlcNAc-Gal 유도체(2)를 갈락토스 받게(galactosyl acceptor)의 2, 3, 4번 OH들의 반응성의 차를 이용하

여 합성한 결과를 소개하고자 한다.

OH기들을 많이 갖고 있는 탄수화물 유도체들의 합성은 반복적인 OH기의 보호, 탈보호 과정을 필요로 하며 이는 전체 합성 과정을 복잡하게 만든다. 이러한 OH기들에 반응성의 차이를 줄 수 있다면 별도의 보호 과정 없이도 위치 선택적으로 반응이 가능할 것이며 결과적으로 전체적인 합성과정을 단축하게 될 것이다. 그러나 OH기들의 위치선택성은 입체



구조, 당의 종류, 보호기의 종류, 반응 조건 등에 민감하게 변하므로 예측하기가 어렵다.³

이당류 2의 합성을 위해서 3, 4, 6번 OH가 아세틸 기로 보호된 N-프탈 글루코스아민의 브롬 또는 티오 글리코시드를 주게(donor)로 하고 3번 OH만 보호되지 않은 갈락토스 유도체를 받게하여 글리코시드 형성반응을 시키면 된다. 이를 위해서 2번 6번 OH는 벤질기로 4번 OH는 아세틸기로 보호된 에틸티오갈락토시드 유도체를 받게로 사용하면 되나 이들의 합성은 많은 과정을 필요로 한다.

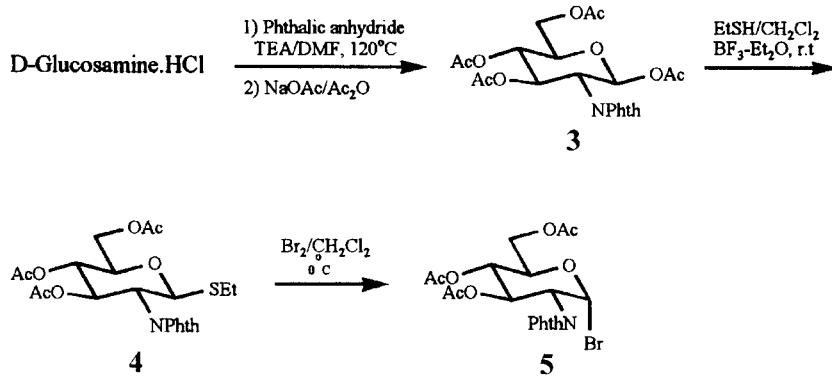
갈락토스 유도체의 경우 bis(trimethyltin)oxide를 이용하여 2, 3, 4번 OH기들의 반응성을 조절하는 방법이 알려져 있다.⁴⁻⁸ 이때 갈락토스의 메틸 글리코시드의 α 또는 β 입체구조가 2번, 3번 OH의 반응성에 서로 다른 영향을 주는 것으로 밝혀졌다.⁹⁻¹¹ 그밖에 위치선택성은 보호기의 종류나 주제로 사용되는 당 종류에 따라 달라지므로 2, 6번 OH가 벤질기로 보호된 갈락토스 받게와 4, 6번 OH가 벤질리딘(benzylidene)으로 보호된 갈락토스 받게를 합성하여 각각 3, 4번 OH 또는 2, 3번 OH의 글루코스아민 주제에 대한 반응성을 조사하여 합성과정을 단축시키는데 응용하고자 한다.

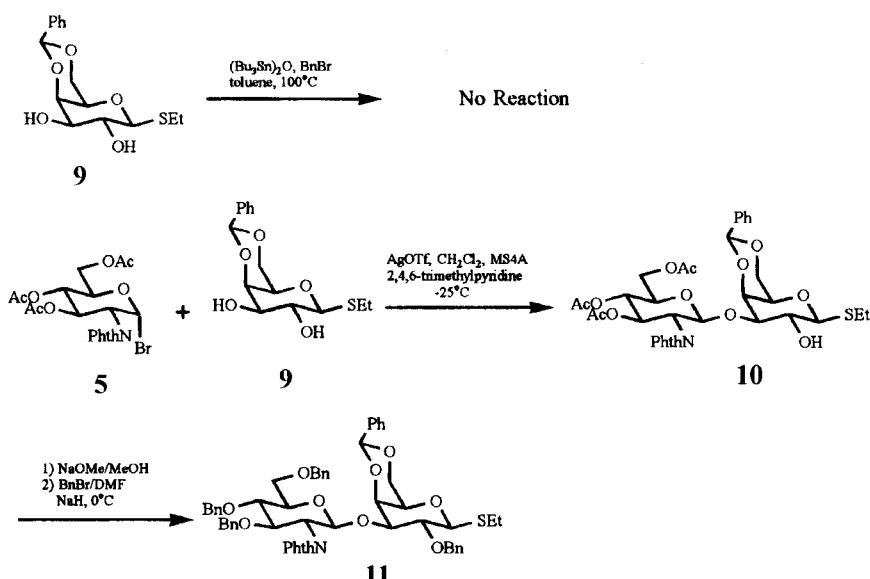
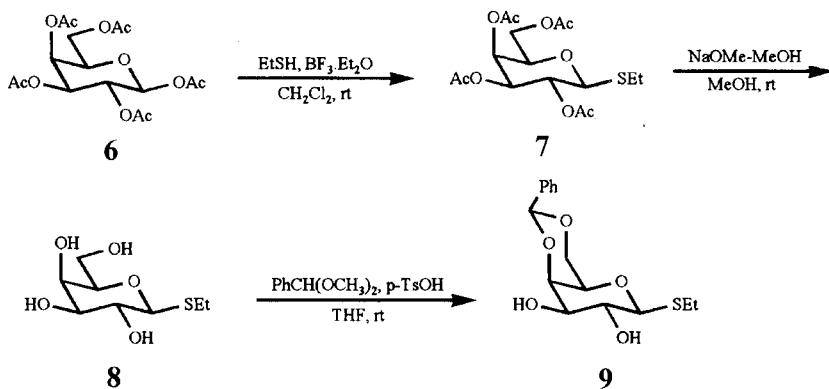
결과 및 고찰

N-아세틸 글루코스아민의 글리코시드 형성반응은 2번 아세트아미노기의 참여 때문에 입체 선택성이 떨어지고, 반응 수율이 낮으므로 N-아세틸기를 다른 보호기로 바꿔줘야 한다. 본 연구에서는 N-프탈기로 변형시켜 사용하였으며 Fig. 2의 과정에 따라 OH기들이 아세틸기로 보호된 N-프탈 글루코스아민의 브롬화 글루코스 5를 합성하였다.¹² 갈락토스 받게로는 먼저 4, 6번 OH가 벤질리딘으로 보호된 에틸티오갈락토시드 9를 Fig. 3과 같이 합성하였다.¹³

Dibutyltinoxide를 이용하여 2, 3, 4번 OH기들의 반응성을 조절하는 방법을 응용하여 4, 6번 OH가 벤질리딘으로 보호된 에틸티오갈락토시드 9의 2번 OH에 선택적으로 벤질기를 도입하여 하였으나 에틸티오기의 분해가 관찰되었다(Fig. 4).⁵ 일반적인 부분적 벤질기 도입 조건 (NaH , BnBr)을 적용하여도 2, 3번 OH에 대한 선택성을 발견할 수 없었다. 반면 글루코스아민 주제 5와 갈락토스 받게 9의 글리코시드 형성 반응을 AgOTf 를 촉매로 이용한 결과 3번 OH가 반응한 이당류 10만을 주 생성물로 얻을 수 있었으며, 2번 OH가 반응한 생성물은 발견되지 않았다. 생성된 화합물 10의 글리코시드 결합의 위치를 ^1H , ^{13}C NMR, COSY, HETEROCOSY로 확인한 결과 C-3의 화학적 이동값이 73.7 ppm에서 81.3 ppm으로 이동되었으므로 새로운 글리코시드 결합은 갈락토스의 3번 탄소에 생성되었음을 알 수 있었다. 이는 갈락토스의 3번 OH에 대해 높은 위치선택성을 보여주며 또한 상당히 의외의 결과라고 생각된다.

이당류 10의 갈락토스의 2번 OH는 다음 단계인





삼탄당 합성을 위해서는 반드시 벤질기로 보호되어야 한다. IDCP(iodonium dicollidine perchlorate) 촉매 하에서 알트로스 반계와 티오갈락토시드 주계의 글리코시드 형성 조건에서 갈락토스 2번 위치에 벤질기가 존재해야 높은 α -임체 선택성을 갖기 때문이다.¹⁴ 이를 위해서 이당류 10의 아세틸기를 제거한 후 NaH, benzylbromide로 처리하였을 때 벤질기가 부착된 이당류 11이 생성되나 이 조건에서 프탈기의 분해 때문에 수율이 32% 이하로 매우 낮음이 발견되었다. 따라서 5와 9의 반응에 의한 이당류 10의 합성은 비록 갈락토스 2, 3번 OH의 위치선택성은 뛰어나지만 다음 단계인 벤질기 도입반응의 문제 때문에

Fig. 5의 방법으로 대체하게 되었다.

2, 6번에 벤질기가 도입된 갈락토스 반계 14를 Fig. 5와 같이 합성하였다. 갈락토실 반계 14의 3번, 4번 OH의 벤질기 도입 반응의 위치선택성은 일반적인 벤질기 도입 조건인 NaH, benzylbromide 조건을 사용한 경우 3번과 4번에 벤질화 된 생성물이 얻어지므로 선택성이 없다.

반면 bis(tributyltin)oxide와 benzoylchloride를 사용한 경우는 3번 위치에 선택적으로 아실기가 도입된 화합물을 얻을 수 있다고 보고⁶ 되었으므로 bis(tributyltin)oxide와 *p*-methoxy benzylchloride(MPMCI)를 사용하여 3번 위치에 MPM기가 도입된 15를 만들

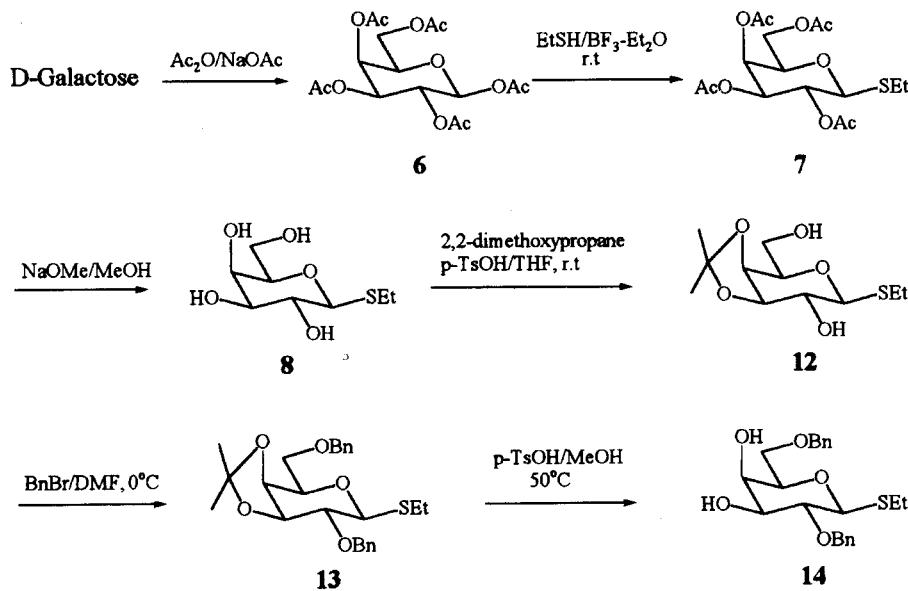


Fig. 5.

수 있었다(Fig. 6). Dibutyltinoxide에 의한 티오갈락토시드 **9**가 분해된 앞의 결과에 반해 bis(tributyltin) oxide와 **14**의 반응에서는 분해를 무시할 수 있었다. 아마도 Sn과 콤플렉스를 형성하는 화합물 **9**의 2번, 3번 OH기에 비해 **14**의 3번, 4번 OH기의 위치가 티오글리코시드와 멀리 떨어져 있는 탓으로 해석된다. 화합물 **15**의 4번 OH를 아세틸기에 의하여 보호한 다음 DDQ로 처리하여 MPM기지를 제거하면 3번 위치에만 OH를 갖는 갈락토스 받게 **17**을 만들 수 있다.

갈락토스 받게 **17**을 이당류 합성에 사용할 수 있으나 3, 4번 OH기들의 위치선택성을 이용한 합성과정 간략화를 위해서 갈락토스 받게 **14**의 3, 4번 OH

기들의 글루코스아민 주제 **5**와의 반응성을 확인하고자 하였다. 글루코스아민 주제 **5**와 갈락토스 받게 **14**를 AgOTf 조건에서 반응시킨 결과 **18**과 **19**를 3.3 : 1의 비로 얻을 수 있었다(Fig. 7). 화합물 **18**과 **19**의 글리코시드 결합의 위치는 ¹H, ¹³C NMR, COSY, HETEROCOSY로 확인하였다. 화합물 **18**의 경우 C-3의 화학적 이동 값이 갈락토스 받게 **14**에서 74.87 ppm의 값을 보이던 것이 85.18 ppm으로 낮은 장 이동을 하였고, 화합물 **19**의 경우 C-4 값이 69.53 ppm에서 78.82 ppm으로 이동되었으므로 화합물 **18**과 **19**는 3번 탄소와 4번 탄소에 각각 글리코시드 결합이 생성된 이탄당이었음을 알 수 있었다. 이 결

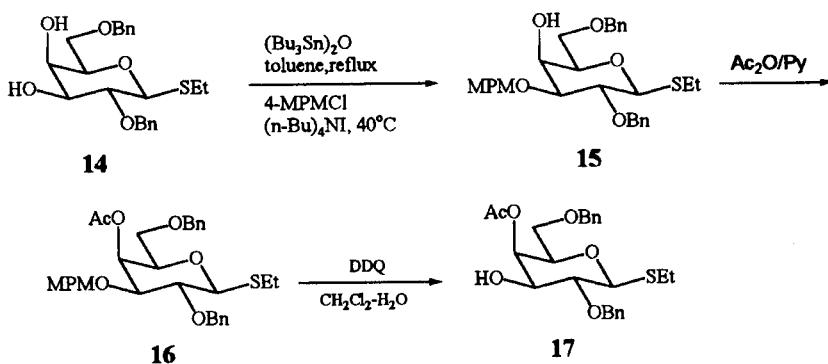
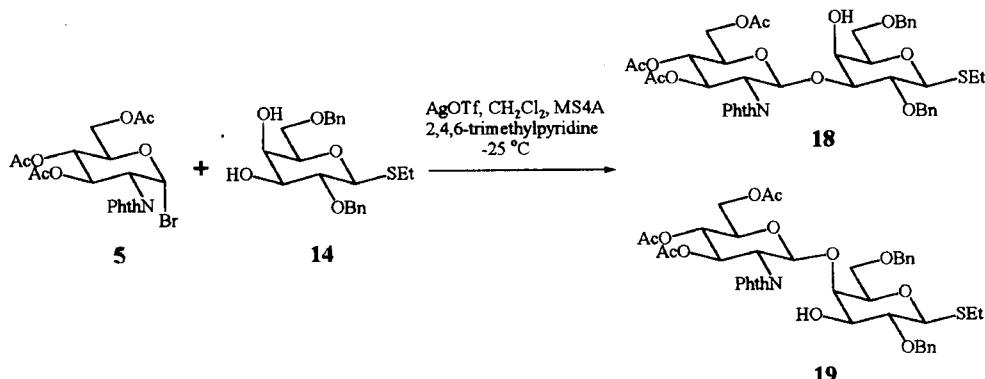


Fig. 6.



과는 비록 3번, 4번 OH의 위치선택성이 아주 높은 것은 아니지만 4번 OH만 선택적으로 보호된 17을 만들기 위한 3단계 합성과정을 생략할 수 있으므로 전체 합성적 측면에서는 보다 효율적이라고 할 수 있겠다.

결론적으로 글루코스아민 주제 5에 대한 갈락토스 반계 9와 14의 글리코시드 형성반응에서 갈락토스 반계 9의 2, 3번 또는 14의 3, 4번 OH간의 글루코스 아민 주제 5에 대한 반응성을 조사한 결과 갈락토스 반계 9의 3번 OH의 월등한 위치선택성이 발견되었으며, 갈락토스 반계 14의 경우도 3번 OH에 대한 위치선택성을 확인할 수 있었다. 이와 같은 OH기들의 위치선택성을 이용하여 별도의 선택적 OH 보호과정들을 생략하고 원하는 이당류를 합성할 수 있었다. 갈락토스의 OH들의 위치선택성은 부분적 벤조일화에 응용되고 있으나¹¹ 벤질기 도입 과정에서는 나타나지 않고 이당류의 합성에 이용하는 경우는 거의 없다. 이와 같은 위치선택성은 브롬화 글루코스아민의 옥소니움이온 중간체와 갈락토스당 부위의 입체구조간의 상호작용 때문으로 추정되나 이와 같은 당부위들의 상호작용에 대한 일반적 해석을 제공할 만한 연구는 알려져 있지 않다. 이를 위해서는 다양한 입체구조와 보호기를 갖는 주제들을 사용한 보다 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각되며 이에 관한 연구를 진행하고 있다.

실험

반응에 사용한 시약과 모든 용매는 정제하거나 특급 시약을 사용하였다. 얇은 막 크로마토 그래피(TLC)는 이미 상품화 된 일루미늄 판(2 cm × 4 cm,

Merck)을 사용하였다. 전개시킨 TLC는 5% 황산-에탄올(v/v)용액을 분무시킨 후 200°C에서 가열하여서 확인하였다. 관 크로마토 그래피(column chromatography)는 실리카겔(Merck 60, Art 7734, 70~230 mesh와 Art 9385, 230~400 mesh)을 사용하였다. ¹H NMR과 ¹³C NMR은 JEOL JNM-LA 400 MHz를 사용하였다. IR은 Mattson 3000 FT-IR spectrometer를 사용하였으며 고체시료는 40°C에서 진공건조 한 후 KBr Pellet을 만들어 사용하였고 syrup은 KBr 디스크(Disk)에 묻혀서 사용하였다.

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimidobeta-D-glucopyranose (3). Triethylamine (8.5 mL, 57.6 mmol)과 phthalic anhydride (5.26 g, 35.5 mmol)을 DMF (33 mL)에 섞은 후 D-glucosamine-HCl (5.05 g, 23.4 mmol)를 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반시키고 계속해서 70°C에서 30분 동안 더 반응시킨 후 무수 아세트산나트륨 (4.7 g, 56.2 mmol)과 아세트산무수물 (46 mL, 0.494 mmol)을 첨가하여 반응시켰다. 100°C에서 8시간 동안 교반한 다음 반응물을 실온으로 식힌 후 얼음이 들어있는 중류수에 부었다. 생성된 검은색의 덩어리를 물 층으로부터 분리시킨 후 methylene chloride에 녹였다. 유기층은 중류수, 탄산수소나트륨 포화용액, 중류수 순으로 씻어준 다음 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과, 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 관 크로마토그래피로 분리, 정제하여 화합물 3 (5.01 g)을 44.8%의 수율로 얻었다: Rf 0.33 (toluene/ethyl acetate, 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.9~7.7(m, 4H, aromatic H), 6.5(d, 1H, J_{1,2}=8.9 Hz, H-1), 5.9(dd, 1H, J_{3,4}=9.1 Hz, H-3),

5.2(dd, 1H, $J_{4,5}=10.1$ Hz, H-4), 4.5(dd, 1H, $J_{2,3}=10.5$ Hz, H-2), 4.4(dd, 1H, $J_{5,6a}=4.4$ Hz, $J_{6a,6b}=12.7$ Hz, H-6a), 4.2(dd, 1H, $J_{5,6b}=2.0$ Hz, H-6b), 4.1-3.97(m, 1H, H-5), 2.1, 2.0, 1.9, 1.8(4s, each 3H, $\text{CH}_3\text{CO}_2 \times 4$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.0, 169.5, 168.6, 167.4(C=O), 134.5, 123.8(aromatic), 89.8(C-1), 72.7, 70.6, 68.4(C-3, 4, 5), 61.6(C-6), 53.8(C-2), 20.7, 20.6, 20.4(CH_3CO_2).

Ethyl 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside (4). 화합물 3 (2.5 g, 5.23 mmol)을 methylene chloride (7.5 mL)에 녹인 후 ethanethiol (0.6 mL, 7.85 mmol)과 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0.28 mL, 2.1 mmol)을 침가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 methylene chloride로 끓이고, 유기층을 탄산수소나트륨 포화용액, 중류수 순으로 씻어주었다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 전조시킨 후 여과, 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 에탄올에서 결정화를 하였더니 미색의 바늘형 결정 4가 85% (2.14 g)의 수율로 얻어졌다: Rf 0.59 (toluene/ethyl acetate, 5/3); mp 113-115°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.9-7.75(m, 4H, aromatic H), 5.51(d, 1H, $J_{1,2}=10.4$ Hz, H-1), 5.84, 5.2(t, t, each 1H, H-3, 4), 4.4(t, 1H, $J_{2,3}=10.4$ Hz, H-2), 4.34(dd, 1H, $J_{6a,5}=4.9$ Hz, $J_{6a,6b}=12.5$ Hz, H-6a), 4.18(dd, 1H, $J_{6b,5}=2.2$ Hz, H-6b), 3.95-3.9(m, 1H, H-5), 2.7(m, 2H, SCH_2CH_3), 2.1, 2.0, 1.9(s, s, s, each 3H, $\text{CH}_3\text{CO}_2 \times 3$), 1.2(t, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.8, 169.2, 167.5(C=O), 134.2, 123.5(aromatic), 81.0(C-1), 75.8, 71.4, 68.8(C-3, 4, 5), 62.1(C-6), 53.5(C-2), 24.2(SCH_2CH_3), 20.6, 20.5, 20.3(CH_3CO_2), 14.8(SCH_2CH_3).

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl bromide (5). 화합물 ethyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside (4, 137 mg, 0.29 mmol)을 methylene chloride (5 mL)에 녹인 후 molecular sieve 4 Å (150 mg)을 넣고 0°C에서 40분간 교반하였다. 냉각된 반응용액에 bromine(0.05 mL, 0.97 mmol)/methylene chloride (1.2 mL)를 가하여 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 진행되어도 TLC상에서는 Rf값의 변화가 없었다. 반응을 마친 후 반응용액을 Celite pad를 놓고 여과시킨 후 노란 색이 없어질 때까지 톤

루엔과 함께 여러 번 감압 증발을 해 주면 시럽 상태의 화합물 5를 얻을 수 있다. 화합물 5는 정제하지 않고 다음 반응에 그냥 사용하였다.

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-galactopyranose (6).

아세트산무수물 (70 mL, 0.74 mmol)에 무수 아세트산나트륨 (5 g, 60.3 mmol)을 넣고 끓는점 (120~130°C)까지 가열하면서 무수 D-galactose (10 g, 55.5 mmol)를 0.3~0.4 g 씩 반응용액에 첨가하였다. 이때 기포가 발생하면서 반응이 시작되었다. 기포 발생이 끝나면 반응용액을 실온으로 식히고, 얼음 조각이 들어있는 중류수에 반응용액을 부었다. 하루정도 교반하여 결정성 고체가 얻어지면 고체를 차가운 물로 여러번 씻어준다. 약한 갈색을 띠는 고체를 에탄올로 재결정을 하여 순수한 흰색 결정 화합물 6을 11.34 g (54%) 얻었다: Rf 0.4 (toluene/ethyl acetate, 5/3); mp 137-139°C (lit.¹⁵ mp 142°C).

Ethyl 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (7)과 ethyl 1-thio- β -D-galactopyranoside (8). 화합물 6 (6.0 g, 15.3 mmol)을 methylene chloride (15 mL)에 녹인 후 ethanethiol (1.72 mL, 23.1 mmol)과 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0.78 mL, 6.2 mmol)을 넣고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응을 중단한 후 반응용액을 methylene chloride로 끓이고 유기층을 탄산수소나트륨 포화용액, 중류수 순으로 계속해서 씻어준 다음 무수 황산나트륨으로 전조시키고 여과, 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 이 시럽을 메탄올 (40 mL)에 녹인 후 0.1 N sodium methoxide-methanol (20 mL)를 가하여 실온에서 2시간 30분 동안 교반시켰다. 반응물을 산성 resin (Dowex 50X, H^+ form) 2 g으로 약 10분간 교반하여 중화시킨 후 여과, 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 혼합물을 판 크로마토그래피로 분리, 정제하여 화합물 8 (3.16 g, 두 단계 65%)을 얻었다: Rf 0.11 (toluene/ethyl acetate/ethanol, 5/5/2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O-TMSNa}$) δ 4.47(d, 1H, $J_{1,2}=9.23$ Hz, H-1), 3.96(d, 1H, H-4), 3.76-3.54(m, 5H, H-2, 3, 5, 6a, 6b), 2.75(m, 2H, SCH_2CH_3), 1.27(t, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O-TMSNa}$) δ 88.2(C-1)/ 81.5, 76.6, 72.2, 71.5(C-2, 3, 4, 5)/63.7(C-6)/26.8, 17.1(SET).

Ethyl 4,6-O-Benzylidene-1-thio- β -D-galactopyranoside (9). 화합물 8 (4.92 g, 22.04 mmol)을 tetrahydrofuran (THF, 43 mL)에 녹인 후 *p*-toluene-

sulfonic acid (0.74 g, 3.92 mmol)와 benzaldehydedimethylacetal (6.57 mL, 44.1 mmol)을 가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 출발물질이 사라지자 triethylamine (0.55 mL, 7.84 mmol)으로 중화시킨 다음 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 관 크로마토그래피로 혼합물을 분리, 정제하여 화합물 **9** (3.84 g, 56%)를 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.30(m, 5H, aromatic H), 5.50(s, 1H, = CHPh), 4.3-4.2(m, 2H, H-1, 6a), 4.12(d, 1H, H-4), 3.93(dd, 1H, $J_{5,6b}$ =1.0 Hz, $J_{6a,6b}$ =12.3 Hz, H-6b), 3.75(t, 1H, $J_{2,3}$ =7.9 Hz, H-2), 3.62(m, 1H, H-3), 3.37(s, 1H, H-5), 3.24-3.25(m, 2H, OH), 2.73(m, 2H, SCH_2CH_3), 1.29(t, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 129.1, 128.2, 126.4(aromatic)/101.3(= CHPh)/85.2(C-1)/75.6, 73.7, 69.9, 69.5(C-2, 3, 4, 5)/69.2(C-6)/23.3(SCH_2CH_3)/15.1(SCH_2CH_3).

Ethyl 4,6-O-Benzylidene-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (10). 정제 과정을 거치지 않은 1-bromide 유도체 **5** (2.40 g, 4.80 mmol)와 4,6-O-benzylidene galactosyl 유도체 **9** (1.65 g, 5.27 mmol)를 methylene chloride (30 mL)에 녹인 후 molecular sieve 4 Å를 넣고 -25°C로 냉각시켜 15분간 교반하였다. 이 반응용액에 silver triflate (1.85 g, 7.20 mmol)/toluene(24 mL)을 첨가하고 즉시 collidine (0.76 mL, 5.75 mmol)을 가하여 -25°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 끓이고 Celite pad로 여과한 다음 유기층을 1.0 M 티오황산나트륨용액, 중류수, 1.0 M 황산, 탄산수소나트륨 포화용액 순으로 씻어 주었다. 다시 중류수로 중성이 될 때까지 씻어준 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과, 감압 증발하였다. 얻어진 시럽을 관 크로마토그래피로 분리, 정제하여 ethyl 4,6-O-benzylidene-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (**10**, 2.12 g)를 60%의 수율로 얻었다: Rf 0.2 (toluene/ethyl acetate, 5/3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.65(m, 4H, NPhth aromatic H), 7.45-7.25(m, 5H, aromatic H), 5.82(dd, 1H, H-3'), 5.76(d, 1H, $J_{1',2}$ =8.5 Hz, H-1'), 5.50(s, 1H, = CHPh), 5.21(dd, 1H, H-4'), 3.4(s, 1H, 2-OH), 2.60(m, 2H, SCH_2CH_3), 2.10, 2.0, 1.90(3 s, each 3H, CH_3CO_2),

1.2(t, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.1, 169.5, 167.9(C=O), 138.0-123.7(NPhth, CHPh aromatic), 100.9(= CHPh), 99.3(C-1'), 85.5(C-1), 81.3, 75.8, 72.0, 70.8, 70.2, 69.3, 69.2, 67.7(C-2, 3, 4, 5, 6, 3', 4', 5'), 61.8(C-6'), 54.8(C-2'), 23.2(SCH_2CH_3), 20.8, 20.7, 20.5(CH_3CO_2), 15.2(SCH_2CH_3).

Ethyl 2-O-Benzyl-4,6-O-benzylidene-3-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (11). 화합물 **10** (2.93 g, 4.01 mmol)을 메탄올 (95 mL)에 녹인 후 0.1 N sodium methoxide-methanol 용액(8.2 mL)과 함께 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 출발물질이 사라지고 새로운 생성물이 나타났다. 산성 resin (Dowex-50, H^+ form)으로 중화시킨 후 여과시켜 감압 증발시켰다. 계속해서 얻어진 생성물을 DMF (60 mL)에 녹인 후 NaH (60% in oil, 764 mg, 31.9 mmol)를 첨가하고 실온에서 30분간 교반하였다. 그런 다음 0°C로 냉각시키고 benzyl bromide (1.86 mL, 15.6 mmol)를 적가하고 실온에서 2일 동안 교반하였다. 과량의 NaH를 메탄올로 분해시키고 반응물을 toluene-ether (1/1, v/v)와 물에 분배시킨 후 유기층을 중류수로 여러번 씻어주었다. 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 증발시켜 시럽을 얻었다. 관 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **11**을 (1.09 g, 2단계 28.3%) 얻었다: Rf 0.4(toluene/ethyl acetate, 5/1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.4(NPhth C=O), 138.4-123.0(aromatic H), 100.6(= CHPh), 99.1(C-1'), 84.1(C-1), 82.5, 79.7, 79.3, 75.7, 75.4, 74.9, 74.7, 74.6, 74.5, 73.3, 69.6, 69.5, 69.0(C-2, 3, 4, 5, 6, 3', 4', 5', 6', $\text{CH}_2\text{Ph} \times 4$), 54.8(C-2'), 23.5(SCH_2CH_3), 14.8(SCH_2CH_3).

Ethyl 3,4-O-Isopropylidene-1-thio- β -D-galactopyranoside (12). 화합물 **8** (1.0 g, 4.31 mmol)을 tetrahydrofuran (THF, 10 mL)에 녹이고 *p*-toluenesulfonic acid (0.13 g, 0.75 mmol)과 2,2-dimethoxypropane (0.53 mL, 4.31 mmol)을 가한 후 실온에서 10시간 동안 교반하였다. TLC 결과 출발물질이 거의 사라졌을 때 교반을 중단하고 triethylamine (0.1 mL, 1.5 mmol)으로 중화시킨 다음 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 관 크로마토그래피로 혼합물을 분리, 정제하여 화합물 **12** (703 mg, 60%)와 4,6-O-isopro-

pylidene galactosyl 유도체 (176 mg, 15%)를 얻었다: 화합물 **12**의 Rf 0.42 (toluene/ethyl acetate/ethanol, 5/5/2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27(d, 1H, J_{1,2}=10.24 Hz, H-1), 4.21(dd, 1H, J_{2,3}=5.4 Hz, H-3), 4.09(t, 1H, H-4), 3.99-3.54(m, 4H, H-2, 5, 6a, 6b), 2.76(m, 2H, SCH₂CH₃), 1.52 and 1.36(s, s, each 3H, =C(CH₃)₂), 1.33(t, 3H, SCH₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 110.4(=C(CH₃)₂)/85.5(C-1)/79.1(C-5)/77.07, 73.92, 72.06(C-2, 3, 4)/62.5(C-6)/28.1 and 26.3(=C(CH₃)₂)/24.5(SCH₂CH₃)/15.3(SCH₂CH₃).

Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-3,4-O-isopropylidene-1-thio-β-D-galactopyranoside (13)와 **Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (14)**. 화합물 **12** (670 mg, 2.5 mmol)를 N,N-dimethyl formamide (DMF, 20 mL)에 녹인 후 0°C로 냉각시켜 15분간 교반시키고, NaH (487 mg, 20.3 mmol)를 0°C에서 가한 후 40분간 교반하였다. 반응용액에 benzyl bromide(0.9 mL, 7.6 mmol)를 적가하고 실온에서 30분간 교반시켰다. 반응용액에 메탄올을 가하여 남아있는 NaH를 제거한 후 감압 증발하였다. 반응액을 methylene chloride로 둘러싸고 중류수로 중성이 될 때까지 씻어 주었다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 전조시킨 후 여과, 감압 증발하여 화합물 **13**을 시럽으로 얻었다. 정제를 거치지 않은 화합물 **13**을 메탄올 (20 mL)에 녹인 후 p-toluenesulfonic acid (96 mg, 0.51 mmol)를 가하여 50°C에서 5시간 동안 환류하였다. 반응을 마친 후 triethylamine (0.14 mL, 1.02 mmol)으로 중화시키고 반응물을 감압 증발하여 시럽을 얻었다. 판 크로마토그래피로 혼합물을 분리, 정제하여 화합물 **14** (825 mg)를 두 단계 반응에 대해 80% 수율로 얻었다: 화합물 **14**의 Rf 0.34 (toluene/ethyl acetate, 5/3); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.26(m, 10H, CH₂C₆H₅ × 2), 4.94(d, 1H, J_{1,2}=10.72 Hz, H-1), 4.69-4.41(m, 4H, CH₂Ph × 2), 4.00-3.49(m, 6H, H-2, 3, 4, 5, 6a, 6b), 2.76(m, 2H, SCH₂CH₃), 1.31(m, 3H, SCH₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 128.5-127.7 (CH₂C₆H₅), 84.9(C-1), 78.9, 76.9, 75.3, 74.8, 73.6, 69.5, 69.4(C-2, 3, 4, 5, 6, CH₂Ph × 2), 24.9(SCH₂CH₃), 15.1(SCH₂CH₃).

Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-3-O-p-methoxybenzyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (15)와 **Ethyl 4-O-Acetyl-2,6-di-O-benzyl-3-O-p-methoxybenzyl-1-thio-β-D-**

galacto pyranoside (16). 화합물 **14** (470 mg, 1.14 mmol)를 톨루엔 15 mL에 녹이고 bis(tributyltin) oxide (1.59 mL, 3.12 mmol)를 가한 다음 120~130°C에서 Dean-Stark장치로 4시간 동안 환류 시켜 stanlylene 화합물을 얻었다. 온도를 40°C로 낮춘 후 (n-Bu)₄NI (0.42 g, 1.14 mmol)과 p-methoxybenzyl chloride (0.46 mL, 3.12 mmol)를 가한 다음 24시간 교반하였다. 반응물을 감압 증발한 다음 판 크로마토그래피로 분리, 정제하여 화합물 **15** (312 mg, 52%)를 얻었다. 계속해서 화합물 **15**를 피리딘 10 mL에 녹인 후 아세트산무수물을 5 mL를 가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 톨루엔과 함께 여러 번 감압 증발을 시켜 피리딘과 아세트산무수물을 제거시켰다. 얻어진 시럽을 판 크로마토그래피로 분리, 정제하여 화합물 **16** (210 mg, 63%)을 얻었다: Rf 0.58 (toluene/ethyl acetate, 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16(m, 12H), 6.75-6.73(m, 2H, CH₂C₆H₄OCH₃ aromatic H), 5.54(m, 1H, H-4), 4.70-4.61(m, 3H, CH₂Ph의 2H와 CH₂C₆H₄OCH₃의 1H), 4.48(d, 1H, H-1), 4.41-4.33(m, 3H, CH₂Ph의 2H와 CH₂C₆H₄OCH₃의 1H), 3.70(s, 3H, OCH₃), 3.64(m, 1H, H-5), 3.51-3.44(m, 4H, H-2, H-3, H-6a, H-6b), 2.69-2.65(m, 2H, SCH₂CH₃), 2.01(s, 3H, CH₃CO₂), 1.50-1.22(m, 3H, SCH₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3(C=O), 129.8-125.2(CH₂Ph aromatic C), 85.3(C-1), 80.7(C-3), 77.8(C-2), 75.83(C-5), 75.79(CH₂Ph), 73.7(CH₂Ph), 71.5(CH₂C₆H₄OCH₃), 68.2(C-6), 66.9(C-4), 55.2(CH₂C₆H₄OCH₃), 25.0(SCH₂CH₃), 20.9(CH₃CO₂), 15.0(SCH₂CH₃).

Ethyl 4-O-Acetyl-2,6-di-O-benzyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (17). 화합물 **16** (192 mg, 0.333 mmol)을 methylene chloride-H₂O (8.3 mL:0.45 mL)에 녹인 후 실온에서 10분 동안 교반한 다음 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (0.11 g, 0.5003 mmol)를 가하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 Celite pad에서 여과한 다음 탄산수소나트륨 포화용액으로 씻어주었다. 다시 중류수로 중성이 될 때까지 씻어 준 다음 무수 황산나트륨으로 전조하였다. 반응액을 여과, 감압 증발하여 얻어진 시럽을 판 크로마토그래피로 분리, 정제하여 화합물 **17** (135 mg, 89%)을 얻었다: Rf 0.11 (toluene/ethyl acetate, 5/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.17(m,

10H, CH_2Ph aromatic H), 5.31(m, 1H, H-4), 4.86과 4.60(m each, 1H each, CH_2Ph), 4.48-4.35(m, 3H, H-1과 CH_2Ph), 3.73-3.65(m, 2H, H-3, 5), 3.50-3.39(m, 3H, H-2, 6a, 6b), 2.71-2.68(m, 2H, SCH_2CH_3), 1.99(s, 3H, CH_3CO_2), 1.25(t, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1(C=O), 128.9-127.7(aromatic C), 85.1(C-1), 78.9(C-2), 75.9(C-5), 75.5(CH_2Ph), 73.7(C-3), 73.5(CH_2Ph), 70.1(C-4), 68.2(C-6), 25.2(SCH_2CH_3), 20.8(CH_3CO_2), 15.0(SCH_2CH_3).

Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (18)과 Ethyl 2,6-Di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (19). 정제 과정을 거치지 않은 1-bromide 유도체 5 (104 mg, 0.29 mmol)와 2,6-di-O-benzyl galactosyl 유도체 14 (173 mg, 0.43 mmol)를 methylene chloride (10 mL)에 녹인 후 molecular sieve 4 Å (250 mg)을 넣고 -25°C로 냉각시켜 15분간 교반하였다. 이 반응 용액에 silver triflate (0.12 g, 0.47 mmol)/toluene (1.5 mL)를 첨가하고 즉시 collidine (0.1 mL, 0.76 mmol)을 가하여 -25°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 methylene chloride로 끓히고 Celite pad를 놓고 여과한 다음 1.0 M 티오황산나트륨 용액, 중류수, 1.0 M 황산, 탄산수소나트륨 포화용액 순으로 씻어 주었다. 다시 중류수로 중성이 될 때까지 씻어준 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 여과, 감압 증발하였다. 얻어진 시료를 관 크로마토그래피로 분리, 정제하여 ethyl 2,6-di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (18, 132 mg)를 56.2%의 수율로 얻었다. Rf 0.24에서 분리한 점을 NMR로 분석하였더니 galactosyl 반계 (화합물 14, 73.2 mg)와 ethyl 2,6-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-N-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranoside (19, 18%, 40.0 mg)의 혼합물임을 확인하였다: 화합물 18 의 Rf 0.43 (toluene/ethyl acetate, 5/3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56(m, 4H, NPhth aromatic H), 7.34-7.33, 7.10-6.99(m, each 5H, aromatic H \times 2), 5.76(t, 1H, H-3'), 5.66(d, 1H, $J_{1,2}=8.52$ Hz, H-1'), 5.15(dd, 1H, H-4'), 2.84(s, 1H, 4-OH), 2.70-2.56(m, 2H, SCH_2CH_3), 2.04, 2.03, 1.83(3 s, each 3H, CH_3CO_2), 1.27-1.18(m,

3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 117.0, 170.6, 169.9, 169.3(C=O), 137.9-123.5(NPhth, CHPh aromatic), 97.88(C-1'), 85.18(C-3), 84.58(C-1), 76.49, 76.36, 74.96, 73.52, 72.01, 70.52, 69.15, 68.74, 67.66, 60.28(C-2, 4, 5, 6, 3', 4', 5', 6'- $\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 54.54(C-2'), 24.35(SCH_2CH_3), 20.94-20.25(CH_3CO_2), 14.88(SCH_2CH_3); 화합물 19의 Rf 0.24 (toluene/ethyl acetate, 5/3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.40(m, 4H, NPhth aromatic H), 7.36-7.28(m, 10H, aromatic H), 5.98(t, 1H, H-3'), 5.51(d, 1H, $J_{1,2}=8.32$ Hz, H-1'), 5.16(t, 1H, H-4'), 4.71-4.68, 4.43-4.42(m, 2H each, CH_2Ph), 4.22-4.01(m, 7H), 3.77-3.42(m, 4H), 2.82-2.69(m, 2H, SCH_2CH_3), 2.05, 2.03, 1.89(3 s, each 3H, CH_3CO_2), 1.34-1.26(m, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.1, 169.5(C=O), 138.3-137.6 (NPhth, CHPh aromatic C), 98.3(C-1'), 84.0(C-1), 78.8(C-4), 77.2(C-2), 76.8(C-5), 75.0(C-3), 74.7, 73.2($\text{CH}_2\text{Ph} \times 2$), 71.3(C-5'), 70.4(C-3'), 69.3(C-6), 68.9(C-4'), 61.8(C-6'), 54.7(C-2'), 23.8(SCH_2CH_3), 20.6-20.5($\text{CH}_3\text{CO}_2 \times 3$), 15.0(SCH_2CH_3).

감사의 글

본 연구는 1997년도 교육부 학술 연구 조성비(기초과학 BSRI-97-3448)와 숭실대학교 학술 연구비의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인용 문헌

- Aspinall, G. O.; McDonald, A. G.; Pang, H. *Carbohydr. Res.* **1992**, 231, 13.
- Aspinall, G. O.; McDonald, A. G.; Raja, T. S.; Pang, H.; Moran, A. P.; Penner, J. L. *J. Clin. Microbiol.* **1993**, 213, 1017.
- Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, 33, 11.
- David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, 41, 643.
- Pozsgay, V.; Jennings, H. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, 61, 179.
- Bilodeau, M. T.; Park, T. K.; Hu, S.; Randolph, J. T.; Danishefsky, S. J.; Livingston, P. O.; Zang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7840.
- Kohata, K.; Abbas, S. A.; Matta, K. L. *Carbohydr.*

- Res. **1984**, 132, 127.
- 8. David, S.; Thieffry, A.; Veyrieres, A. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 1796.
 - 9. Collins, P. M.; Ferrier, R. J. *Monosaccharides: their chemistry and their roles in natural products*; John Wiley & Sons: Singapore, 1995; p 342.
 - 10. Kaifu, R.; Plantefaber, L. C.; Goldstein, I. J. *Carbohydr. Res.* **1985**, 140, 37.
 - 11. Abbas, S. A.; Haines, A. H. *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 358.
 - 12. Tahir, S. H.; Hindsgaul, O. H. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 1771.
 - 13. Nilsson, S.; Lonn, H.; Norberg, T. *Glycoconjugate J.* **1991**, 8, 9.
 - 14. Veeneman, G. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275.
 - 15. Wolfrom, M. L.; Thompson A. *Method Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 212.