

환상 α,β -불포화 카르보닐 화합물의 선택적 에폭시화 및 환원

마 은 숙[#]

대구가톨릭대학교 약학대학

(Received August 11, 2005; Revised October 25, 2005)

Selective Epoxidation and Reduction of Rigid Cyclic α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds

Eun Sook Ma[#]

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang 712-702, Korea

Abstract — Diosgenin (25(R)-spirost-5-en-3 β -ol) was oxidized with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone to form 25(R)-1,4,6-spirostatrien-3-one (1) as rigid cyclic α,β -unsaturated carbonyl compound. This compound was reacted with H₂O₂, *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA), NaOCl in the presence with (*R,R*)- or (*S,S*)-Jacobsen catalyst, *tert*-butylhydroperoxide (TBHP) in Mo(CO)₆, and in VO(acac)₂ catalyst, respectively. 25(R)-1,4,6-spirostatrien-3-one (1) was reduced with NaBH₄, L-Selectride, LiAlH₄, BH₃·(CH₃)₂S, Superhydride, Red-Al, and lithium tri-*tert*-butoxyaluminum hydride. And 25(R)-4,6-spirostadien-3 β -ol (4) was treated with H₂O₂, *m*CPBA, TBHP in D-(-)- and L-(+)-diisopropyltartrate and Ti(O-*i*Pr)₄ condition (Sharpless asymmetric epoxidation), TBHP in Mo(CO)₆, and in VO(acac)₂ catalyst, respectively.

Keywords □ 25(R)-1,4,6-spirostatrien-3-one, 25(R)-4,6-spirostadien-3 β -ol, selective epoxidation, selective reduction

선택적인 에폭시화 및 환원 반응은 중요한 유기 반응 중의 하나로 지속적으로 연구되고 있는 영역이다. Simple olefin에 대한 에폭시화 반응은 시약의 종류나 반응 조건에 따라 매우 입체선택성이 높으나, rigid cyclic α,β -unsaturated carbonyl 화합물은 ring의 크기와 입체인자에 따라 선택성에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ Rigid allylic alcohol 유도체는 OH기의 configuration에 따라 입체선택적인 에폭시화합물이 합성됨이 보고되었다.⁵⁻⁷⁾ 또한 cyclic conjugation reduction도 마찬가지로 ring의 크기 뿐 만 아니라 electrophilic alkene 주위의 입체 인자에 결정적으로 영향을 받는다.⁸⁾

본 실험에서는 의약품으로 사용되고 있는 steroid 유도체 중에 oxygenated 또는 hydroxylated steroid는 흥미 있는 생리활성을 나타내는 것으로 알려져 있어, 특히 생리활성이 뛰어난 야생 Yam (wild yam)의 주성분인 diosgenin을 이용하여 여러 가지 유도체 합성을 시도하였다. 먼저 diosgenin의 A, B ring에 여러 가지 에폭시화제 및 hydride 시약을 사용하여 선택성 있는 에폭시화 및 환원 반응을 실시하였다. Diosgenin은 *Dioscorea* 속 식물의 일부

에서 발견되는 대표적인 furostanol sapogenin의 일종으로 화학명은 25(R)-spirost-5-en-3 β -ol이다. 전 세계적으로 diosgenin은 멕시코에서 주로 재배되는 *Dioscorea villosa*를 잘게 분쇄한 야생 Yam(wild yam, powdered *Dioscorea*)에 함유되어 있는 dioscin을 산 가수 분해시켜 얻을 수 있는 steroidal sapogenin이다. 야생 Yam은 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia),^{9,10)} 천식 등의 기관지 질환, 비뇨기계 질환, 장관의 염증성 질환, 류마티스염 및 여성의 폐경기 증후군 등의 치료에 사용되어 왔으며,¹¹⁾ 특히 diosgenin은 구조적인 유사성 때문에 progesterone, estrogen, dehydroepiandrosteron(DHEA) 등의 대용품으로 사용되어 왔다.¹²⁾

먼저 diosgenin을 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone으로 산화시켜 25(R)-1,4,6-spirostatrien-3-one을 합성하고,¹³⁾ 이 rigid cyclic α,β -unsaturated carbonyl 화합물의 3개의 이중결합에 대한 선택적인 에폭시화 반응을 위하여 H₂O₂, *m*-chloroperoxybenzoic acid(*m*CPBA), Jacobsen asymmetric epoxidation,¹⁴⁻¹⁶⁾ Mo(CO)₆⁷⁾ 또는 VO(acac)₂²⁻⁴⁾를 촉매로 *tert*-butylhydroperoxide(TBHP)로 에폭시화시켰다. 환원 반응은 25(R)-1,4,6-spirostatrien-3-one을 이용하여 NaBH₄, LiAlH₄, lithium tri-*sec*-butylborohydride(L-Selectride),¹⁷⁾ BH₃·(CH₃)₂S,¹⁸⁾ lithium triethylborohydride(Super-hydride),¹⁹⁾ sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride(Red-Al),²⁰⁾ lithium tri-*tert*-

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-850-3621 (팩스) 053-850-3602
(E-mail) masook@cu.ac.kr

butoxyaluminium hydride²¹⁾ 등을 사용하여 환원 반응을 시켰다. Rigid cyclic allylic alcohol로서 25(R)-4,6-spirostadien-3 β -ol을 사용하여 H₂O₂, mCPBA와 반응시키고, 또한 allylic alcohol에 입체 선택적으로 에폭시화 시키는 것으로 알려진 Sharpless asymmetric epoxidation^{6,22)}과 Mo(CO)₆, VO(acac)₂를 촉매로 사용하여 TBHP 등으로 각각 에폭시화 시켰다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

실험에 사용한 모든 시약은 Aldrich 사의 제품으로 순도 98% 이상인 것을 사용하였으며 반응에 사용한 용매는 사용하기 전에 적절한 방법으로 건조시켜 사용하였다. 무수 TBHP in dichloromethane은 문헌에서 제시한 방법⁶⁾으로 제조하여 3 Å molecular sieve를 가지고 polyethylene 용기에 담아 냉장 보관 하면서 사용하였다. 용점은 Thomas-Hoover melting point apparatus를 사용하여 측정하였고 온도 보정은 하지 않았다. Optical rotation은 Jasco DIP-370 digital polarimeter로 측정하였다. ¹H 또는 ¹³C-NMR spectra는 Bruker 300 MHz 또는 75 MHz spectrometer를 이용하여 tetramethylsilane을 내부표준물질로 사용하여 측정하였으며, chemical shift는 δ ppm 값으로, coupling constant는 Hz단위로 측정하였다. NOESY spectra는 Bruker AM-500 MHz spectrometer(rheinstetten, Germany)를 이용하여 측정하였다. IR spectra는 Jasco FT-IR 300E spectrometer를 사용하여 KBr disc법으로 측정하였고, frequency는 cm⁻¹로 표시하였다. FAB mass spectra는 Tandem mass spectrometer를 사용하여 측정하였다. Thin layer chromatography(TLC)는 Kiesel gel 60 F₂₅₄(Merck)를, high-performance TLC는 Kiesel gel 60 F₂₅₄(Merck No. 5628)를, column chromatography는 silica gel 9385(230~400 mesh, Merck)을 사용하였다.

합성

25(R)-Spirostatrien-3-one의 환원

L-Selectride에 의한 환원 - 100 ml 둥근 플라스크에 trienone (500 mg, 1.23 mmol)을 무수 THF 10 ml에 용해시키고 질소 기류 하에서 -78°C 중에 담근다. L-Selectride(9.0 ml, 5.0 mmol)을 10분에 걸쳐 천천히 가한 후 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 반응시켰다. TLC로 출발물질이 모두 사라짐을 확인하고 물 3.5 ml를 가하여 가수분해 시키고 organoborane은 6 M sodium hydroxide 2 ml과 30% H₂O₂ 2 ml를 가하고 충분히 교반하여 산화시켰다. 반응혼합물의 수층으로부터 ethyl acetate로 3회 추출하여 합하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 여과하여 여액을 감압 농축하여 유상 물질을 얻었다. 이를 column chromatography(ethyl acetate/n-hexane=1:5)로 분리 정제하여

25(R)-4,6-spirostadien-3 α -ol (5)의 순수한 백색 결정과 출발물질을 회수하였다.

Yield : 299 mg (59%); mp : 180~181°C; [α]_D²⁰-27.3°(c 0.08, CHCl₃); IR(KBr) cm⁻¹ : 3420, 2923; ¹H-NMR δ : 0.80(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.85(3H, s, H-18), 0.97(3H, d, J=6.8 Hz, H-21), 1.01(3H, s, H-19), 3.34(1H, br d, J=9.0 Hz, H-26), 3.43-3.50(1H, m, H-26), 4.21-4.36(1H, m, H-3), 4.42(1H, m, H-16), 5.37(1H, s, H-4), 5.62(1H, d, J=10.0 Hz, H-6), 5.92(1H, d, J=9.6 Hz, H-7), ¹³C-NMR(CDCl₃) : 144.5, 130.5, 128.8, 125.9, 109.5, 80.3, 68.4, 67.0, 62.5, 54.5, 51.9, 41.7, 41.5, 39.9, 37.6, 35.8, 33.5, 31.3, 30.8, 29.4, 29.1, 20.9, 18.6, 17.2, 16.7, 14.6; FABMS(M+H)⁺ : 413.2.

LiAlH₄에 의한 환원 - 100 ml 둥근 플라스크에 trienone(500 mg, 1.23 mmol)을 무수 THF 100 ml에 용해시키고 실온에서 LiAlH₄(95 mg, 2.56 mmol)을 가하고 같은 온도에서 3시간 교반 시켰다. TLC로 출발물질이 사라졌음을 확인하고 병속 중에서 5% HCl 용액 30 ml를 서서히 가하고 3시간 교반시켰다. 반응혼합물로부터 ethyl acetate로 3회 추출하여 유기층을 합하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과한 여액을 감압 농축하여 crude한 결정을 얻었다. 이 화합물을 column chromatography (ethyl acetate/n-hexane=1:5)를 실시하여 분리 정제하여 25(R)-4,6-spirostadien-3-one(6)를 얻었다.

Yield : 198 mg(49%); mp : 204~205°C; [α]_D²⁰+16.8°(c 0.12, CHCl₃); IR(KBr) cm⁻¹ : 2940, 1664; ¹H-NMR(CDCl₃) : 0.80(3H, d, J=6.0 Hz, H-27), 0.87(3H, s, H-18), 0.98(3H, d, J=6.2 Hz, H-21), 1.24(3H, s, H-19), 3.34(1H, br d, J=10.0 Hz, H-26), 3.43-3.57(1H, m, H-26), 4.35(1H, q, H-16), 5.67(1H, s, H-4), 6.12(2H, s, H-6, H-7); ¹³C-NMR δ : 199.5, 163.4, 140.6, 127.8, 123.6, 109.2, 80.4, 66.8, 62.0, 53.1, 50.7, 41.6, 41.3, 39.5, 37.2, 36.1, 33.9, 33.8, 31.3, 31.2, 30.2, 29.6, 28.7, 20.4, 17.1, 16.3, 16.2, 14.4; FABMS(M+H)⁺ : 411.2.

BH₃·(CH₃)₂S에 의한 환원 - 실온에서 trienone(500 mg, 1.23 mmol)을 건조시킨 둥근 플라스크에 가하고 무수 THF 20 ml에 용해시켰다. 질소 기류 하에서 주사기를 이용하여 BH₃·(CH₃)₂S 3 ml를 서서히 가하고 실온에서 5시간 반응시켰다. TLC로 출발 물질이 사라짐을 확인하고 병속 중에서 물을 서서히 가하면서 충분히 교반시킨 후 ethyl acetate로 3회 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과하여 여액을 얻었다. 이를 column chromatography(ethyl acetate/n-hexane=1:5)시켜 25(R)-spirostan-3-one(7)을 순수한 백색 결정으로 얻었다.

Yield : 178 mg (35%); mp : 182~184°C; [α]_D²⁰+23.5°(c 0.05, CHCl₃); IR(KBr) cm⁻¹ : 2956, 1695; ¹H-NMR(CDCl₃) : 0.78(3H, d, J= Hz, H-27), 0.81(3H, s, H-18), 0.98(3H, d, J=6.6 Hz, H-21), 1.26(3H, s, H-19), 3.32-3.53(2H, m, 26),

4.32-4.51(1H, m, H-16); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 196.3, 109.8, 80.1, 67.1, 60.2, 52.4, 51.0, 43.0, 42.1, 41.3, 40.9, 39.1, 38.5, 37.2, 36.6, 36.0, 34.5, 32.1, 31.8, 30.1, 29.6, 28.2, 26.9, 20.8, 16.5, 16.2, 14.2; FABMS(M+H)⁺ : 415.2.

Superhydride에 의한 환원 - Trienone(500 mg, 1.23 mmol)을 무수 THF 40 ml에 용해시키고 반응 온도를 -78°C로 한 후 Superhydride(2.46 ml, 2.46 mmol, 1.0 M in tetrahydrofuran)를 가하고 실온에서 4시간 반응시킨 후 빙욕 중에서 물을 가하고 묽은 염산을 가하고 1시간 동안 교반시켰다. 에테르로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하여 유상물질을 얻었다. 이를 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane=1:5)를 실시하여 분리 정제하여 25(R)-4,6-spirostadien-3 α -ol(5) 314 mg (62%)를 얻었다.

Red-Al에 의한 환원 - 출발물질(500 mg, 1.23 mmol)을 건조시킨 둥근플라스크 100 ml에 가하고 무수 THF 50 ml를 가하고 -78°C에서 Red-Al(0.74 ml, 2.46 mmol, 65% in toluene)을 가하고 18시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응혼합물을 빙욕 중에 담고 1 N HCl 10 ml를 가하고 1시간 교반시킨 후 diethyl ether로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하여 조결정을 얻었다. 이를 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane=1:5)를 실시하여 분리 정제하여 25(R)-4,6-spirostadien-3-one(6) 250 mg(62%)를 얻었으며 미반응의 출발물질도 회수하였다.

Lithium tri-*tert*-butoxyaluminium hydride에 의한 환원 - 출발물질(500 mg, 1.23 mmol)을 무수 THF 40 ml에 용해시키고 lithium tri-*tert*-butoxyaluminium hydride 250 mg를 가하고 실온에서 출발 물질이 사라질 때까지 반응시키고 물을 가한 후 묽은 염산에 붓고 1시간 동안 교반시켰다. Ethyl ether로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하여 유상물질을 얻고, 이를 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane=1:5)를 실시하여 분리 정제하여 25(R)-4,6-spirostadien-3-one(6) 315 mg (78%)를 얻었다.

25(R)-4,6-spirostadien-3-ol의 에폭시화

mCPBA 사용 - Baldwin 등이 보고한 방법¹⁾에 준하여 합성한 후 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane=1:3)시켜 백색의 25(R)-4 β ,5 β -epoxy-6-spirosten-3 β -ol(8) 결정을 순수하게 얻었다. Yield : 603 mg(58%); mp : 114~116°C; $[\alpha]_D^{20} +36.4^\circ$ (c 0.12, CHCl₃); IR cm⁻¹ : 3500, 2950 $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.74 (3H, d, $J=6.0$ Hz, H-27), 0.84(3H, s, H-18), 0.96(3H, d, $J=6.8$ Hz, H-21), 1.28(3H, s, H-19), 3.23-3.45(2H, m, H-26), 3.55-3.65(1H, m, H-3), 4.15(1H, d, $J=3.4$ Hz, H-4), 4.60-4.70 (1H, m, H-16), 5.60(1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz, H-7), 5.66(1H, d, $J=2.2$ Hz, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 149.4, 134.6, 127.6, 125.0, 109.4, 80.6, 71.9, 69.3, 66.9, 61.9, 49.3, 44.0, 41.8, 40.3, 39.4, 37.2, 36.6, 35.9, 31.8, 31.4, 30.3, 28.8, 25.2, 20.2, 19.5,

17.2, 16.0, 14.6; FABMS(M+H)⁺ : 429.2.

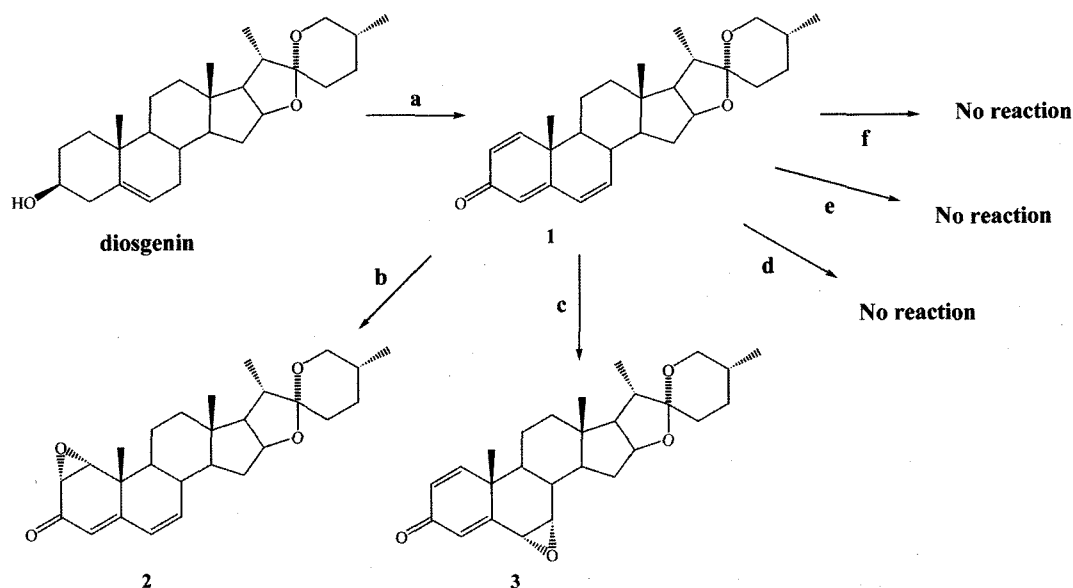
Sharpless asymmetric epoxidation - 무수 dichloromethane 15 ml 중에 powdered molecular sieve 4 Å를 가하고 -5°C의 빙욕 중에 담고 D-(-)-diisopropyltartrate 또는 L-(+)-diisopropyltartrate를 각각 18.5 mg(1.01 mmol)과 titanium tetraisopropoxide (17 mg, 0.36 mmol)을 가하였다. 반응혼합물을 -20°C로 냉각시키고 TBHP(0.6 ml, 3.70 mmol)를 가하고 10분간 교반시킨 후 격렬하게 교반하면서 25(R)-4,6-spirostadien-3 β -ol(500 mg, 1.22 mmol)을 무수 dichloromethane 10 ml에 용해시킨 것을 천천히 가하고 -15°C~-7°C에서 12시간 반응 시키고 TLC로 출발물질이 사라짐을 확인하고 물을 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NaCl로 포화시킨 30% NaOH 용액을 가하고 교반시킨 후 glass wool로 여과하고 dichloromethane으로 추출하여 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 농축하여 조결정을 얻었다. 이를 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane=1:5)로 분리 정제하여 순수한 백색의 25(R)-4,6-spirostadien-3-one(6) 결정을 214 mg(53%) 얻었다.

Mo(CO)₆, TBHP 사용 - Dienol(500 mg, 1.22 mmol)을 무수 benzene 50 ml에 용해시키고 실온에서 Mo(CO)₆ Mo(CO)₆(15.8 mg, 0.06 mmol)을 가하고 TBHP (0.4 ml, 2.46 mmol, 6.2 M in dichloromethane)을 가하고 80°C 유욕 중에서 30분간 반응시켰다. TLC로 반응의 종결을 확인하고 ethyl acetate를 소량씩 가하여 희석시켰다. 여기에 FeSO₄ 수용액과 묽은 염산 용액, NaHCO₃ 수용액, 물의 순으로 세척하고 남은 유기층에 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조시켰다. 건조된 유기층을 여과한 여액을 감압 농축하여 유상 물질을 얻었다. 이를 column chromatography (ethyl acetate/*n*-hexane=1:5)로 분리 정제시켜 순수한 백색의 25(R)-4,6-spirostadien-3-one(6) 결정 238 mg(59%)을 얻었다.

VO(acac)₂, TBHP 사용 - Dienol(500 mg, 1.22 mmol)을 무수 benzene 50 ml에 용해시키고 실온에서 vanadium acetylacetonate (4.3 mg, 0.01 mmol)을 가하고 TBHP(0.4 ml, 2.46 mmol, 6.2 M in dichloromethane)을 가하고 실온에서 교반시켰다. TLC로 반응의 종결을 확인하고 물을 가하고 교반한 후 ethyl acetate로 3회 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과한 여액을 감압 농축하여 유상 물질을 얻었다. 이를 column chromatography (ethyl acetate/*n*-hexane=1:5)시켜 순수한 백색의 25(R)-4,6-spirostadien-3-one(6) 결정 250 mg(62%)을 얻었다.

실험결과 및 고찰

Rigid cyclic α,β -unsaturated carbonyl 화합물인 25(R)-1,4,6-spirostatrien-3-one을 에폭시화 시킨 결과를 Scheme 1에 나타내었다. 먼저 H₂O₂를 사용하여 염기 조건에서 반응시킨 경우, 선택적으로 1,2-double bond가 에폭시화 된 25(R)-1 $\alpha,2\alpha$ -epoxy-



Reagents and conditions :

a : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, 1,4-dioxane, reflux; b : 30% H_2O_2 , 5% NaOH-MeOH, rt; c : *m*CPBA, $CHCl_3$, rt; d : 1) (*R,R*- or (*S,S*)-Jacobsen's catalyst, 4-nitropyridine N-oxide, buffered bleach (pH 11.25), EtOH, 4°C; e : $Mo(CO)_6$, TBHP, 80°C; f : $VO(acac)_2$, TBHP, rt

Scheme 1 - Epoxidation of 25(*R*)-1,4,6-spirostatrien-3-one (1).

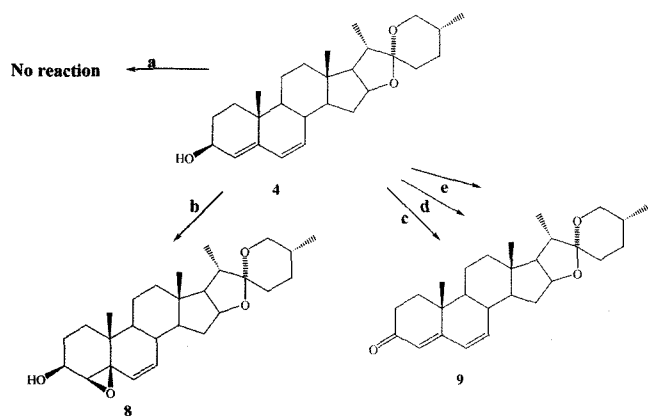
4,6-spirostadien-3-one(2)가 얻어졌으며, *m*CPBA와 실온에서 반응시킨 경우는 6,7-double bond가 에폭시화 된 25(*R*)-6 α ,7 α -epoxy-1,4-spirostadien-3-one(3)이 선택적으로 합성되었다.²³⁾ 이는 반응 시약에 따라 에폭시화 되는 이중결합에 position selectivity가 있음을 나타내는 것이다. 에폭시 결합의 configuration은 NOESY spectrum을 통하여 화합물 2의 1, 2 위치의 에폭시 수소는 19번의 methyl 수소와 correlation 관계에 있으므로 에폭시결합은 α configuration임을 알 수 있었으며, 화합물 3의 경우도 동일하게 19번의 methyl 수소와 6,7번의 수소 간에 correlation을 나타내므로 에폭시결합은 α configuration임을 알 수 있었다. (*R,R*- 또는 (*S,S*)-Jacobsen catalyst를 사용하여 NaOCl로 에폭시화 시켰을 때와 $Mo(CO)_6$, $VO(acac)_2$ 촉매 하에 TBHP로 반응시킨 경우는 모두 반응이 진행되지 않았다.

25(*R*)-1,4,6-spirostatrien-3-one(1)을 사용하여 다양한 환원제를 이용하여 반응시킨 결과를 Scheme 2에 나타내었다. 화합물 1을 출발물질로 하여 $NaBH_4$ 는 hydride의 1,2-addition과 1,4-addition에 의한 25(*R*)-4,6-spirostadien-3 β -ol(4)이 얻어졌다. 화합물 4의 구조 확인은 1H NMR spectrum에서 1,4,6-trien-3-one의 1, 2 위치의 두 개의 이중결합 수소가 사라졌고 3 β -OH기에 의한 3번 수소가 4.23~4.31 ppm에서 관측되었으며, ^{13}C NMR에서도 4개의 이중결합 탄소를 144.7, 131.0, 128.2, 126.4 ppm에서 확인하였으며, IR spectrum에서는 3,418 cm^{-1} 에서 OH기의 흡수 band를 확인할 수 있었다. 또한 NOESY spectrum을 측정 한 결과 19번 methyl 수소와 3번의 수소 간에는 correlation을

나타내지 않으므로 3번의 OH기는 β configuration임을 알 수 있었다. 이와는 달리 L-Selectride와 Superhydride를 사용한 경우는 25(*R*)-4,6-spirostadien-3 α -ol(5)가 합성되었다. 이처럼 시약의 크기가 큰 경우²⁴⁾는 hydride의 공격 방향이 19번 methyl기와의 입체장애를 최소화하기 위하여 equatorial attack하게 되고 이로 인해 hydride의 첨가는 β -방향으로 결합하고 OH기는 α -configuration 된다. 또한 NOESY spectrum에서 3번 수소와 19번 methyl 수소간의 correlation이 나타난 것으로 OH기가 α -configuration임을 확인할 수 있었다.

$LiAlH_4$ 를 사용하여 환원시킨 경우는 $NaBH_4$ 보다 반응성이 높으므로 TLC 검사 결과 3개의 spot이 관찰되었고 column chromatography로 분리 정제하여 얻은 주 생성물은 1,2-double bond만 환원된 25(*R*)-4,6-spirostadien-3-one(6)이 얻어졌다. Red-Al과 lithium tri-*tert*-butoxyaluminium hydride도 화합물 6을 주 생성물로 얻었으며, 구조의 확인은 1H NMR spectrum에서 3개의 이중결합 수소 peak와 ^{13}C NMR spectrum에서 199.5 ppm에서 carbonyl 탄소와 163.4, 140.6, 127.8, 123.6 ppm에서 4개의 이중결합 탄소를 확인하였다. $BH_3 \cdot (CH_3)_2$ 로 반응시킨 결과 1,4,6-trien-3-one의 1, 4, 6 위치의 이중결합은 모두 환원되고 3위의 carbonyl은 환원되지 않은 화합물 25(*R*)-spirostan-3-one(7)이 주 생성물로 얻어졌다. 화합물의 구조 확인은 1H NMR spectrum에서 이중결합 수소 peak가 나타나지 않았으며 ^{13}C NMR spectrum에서 196.3 ppm에서 carbonyl carbon을 확인할 수 있었다.

25(*R*)-4,6-spirostadien-3 β -ol(4)을 에폭시화 시킨 결과, 먼저



Reagents and conditions :

a : NaBH₄, absolute ethanol, rt; **b :** L-selectride, anhydrous THF, -78°C, rt; **c :** LiAlH₄, Et₂O, rt; **d :** Super-hydride, anhydrous THF, rt; **e :** Red-Al, anhydrous THF, rt; **f :** lithium tri-*tert*-butoxyaluminium hydride, anhydrous THF, rt; **g :** BH₃·(CH₃)₂S, anhydrous THF, rt.

Scheme 2 – Reduction of 25(*R*)-1,4,6-spirostatrien-3-one (1).

H₂O₂는 염기 조건하에서 반응 시켰으나 반응이 전혀 진행되지 않았다. 이는 1,4,6-trien-3-one의 경우와 비교한다면 H₂O₂는 conjugated carbonyl기가 있는 이중 결합에 대한 선택성이 우세한 것으로 생각되었다. *m*CPBA를 사용한 경우는 4β,5β-epoxy 유도체(5)가 얻어졌으며, 이는 3위의 β-configuration된 OH기의 영향으로 *m*CPBA의 공격방향 및 위치가 결정되는 것으로 생각되었다. (D)-(-) 또는 (L)-(+)-diisopropyl tartrate를 각각 사용하여 Sharpless asymmetric epoxidation을 시킨 경우와 금속 촉매인 Mo(CO)₆ 또는 VO(acac)₂ 존재 하에 TBHP로 반응시킨 경우 모두 dehydrogenation되어 25(*R*)-4,6-spirostadien-3-one(6)이 합

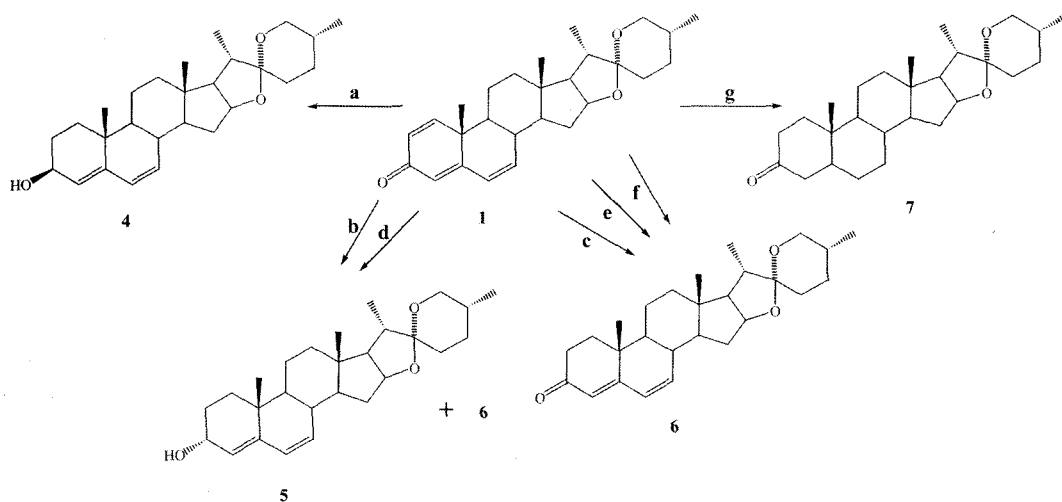
성되었다. Sharpless asymmetric epoxidation 반응은 allyl alcohol에 대하여 선택적인 에폭시화합물을 생성하는 것으로 미루어 rigid cyclic allylic alcohol은 oxidation과 dehydrogenation 반응으로 인한 α,β -unsaturated ketone의 생성이 경쟁적으로 일어날 수 있는 것^{25,26}과 일치하는 결과임을 알 수 있었다.

결 론

1. Rigid cyclic α,β -unsaturated carbonyl 화합물로서 25(*R*)-1,4,6-spirostatrien-3-one(1)을 이용하여 다양한 에폭시화제로 반응시킨 결과 H₂O₂는 1,2-double bond에 선택적으로 downside attack하여 25(*R*)-1 α ,2 α -epoxy-4,6-spirostadien-3-one(2)이 얻어졌으며, *m*CPBA는 6,7-double bond에 선택적으로 반응하여 25(*R*)-6 α ,7 α -epoxy-1,4-spirostadien-3-one(3)이 합성되었다.

2. 25(*R*)-1,4,6-spirostatrien-3-one(1)을 다양한 hydride 시약으로 환원시킨 결과 NaBH₄를 사용한 경우가 25(*R*)-4,6-spirostadien-3 β -ol(4)이 선택적으로 합성되었다. 또한 L-Selectride와 Superhydride는 25(*R*)-4,6-spirostadien-3 α -ol(5)이, LAH, Red-Al, lithium tri-*tert*-butoxyaluminium hydride는 25(*R*)-4,6-spirostadien-3-one(6)이 각각 합성되었다.

3. 25(*R*)-4,6-spirostadien-3 β -ol(4)을 에폭시화 시킨 결과 H₂O₂와는 반응이 진행되지 않았으며 *m*CPBA와 반응하여 25(*R*)-4β,5β-epoxy-6-spirosten-3 β -ol(5)을 선택적으로 합성하였다. 또한 Sharpless asymmetric epoxidation과 Mo(CO)₆ 또는 VO(acac)₂ 촉매 하에서 TBHP로 반응시킨 경우는 모두 3번 위치의 OH의 dehydrogenation에 의한 25(*R*)-4,6-spirostadien-3-one(6)이 얻어졌다.



Reagents and conditions:

a : H₂O₂, 5% NaOH-MeOH, rt; **b :** *m*CPBA, chloroform, rt; **c :** (D)-(-) or (L)-(+)-diisopropyl tartrate, TBHP, Ti-(*O*-*i*Pr)₄, CH₂Cl₂, -20°C → rt, 4 Å molecular sieve; **d :** Mo(CO)₆, TBHP, 80°C; **e :** VO(acac)₂, TBHP, rt.

Scheme 3 – Epoxidation of 25(*R*)-4,6-spirostadien-3 β -ol (4).

감사의 말씀

본 연구는 대구가톨릭대학교 교내연구비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Baldwin, D. and Hanson, J. R. : Formation of oestratrienes from 5,6-epoxy androstan-7-ols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1941 (1975).
- 2) Tavares, M., Ramasseul, R. and Marchon, J.-C. : Regioselective epoxidation by air of sterol esters bearing several double bond using a ruthenium porphyrin catalyst. *Cat. Lett.* 4(2), 163 (1990).
- 3) Arnone, A., DesMarteau, D. D., Novo, B., Petrov, V. A., Pregnolato, M. and Resnati, G. : Selective epoxidation of olefins by perfluoro-*cis*-2,3-dialkylloxaziridines (1). *J. Org. Chem.* 61(25), 8805 (1996).
- 4) Yang, D. and Jiao, G.-S. : Highly β -selective epoxidation Δ^6 -unsaturated steroids catalyzed by ketones. *Chemistry* 6(19), 3517 (2000).
- 5) Neumann, H. G. : Steroidal heterocycles. 14. 1,8a-Epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octa hydro-2-hydroxynaphthalene-3-carbonitrile and related compounds. *J. Med. Chem.* 14(12), 1246 (1971).
- 6) Hanson, R. M. and Sharpless, K. B. : Procedure for the catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols in the presence of molecular sieves. *J. Org. Chem.* 51, 1922 (1986).
- 7) Trost, B. M., Bogdanowicz, M. J., Frazee, W. J. and Salzman, T. N. : Oxasecoalkylation via cyclobutanone intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* 100, 5512 (1978).
- 8) Fortunato, J. M. and Ganem, B. : Lithium and potassium trialkylborohydrides. Reagents for direct reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds to synthetically versatile enolates anions. *J. Org. Chem.* 41(12), 2194 (1976).
- 9) Peifer, J. J. and Guzman, J. : Hypocholesterolemic effects of diosgenin in the rat. *Circulation* 34, III-25 (1966).
- 10) Cayen, M. N. and Dvornik, D. : Effect of diosgenin on lipid metabolism in rats. *J. Lipid Res.* 20, 162 (1979).
- 11) Dewick, P. M. : *Medicinal Natural Products*, 2nd ed. John Wiley & Sons, 237 (2002).
- 12) Datta, K., Datta, S. K. and Datta, P. C. : Pharmacognostic evaluation of potential yams *Dioscorea*. *J. Economic & Taxonomic Botany.* 5, 181 (1984).
- 13) Liu, M., Yu, B. and Hui, Y. : First total synthesis of 25(R)-ruscogenin-1 β -yl-D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-(β -D-lucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-fucopyranoside, an Ophiopogonis saponin from the tuber of *Liloipe muscari* (Decne.). *Tetrahedron Lett.* 39, 415 (1998).
- 14) Hanson, J. : Synthesis and use of Jacobsen's catalyst enantioselective epoxidation in the introductory organic laboratory. *J. Chem. Educ.* 78(9), 1266 (2001).
- 15) Jeong, Y.-C., Choi, S., Yu, K. and Ahn, K. H. : Asymmetric alkene epoxidations catalysed by sterically hindered Salen-Mn(III) complexes. *Bull. Korean Chem. Soc.* 24(5), 537 (2003).
- 16) Jacobsen, E. N. and Wu, M. H. : In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Vol. III. Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. and Yamamoto, H. Eds. Springer-Verlag, Berlin, 649 (1999).
- 17) Coop, A. and Rice, K. C. : L-Selectride as a convenient reagent for the selective cleavage of carbamates. *Tetrahedron Lett.* 39, 8933 (1998).
- 18) Rathore, R., Weigand, U. and Kochi, J. K. : Efficient hydrogenation of sterically hindered olefins with borane-methyl sulfide complex. *J. Org. Chem.* 61, 5246 (1996).
- 19) Marcantoni, E., Alessandrini, S. and Malavolta, M. : Reversed stereochemical control in the presence of CeCl₃ and TiCl₄ in the lewis acid and mediated reduction of α -alkyl- β -keto esters by metal hydrides. A general methodology for the diastereoselective synthesis of syn- and anti- α -alkyl- β -hydroxy esters. *J. Org. Chem.* 64(6), 1986 (1999).
- 20) Sande, A. R., Jagadale, M. H., Mane, R. B. and Salunkhe, M. H. : Borohydride reducing agent derived from anion-exchange resin : Selective reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.* 25, 3501 (1984).
- 21) Dailova, L. and Kohout, L. : Preparation of steroid olefins from heptafluoro butyrates. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63(4), 549 (1998).
- 22) Sharpless, K. B. and Verhoeven, T. R. : Metal-catalyzed, highly selective oxygenations of olefins and acetylenes with *tert*-butylhydroperoxide. Practical considerations and mechanisms. *Aldrichimica Acta.* 12(4), 63 (1979).
- 23) Ma, E. and Kim, J. : Epoxidation and reduction of diosgenin, 1,4,6-spirostatrien-3-one and 4,6-spirostadien-3 β -ol. *Molecules* 8, 886 (2003).
- 24) Kumar, V., Amann, A., Ourisson, G. and Luu, B. : Stereospecific syntheses of 7 β - and 7 α -hydroxycholesterols. *Syn. Commun.* 17(11), 1279 (1987).
- 25) Yamakawa, K., Nishitani, K. and Tominaga, T. : Chemical transformation of α -santonin into sesquiterpene α -methylene γ -lactones, tuberiferine and artecalin. *Tetrahedron Lett.* 16(33), 2829 (1975).
- 26) Itoh, T., Jitsukawa, K., Kaneda, and Teranishi, S. : Vanadium-catalyzed epoxidation of cyclic allylic alcohols. Stereoselectivity and stereocontrol mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* 101(1), 159 (1979).