

항암성 물질 Psorospermin의 합성중간체인 6-[3-(Hydroxymethyl)-2, 3-epoxybutyl]-3, 5-dimethoxyphenol의 합성

高 玉 鉉

조선대학교 약학대학

(Received March 20, 1986)

Synthesis of 6-[3-(Hydroxymethyl)-2, 3-epoxybutyl]-3, 5-dimethoxyphenol
for the Preparation of Psorospermin

Ok-Hyun Ko

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 505, Korea

Abstract—6-[3-(Hydroxymethyl)-2, 3-epoxybutyl]-3, 5-dimethoxyphenol was synthesized by means of the eight steps, such as allylether, Claisen rearrangement, tosylation, oxidation, Wittig reaction, reduction and epoxidation from 3, 5-dimethoxyphenol. The epoxidation of 6-[3-(hydroxymethyl)-2-butenyl]-3, 5-dimethoxy phenol using the L-(+)-diethyltartrate(DET), titanium (IV) isopropoxide $Ti[(O-iPr)_4]$ and t-butylhydroperoxide(TBHP) is described.

Kupchan과 Streelman²⁾은 africa의 열대성 식물인 *Psorospermin febrifugum sprach*(Guttiferae)에 함유된 psorospermin[Fig. 1]이라는 성분이 항암성이 강하다는 것을 알게 되어 이 식물에서 psorospermin을 추출하였다. 그러나 그 수득률

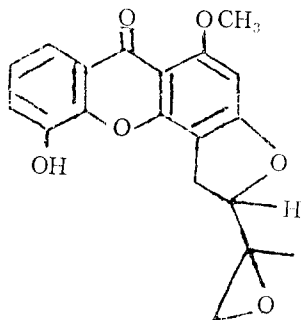
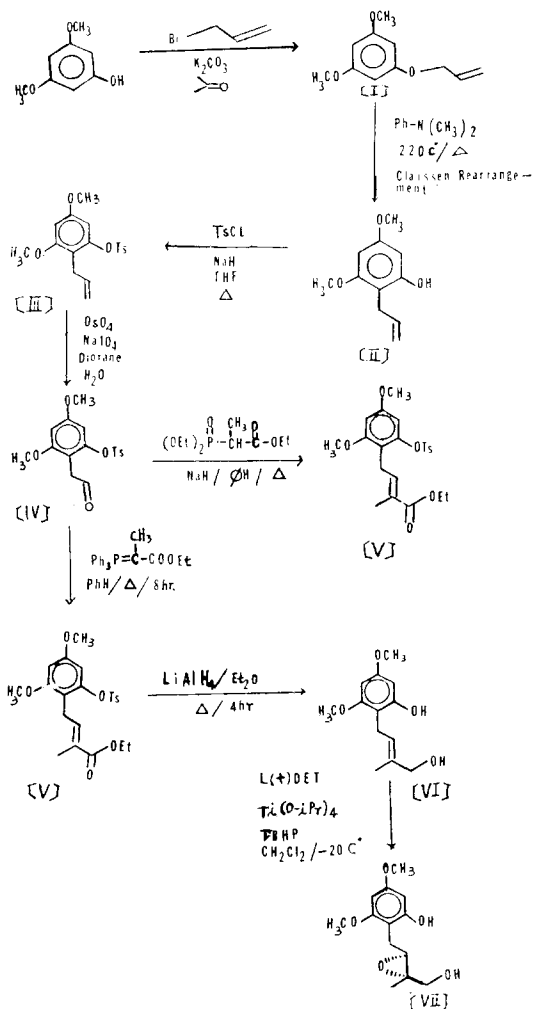


Fig. 1.

(0.004%)이 너무 낮기 때문에 psorospermin의 전합성이 절실히 요구되고 있다. 특히 Psorospermin은 solid tumors, CD(mammary)와 Colon 26(C₆)³⁾에도 활성을 갖는다. 이에 본 저자는 Psorospermin의 화학구조식중의 epoxide ring 부위와 항암작용과의 관계, 구조식의 configuration

을 결정할 목적의 일환으로 우선 epoxide ring 부위의 중요한 합성중간체인 6-[3-(hydroxymethyl)-2, 3-epoxybutyl]-3, 5-dimethoxyphenol을 합성하려고 한다. 3, 5-dimethoxyphenol을 allylbromide와 반응시켜 ester [I]⁴⁾을 얻고 [I]을 N,N-dimethylaniline 중에서 220°C로 가열하여 Claisen rearrangement⁵⁾을 시도하여 [II]을 얻는다. 이때 ortho체와 para체가 약 98:2의 비율로 생성되었으나, flash 칼럼 크로마토그래피(silica gel 230~400 mesh)로 분리시킬 수 있었다. [II]의 OH기를 보호시키기 위하여 NaH의 강 알칼리성에서 TsCl를 반응시켜 tosylate [III]을 얻었다. [III]의 allyl기의 이중결합의 산화는 Lemieux-Johnson⁶⁾ 방법으로 산화하여 알데히드 [IV]을 얻었다. [IV]을 Kishi⁷⁾, Kametani^{8,9)} 등의 방법을 응용하여 Wittig 반응을 시도하여 [V]을 얻는다. [V]을 $LiAlH_4$ 로 환원하여 [VI]을 얻고 [VI]의 epoxidation은 sharpless¹⁰⁾, Blizzard,¹¹⁾ Kishi¹²⁾ 등의 방법을 응용하여 allyl 알콜을 L-(+)-diethyltartrate(DET), titanium(IV)isopropoxide [$Ti(O-iPr)_4$], t-butylhydroxide(TBHP)를 처리하여 [VII]을 얻는다. 합성경로는 Scheme 1



Scheme 1

과 같다.

실 험 부

시약 및 기기—이 실험에 사용한 시약은 Aldrich 제 일급 시약을 사용하였으며 용점측정은 Thomas-Hoover 용점 측정장치를 NMR 스펙트럼은 CDCl_3 를 용매로 TMS를 내부표준물질로 하여 Varian FT-80(80MHz), $^1\text{H-NMR}$ 스펙트로메타로 구하였다. TLC는 실리카겔 60 F₂₅₄ (Merck)를, 칼람 크로마토그래피는 실리카겔 (230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. Chemical

Ionization Mass 스펙트럼 (CIMS)은 Finogen-4, 000 스펙트로메타를 사용하였다.

1-Allyloxy-3, 5-dimethoxybenzene [I]의 합성—3, 5-dimethoxyphenol 4g (0.026mole), allylbromide 3.73g (0.03mole), K_2CO_3 4.80g을 무수 아세톤 30ml에 혼합하여 5시간 환류시켰다. 여과하여 K_2CO_3 를 제거하고 감압농축하였다. 이 혼합물을 클로로포름 100 ml로 추출하였다. 클로로포름층을 0.5N-NaOH 200ml, 물의 순서로 세척하여 클로로포름층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 감압농축하여 n-헥산: EtOAc (95 : 5)의 혼합용매로 flash 칼람크로마토그래피 (실리카겔 230~400 mesh)를 사용하여 무색의 유상물질 2.98g (59.2%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 80MHz),

δ ; 6.12(3H, S, $\text{C}_{2,4,6}\text{H}$)

5.98(1H, tdd, $J=17, 9, 6$ Hz,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)

5.04 and 4.95(2H, each m,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)

4.37(2H, d, $J=5.8$ Hz, $-\text{OCH}_2-$)

3.75(3H, S, $-\text{OCH}_3$)

3.72(3H, S, $-\text{OCH}_3$)

CIMS; m/e 195($\text{M}+\text{H}$)⁺

6-Allyl-3, 5-dimethoxyphenol [II]의 합성—

1-Allyloxy-3, 5-dimethoxybenzene 2.5 g (0.01 mole)을 N, N-dimethylaniline 15 ml에 응해시키고 유욕상에서 220°C로 6시간 환류시켰다. 상온으로 냉각하고 벤젠 100 ml에 이 혼합물을 응해시키고 HCl (1 : 3) 150ml (3×50ml), 물 300ml (3×100ml)로 벤젠층을 세척한 후 MgSO_4 로 건조하였다. 감압농축하여 적색의 유상물질 2.02g을 얻었다. 이 유상물질을 n-헥산: Et OAc (93 : 7)의 혼합용매로 flash 칼람 크로마토그래피 (실리카겔 230~400mesh)로 정제하여 무색의 유상물질 1.73g (68.9%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 80MHz),

δ ; 6.08(2H, dd, $J=2.4, 1.6$ Hz, $\text{C}_{2,4}\text{H}$).

5.85(1H, tdd, $J=16, 9, 6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$).

5.07 and 4.75(2H, each m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$).



3.74(3H, S, $-OCH_3$).

3.71(3H, S, $-OCH_3$).

3.26(2H, d, $J=6\text{Hz}$, $-CH_2-CH=CH_2$)

CIMS; m/e 195($M+H$)⁺

6-Allyl-3, 5-dimethoxytosyloxybenzene

[III]의 합성—NaH(60% dispersion in mineral oil)

0.321 g(0.008 mole)을 50ml 플라스크에 질소 기류하에서 *n*-헥산 30 ml(3×10 ml)로 세척하였다. 이 NaH를 CaH_2 로 정제한 THF 20 ml에 현탁시켰다. 이 현탁액에 6-allyl-3, 5-dimethoxyphenol 1g (0.005 mole), tosylchloride 1.57 g(0.008 mole)을 가하여 2시간 유욕상에서 가열하고 상온에서 일야 교반하였다. 감압농축하여 THF를 제거하고 클로로포름 50 ml에 용해하였다. 클로로포름 층을 4% HCl 용액 300 ml(3×100 ml), 물 300 ml(3×100 ml)의 순으로 세척하였다. 이 클로로포름 층을 Na_2SO_4 로 건조하여 2.5g의 적색결정을 얻었다. 이것을 *n*-헥산으로 재결정하여 백색의 침상 결정 1.13 g(63.08%)을 얻었다. mp. 66~67°C

¹H-NMR($CDCl_3$, 80MHz),

δ ; 7.83(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$ aromatic H in tosyl group).

7.75(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$ aromatic H in tosyl group).

6.28(2H, dd, $J=4.8, 1.8\text{Hz}$, $C_{2,4}H$).

5.83(1H, tdd, $J=16, 10, 6\text{Hz}$, $-CH_2-CH=CH_2$).

5.02 and 4.77(2H, each m, $-CH_2-CH=CH_2$).

3.75(3H, S, $-OCH_3$)

3.71(3H, S, $-OCH_3$)

3.45(3H, S, $-CH_3$)

3.29(2H, d, $J=1.6\text{Hz}$, $-CH_2-CH=CH_2$)

CIMS; m/e 347($M+H$)⁺

6-Acetaldehyde-3, 5-dimethoxy-1-tosyloxybenzene [IV]의 합성—6-Allyl-3, 5-dimethoxy-

1-tosyloxybenzene 1.03 g(2.95 mmole)을 물 10 ml, dioxane 50 ml의 혼합용매에 용해하고 수욕상에서 OsO_4 0.075 g(0.29 mmole)을 가하고 10

분간 교반하였다. $NaIO_4$ 1.32g을 소량씩 가하였다. 반응물을 상온에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물을 에테르 200 ml(2×100 ml)로 추출하였다. 에테르층을 소량의 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 감압건조하여 *n*-헥산: EtOAc(90:10)의 혼합용매로 flash 칼럼크로마토 그래피(실리카 겔 230~400 mesh)로 용출시켰으나 얻고자 하는 알데히드는 용출되지 않아 실리카 겔에 남아있는 알데히드를 클로로포름으로 세척하여 클로로포름을 감압농축하여 백색의 결정을 얻었다. 610mg(59.23%). mp 70~73°C.

¹H-NMR($CDCl_3$, 80MHz),

δ ; 9.32(1H, t, $J=1.6\text{Hz}$ $-CHO$).

7.83(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$, aromatic H in tosyl group)

7.75(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$, aromatic H in tosyl group)

6.32(2H, dd, $J=4.8, 1.8\text{Hz}$, $C_{2,4}H$).

3.75(3H, S, $-OCH_3$).

3.71(3H, S, $-OCH_3$).

3.39(2H, d, $J=1.6\text{Hz}$, $-CH_2-CHO$).

2.45(3H, S, $-CH_3$).

CIMS; m/e 351($M+H$)⁺

6-[3-(Ethoxycarbonyl)-2-butenyl]-3, 5-dimethoxy-1-tosyloxybenzene [V]의 합성—Method A; [IV] 0.438 g(1.25 mmole)을 건조 벤젠 30ml에 용해하였다. 이 용액에 carbethoxy-

ethylidetriphenylphosphorane 0.793 g(1.87 mmole)을 가하여 8시간 동안 환류시켰다. 이 반응물을 감압농축하여 에테르 100ml에 용해하여 30분간 빙욕에서 교반하였다. 에테르를 감압하여 제거하고 잔사를 *n*-헥산: EtOAc(95:5)의 혼합용매를 사용하여 flash 칼럼크로마토 그래피(실리카 겔 230~400 mesh)로 정제하여 백색의 결정 0.531g(80.64%)을 얻었다. mp. 78~79°C

¹H-NMR($CDCl_3$, 80MHz),

δ ; 7.83(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$, aromatic H in tosyl group).

7.72(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$, aromatic H in tosyl group)

6.52(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-CH=$).

- 6.28(2H, dd, J=2.4, 1.8Hz, C_{2,4}H).
 4.18(2H, q, J=7.2Hz, -OCH₂CH₃)
 3.75(3H, S, -OCH₃)
 3.71(3H, S, OCH₃)
 3.24(2H, d, J=6.4Hz, -CH₂-CH=)
 2.44(3H, S, -CH₃).
 1.85(3H, S, =C-CH₃)
 1.25(3H, t, J=7.2Hz, -OCH₂CH₃)

CIMS; m/e 435(M+H)⁺

Method B; NaH 10mg을 n-헥산 60ml(3×20 ml)로 질소 기류하에서 세척하고 이것을 벤젠 10ml에 현탁시켰다. 이 현탁액에 [V] 50mg(0.14 m mole), triethyl 2-phosphonopropionate 51mg을 가하여 상온에서 30분간 교반한 다음 4시간 환류시켰다. 반응혼합물을 감압농축하여 잔사를 물과 에틸(1:1)의 혼합용매에 현탁시켰다. 에틸층을 여별하고 수층을 다시 에테르 100ml(2×50ml)로 재추출하여 합하고 MgSO₄로 건조하였다. 감압농축하여 미황색의 시럽상의 물질을 얻었다. 이것을 클로로포름:메탄올(92:8)의 혼합용매로 flash 칼람 크로마토그래피(실리카 겔 230~400 mech)로 정제하여 백색의 결정 46 mg(75%)을 얻었다. 용점 및 NMR의 δ 값이 Wittig 시약으로 casbethoxyethylidenetriphenylphosphorane을 사용한 A법의 생성물과 동일하였다.

6-[3-(Hydroxymethyl)-2-butenyl]-3, 5-dimethoxyphenol [VI]의 합성-[V] 50mg(0.115 m mole)을 0°C에서 3ml의 에테르에 용해시키고 LiAlH₄ 6.2mg을 질소 기류하에서 30분간 걸쳐서 가하였다. 이 혼합물을 3시간 환류시켰다. 상온으로 냉각하여 에테르 60ml(3×20ml)로 추출한 다음 소량의 물로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조하여 백색결정 10 mg(36.4%)을 얻었다. mp. 75~76°C

¹H-NMR(CDCl₃, 80MHz),

- δ; 6.05(2H, dd, J=2.4 1.8Hz, C_{2,4}H).
 5.90(1H, t, J=6.4Hz, -CH₂-CH=).
 4.00(2H, brs, -CH₂-OH)
 3.77(3H, S, -OCH₃)
 3.73(3H, S, -OCH₃)

3.70(1H, S, -CH₂-OH)

- 3.35(2H, d, J=6.4Hz, -CH₂-)
 1.18(3H, S, -CH₃)

CIMS; m/e 239(M+H)⁺, 221(M-H₂O+H)⁺
 167(M-side chain)

6-[3-(Hydroxymethyl)-2, 3-epoxybutyl]-3, 5-dimethoxyphenol [VII]의 합성—100ml 플라스틱에 [VI] 11mg(0.042mmole), L-(+)-diethyltartrate[DET] 11.5 mg, 건조 CH₂Cl₂ 30 ml를 질소 기류하에서 가하여 교반하였다. 드라이아이스-Me₂CO 욕으로 냉각하면서 titanium (IV) isopropoxide[Ti(O-iPr)₄] 13.13mg을 주사기를 사용하여 가한다. 약 10분간 교반후 무수 tert-butylhydroperoxide[*t*BHP] 2방울을 가하였다. 반응혼합물을 냉동실(Ca, -20°C)에서 6일간 방치하였다. 때때로 반응과정을 확인하여 반응이 완결되면 에테르 50 ml, 포화 Na₂SO₄용액 10 ml를 가하여 2시간 교반하였다. 길은 오렌지색의 혼합물을 celite를 사용하여 여과하였다. 이 혼합물을 20분간 교반한다. 에테르로 2회 추출하였다. 에테르층을 포화 NaCl용액으로 세척한 후 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 농축하여 n-헥산:에테르(1:1)의 혼합용매로 flash 칼람 크로마토그래피(실리카 겔 230~400 mesh)로 정제하여 점액상의 유상물질 5.0 mg(42.7%)을 얻었다.

[α]_D²⁰-3.3°(C=0.1, CHCl₃)

¹H-NMR(CDCl₃, 80 MHz),

δ; 6.00(2H, dd, J=2.4, 1.8Hz C_{2,4}H

4.79(1H, t, J=8.7Hz, -CH₂-CH-C<)

3.78(3H, S, -OCH₃)

3.74(3H, S, -OCH₃)

3.70(1H, S, -CH₂-OH)

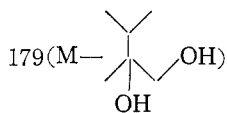
3.69(2H, S, -CH₂-OH)

3.06(2H, d, J=8.5Hz, -CH₂-CH-C<)

1.20(3H, S, -CH₃)

CIMS; m/e 255(M+H)⁺, 237, (M-H₂O+H)⁺

219(M-2H₂O+H)⁺,



1.67(M-side chain).

문 헌

- 1) Streelman, D.R.: The chemistry of some potent antileukemic principles from plants, Ph.D. Thesis, University of Virginia, Charlottesville, August, 1977.
- 2) Kupcham, S.M., Streelman, D.R. and Sneden, A.T.: A new antileukemic xanthone from *Psorospermum Febrifugum*, *J. Nat. Prod.* **43**, 296 (1980).
- 3) Douros, J. and Suffness, M.: *Can. Treat. Rev.* **8**, 63 (1981).
- 4) El' tsov, A.V., Minkin, V.I. and Tsereteli, I.Y.: Oxa-comp. VI *Zh. Org. Khim.*, **2**(4), 620 (1966).
- 5) Camie, R.C., Dong, H.Z., Noall, W.I., Ruttledge, P.S., and Woodgate, P.D.: Experiment directed toward the synthesis of anthracyclinones. Double Claisen rearrangement of 1,4-bis(allyloxy) anthraquinones, *Aust. J. Chem.* **34**, 819 (1981).
- 6) Pappo, R., Allen, D.S., Lemieux, R.U. and Johnson, W.S.: Cesium tetroxide-catalyzed periodate oxidation of olefinic bonds. *J. Org. Chem.* **21**, 478 (1956).
- 7) Johnson, M.R., Nakata, T. and Kishi, Y.: Stereo- and regioselective methods for the synthesis of three consecutive asymmetric units found in many natural products, *Tet. Let.* **45**, 4205 (1979).
- 8) Ihara, M., Kirihara, and T. Kametani, T.: A novel synthesis of benzo and indolo (A)quinolizidines by intramolecular Diels-Alder reaction of 1-azadienes, *Tet. Let.* **25** (40), 4541 (1984).
- 9) Nemato, K., Kurobe, H., Fuiichiro, K. and Kametani, T.: A novel stereocontrolled approach to steroid side chain construction, *Tet. Let.* **25** (41), 4669 (1984).
- 10) Rossiter, B.E., Sha:pless, K.B.r Asymmetric epoxidation of homoallylic alcohols, synthesis of (—)-r-amino-β(R)-hydroxybutylic acid(GABOB). *J. Org. Chem.* **49**, 3707 (1984).
- 11) Roush, W.R., Blizzard, T.A.: Synthesis of verrucarin B, *J. Org. Chem.* **49**, 4332 (1984).
- 12) Johnson, and M.R., Kishi, Y.: Cooperative effect by a hydroxy and other oxygen. *Tet. Let.* **45**, 4347 (1979).