

푸란형 세스퀴테르펜류의 합성 (I)

Dendrolasin의 편리한 합성

박 외 숙 · 이 우 영*

충북대학교 자연과학대학 화학과

*서울대학교 자연과학대학 화학과

(Received January 26, 1987)

Synthesis of Furanoid Sesquiterpenes (I)

A Simple Synthesis of Dendrolasin

Oee Sook Park and Woo Young Lee*

College of Natural Sciences, Chungbuk National University, Cheongju 310, Korea

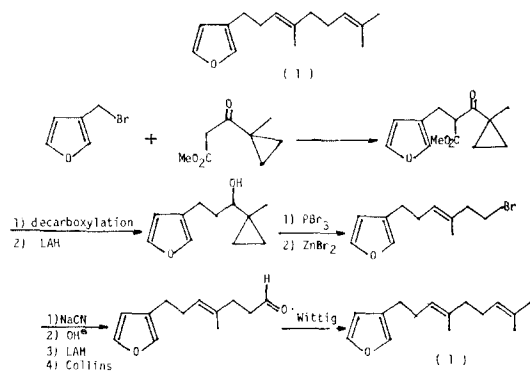
*College of Natural Sciences, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Abstract—A Simple synthesis of the furanoid sesquiterpene, dendrolasin is described. The synthesis of dendrolasin formally consists of the coupling of geranyl bromide with 3-furylmethylmagnesium chloride

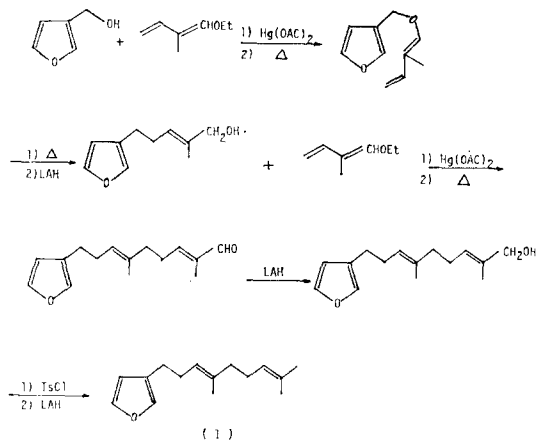
Dendrolasin (I)은 *Lesius (Dendrolasius) fuliginosus* Latr.라는 개미의 하악선에서 1957년 처음 분리되었다.¹⁾ 그후 *Torreya nucifera* Sieb Zucc.의 기름²⁾과 고구마³⁾에서도 분리되었으며, 그 구조는 푸란형세스퀴테르펜인 (I)로 정해졌다.^{1)~4)} 현재까지 dendrolasin의 생물학적 역할은 확정되지 않았지만, 방어작용⁵⁾이나 경보기능⁶⁾이 있는 것으로 추정되고 있다.

Dendrolasin이 분리된 후 많은 합성방법이 발표되었다.^{7)~12)} 이들중 대표적인 것으로는 Julia

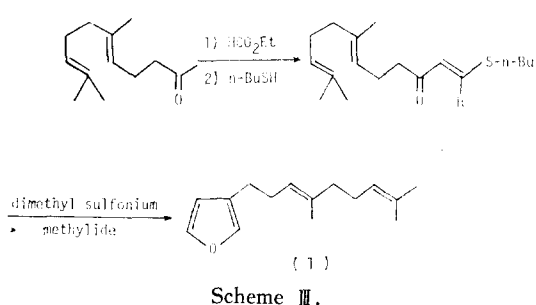
의 olefin합성¹³⁾의 John's modification¹⁴⁾을 이용한 Parker⁸⁾ 등의 합성방법 (Scheme I), Claisen-Cope type의 반응을 이용한 Thomas⁷⁾의 합성방법 (Scheme II)와 dimethylsulfonium methylide를 사용한 Garst⁹⁾의 합성방법 (Scheme III)이 있다. 저자들은 geranyl bromide (II)와 3-furylmethylmagnesium chloride (IV)를 coupling시켜 dendrolasin (I)을 합성하는 새롭고도 간단한 합성



Scheme I.



Scheme II.



방법을 보고코저 한다. (Scheme IV)

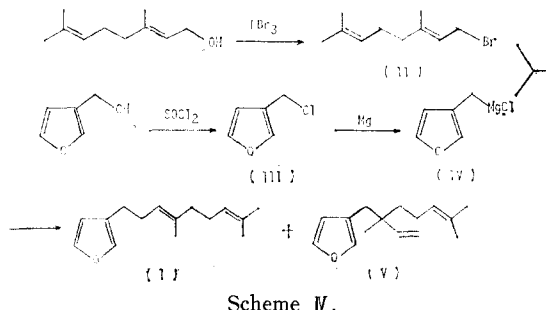
실 험 방 법

시약 및 기기—특급 또는 일급 시약을 사용했다(대부분 미국 Aldrich사의 제품). TLC의 발색시약은 20% 황산에 녹인 Vanillin액과 I₂ 증기를 사용했다. 무수에테르와 THF는 CaH₂로 일차 건조시킨 후 연속적인 증류장치로 나트륨과 벤조페논을 사용하여 완전 건조시켜 갓 증류된 것을 사용했다. IR은 Perkin-Elmer 298을 사용하여 측정하였다. NMR은 Varian EM-360을 사용하여 측정하였다. 화학적 이동은 TMS를 Internal reference로 하여 δ로 나타내었다. Mass spectrum은 Varian MAT 212를 사용하여 측정하였다.

Geranyl bromide (II)—100ml의 플라스크에 geraniol 4.62g (30 mmol)을 25ml의 무수 헥산에 녹이고, 얼음증탕을 사용하여 냉각하였다. 여기에 질소가스를 통하고 교반하면서 PBr₃ 4.06g (15 mmol)을 가한 후 같은 온도에서 30분간 더 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올 2ml를 가한 후 찬 포화중탄산나트륨 수용액과 찬 소금물로 씻고 무수황산 마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에서 증발시켜 무색의 액체 6.18g을 얻었다(수율95%). 이 물질은 대단히 불안정하여, 정제하지 않고 곧 다음 반응에 사용했다.

IR ν_{max} cm⁻¹: 2850-3000, 1675, 1380

NMR (CDCl₃): δ 1.60 (3H, s), 1.69 (6H, s), 2.05 (4H, s) 3.97 (2H, d, J=7), 5.1 (1H, broad signal) 5.42 (1H, t)



3-Furylmethyl chloride (III)—100ml의 삼구 플라스크에 온도계, 질소기류 주입기와 rubber septum을 장치하고, 5.88g (60 mmol)의 3-furanmethanol, 5.73g (72 mmol)의 무수 pyridine과 10ml의 무수에테르를 넣고서 염-얼음 증탕으로 냉각하면서 교반했다. 반응물의 온도가 -10°C로 되었을 때 새로 증류한 7.86g (66 mmol)의 thionyl chloride를 7ml의 무수벤젠에 녹인 용액을 rubber septum을 통해 주사기로 주입하고, 반응온도가 30°C 이하가 되도록 했다. 상온에서 1일동안 교반했다. 과량의 thionyl chloride는 rotavapor에서 감압하에 증발시켜 제거했다. 남은 잔유물은 검붉은 색깔의 점성액체였다. 이것을 감압증류(42-43°/17 mm)하여 3.33g의 3-furylmethyl chloride(III)를 얻었다(수율 48%).

IR ν_{max} cm⁻¹: 3030, 2920, 780

NMR (CDCl₃): δ 4.33 (2H, s), 6.5 (1H, s), 7.5 (2H, s)

Dendrolasin (I)—100ml의 삼구플라스크에 환류냉각기 질소기류주입기와 rubber septum을 장치하고, 무수에테르 10ml와 564mg (23.2 mmol)의 마그네슘을 가했다. 여기에 건조한 질소기류를 통하고 2.71g (23.3 mmol)의 3-furylmethyl chloride (III)를 10ml의 무수에테르에 녹인 용액을 주사기를 사용하여 방울씩 가하면서 교반했다. 마그네슘이 완전히 용해된 다음 실온에서 20분간 더 교반한 후 얼음욕을 사용하여 반응플라스크를 냉각시켰다 (3-furylmethylmagnesium chloride (IV)의 제조). 여기에 5.03g (23.2 mmol)의 geranyl bromide (II)를 15ml의 무수에테르에 녹인 용액을 방울씩 가했다. 이 반응혼합물을 0°C에서 3시간동안 교반한 다음

설운으로 되게했다. 이 반응혼합물에 얼음으로 냉각시킨 0.5N HCl을 가하고 에테르로 3번 추출했다. 에테르용액을 찬 포화중탄산나트륨용액 찬소금물과 물로 씻은 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에서 증발시켜 연노란색의 잔류물 2.25g을 얻었다. 이 잔류물을 column chromatography (silica gel 230-400 mesh, hexane)로 분리하여 2.37g의 순수한 dendrolasin (I) (수율 47%)와 0.91g의 isodendrolasin (II) (수율 18%)을 얻었다.

Dendrolasin (I)—IR ν max cm^{-1} : 1670, 874, 779

NMR (CDCl_3): δ 1.57 (6H, s), 1.65 (3H, s), 2.01 (6H, m), 2.41 (2H, broad t, $J=6$), 5.06 (2H, m), 6.18 (1H, broad signal), 7.01 (1H, broad signal), 7.23 (1H, broad signal)

MS (m/e): 218 (M^+), 203, 175, 81, 69 (100%, C_5H_9^+), 41

Isodendrolasin (V)—IR ν max cm^{-1} : 1670, 882, 735

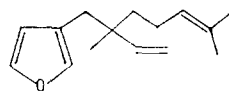
NMR (CDCl_3): δ 0.97 (3H, s), 1.28 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.92 (2H, m), 2.43 (2H, broad signal), 4.97 (2H, m, AB part of an ABX system), 5.08 (1H, m), 5.77 (1H, m, X part of an ABX system), 6.25 (1H, broad signal), 7.20 (1H, broad signal), 7.32 (1H, broad signal)

MS (m/e): 218 (M^+), 81, 69 (100%, C_5H_9^+), 55

실험결과 및 고찰

Grignard시약인 3-furylmethylmagnesium chloride (IV)를 일종의 allylic bromide인 geranyl bromide (II)와 coupling시키면 원하는 생성물인 dendrolasin (I)과 그의 allylic isomer인 화합물 (V) 즉 isodendrolasin (V)이 소량 생성되었다. 예상한 바 대로 dendrolasin (I)의 trisubstituted double bond에서 configuration이 그대로 유지되

었다. 본 합성에서 만들어진 dendrolasin (I)의 분광학적 data는 문헌¹⁶⁾에 발표된 것과 거의 일치하였다.



(V)

Scheme V.

Geranyl bromid (II)가 allylic bromide이며, geranyl bromide (II)의 3번 탄소가 1번 탄소보다 입체장애가 많으므로 3번 탄소의 반응성이 1번 탄소보다 작아서 단지 소량의 isodendrolasin (V)이 생성되었다. 이 화합물은 충전제 silica gel 230~400 mesh, 용리액으로 헥산을 사용한 column chromatography에서 쉽게 분리되었으며 그것의 분광학적 data로 쉽게 그 구조를 구명할 수 있었다. IR과 mass spectrum data는 dendrolasin (I)과 거의 비슷했다. NMR에서 isodendrolasin (V)은 terminal olefin group이 ABX system을 나타내었다. 즉 δ 4.97 (2H)에서 ABX system의 AB part가 multiplet로서 나타났으며, δ 5.77 (1H)에서 ABX system의 X part가 역시 multiplet로 나타났다. 또한 tertiary methyl기가 δ 0.97 (3H)에서 singlet로 나타났다.

이상의 결과로서 본 실험에서 합성된 주 생성물은 천연물의 dendrolasin (I)과 동일하다고 결론지었다.

감사의 말씀

이 논문은 1986년도 한국과학재단 연구비 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Quilico, A. Piozzi, F. and Pavan, M.: *Tetrahedron* **1**, 177 (1957)
- 2) Sakai, T. Nishimura K. and Hirose, Y.: *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **38**, 381 (1965)
- 3) Hirose, Y. Abe, M. and Sekiya, Y.: *J. Chem. Soc. Jap.*, **82**, 725 (1961)

- 4) Quilico, A. Piozzi F. and Pavan, M.: *Ric. Scien.* **26**, 177 (1956)
- 5) Pavan, M.: *Scien. Ric.* **26**, 144 (1956)
- 6) Cavill, G.W.K. Williams P.J. and Whitfield, F.B.: *Tetrahedron Letters*, 2201 (1967)
- 7) Thomas, A.F.: *Chem. Comm.* 1657 (1978)
- 8) Parker K.A. and Johnson, W.S.: *Tetrahedron Letters*, 1329 (1969)
- 9) Garst M.E. and Spencer, T.A.: *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 250 (1973)
- 10) Vig, O.P. Chung, A.P. Handa, V.K. and Vig, A.K.: *Indian J. Chem.* **52**, 199 (1975)
- 11) Kondo K. and Matsumoto, M.: *Tetrahedron Letters*, 391 (1976)
- 12) Still, W.C.: *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1481 (1978)
- 13) Julia, M. Julia, S. and Guegan, R.: *Bull. Soc. Chim. France.*, 1072 (1960)
- 14) Brady, S.F. Ilton M.A. and Johnson, W.S.: *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 2882 (1968)
- 15) Nakanishi, K. Goto, T. Ito, S. Natori, S. and Nozoe, S.: "Natural Products Chemistry," Academic Press, New York **Vol. 1**, 79 (1974)