

## 메틸 5-하이드록시 디나프토[1,2-2',3']푸란-7,12-디온-6-칼복시레이트 유도체의 분리 분석

우영아 · 강경환 · 신준수 · 장혜선 · 김박광\*  
서울대학교 약학대학  
(Received July 18, 1994)

### Analysis of Methyl 5-Hydroxy-dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-Carboxylate Derivatives

Young Ah Woo, Kyoung Hwan Kang, Joon Su Shin, Hae Seon Jang and Bak-Kwang Kim\*  
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 152-742, Korea

**Abstract**—The derivatives of methyl 5-hydroxy-dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-carboxylate (MHDDC) were synthesized by condensing alkyl sulfate or alkyl halide with MHDDC in organic solvent, and their structures were identified by NMR, MS, UV, IR etc. We also investigated the physico-chemical properties, physiological activities, and set up the micro-analytical method of the compounds.

**Keywords** □ Methyl 5-hydroxy-dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-carboxyl-ate(MHDDC), dimethylsulfate, ethyliodide, propylbromide, butylbromide, o-alkylation, HPLC

참오동나무(*Paulownia tomentosa* Steud)의 성분 연구로는 푸란퀴논계 화합물이 건염염료로서 알려져 있으며,<sup>1)</sup> 이 푸란퀴논을 모핵으로 갖는 물질로서 dinaphtho[2,1-2',3']furan-8,13-dione과 dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione의 두가지 이성체가 알려져 있고<sup>2)</sup> 그외 성분으로 catapol, syringin, aucubin, coniferin, acteoside,<sup>3)</sup> lignan인 paulownin, sesamin, (+)-piperitol<sup>4)</sup> 및 triterpenoid인 ursolic acid,<sup>5)</sup> 그리고 methyl 5-hydroxy-dinaphtho [1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-carboxylate(MHDDC)의 분리,<sup>6)</sup> 구조,<sup>7)</sup> 합성,<sup>8)</sup> 물성<sup>9)</sup> 및 정량법<sup>10)</sup> 등이 보고되어 있다.

본 연구는 MHDDC의 대사체 분석연구의 일환으로 MHDDC의 5번 OH위치를 알킬화시켜 MHDDC 유도체 화합물들을 만들어, HPLC방법으로 이 유도체들을 분리 정량하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

#### 실험방법

**시약 및 기기**—메탄올은 Riedel-deHaen사의 HPLC용을 사용하였으며 초산완충액은 초산나트륨 5.44 g을 탈이온증류수 900 ml에 녹이고 여기에 빙초산을 적가하여 pH 4로 조정된 후 탈이온증류수를 가해 1L로 하였다. 그외 기타 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

사용기기는 Hitachi L-6200 intelligent pump, L-6000 pump, Hitachi L-4200 UV-Vis detector, Hewlett Packard HP-3394A integrator, 칼럼은 Hibar Lichrosorb RP-18(250 mm×4 mm, 7 μm)을 사용하였다.

**O-메틸화 유도체**—MHDDC(methyl 5-hydroxy-dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-carboxylate) 100 mg을 chloroform 20 ml에 녹인 후 염기로서 triethylamine 3.75 ml를 넣었다. 빙욕상에서 dimethyl sulfate 2.55 ml를 교반하면서 서서히 가하였다. dimethyl sulfate를 완전히 가한 후 실온에서 교반하면서 12시간 반응시켰다. 반응종료 후 chloroform을 감압농축하여 제거한 후 ethyl acetate 와 7% HCl을

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

가하여 분액깔대기에서 triethylamine을 salt화하여 제거하였다. 물 30 ml로 세척한 다음 포화 NaCl액을 넣어 염석시킨 다음 다시 물 30 ml로 세번 세척하였다. ethyl acetate층을 취해 MgSO<sub>4</sub>로 탈수한 후 감압농축하여 ethyl acetate를 제거하였다. o-메틸화 된 MHDDC의 황색분말 70 mg을 얻어 THF로 재결정하였으며 yield는 70%정도였다.

분자식: C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>(m.w.; 386)

Rf: 0.42(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 80 : 1)

융점: 214°C

UV λ<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> nm: 344.0, 437.2

IR ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1680(C=O), 1560-1600(aromatic C=C), 1360-1380(CH<sub>3</sub>), 1240-1260(C-O), 870, 780, 685(=CH aromatic, oop)

<sup>1</sup>H-NMR(80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.63-7.74(8H, m, aromatic H), 4.20(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.13(3H, s, OCH<sub>3</sub>)

MS (EI, m/z, rel. int.): 386[M]<sup>+</sup> (79.7), 355(100), 340(29.7) 228(15.2), 200(15.0), 100(10.1)

**o-에틸화 유도체**—MHDDC 100 mg을 dimethylformamide 30 ml에 녹인 다음 염기로서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 g을 가하고 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I 2.2 ml를 서서히 가하면서 교반하였다. 반응 종료 후 ethyl acetate 30 ml 가하고 물 20 ml 정도로 수회 세척하여 DMF를 제거하였다. 7% HCl을 넣어 남아있는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 완전히 제거하고 물 20 ml로 수회 세척하였다. ethyl acetate층을 취하여 MgSO<sub>4</sub>로 탈수 여과한 후 감압농축하여 o-에틸화 된 MHDDC의 황색분말 90 mg을 얻어 THF로 재결정하였으며 yield는 대략 90%였다.

분자식: C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>(m.w.; 400)

Rf: 0.43(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 80 : 1)

융점: 212°C

UV λ<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> nm: 341.6, 439.6

IR ν<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1680(C=O), 1560-1600(aromatic C=C), 1360-1380(CH<sub>3</sub>), 1240-1260(C-O), 870, 780, 685(=CH aromatic, oop)

<sup>1</sup>H-NMR(80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61-7.69(8H, m, aromatic H), 4.43-4.17(2H, q, OCH<sub>2</sub>), 4.20(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.64-1.47(3H, t, CH<sub>3</sub>)

MS(EI, m/z, rel.int.): 400[M]<sup>+</sup> (24.7), 369(14.7), 340(100), 228(17.4), 200(30.5), 100(2.9),

**O-프로필화 유도체**—MHDDC 100 mg을 dimethylformamide 30 ml에 녹인 다음 염기로서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

1 g을 가한 후 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>Br 2.5 ml를 서서히 가하면서 교반하였다. 그 다음 위의 o-에틸화 방법에 따라 조작하여 o-프로필화 된 MHDDC의 황색분말을 얻어 THF로 재결정하였으며 yield는 약 90%였다.

분자식: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>(m.w.; 414)

Rf: 0.45(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 80 : 1)

융점: 186°C

UV λ<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> nm: 344.0, 439.6

IR ν<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1680(C=O), 1560-1600(aromatic C=C), 1360-1380(CH<sub>3</sub>), 1240-1260(C-O), 870, 780, 685(=CH aromatic, oop)

<sup>1</sup>H-NMR(80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61-7.70(8H, m, aromatic H), 4.26-4.10(2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4.19(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.10-1.84(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.25-1.06(3H, t, CH<sub>3</sub>)

MS (EI, m/z, rel.int.): 414[M]<sup>+</sup> (12.7), 340(100), 228(15.1), 200(23.8), 100(1.1),

**O-부틸화 유도체**—MHDDC 100 mg을 dimethylformamide 30 ml에 녹인 다음 염기로서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 g을 가한 후 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Br 2.9 ml를 서서히 가하면서 교반하였다. 그 다음 위의 o-에틸화 방법에 따라 조작하여 o-부틸화 된 MHDDC의 황색분말을 얻어 THF로 재결정하였으며 yield는 거의 90%였다.

분자식: C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (m.w.; 428)

Rf: 0.51(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 80 : 1)

융점: 184°C

UV λ<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> nm: 342.4, 440.0

IR ν<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1680(C=O), 1560-1600(aromatic C=C), 1360-1380(CH<sub>3</sub>), 1240-1260(C-O), 870, 780, 685(=CH aromatic, oop)

<sup>1</sup>H-NMR(80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56-7.80(8H, m, aromatic H), 4.29-4.15(2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4.20(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.02-1.84(4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.05-0.89(3H, t, CH<sub>3</sub>)

MS(EI, m/z, rel.int.): 428[M]<sup>+</sup> (10.0), 340(100), 228(12.7), 200(14.4)

**O-아세틸화 유도체**—MHDDC 50 mg을 pyridine 2 ml에 녹인 다음 여기에 acetic anhydride 2 ml를 교반하면서 서서히 가한 후 실온에서 12시간 반응시켰다. 반응종료 후, 물을 충분량 가하고 ether로 3회 추출하여 얻은 ether층을 d-HCl 소량을 가한 후 물로 수회 세척하였다. ether층을 감압농축하여 o-아세틸화 된 MHDDC의 광택이 있는 황색분말 48 mg을 얻어

THF로 재결정하였으며 yield는 96% 정도였다.

분자식:  $C_{24}H_{14}O_7$  (m.w.; 414)

Rf: 0.30( $CHCl_3$  : MeOH = 80 : 1)

융점: 254~256°C

UV  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm: 343.6, 421.0

IR  $\nu_{max}$ (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1760(acetyl C=O), 1740(ester C=O), 1680(ketone C=O), 1560-1600(aromatic C=C), 1240-1260(C-O)

$^1H$ -NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.80-7.69(8H, m, aromatic H), 4.10(3H, s,  $OCH_3$ ), 2.48(3H, s,  $CH_3$ )

**용해도 시험**—MHDDC 유도체 화합물 1 mg씩을 용해시키는데 필요한 용매의 ml량을 표시하였다. o-메틸화 시킨 경우에는  $CHCl_3$  0.1 이하, MeOH 2 및  $H_2O$ 에는 불용이었고, o-에틸화 경우에는  $CHCl_3$  0.1 이하, MeOH 6 및  $H_2O$ 에는 불용, o-프로필화 경우에는  $CHCl_3$  0.1 이하, MeOH 3 및  $H_2O$ 에는 불용, o-부틸화 경우에는  $CHCl_3$  0.1 이하, MeOH 6 및  $H_2O$ 에는 불용, o-아세틸화 경우에는 DMSO 0.1,  $CHCl_3$  0.1, DMF 0.25, dichloroethane 0.4, dioxane 0.5, acetonitrile 4, MeOH 9, hexane 9, ether 18, EtOH >40 ml 정도였으며,  $H_2O$ 에는 불용이었다.

**MHDDC 유도체 화합물 표준액조제**—합성한 MHDDC, o-메틸화, o-에틸화, o-프로필화, o-부틸화 및 o-아세틸화 된 MHDDC 유도체 1 mg씩을 각각 100 ml의 메탄올에 녹인 후 필요에 따라 희석하여 사용하였다.

**MHDDC 유도체 화합물 혼합검액조제**—합성한 MHDDC, o-메틸화, o-에틸화, o-프로필화, o-부틸화 및 o-아세틸화 된 MHDDC 유도체 1 mg씩을 100 ml의 메탄올에 녹인 후 희석하여 HPLC용 검액으로 하였다.

**액체 크로마토그래피법에 의한 정량**—아래에 표시하여 둔 Table I의 조건하에서 정량하였다.

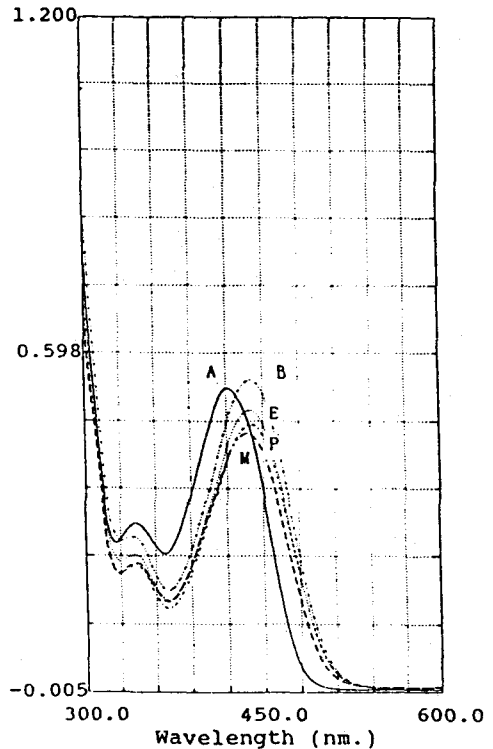
### 결과 및 고찰

MHDDC는 일반적으로  $CHCl_3$ 에 약간 녹으며, MeOH에 난용,  $H_2O$ 에는 불용으로서, 알킬화에 따른 용해성 개선문제에 있어서는 MeOH용매의 경우 3배 내지 15배 정도 용해성이 증가되었으나 그외 다른 용매에 대해서는 거의 변화가 없었다.

MHDDC의 알킬화에 따른 UV 스펙트럼 변화는

**Table I**—Analytical conditions of HPLC

Column	: Hibar Lichrosorb RP-18 (250 mm×4 mm, 7 $\mu$ m)
Mobile phase	: MeOH : HAc buffer(pH 4.0)=85 : 15
Flow rate	: 1 ml/min
Detection	: UV 254 nm(0.01 Aups)
Injection vol	: 10 $\mu$ l



**Fig. 1**—UV spectra of MHDDC derivatives (MeOH soln)

M: MHDDC-methyl, E: MHDDC-ethyl  
P: MHDDC-propyl, B: MHDDC-butyl  
A: MHDDC-actyl

Fig. 1에 표시한 바와같이 최대 흡광파장은 약간 shift 하는 경향이 있었으나, 아세틸화 시켰을 경우에는 대략 20 nm 정도 blue shift 하였고 융점은 다른 알킬 화합물에 비해 훨씬 높았다.

알킬화합물 메탄올혼합액을 HPLC를 이용하여 역상칼럼과 MeOH : HAc buffer(pH 4.0)=85 : 15 용매조건하에서 MHDDC, o-메틸화, o-에틸화, o-프로필화, o-부틸화 및 o-아세틸화 된 MHDDC 표준품의 검량선을 작성한 결과 상관계수는 모두 0.99정도로서

문 헌

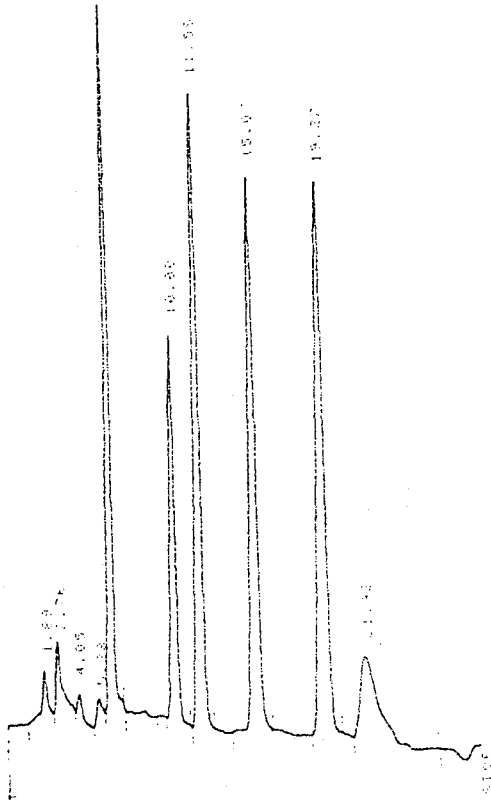


Fig. 2—HPLC chromatogram of MHDDC derivatives (MeOH soln)

양호한 직선성을 나타내었으며, 검출한계는 S/N=3에서 2~5 ng 이었다. 또한 위의 MHDDC 유도체 화합물의 혼합검액을 Table I의 조건에 따라 HPLC로 분리한 결과 retention time 22분, 10분, 12분, 15분, 19분 및 6분에 각각 양호하게 분리되었으며(Fig. 2), 알킬화 된 MHDDC 유도체의 회수율은 모두 95% 이상이었다.

감사의 말씀

이 연구는 1994년도 서울대학교 신의약품 개발연구센터 연구비의 일부로 수행되었으며, 이에 심심한 사의를 표하는 바이다.

- 1) Tilak, B. D. and Venkiteswaran, M. R.: Benzobis (naphthofuran)quinones. *J. Sci. Ind. Res.* **16B**, 400 (1957).
- 2) Walker, M. S., Miller, R. L. and Kuder, J. E. and Miller, R. L.: The absorption spectra of dinaphtho [2,1-2',3']furan-8,13-dione and dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-diones. *Phys. Chem.* **75**, 3257 (1971).
- 3) Adriani, C., Bonini, C., Iavarone, C. and Trogolo, C.: Isolation and characterization Paulownioside, a new highly oxygenated iridoid glucoside from *Paulownia tomentosa*. *J. Nat. Prod.* **4**, 739 (1981).
- 4) Takahashi, K., Tanabe, Y., Kobayashi, K. and Nakagawa, N.: Studies on constituents of medical plant(4), chemical structure of Paulownin, a component of wood of *Paulownia tomentosa* Steud. *Yakugaku Zasshi* **83**, 1101 (1963).
- 5) Tozaburo, K. and Masao, K.: Studies on the constituents of flowers. VIII. On the components of the flower of *Paulownia tomentosa* Steud. *Yakugaku Zasshi* **98**(4), 541 (1978).
- 6) Park, Y. M., Jang, S. K., Kim, Y. S. and Kim, B.-K: The constituents of *Paulownia tomentosa* Stem. *Yakhak Hoeji* **35**, 301 (1992).
- 7) Park, I. Y., Kim, B.-K and Kim, Y. B.: Constituents of *Paulownia tomentosa* Stem(III). *Arch. Pharm. Res.* **15**(1), 52 (1992).
- 8) Jang, S. K., Park, Y. M., Kim, Y. S., Kang, K. H., Kim, Y. S. and Kim, B.-K: Study on constituents of *Paulownia tomentosa* Stem(II). *Yakhak Hoeji* **35**(6), 483 (1991).
- 9) Jang, H. S., Park, Y. M., Kang, K. H., Woo, Y. A., Park, J. H. and Kim, B.-K: Physico-chemical properties and mechanism of color change of methyl 5-hydroxy-dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-carboxylate. *Yakhak Hoeji* **37**(2), 198 (1993).
- 10) Park, Y. M., Jang, H. S., Kang, K. H., Kim, K. N., Jang, S. K. and Kim, B.-K: Micro-analysis of methyl 5-hydroxy-dinaphtho[1,2-2',3']furan-7,12-dione-6-carboxylate. *Yakhak Hoeji* **37**, 286 (1993).