

Dolastatin 10 유사체의 합성

金寅圭* · 李炳碩 · 洪泳澤 · 崔夏洵 · 權南延

성균관대학교 이과대학 화학과

(1994. 6. 4 접수)

Synthesis of Dolastatin 10 Analogues

In Kyu Kim*, Byoung Suk Lee, Young Tech Hong, Ha Soon Choi, and Nam Yoen Kwon

Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

(Received June 4, 1994)

요 약. Dolastatin 10의 유사체를 합성하기 위한 연구의 일환으로 여러 형태의 펩티드 화합물의 합성 경로를 연구하였다. 유사체의 합성에 사용된 4-amino-3-hydroxy acid는 에폭시 화합물의 아민에 의한 고리열림에 의하여 합성하였다. 이 비단백질 아미노산으로부터 주로 DDC 축합에 의하여 펩티드 화합물을 합성하였다.

ABSTRACT. As a part of synthetic programs aimed at Dolastatin 10 analogues, synthetic pathway toward various peptides were investigated. 4-Amino-3-hydroxy acids used for the synthesis of analogues were prepared by ring opening of epoxides with ammonia in MeOH. Several peptides were prepared starting from these unusual amino acids through using mainly DCC coupling.

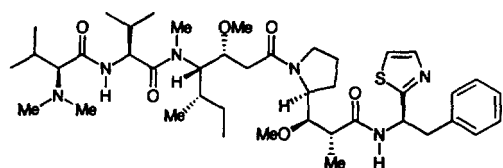
서 론

해양천연물은 새로운 생리활성이 기대되는 신물질의 자원으로 최근 그 관심이 고조되고 있다. 해양천연물의 특이하고 다양한 구조와 탁월한 생리활성 효과는 비단 합성화학 뿐만 아니라 생물생리학 등 여러 연구영역에 새로운 연구 대상을 제공하고 있다^{2,3}. 미국 보건성 산하 국립 암연구소에서 지난 20여년간 조사한 18,000여 해양생물 성분 중에서 생리작용 효과가 가장 뛰어난 것은 dolastatin과 didemnin 계열의 화합물들이다. Dolastatin은 연체동물문 *Dolabella auricularia*종에서 추출된 성분으로 암억제 효과가 가장 뛰어난 화합물중 하나로 보고되었다. 그 중 비고리 펩티드 화합물인 dolastatin 10은 대사물질중 leukemia에 대한 강한 항암작용을 나타내는 항종양제로 판명되었다⁴. 펩티드 화합물의 아미노산 배열 및 절대 입체구조는 다단계에 걸친 전합성에 의하여 규명되었다⁵. 고리펩티드 화합물 didemnin은 바다 달팽이의 일종인 척색동물문 피낭류(*tunicate*) *Trididemnum*종에서 추출된 성분으로 이

중 didemnin A, B, C는 상당한 정도의 항종양, 항바이러스 활성을 갖고며, 특히 didemnin B⁶는 현재 임상에서 가장 널리 쓰이는 cyclosporin A보다 1/1000 농도에서 똑같은 면역억제 능력이 있음이 입증되었다.

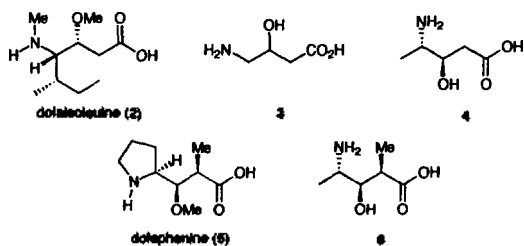
Dolastatin 10과 didemnin B는 특이한 비단백질 아미노산인 4-아미노-3-메톡시 카르보닐의 dolaiso-leucine과 dolaphenine을 포함하고 있다. 이들의 전구체 골격인 4-amino-3-hydroxy acid는 그 자체로서도 항문통명 및 저혈압 치료제로 사용되고 있을 뿐 아니라 생리적으로 매우 중요한 역할을 하는 pepstatin의 성분물질로 발견되었다. Pepstatin의 경우 isovaleryl-L-valyls-(3S,4S)-statine 구조를 갖고 있으며 고혈압을 유발하는 효소인 renin의 전이상태 유사체로서 효율적인 억제작용을 하는 것으로 보고되었고, 이는 4-amino-3-hydroxy acid의 히드록시기가 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다⁸. 생리활성 화합물의 발견은 새로운 천연물의 생리활성 검색을 통하여 선도물질을 선정하고, 이의 합성과

유사체 제조에 의지할 것이라는 점에 대해서는 의심할 여지가 없다. 곰팡이를 비롯한 육지생물에서 항종양, 항바이러스성 물질을 찾으려는 연구와 병행하여 하등동물인 해양생물에서 이들을 찾으려는 시도가 근래에 붐을 이루고 있다. Dolastatin과 didemnin을 포함하는 펩티드 화합물로 구성된 천연물의 생리활성은 이들의 일차구조와 밀접한 연관을 가지고 있다. 따라서 유사체 합성을 통한 다양한 일차구조의 제시는 이차구조와 연계 새로운 생리활성의 가능성을 기대할 수 있다.



Dolastatin 10 (1)

본 연구에서는 에폭시 화합물을 출발물질로 하여 그 자체로도 생리활성이 기대되는 여러 종류의 4-amino-3-hydroxy acid들을 합성하고 이를 이용하여 여러 종류의 아미노산들과 축합 반응하여 dolastatin 10, didemnin B, pepstatin 유사체를 합성할 수 있을 것으로 생각하였다. 이에 따라 dolastatin 10의 구성성분인 비단백질 아미노산인 dolaisoleucine(2)와 dolaphenine(5)의 구조적 특성을 근간으로 이와 유사하고 쉽게 이용 가능한 4-amino-3-hydroxy acid 3, 4, 6을 선정 dolastatin의 구조적 특성과 연관된 유사체의 합성은 위의 목적에 부합되는 흥미로운 시도로 여겨졌다. 이에 따라 특이한 비단백질 아미노산인 4-amino-3-hydroxy acid 3, 4를 합성하고 여기에 여러가지 아미노산들을 축합한 다양한 펩티드 화합물의 합성을 시도하였다.



실 험

IR spectra는 Shimadzu IR-440 spectrometer와

Nicolet FT IR 205 spectrometer로 측정하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectra는 Germini-200 (200 MHz) 및 Bruker AM-300(300 MHz)로 측정하였으며 TMS를 내부기준물질로 downfield로 ppm 단위로 측정하였다. Mass spectrum은 Shimadzu QP-1000을 사용하여 측정하였다. 고체의 녹는점 측정은 Fisher-Jones Melting point Apparatus를 사용하였으며 보정하지 않았다. Column chromatography는 silica gel(230~300 mesh)를 사용하였으며 전개용매는 정제하지 않고 사용하였다.

DL-4-*p*-Toluenesulfonamido-3-hydroxybutanoic acid(7)의 합성.

DL-4-amino-3-hydroxy butanoic acid 3(0.30 g, 2.5 mmol)를 1.5 ml 증류수에 녹였다. 이 용액에 1N NaOH(3 ml)를 첨가한 다음 이 혼합물에 *p*-toluenesulfonyl chloride(0.67 g, 3.5 mmol)를 첨가하면서 격렬하게 교반하였다. 교반중 1N NaOH 용액으로 pH 9를 유지시키며 (온도가 올라가면 냉각하여 20°C 이하를 유지) 2시간 동안 반응하였다. pH의 변화가 멈춘 후 반응물을 상온에서 1시간 더 교반하였다. 반응이 완결되면 반응하지 않은 *p*-toluenesulfonyl chloride를 여과하여 제거하고, 여액을 5N HCl로 산성화(Congo Red)한 다음 ethyl ether(3×)로 추출하였다. Ether 추출액을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하였다. 감압증류하여 7(0.50 g, 1.9 mmol, 72%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.4(s, 3H), 2.6~2.85(m, 4H), 4.05~4.2(m, 3H), 6.3(br, 1H), 7.35(m, 2H), 7.75(m, 2H); IR(Nujol) 3405, 3277, 2958, 2853, 1732, 1458, 1375, 1158 cm^{-1} .

DL-4-*p*-Toluenesulfonyl-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-DL : Leucine(8)의 합성.

DL-4-*p*-Toluenesulfonyl-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-DL-Leucine ethyl ester(0.25 g, 0.64 mmol)를 MeOH(2 ml)에 녹였다. 여기에 1N NaOH(2.2 ml)를 첨가한 다음 수용액에서 MeOH를 증류시켰다. 남은 용액을 1N HCl로 산성화(Congo Red)한 다음 ether(3×)로 추출한 뒤 용매를 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 감압증류하여 8(0.10 g, 0.25 mmol, 41%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 0.89~0.9(m, 6H), 1.7(m, 3H), 2.4(s, 3H), 2.7~2.8(m, 4H), 4.1~4.3(m, 4H), 7.35(m, 2H), 6.2~6.3(br, 2H), 7.7~7.9

(m, 2H).

DL-4-*p*-Toluenesulfonamido-3-hydroxybutanoic acid-DL-Leucine-L-Phenylalanine ethyl ester(9)의 합성. 8(0.050 g, 0.13 mmol)과 L-phenylalanine ethyl ester(0.05 g, 0.13 mmol), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide(DCC) (0.027 g, 0.13 mmol)를 CH₂Cl₂ 용매에 차례로 첨가하였다. 6시간 동안 실온에서 격렬하게 교반시킨 후 반응이 종결되면 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide urea를 여과하여 제거한 다음 여액을 1N HCl(1×), 1N KHCO₃(1×), H₂O(1×)로 차례로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 다음, 용매를 감압증류하여 9(0.0050 mg, 0.080 mmol, 71%)을 합성하였다. mp. 148~150°C; Mass spectrum(EI, relative intensity), m/z 547(M⁺, 8.6), 491(4.7), 459(1.7), 327(100), 345(23), 214(54); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.7~0.9(m, 6H), 1.2(m, 3H), 1.5~1.7(m, 3H), 2.4(s, 3H), 2.8~2.9(m, 3H), 3.4~3.6(m, 6H), 4.2(m, 3H), 6.2~6.3(br, 3H), 7.2~7.7(m, 9H); IR(neat) 3344, 3289, 2958, 2850, 1730, 1661, 1334, 1161 cm⁻¹.

DL-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-L-phenylalanine ethyl ester(10)의 합성. DL-*t*-Boc-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-L-phenylalanine ethyl ester(0.30 g, 0.97 mmol)를 CH₂Cl₂에 녹인 후 과량의 CF₃CO₂H를 첨가한 다음 30분 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 용매를 감압증류한 후 2N NH₄OAc을 전개용매로 하여 column chromatography(SEPHADEX(25~100 μ)를 하여 10(0.17 g, 0.58 mmol, 77%)을 얻었다. mp. 156~158°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.2(m, 3H), 1.3~1.4(m, 2H), 2.9(3.1(m, 3H), 3.7(m, 2H), 4.2~4.4(m, 5H), 6.2~6.3(br, 1H), 7.1~7.4(m, 7H); IR(CH₂Cl₂) 3400, 2960, 2850, 1725, 1680, 1250 cm⁻¹.

4-*p*-Toluenesulfonyl-L-Serine-DL-Leucine(12)의 합성. *p*-Toluenesulfonyl-L-Serine-DL-Leucine ethyl ester(1.7 g, 4.3 mmol)을 MeOH(14 ml)에 녹이고 1N NaOH(15 ml)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반하고 1N HCl(6.8 ml)을 첨가한 후 MeOH을 감압증류하였다. 결과된 반응액에 1N HCl을 한 방울씩 추가하였다. 결정이 생성되기 시작하면 용액을 냉각하여 결정화시켰다. 석출된 결정을 여과하여 물로

세척한 후 진공하에서 12(0.78 g, 2.1 mmol, 49%)을 얻었다. mp. 192~194°C; Mass spectrum(EI, relative intensity), m/z 374(M⁺, 7.5), 327(4.1), 218(5.5), 214(100), 187(100); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.8~0.9(m, 6H), 1.40~1.48(m, 3H), 2.35(s, 3H), 3.50(m, 3H), 3.8~3.9(m, 1H), 4.0~4.1(m, 1H), 7.3~7.4(m, 4H), 7.75(m, 2H); IR(CHCl₃) 3344, 3289, 2950, 1720, 1680, 1350, 1180 cm⁻¹.

***p*-Toluenesulfonyl-L-Serine-DL-Leucine-DL-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-L-phenylalanine ethyl ester(13)의 합성.** 12(0.10 g, 0.27 mmol)을 CH₂Cl₂(10 ml)에 녹인 다음 DL-Leucine-DL-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-L-phenylalanine ethyl ester(0.15 g, 0.54 mmol), DCC(0.58 g, 0.27 mmol)를 부가한 뒤 6시간 동안 실온에서 격렬하게 교반시켰다. 반응이 종결된 후 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide urea를 여과하여 제거한 다음 여액을 1N HCl(1×), 1N KHCO₃(1×), H₂O(1×)로 차례로 세척하였다. 유기 용매층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 감압증류하여 13(0.064 g, 0.10 mmol 64%)을 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.89~0.9(m, 6H), 1.2~1.35(m, 5H), 1.40~1.48(m, 5H), 2.35~2.5(m, 5H), 3.50(m, 3H), 3.8~3.9(m, 3H), 4.0~4.3(m, 6H), 7.3~7.4(m, 7H), 7.75(m, 2H); IR(CHCl₃) 3400, 2900, 2850, 1725, 1680, 1520, 1475, 1145 cm⁻¹.

***t*-Boc-DL-amino-3-hydroxypentanoic acid(15)의 합성.** DL-4-amino-3-hydroxy pentanoic acid(1.3 g, 9.7 mmol)을 MeOH(15 ml)에 Et₃N(1.5 ml)을 가한 용액으로 녹인 뒤 (Boc)₂O(4.2 g, 19 mmol)을 조금씩 부가시킨 뒤 50°C로 가열하였다. 맑은 용액으로 된 다음 반응 혼합물을 30분간 더 교반시킨 다음 용매를 감압증류하여 제거하였다. 여액을 1N HCl로 산성화시킨 다음 바로 ethyl acetate(3×)로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압증류하여 15(1.9 g, 8.0 mmol, 85%)을 얻었다. mp. 94~97°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.2~1.3(m, 3H), 1.5(s, 9H), 2.8(m, 2H), 3.4(m, 2H), 4.1(m, 1H), 6.3(br, 1H); IR(CHCl₃) 3400, 2965, 2850, 1790, 1710, 1390, 1180 cm⁻¹.

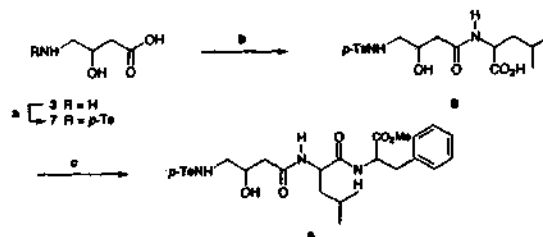
***t*-Boc-DL-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-**

DL-4-amino-3-hydroxypentanoic acid phenethylamine(17)의 합성. *t*-Boc-DL-4-amino-3-hydroxybutanoic acid(0.46 g, 2.1 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 ml)에 녹인 다음 DL-4-amino-3-hydroxypentanoic acid phenethylamine(1.0 g, 4.2 mmol)을 CH_2Cl_2 (2 ml)에 녹인 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 첨가가 끝난 후 계속해서 DCC(0.44 g, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 6시간 동안 실온에서 격렬하게 교반시킨 다음 반응이 완결되면 *N,N'*-dicyclohexylcarboimide urea를 여과하여 제거한 다음 여액을 1N HCl(1×), 1N KHCO_3 (1×), H_2O (1×)로 차례로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 감압증류하여 17(0.66 g, 1.6 mmol, 74%)을 얻었다. mp. 128~130°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.2~1.3(m, 5 H), 1.45(s, 9H), 2.7~2.8(m, 6H), 3.3~3.4(m, 2H), 4.2~4.3(m, 5H), 6.3~6.4(br, 3H), 7.1~7.3(m, 5H); IR(CHCl_3) 3380, 2950, 2850, 1795, 1680, 1490, 1340, 1150 cm^{-1} .

***p*-Toluensulfonyl-L-Serine-DL-Leucine-DL-4-amino-3-hydroxy-butanoic acid-DL-4-amino-3-hydroxypentanoic acid phenethyl amine(18)의 합성.** 12(0.021 g, 0.63 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 ml)에 녹인 다음 CH_2Cl_2 (2 ml)에 DL-4-amino-3-hydroxybutanoic acid-DL-4-amino-3-hydroxypentanoic acid phenethylamine(0.040 g, 1.3 mmol)을 녹인 용액을 한 방울씩 천천히 첨가시켰다. 첨가하는 것이 끝난 다음 계속해서 DCC(0.013 g, 0.63 mmol)을 부가하고 6시간 동안 실온에서 격렬하게 교반시켰다. 반응이 완결되면 *N,N'*-dicyclohexylcarboimide urea를 여과하여 제거한 다음 여액을 1N HCl(1×), 1N KHCO_3 (1×), H_2O (1×)로 차례로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 감압증류하여 18(0.0033 g, 0.50 mmol 80.7%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.80~0.95(m, 6H), 1.2~1.3(m, 3H), 1.4~1.5(m, 5H), 2.45(s, 3H), 2.7~2.8(m, 7H), 3.4~3.5(m, 4H), 3.8(m, 4H), 4.1~4.2(m, 7H), 6.3~6.4(br, 5H), 7.1~7.3(m, 7H), 7.8(m, 2H); IR(CHCl_3) 3450, 2960, 2853, 1680, 1530, 1470, 1360 cm^{-1} .

결과 및 고찰

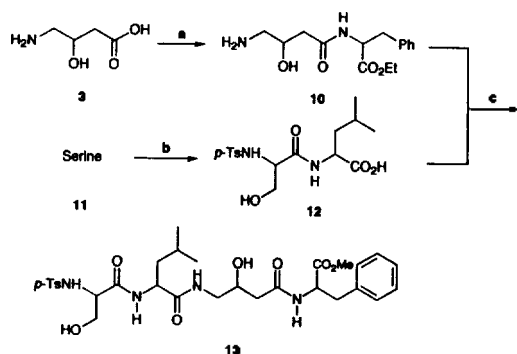
구조적으로 복잡한 dolaisoleucine(2)의 변형으로



Scheme 1. Reagents: (a) i, *p*-TsCl, NaOH; ii, HCl. (b) i, DL-Leucine, DCC, CH_2Cl_2 ; ii, NaOH; iii, HCl. (c) Phenylalanine methyl ester, DCC, CH_2Cl_2 .

4-amino-3-hydroxy acid의 가장 간단한 형태인 DL-4-amino-3-hydroxybutyric acid(3)이 포함되는 dipeptide의 합성경로를 연구하였다. 이때 dolastatin 10의 DOE(dolaphenine) 부분은 thiazole과 동등체로 작용할 수 있고 또한 thiazole로 전환 가능한 ester기가 포함된 phenylalanine을 선택하여 합성을 시도하였다. 아미노기는 *p*-toluenesulfonyl기로 (i, *p*-TsCl, pH=9, 2 h; ii, 5N HCl, 72%) 보호한 다음 DCC 존재하에 DL-leucine methyl ester와 축합 반응시켜서 ester를 41% 수율로 얻은 다음 이 화합물을 NaOH로 가수분해하여 acid 8로 전환시킨 다음 phenylalanine ethyl ester와 DCC를 사용 71%의 수율로 목적하는 dipeptide 9를 합성하였다. 200 MHz $^1\text{H NMR}$ 과 IR에서 각 아미노산의 특성적인 peak가 관찰되었으며 diastomeric 혼합체임을 나타내고 있다(Scheme 1).

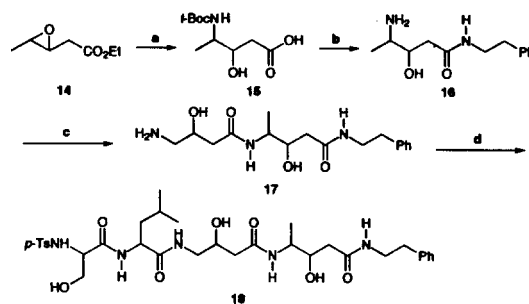
위의 합성결과를 토대로 dolastatin 10의 변형된 구조와 didemnin B의 구조적 특성인 serine기를 포함하는 펩티드와 4-amino-3-hydroxybutyric acid기를 접합시키는 합성경로를 검토하였다. 4-Amino-3-hydroxybutyric acid(3)의 아미노기를 *t*-Boc기로 아미노기를 보호한 다음 phenylalanine ethyl ester와 DCC 존재하에 축합반응시켜 *t*-Boc-4-amino-3-hydroxybutyric acid-phenylalanine ethyl ester를 90% 수율로 얻었다. 이 화합물을 디클로로메탄 용액에서 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 로 처리하여 *t*-Boc기가 제거된 10를 70% 수율로 얻었다. 이 화합물을 이용하여 serine를 포함되는 unit와 결합시키기 위하여 serine으로부터 12를 합성하였다. Serine 11을 *p*-TsCl과 반응시켜 tosylamide로 아민기를 보호한 다음 DL-leucine ethyl ester와 DCC로 축합하였다.



Scheme 2. Reagents: (a) i, $(i\text{-Boc})_2\text{O}$, Et_3N ; ii, phenethylamine methyl ester, DCC, CH_2Cl_2 ; iii, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. (b) i, $p\text{-TsCl}$, NaOH ; ii, HCl ; iii, DL-Leucine, DCC; iii, NaOH , MeOH ; iv, di-HCl. (c) DCC, CH_2Cl_2 .

NaOH 로 가수분해하여 12(3단계, 11%)를 얻었다. 10와 12를 DCC 존재하에 축합반응을 하여 tripeptide 13를 64%의 수율로 얻었다(Scheme 2).

Dolastatin 10의 구조상의 특징인 2개의 4-amino-3-methoxy acid로 된 펩티드 화합물의 유사체를 구축하기 위하여 4의 합성을 시도하였다. 이의 합성은 에폭사이드 아민에 의한 고리열림반응으로 진행하였다¹⁰. Ethyl 4-pentenoate를 mCPBA로 처리하여 얻은 에폭사이드 14를 메탄올 용매에서 암모늄클로라이드와 실온에서 4일간 반응시킨 후 산조 전하에 가수분해시킨 결과 43%의 수율로 1:1 혼합체의 2개의 화합물이 생성되었다. 이 두 화합물들의 high field $^1\text{H NMR}$ 측정결과 δ 3.88 ppm과 4.07 ppm에서 서로 다른 hydroxy proton이 존재하는 것으로 판명되었다. 이들의 multiplicity를 분석한 결과 이 두 proton은 서로 다른 환경에 있음을 강하게 암시하고 있다. 이에 따라 3.88 ppm(ddd)는 3-hydroxy 화합물의 화학적 이동으로 해석하였고 반면에 4.07 ppm(multiplicity)은 4-hydroxy 화합물임을 알 수 있다. 얻은 4-Amino-3-hydroxypentanoic acid를 $t\text{-Boc}$ 으로 아미노기를 보호한 다음 2-phenylethylamine으로 DCC 존재하에 amide를 합성하였다. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 로 $t\text{-Boc}$ 기를 제거하여 26를 합성하였다. 10의 합성과 유사하게 $t\text{-Boc}$ 으로 보호하고 3과 축합시킨 다음 역시 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 로 $t\text{-Boc}$ 을 제거하여 17를 합성하였다. 이 때에 12와 17을 DCC 축합하면 2개의 4-amino-3-hydroxy기가 포함된 tetrapeptide



Scheme 3. Reagents: (a) i, NH_4OH , MeOH ; ii, HCl ; iii, $(t\text{-Boc})_2\text{O}$, Et_3N . (b) i, phenethylamine, DCC; ii, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. (c) i, $t\text{-Boc-1}$, DCC, CH_2Cl_2 ; ii, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. (d) 7, DCC, CH_2Cl_2 .

18를 합성할 수 있었다(Scheme 3).

기본적인 dolastatin 10의 골격을 이루는 아미노산의 구조를 변형 새로운 생리활성 효과가 기대되는 유사체 합성을 시도하여 di, tri, tetrapeptide 형태의 일차구조를 갖는 펩티드 화합물을 합성하였다. 이들의 생리활성의 검색을 고려하고 있으며 이 결과에 따르는 광학활성 화합물의 합성을 구상중에 있다. 또한 보다 유연하고 3에 비하여 구조적으로 접근한 화합물 5의 비대칭유도에 의한 절대 입체선택적 합성과 이를 근간으로 한 펩티드 화합물의 합성이 현재 진행중에 있다.

본 연구는 한국과학재단(921-0300-031-2)의 연구비 지원에 의하여 이루어진 것이며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Scheure, P. J. *Bioorganic Marine Chemistry*; Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1987~1991; Vol. 1~4.
- Albizati, K. F.; Martin, V. A.; Agharahimi, M. R.; Stolze, D. A. *Synthesis of Marine Natural Products*; Scheuer, P. J., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1992; Vol. 1~2.
- Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. *J. Syn. Org. Chem.* 1993, 50, 772.
- (a) Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Tuinman, A. A.; Boettner, F. E.; Kizu, H.; Schmidt, J. M.; Baczynskyj, L.; Tomer, K. B.; Bontems, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6883. (b) Pettit, G. R.; Barkoczy, J.; Srirangam, J. K.; Singh, S.

- B.; Herald, D. L.; Williams, M. D.; Kantoci, D.; Hogan, F.; Groy, T. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2935.
5. (a) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hogan, F.; Lloyd-Williams, P.; Herald, D. L.; Burkett, D. D.; Clewlow, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989a**, *111*, 5463. (b) Pettit, G. R.; Barkoczy, J.; Srirangam, J. K.; Singh, S. B.; Herald, D. L.; Williams, M. D.; Kantoci, D.; Hogan, F.; Groy, T. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2935.
6. (a) Rinehart, K. L. Jr.; Gloer, J. B.; Cook, J. C. Jr.; Mizesak, S. A.; Scahill, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1857. (b) Rinehart, K. L. Jr.; Gloer, J. B.; Hughes, R. G. Jr.; Renis, H. E.; McGovern, J. P.; Swynberg, E. B.; Stringfellow, D. A.; Kuentzel, S. L.; Li, L. H. *Science* **1981**, *212*, 933.
7. Boger, J.; Lohr, N. S.; Ulm, E. H.; Poe, M.; Blaine, E. H.; Fanelli, G. M.; Lin, T. Y.; Payne, L. S.; Schorn, T. W.; Lomont, B. I.; Vassil, T. C.; Stabilito, I.; Veber, C. F.; Rich, D. H.; Boparai, A. S. *Nature (London)* **1983**, *303*, 81.
8. (a) Baniziger, M.; McGarrity, J. F.; Muel, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4001. (b) Yamamoto, Y.; Ishibuchi, S.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1997. (c) Doherty, A. M.; Kornberg, B. E.; Reily, M. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 795. (d) Bessodes, M.; Saiah, M.; Antonakis, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4441.
9. Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Brown, P.; Gust, D.; Inoue, M.; Herald, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 905.
10. Godfrey, J. D. Jr.; Gordon, E. M.; VonLangem, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1603.