

## Bruceantin 유사체의 전합성에 대한 연구 (I)<sup>†</sup>

周定孚 · 崔正鎭 · 金洪範

동국대학교 이과대학 화학과

(1993. 9. 10. 접수)

## Study for Total Synthesis of Bruceantin Analogue (I)

Jungho Ju, Jungjin Choi, and Hongbum Kim\*

Department of Chemistry, Dongguk University, Seoul 100-715, Korea

(Received September 10, 1993)

**요 약.** Bruceantin 유사체 전합성의 중요한 중간체인 ethyl ( $\pm$ )-8-oxo-10-oxa-1'H-spiro[1,3]dioxolane-4,4'-tricyclo[9.2.1.0 1,6]dodec-6-ene-9-carboxylate (7)의 합성경로를 개발하였다. 시작물질로서 ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate와 methyl vinyl ketone을 사용하여, Robinson annulation, allylic oxidation 등을 응용하였으며, regiospecific acylation, epoxy methano bridge 형성 반응 등이 연구되었다. Octalone (3)의 ketalization 반응에서 새로운 decarboethoxylation 반응을 발견하였으며, 이 반응을 이용하여 3차 알코올과 엔온을 가지고 있는 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4a-hydroxy-2(3H)naphthalenone (14)를 합성하였다.

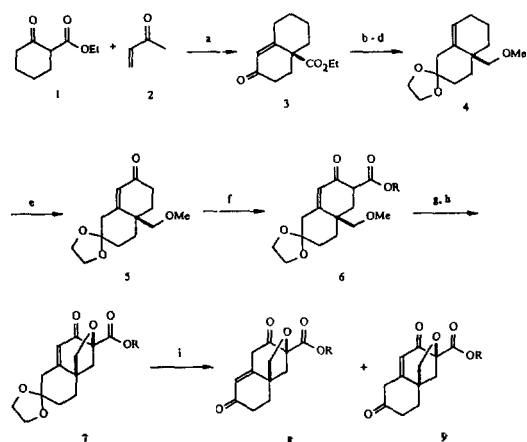
**ABSTRACT.** The synthetic pathway of ethyl ( $\pm$ )-8-oxo-10-oxa-1'H-spiro[1,3]dioxolane-4,4'-tricyclo[9.2.1.0 1,6]dodec-6-ene-9-carboxylate (7), an important intermediate for the total synthesis of bruceantin analogue, was developed. Ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate and methyl vinyl ketone were employed as starting materials. Robinson annulation, allylic oxidation, regiospecific acylation and the formation of epoxy methano bridge ring were studied. 4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-hydroxy-2(3H)naphthalenone (14) was synthesized utilizing the unusual decarboethoxylation reaction discovered during ketalization of octalone (3).

### 서 론

Bruceantin<sup>1</sup>은 *Bruce antidysenterica*에서 분리된 quassinoid 계통<sup>2</sup>의 천연 화합물로서 이디오피아 등지에서 전통적으로 사용되어진 항암 치료제의 주성분으로 알려져 있다. Quassinoid는 아열대 지방에서 서식하고 있는 *Simaroubaceae*계 식물의 잎, 줄기, 뿌리 또는 껍질 등에서 추출되는 시럽에서 알칼로이드, 지방산과 함께 분리되는 일련의 천연 화합물로서 지금까지 200여개가 알려져 있다.<sup>3</sup> 이 화합물들의 나타내는 생체활성으로는 anticancer, antitumor, antimalaria, anti-inflammatory, antiviral 작용 등이 알려져 있으며 amoebicide, 곤충에 대한 anti-

feedent나 살충효과 및 제초효과도 있다고 보고되었다.<sup>4</sup> 이들이 가지는 생체활성 중에서 항암제 연구<sup>5</sup>가 가장 활발히 진행되고 있으며 특히 강력한 항암효과를 나타내는 bruceantin의 전합성에 대한 많은 연구가 수행되어 왔다. Bruceantin은 다양한 산소 작용기( $\alpha$ -hydroxy기, carbonyl기, oxide기, methoxy기)를 가진 락톤으로, 항암효과를 나타내기 위해서는 A고리의 엔온기와 E고리의 epoxy methano bridge기가 반드시 필요한 것으로 알려져 있다. 항암효과를 증진시키기 위해서는 엔온의 카르보닐기의  $\alpha$ -위치에 히드록시기가 있는 것이 좋다는 것이 보고되고 있다. 구조와 생체반응성의 관계에 대한 연구결과에 의하면, E고리의 epoxy methano bridge기는 분자의 conformation을 고정시켜 항암작용을 하는데 필요한 형태를 유지하여 주며, A고리의 엔

<sup>†</sup>This paper was dedicated to the Department of Chemistry, Dongguk University for the occasion of 40th anniversary.



**Reagents and Conditions:** (a) i, 0.03 eq. NaOEt/EtOH, ii, 1.30 eq. NaOEt/EtOH, (b) Ethylene glycol, cat. *p*-TsOH, Benzene, reflux, (c) LAH, Ether, rt, (d) i, NaH, THF, ii, MeI, THF, (e) CrO<sub>3</sub>-DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -23°C, (f) i, LDA, HMPA, THF, -78→23°C, ii, Ethyl chloroformate, THF, -78°C, (g) i, HMDS, TMSI, Hexane, -23°C, ii, NBS, THF, -23°C, (h) DMF, 120°C, (i) *p*-TsOH, Acetone, CaCl<sub>2</sub>.

Scheme 1. Synthesis of Bruceantin analogue.

은기와 α-히드록시기는 생체활성이 있는 친핵체의 좋은 Michael 수용체 역할로서 작용 메커니즘이 보고되어 있다. Bruceantin의 전합성은 뛰어난 항암 효과 때문에 세계적으로 많은 유기 합성 연구진의 관심<sup>6</sup>을 불러 일으켰으나 5개의 탄소고리를 입체 선택적 및 순차적으로 연결해야 하기 때문에 합성 과정이 길고, 다양한 산소 작용기를 입체 및 탄소 위치에 선택적으로 도입해야 하는 어려움이 있어서 최근에 이르러서야 Grieco 등에 의하여 그 전합성이 성공되었다<sup>7</sup>.

본 논문에서는 현재까지 보고된 생체활성과 구조에 관한 연구에 의거하여 bruceantin 유사체들을 design하고, 이들의 생체활성과 반응 중간체로서의 응용을 살펴보기 위하여 그 핵심 중간체인 화합물 (7)을 합성과정에서 얻어진 결과를 보고 하려고 한다 (Scheme 1). 최종 합성 목표 화합물 (8)은 엔은기, epoxy methano bridge기, 탄소 13 위치에 에스테르기 등의 항암효과를 나타내는데 필요하다고 알려진 작용기들을 포함하면서 전합성 과정을 많이 단축할 수 있는 구조를 가지고 있다. 특히 탄소 9와 11 위치 사이에 이중결합이 있어서 그 합성여부와의 화합물이 가질 수 있는 생체활성에 대하여 많은 관심이 있다(Fig. 1, 유사체의 각 탄소 및 고리의 위치

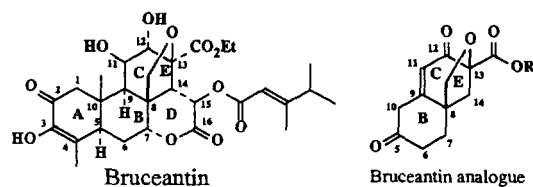


Fig. 1. Bruceantin and Bruceantin analogue.

표시는 bruceantin의 명명법에 따른 것이다).

## 실 험

### 기기 및 시약

합성물질의 확인을 위한 적외선 분광광도계는 Nicolet 5-MX를 사용하였으며, <sup>1</sup>H 핵자기 공명 스펙트럼은 JNM-PMX 60을 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR의 내부 표준물질로는 TMS를 사용하였다. 박층 크로마토 전개판(TLC)은 Silica Gel 60F-254(Merck)를 이용하였고, column chromatography용 silica gel은 Merck사의 Silica Gel 60(0.063~0.200 mm mesh)을 사용하였다. Tetrahydrofuran과 diethyl ether는 sodium benzophenone ketyl로 정제하여 사용하였으며, chromium trioxide는 감압하에서 diphosphorus pentaoxide로 건조하여 사용하였다. 다른 시약과 용매들은 반응 직전 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였다.

### 합 성

**Ethyl (S)-7-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-naphthalene-4a-carboxylate (3)의 합성.** Ethanol 5.00 ml에 20.0 mg(0.870 mmol)의 Na를 녹인 용액에 ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate 5.00 g(29.4 mmol)을 넣는다. 실온에서 15분간 교반하고 0°C로 냉각하여 methyl vinyl ketone 2.48 g(35.4 mmol)을 용매에 풀어서 주사기로 한 방울씩 넣고 0°C에서 30분간 교반한다. 여기에 ethanol 25.0 ml에 899 mg(39.1 mmol)의 Na를 녹인 sodium ethoxide 용액을 주사기로 한 방울씩 넣고 실온에서 5시간 동안 교반한다. 반응이 완결되면 ice bath에서 acetic acid 6.00 g(0.100 mol)을 첨가하여 반응을 중지시키고, 용매를 감압에서 제거한 후 물과 diethyl ether를 가하여 수용액층은 분리하고 diethyl ether로 추출한다. 추출된 유기층은 포화 중탄산나트륨 용액과 brine

용액으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 농축시킨다. 100 g의 silica gel(전개용매 hexane-diethyl ether, 1:1)로 column chromatography하여 5.34 g(81.9%)의 ethyl (S)-7-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-naphthalene-4a-carboxylate(3)을 얻었다.: (bp. 130~133°C/2.00 mmHg) :  $R_f=0.47$  (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3010~2900(CH vinyl, CH aliphatic), 1724(C=O ester), 1680(C=C enone);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5.80(s, 1H, enone O=C-CH=), 4.31(q, 2H, J=5.5 Hz, ester  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.72~1.01(m, 17H).

(1'R-trans)-4'a-Methoxymethyl-3',4',4'a,5',6',7'-hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene] (4)의 합성. 얻은 (3) 5.34 g(24.1 mmol)와 ethylene glycol 13.1 g(220 mmol)과 *p*-toluenesulfonic acid monohydrate 180 mg(0.960 mmol)을 benzene에 녹이고 Dean-Stark trap을 이용하여 24시간 동안 환류시킨다. 반응용기를 실온으로 냉각시킨 후 중탄산 나트륨 포화용액을 첨가하여 반응을 중지시킨다. 수용액층을 분리하고 diethyl ether로 추출하여 brine 용액으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 농축한다. 잔유물을 70.0 g의 silica gel(전개용매 hexane-ethyl acetate, 6:1)로 정제하여 6.21 g(97.0%)의 ketal (4)를 얻었다.:  $R_f=0.57$  (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3010~2930(CH vinyl, CH aliphatic), 1720.6(C=O ketone); 생성된 ketal (4)를 다음 반응에 사용한다.: Lithium aluminum hydride 1.89 g(49.7 mmol)을 무수 diethyl ether 100 ml에 넣어 교반하고 무수 diethyl ether에 녹인 6.21 g(23.3 mmol)의 케탈 (4)를 주사기를 이용하여 서서히 첨가한다. 실온에서 2시간 반 동안 교반하고 물 1.77 ml를 첨가하고 0°C에서 15% 수산화나트륨 수용액 1.77 ml를 가한 후 물 5.29 ml를 첨가하고 30분 동안 교반한다. 무수 황산 마그네슘층을 통하여 거른 후 농축한다. 50.0 g의 silica gel(전개용매 hexane-diethyl ether, 3:1)로 정제하여 정량적인 수득률로 알코올을 얻었다.:  $R_f=0.20$  (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(in ether solution,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3700~3100(OH alcohol), 3070(CH vinyl), 2930(CH aliphatic); 0°C ice bath하에서 76.0 ml의 tetrahydrofuran에 2.23 g(55.9 mmol, 60% oil dispe-

rsion)의 sodium hydride를 넣고 저어준다. 6.20 g(27.5 mmol)의 합성한 알코올을 27.0 ml의 tetrahydrofuran에 녹이고 주사기를 이용하여 서서히 넣는다. 40분 동안 환류시킨 다음 0°C에서 15.7 g(111 mmol)의 methyl iodide를 첨가하고 4시간 반 동안 교반한다. 갈색의 균일한 용액이 될 때까지 methanol을 가하여 반응을 중지시키고 감압에서 농축한다. 잔유물을 물과 diethyl ether로 유기층을 추출하여 티오 황산 나트륨 포화용액과 brine 용액으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 농축한다. 110 g의 silica gel(hexane-ethyl acetate, 6:1)로 정제하여 5.82 g(87.3%)의 (1'R-trans)-4'a-methoxymethyl-3',4',4'a,5',6',7'-hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene] (4)를 얻었다.:  $R_f=0.80$  (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3070(CH vinyl);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5.65(s, 1H, C=CH), 4.00(s, 4H, ketal- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.37(s, 5H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.8~0.85(m, 12H).

(1'R-trans)-4'a-Methoxymethyl-3',4',4'a,5',6'-hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene]-7'-one (5)의 합성. -23°C에서 186 ml의 methylene chloride에 chromium trioxide 29.1 g(290 mmol)을 넣고 46.1 g(580 mmol)의 pyridine을 한 번에 첨가한다. 15분간 교반하고 5.82 g(24.4 mmol)의 올레핀 (4)를 methylene chloride 29.1 ml에 녹여 첨가한다. 반응용기를 -10°C로 유지하면서 24시간 동안 교반한다. 40.2 g(0.291 mol)의 sodium bisulfate monohydrate를 넣고 diethyl ether로 불리고 무수 황산 마그네슘과 silica gel로 된 판을 통하여 diethyl ether로 씻으면서 거른다. 용액을 농축시키고 50.0 g의 silica gel(전개용매 hexane-ethyl acetate, 2:1)로 정제하여 3.84 g의 (1'R-trans)-4'a-methoxymethyl-1',3',4',4'a,5',6'-hexahydro-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene]-7'-one (5)을 62.3%의 수율로 합성하였다.:  $R_f=0.64$  (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3100~2800(CH vinyl, CH aliphatic), 1645.4(C=C enone); UV( $\lambda_{\text{max. abs.}}$ ) 258 nm;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5.55(s, 1H, enone O=C-CH=), 3.63(s, 4H, ketal- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.16(2, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.02(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.6~0.8(m, 10H).

Ethyl (1'R-trans)-4'a-methoxymethyl-3',4',4'a,

**5',6',7'-hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene]-6'-carboxylate (6)의 합성.** -78°C에서 diisopropylamine 600 mg(5.94 mmol)과 tetrahydrofuran 3.00 ml에 2.84 ml의 *n*-butyl lithium(5.94 mmol, 2.10 M in pentane)을 첨가하여 10분 동안 교반하고 0°C에서 30분 동안 교반한다. -78°C에서 hexamethylphosphoramide 1.06 g(5.94 mmol)과 500 mg(1.98 mmol)의 엔온 (5)를 tetrahydrofuran에 녹여 첨가하고 -23°C에서 2시간 동안 교반한다. -78°C에서 238 mg(2.18 mmol)의 ethyl chloroformate를 넣은 후 15분 동안 저어주고 실온에서 4시간 동안 교반한다. 염화 암모늄 포화용액을 첨가하고 농축한다. Diethyl ether로 유기층을 추출하고 티오황산 나트륨 포화용액으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 농축한다. 잔유물을 35.0 g의 silica gel(hexane-ethyl acetate, 1:4)로 정제하여 419 mg(64.0%)의 ethyl(1'R-*trans*)-4'a-methoxymethyl-7'-oxo-3',4',4'a,5',6',7'-hexahydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene]-6'-carboxylate (6)을 얻었다.  $R_f=0.90$ (hexane-ethyl acetate, 1:3); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924(CH aliphatic), 1602(C=O);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5.78(s, 1H), 3.98(s, 4H), 3.66(q, 2H), 3.48(s, 2H), 3.42(s, 3H), 2.72(s, 2H), 2.60~1.52(m, 6H), 1.22(t, 3H).

**Ethyl ( $\pm$ )-8-oxo-10-oxa-1'H-spiro[1,3]dioxolane-4,4'-tricyclo[9.2.1.0 1,6]-dodec-6-ene-9-carboxylate (7)의 합성.** -23°C에서 hexane 용매에 250 mg(0.771 mmol)의 케톤 화합물 (6)을 넣고 hexamethyldisilazane(187 mg, 1.16 mmol)을 넣는다. 반응 혼합물을 10분 동안 저어주고 trimethylsilyl iodide(154 mg, 0.771 mmol)를 hexane 녹여 한 방울씩 첨가한다. 실온에서 6시간 후에 brine 용액을 첨가하여 반응을 중지시킨다. Hexane으로 수용액층을 추출하고 모아진 유기층을 티오황산 나트륨 포화용액과 brine 용액으로 씻어 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 농축한다. 잔여물을 silica gel 20.0 g로 short column chromatography하여 다음 반응에 사용한다. -23°C에서 tetrahydrofuran 용매에 위에서 얻은 crude product 283 mg 넣고 *N*-bromosuccinimide(137 mg, 0.771 mmol)을 첨가한다. 40분 후에 ice cooled된 중탄산 나트륨 포화용액을 첨가하여

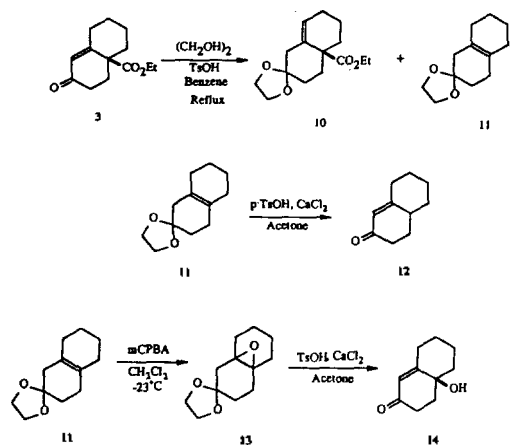
반응을 중지시키고 농축하여 diethyl ether로 추출한다. 얻어진 유기층을 brine 용액으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 crude bromine 치환체를 다음 반응으로 넘어간다. 위에서 얻은 crude product를 *N,N'*-dimethylformamide 1.00 ml에 녹이고 120°C에서 30분 동안 저어준다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 얼음에 쏟아붓고 고체를 거르고, 모액을 농축하여 silica gel 15.0 g으로 column chromatography하여 얻은 product와 합친다. 위에 세 단계를 걸쳐 ethyl ( $\pm$ )-8-oxo-10-oxa-1'H-spiro[1,3]dioxolane-4,4'-tricyclo[9.2.1.0 1,6]dodec-6-ene-9-carboxylate (7)을 96.6 mg(27.0%) 얻을 수 있었다.  $R_f=0.47$ (diethyl ether-hexane, 1:1).

**Epoxide (13)의 합성.** 화합물 (11) (200 mg, 1.03 mmol)을 methylene chloride에 녹이고 -23°C에서 *m*-chloroperoxybenzoic acid(213 mg, 1.24 mmol)를 넣고 1시간 동안 저어준다. Diethyl ether를 넣고 중탄산 나트륨 포화용액을 넣고 유기층을 추출한다. 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하여 silica gel로 정제하여 196 mg의 epoxide (13)을 90.0% 수율로 얻었다.  $R_f=0.48$ (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1221.0, 947.1, 846.8;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.86(s, 4H), 1.00~2.30(m, 14H).

**4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-hydroxy-2(3H)naphthalenone (14)의 합성.** 180 mg(0.856 mmol) epoxide (13)를 acetone에 녹이고  $\text{CaCl}_2$ (694 mg, 6.26 mmol)과 *p*-toluenesulfonic acid(270 mg, 1.42 mmol)를 넣고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 고체를 거른 후 여액을 농축하여 diethyl ether로 추출한 다음 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 농축한다. Silica gel 35.0 g으로 정제하여 88.1 mg(53.0%)의 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4a-hydroxy-2(3H)naphthalenone (14)를 얻었다.  $R_f=0.18$ (hexane-diethyl ether, 1:1); IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3493, 2930, 1662, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5.54(s, 1H), 2.92~1.11(m, 12H).

## 결과 및 고찰

기본적인 탄소골격을 형성하기 위하여 ethyl 2-cyclohexanonecarboxylate (1)와 methyl vinyl ketone (2)의 Robinson 고리화 반응<sup>5</sup>에 의해 화합물



Scheme 2. Decarboethoxylation and synthesis of  $\gamma$ -hydroxy enone.

(3)을 81.9%의 수율로 합성하였다. Robinson 고리화 반응은 두 단계(Michael 첨가반응과 aldol 축합반응) 반응을 거쳐 이루어지며, 첫 단계에서는 0.03 equivalent 촉매량의 염기와 methyl vinyl ketone을 천천히 투입함으로써 이루어지며 두 번째 단계에서는 1.30 equivalent의 정량적인 염기를 첨가하여 이루어진다. 화합물 (3)의 엔온의 카르보닐기는 케탈로 보호되며 입체장애로 인하여 B고리의 이중결합이 C고리의 탄소 9-11로 이동하며 C고리의 탄소 12 위치에 산소작용기를 도입할 수 있게 한다. 이 과정에서 예상하지 못한 화합물 (11)이 20.2%의 수율로 얻어졌다. 화합물 (11)은 적외선 분광 스펙트럼에서 에스테르기의 카르보닐기 흡수띠가 사라지고 핵자기 공명 스펙트럼상에서 비닐기의 수소띠가 없어졌다. 이 화합물은 bromine test에서 양성을 나타내어 분자 내에 이중결합이 존재하는 것을 알 수 있었고, 탈케탈화 반응하여 탄소 8 위치에 에스테르기가 없어진 엔온 (12)을 얻음으로서 decarboethoxylation 반응이 일어난 것을 확인할 수 있었다. 화합물 (11)의 구조를 확인하기 위하여 *m*-chloroperoxybenzoic acid를 사용하여 이중결합을 에폭시화 반응하여 epoxide (13)를 합성할 수 있었다. Epoxide (13)는 탈탈화 조건 (TsOH, calcium chloride, acetone)으로 처리하여  $\gamma$ -히드록시엔온 (14)을 얻었다(Scheme 2)<sup>9</sup>.

Octalone의 탄소 8 위치에 에스테르기가 탈탄산화되는 현상은 알려진 것이 드물며<sup>10</sup> 특히 octalone의

케탈화 반응 중에 일어난다는 것은 반응자체의 유용성이나 반응메카니즘의 연구에도 도움이 되리라 여겨진다. 반응 메카니즘은 케탈이 형성된 후 탄소 9 위치에 안정한 carbocation이 형성되고, 이 때 탄소 8 위치의 에스테르기가 다른 친핵체의 공격을 받아서 이산화탄소를 방출하면서 탄소 8과 9 사이에 이중결합이 형성된다고 생각된다. 화합물 (10)에서 직접 화합물 (11)을 얻기 위하여 여러가지 조건들을 적용하였으나 아직 만족할 결과는 얻어지지 않고 있다. 한편 위에서 얻어진 3차 알코올이 도입된 화합물 (14)은 생체활성을 나타내는 화합물을 전합성하는데 핵심 중간체로서 유용하리라고 기대한다.

Epoxy methano bridge기의 전구체를 형성하고 알코올기를 보호하기 위하여 탄소 8 위치에 에스테르기를 lithium aluminum hydride로 환원하여 정량적인 수율로 알코올을 얻고 tetrahydrofuran 용매에서 sodium hydride와 methyl iodide를 처리하여 87.3%의 수율로 methoxy methyl기(화합물 4)로 변환하였다. C고리의 카르보닐기의 도입은 allylic oxidation 반응을 이용하였다. 이 때 pyridine을 사용하는 Collins 방법보다 Salmond<sup>10</sup>에 의하여 개발된 3,5-dimethyl pyrazol을 사용하였을 때 반응시간이 단축(24→5 hrs)되고 높은 수율(40.0→75.3%)로 얻을 수 있으며, work-up이 용이해지는 장점이 있었다.

Bruceantin의 탄소 13 위치에 있는 에스테르기와 같은 구조를 만들기 위하여 화합물 (5)의  $\alpha'$ -위치에 에스테르기를 도입하였다.  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤의 alkylation의 경우 도입되는 알킬기의 위치 선택성은 용매, electrophile, stoichiometry, 반응온도 및 사용되는 염기종류에 의존한다. 일반적으로 thermodynamic 반응조건에서는  $\gamma$ -dienolate가 형성되며  $\alpha$ -위치에 알킬기가 도입되며<sup>12</sup>, kinetic 반응조건에서는  $\alpha'$ -dienolate가 형성되어  $\alpha'$ -위치 치환체가 생성된다<sup>13</sup>.  $\alpha'$ -위치에 아실기를 도입하기 위하여 -78°C에서 lithium diisopropylamide와 diethyl carbonate를 사용하였을 때 수율이 20.0~30.0%로 비교적 낮았다. 낮은 온도에서 lithium amide base의 형성은 확인된 바 있으므로<sup>14</sup> enolate의 형성 여부를 알아보기 위하여 *N*-bromosuccinimide를 electrophile로 사용하여 90.0%의 수율로 브롬 치환체를 얻었다. 따라서 diethyl carbonate가 electrophile로서는 낮은

반응성을 보이므로 보다 좋은 반응성이 기대되는 ethyl chloroformate를 사용하여 70.0~80.0%의 수율로 화합물 (6)을 얻을 수 있었다.  $\alpha'$ -위치 치환체만이 얻어진 이유는  $\gamma$ -dienolate가 형성된다면 케탈기와 이중결합의 수소가 반발을 일으켜 불안정해지므로  $\alpha'$ -dienolate의 형성이 유리하기 때문인 것으로 생각된다. 화합물 (6)은 수산화칼륨 수용액에서 첨개(실온에서 5분) 탈탄산화 되어 시작물질인 화합물 (5)로 돌아간다. 이 결과는 이 탄소골격에서의 에스테르기의 특이한 불안정성을 보여주는 것으로서 이러한 탄소 골격구조를 갖는 화합물에서 작용기 도입의 어려움을 나타내고 있다. 한편 탄소 9-11 위치에 있는 이중결합을 보존하여 엔온에 에스테르기를 도입한 것은 탈케탈화합 경우 B고리에 작용기를 도입하는데 중요한 요건이 된다.

탄소 8-13 위치에 epoxy methano bridge<sup>15</sup>기가 도입된 화합물 (7)을 합성하기 위하여 화합물 (6)에 hexamethyldisilazane과 trimethylsilyl iodide를 사용하여 silyl enol ether를 만들고 N-bromosuccinimide를 사용하여 브롬이 치환된 화합물을 얻었다. 이 브롬 치환체를 N,N'-dimethylformamide용매에서 120°C로 가열하여 epoxy methano bridge 고리가 형성된 화합물 (7)을 20.0~30.0%의 수율로 합성하였다. Epoxy methano bridge 고리가 형성되는 반응 메카니즘은 methoxy기의 산소가 S<sub>N</sub>2 type으로 브롬을 치환 반응한 후 생성된 oxonium ion이 브롬이온에 의하여 demethylation된다고 생각하고 있다. 따라서 반응이 원활하게 진행되기 위해서는 산소와 반응부위에 거리가 가까워야 하는데 이중결합이 고리를 평평하게 하여 반응 부위들간에 거리가 멀어지게 되므로 반응의 수율이 낮아진 것이라고 생각되어진다. 화합물 (7)을 탈케탈화시켜 화합물 (8) 및 화합물 (9)를 합성하기 위하여 시도하고 있으며 알맞은 조건에 의한 이중결합의 이동여부에 대하여 관심을 가지고 있다. 이중결합이 C고리에 있게 되면 카르보닐기와 conjugation되고 epoxy methano bridge기 등에 의해 불안정해지므로 B고리로 이동되는 것이 보다 안정화될 것으로 생각한다.

## 결 론

강력한 항암효과를 나타내는 bruceantin의 전합성

기초연구를 수행하여 bruceantin 전합성의 핵심 중간 화합물 ethyl (±)-8-oxo-10-oxa-1'H-spiro[1,3]dioxolane-4,4'a-tricyclo[9.2.1.0 1,6]dodec-6-ene-9-carboxylate (7)을 9단계에 걸쳐 7.30%의 전체 수율로 합성하였으며, octalone의 탈탄산화 반응을 발견하여 3차 알코올인 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4a-hydroxy-2(3H)naphthalenone (14)를 47.7%의 수율로 합성하였다.

화합물 (8)과 (9)는 bruceantin 전합성에 있어서 중요한 중간체이며 bruceantin의 BCE 고리구조를 포함하면서, 항암효과를 나타내는데 필요한 엔온기, 에스테르기, epoxy methano bridge기 등을 가지고 있어 항암제로서의 가능성도 기대하고 있다.

본 연구는 한국과학재단(89030103)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 인 용 문 헌

1. Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Siegel, C. W. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 178.
2. Kim, H.; Lee, K. *Chemworld* 1992, 32, 372.
3. Polonsky, J. *Forscher. Chem. Org. Naturst.* 1973, 30, 101.
4. For detail see reference 2 and references therein.
5. Cassady, J. M.; Suffness, M. *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*; Academic Press, Inc.: New York, 1980; p 254.
6. (a) Fuchs, P. L.; Paruza, R. J. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2306; (b) Heathcock, C. H.; Mahaim, C.; Schlecht, M. F.; Utawanit, T. *ibid.* 1984, 49, 3264; (c) Schlessinger, R. H.; Wong, J. W.; Poss, M. A.; Springer, J. P. *ibid.* 1985, 50, 3950; (d) Ziegler, F. E.; Klein, S. I.; Pat, U. K.; Wang, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2730; (e) Shishido, K.; Takahashi, K.; Oshio, Y.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1339.
7. VanderRoest, J. M.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 5841.
8. McQuillin, F. J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* 1941, 586.
9. Song, S.; Lee, J.; Kim, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1993, 14, 435.
10. (a) Oritani, T.; Yanashita, K. *J. Org. Chem.* 1984,

- 49, 3689; (b) Krapcho, P. A.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen Jr., E. G. E.; Lobey, A. J.; Stephens, W. P. *ibid.* 1978, 43, 138; (c) Huang, B. S.; Parish, E. J.; Miles, D. H. *ibid.* 1974, 39, 2647; (d) Ho, T. L. *Syn. Commun.* 1979, 9, 233.
11. Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2057.
12. (a) Sarma, A. S.; Gayen, A. K. *Syn. Commun.* 1982, 12, 151; (b) Sauer, G. *et al. Liebigs Ann. Chem.* 1982, 459.
13. (a) Audenaert, F.; Keukeleire, D. D.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* 1987, 43, 5593; (b) Majetich, G.; Behnke, M.; Hull, K. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3615; (c) Podraza, K. F.; Bassfield, R. L. *ibid.* 1989, 54, 5919.
14. Podraza, K. F.; Bassfield, R. L. *ibid.* 1988, 53, 2363.
15. Kanai, K.; Zelle, R. E.; Sham, H. L.; Grieco, P. A.; Callant, P. J. *ibid.* 1984, 49, 3867.