

# Cerium(IV) Ammonium Nitrate를 이용한 Spiroannulated 다이하이드로퓨란 화합물의 합성 Synthesis of Spiroannulated Dihydrofuran Compounds Utilizing Cerium(IV) Ammonium Nitrate

김병소\*  
Byung-SO Kim\*

<Abstract>

An efficient synthesis of spiroannulated dihydrofurans is achieved from 1,3-dicarbonyl compounds and exocyclic alkenes in the presence of cerium ammonium nitrate(IV) in moderate yields. In the case of entries 3-9, as a single product was seen. Especially, reaction of 15 with methylenecyclohexane afforded the two regioisomeric cyclo adducts 21 and 22. The structures of these adducts were confirmed by IR and NMR-Spectra.

**Key Words :** cerium ammonium nitrate, cycloaddition, dihydrofuran, spiroether

## 1. 서론

다이하이드로퓨란이나 퓨란 화합물은 식물이나 해양물속의 천연물에서 주로 많이 발견되며, 좋은 생물학적 활성을 가지는 중요한 헤테로고리화합물중의 하나이다.<sup>1)</sup> 이러한 중요성 때문에 여러 그룹에 의해 새로운 합성 방법들이 개발되고 있다. 최근에 전이금속(Mn<sup>III</sup>, Pb<sup>IV</sup>, Co<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup>)을 사용한 카르보닐 화합물과 올레핀의 산화 부가반응으로 다이하이드로퓨란 화합물의 합성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 중 망간(III) 금속 착물을 이용한 반응

이 많이 알려져 있으나 분자 간 반응에서의 낮은 수율과 망간 금속의 강한 독성 및 반응 시 초산과 같은 산성 용매 하에서 반응이 진행되는 문제점들이 나타나고 있다.<sup>2)</sup> 이러한 문제점을 보완하고자 전이금속을 이용한 자유라디칼 반응에 관심을 가지고 실버(I)금속을 이용한 새로운 다이하이드로퓨란 고리화합물을 합성하는 방법을 보고한 바 있다.<sup>3)</sup> 본 연구에서는 기존에 사용하고 있는 망간이나 실버금속들의 반응에서 요구하는 산성 및 높은 반응온도 조건이 아닌 낮은 온도와 산성조건이 아닌 용매에서 사용 가능한 금속 착물로 단일 전자 산화제로 (single electron oxidants) 이용되는 세륨금속이

\* 정회원, 영남이공대학 물질공학계열 전임강사, 工博  
영남대학교 대학원 졸업  
705-037 대구 남구 대명 7동 1737  
bskim@ync.ac.kr

\* Full Time Instructor Div. of Chemical Engineering of  
Yeungnam College of Science Technology  
1737 Taemyeung-dong, Nam-Gu, Taegu, 705-037, Korea

적절하다고 생각하며 본 연구에 적용해 보고자 하였다. 세륨(IV)금속 착물의 자유라디칼 반응은 Heiba에 의해 처음으로 도입 되었고,<sup>4)</sup> 그 뒤 Kurz에 의해 카르보닐 화합물에서 탄소 라디칼의 생성에 세륨이 유용하다고 보고 된바 있다.<sup>5)</sup> 특히, Baciocchi와 Ruzziconi에 의해 카르보닐화합물과 올레핀에 대한 산화부가 반응이 집중적으로 연구 되었으며,<sup>6)</sup> 최근에 Nair에 의해 1,3-다이카르보닐 화합물과 간단한 알켄을 이용하여 다이하이드로퓨란 화합물을 합성하는 방법이 보고 된바 있다.<sup>7)</sup>

따라서 본 연구에서는 세륨(IV)금속 착물을 이용하여 1,3-다이카르보닐 화합물과 *exo*올레핀을 반응시켜 spiroether고리를 가지는 다이하이드로퓨란 화합물을 합성하는 방법을 개발하여 장차 Griseofulvin의 골격(skeleton)인 grisan의 효과적인 합성에 적용하고자 한다.

## 2. 실험

### 2. 1. 시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 Sigma, Aldrich 제품을 정제 없이 사용하였으며, 합성물질 확인에 사용한 기기는 다음과 같다. 녹는점 측정은 Fischer-Johnson사 제품을 사용하였으며, 온도는 보정하지 않았다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Bruker Model ARX(300MHz), IR 스펙트럼은 JASCO FT IR 5300형을 사용했으며, 반응 확인은 Merck 사의 실리카 겔 60F 254가 코팅되어있는 알루미늄 판을 사용하는 얇은 막 크로마토그래피(Thin Layer Chromatography)법으로 하였다.

TLC의 발색시약으로는 vanillin, iodine을 사용하였다. 컬럼 크로마토그래피는 Merck silica gel 60(7734)을 사용하여 분리하였다.

### 2. 2. 실험방법

다이하이드로퓨란 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법은 50ml 2-neck 둥근 플라스크에 1,3-다이카르보닐 화합물(1mmol)을 취해서 acetonitrile에 녹여서 넣고 여기에 *exo*올레핀(3mmol)을 가한 후 CAN(IV)을 0°C에서 가한다. 질소 분위기 하에서 2시간 동안 반응 시킨

후 반응이 완결되었음을 TLC로 확인하고 필터하여 환원된 CAN을 제거하고 여액을 감압 농축시켜 컬럼 크로마토그래피(eluent; hexane/ethylacetate =v/v)로 분리하였다.

### Spiro(2,3,4,5,6-pentahydro-1-benzofuran-4-one-2,1'-cyclohexane)의 합성 (3)

질소분위기 하에서 1,3-cyclopentanedione (98 mg, 1mmol)과 methylenecyclohexane (289mg, 3mmol)을 반응 시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=5/1)하여 102mg(수율 53%)의 액체화합물 3을 얻었다. <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ2.73(2H, s), 2.52-2.45(4H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.68-1.62(4H, m), 1.50-1.41(4H, m); IR(neat) 2932, 1687, 1630, 1444, 1400, 1300, 1280, 1244, 1141, 1059, 1010, 896, 848cm<sup>-1</sup>.

### Spiro(2,3,4,5,6,7-hexahydro-1-benzofuran-4-one-2,1'-cyclopentane)의 합성 (4)

질소분위기 하에서 1,3-cyclohexanedione(112 mg, 1mmol)과 methylenecyclopentane (246mg, 3mmol)을반응 시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=5/1)하여 161mg(수율 84%)의 액체화합물 4를 얻었다. <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 2.76(2H, s), 2.38-2.29(4H, m), 2.04-1.98(4H, m), 1.79-1.63(6H, m); IR(neat) 2951, 1630, 1452, 1423, 1404, 1371, 1259, 1180, 1138, 1005, 952, 896, 756cm<sup>-1</sup>.

### Spiro(2,3,4,5,6,7-hexahydro-1-benzofuran-4-one-2,1'-cyclohexane)의 합성 (5)

질소분위기 하에서 1,3-cyclohexanedione(112 mg, 1mmol)과 methylenecyclohexane(289 mg, 3mmol)을 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=2/1)하여 163mg(수율 79%)의 액체화합물 5를 얻었다. <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ2.58(2H, s), 2.41(2H, m), 2.34(2H, t, J=6.3Hz), 2.03(2H, m), 1.78-1.63(6H, m), 1.50-1.45(4H, m); IR(neat) 2934, 2860, 1632, 1449, 1402, 1372, 1271, 1238, 1184, 1061, 910cm<sup>-1</sup>.

**Spiro(6,6-dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1-benzofuran-4-one-2,1'-cyclopentane)의 합성(6)**

5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (140mg, 1mmol)과 methylenecyclopentane (246mg, 3mmol)을 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethyl acetate=3/1)하여 195mg(수율 88%)의 고체화합물 6을 얻었다.

mp 84-85°C; <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ2.72 (2H, s), 2.17(2H, s), 2.15(2H, s), 1.97-1.94 (2H, m), 1.76-1.59(6H, m), 1.03(6H, s); IR (KBr) 2959, 1631, 1404, 1358, 1267, 1244, 1167, 1143, 1039, 956, 914, 752cm<sup>-1</sup>.

**Spiro(6,6-dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1-benzofuran-4-one-2,1'-cyclohexane)의 합성(7)**

5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione(140mg, 1mmol)과 methylenecyclohexane (289mg, 3mmol)을 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=5/1)하여 192mg(수율 82%)의 액체화합물 7을 얻었다. <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 2.56(2H, s), 2.24 (2H, s), 2.20(2H, s), 1.73-1.60(6H, m), 1.50-1.43(4H, m), 1.07(6H, s); IR(neat) 2934, 1635, 1448, 1404, 1367, 1302, 1280, 1230, 1167, 1141, 1016, 916, 823, 746cm<sup>-1</sup>.

**Ethyl-2-methyl-1-oxaspiro[4,4]non-2-ene-3-carboxylate의 합성(8)**

질소분위기 하에서 ethylacetoacetate(112mg, 1mmol)과 methylenecyclopentane (246mg, 3mmol)을 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=10/1)하여 149mg(수율 71%)의 액체화합물 8을 얻었다. <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.09 (2H, q, J=7.0Hz), 2.77 (2H, s), 2.09 (3H, s), 1.94-1.89 (2H, m), 1.70-1.53 (6H, m), 1.20 (3H, t, J=7.1Hz); IR(neat) 2957, 1669, 1645, 1446, 1383, 1332, 1253, 1116, 1080, 1020, 966, 869, 835, 761cm<sup>-1</sup>.

**Ethyl-2-methyl-1-oxaspiro[4,5]dec-2-ene-3-carboxylate의 합성(9)**

질소분위기 하에서 ethylacetoacetate(112mg, 1mmol)와 methylenecyclohexane (289mg, 3mmol)을 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=10/1)하여 171mg(수율 76%)의 액체화합물 9를 얻었다. <sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.13 (2H, q, J=6.9Hz), 2.59 (2H, s), 2.15 (3H, s), 1.64-1.49 (6H, m), 1.47-1.40 (4H, m), 1.25 (3H, t, J=7.1Hz); IR(neat) 2934, 1697, 1645, 1448, 1383, 1302, 1232, 1128, 1082, 1032, 978, 960, 761cm<sup>-1</sup>.

**Spiro(2,3-dihydro-naphtho[1,2b]furan-4,5-dione-2,1'-cyclohexane)(21)과**

**Spiro(2,3-dihydro-naphtho[2,3b]furan-4,9-dione-2,1'-cyclohexane)의 합성(22)**

2-hydroxy-1,4-naphthoquinone(174mg, 1mmol)과 methylenecyclohexane(289mg, 3mmol)을 반응시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리(eluent; hexane/ethylacetate=5/1)하여 91mg(수율 34%)의 고체화합물 21과 139mg(수율 52%)의 고체화합물 22를 혼합물로 얻었다. 21: mp 180-181°C; <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06(1H, d, J=7.8Hz), 7.64(2H, m), 7.55(1H, m), 2.88(2H, s), 1.95-1.68(6H, m), 1.57-1.53(4H, m); IR (KBr) 2934, 2859, 1692, 1645, 1615, 1586, 1572, 1489, 1443, 1408, 1360, 1285, 1252, 1240, 1213, 1124, 1086, 1024, 885, 768, 720 cm<sup>-1</sup>.

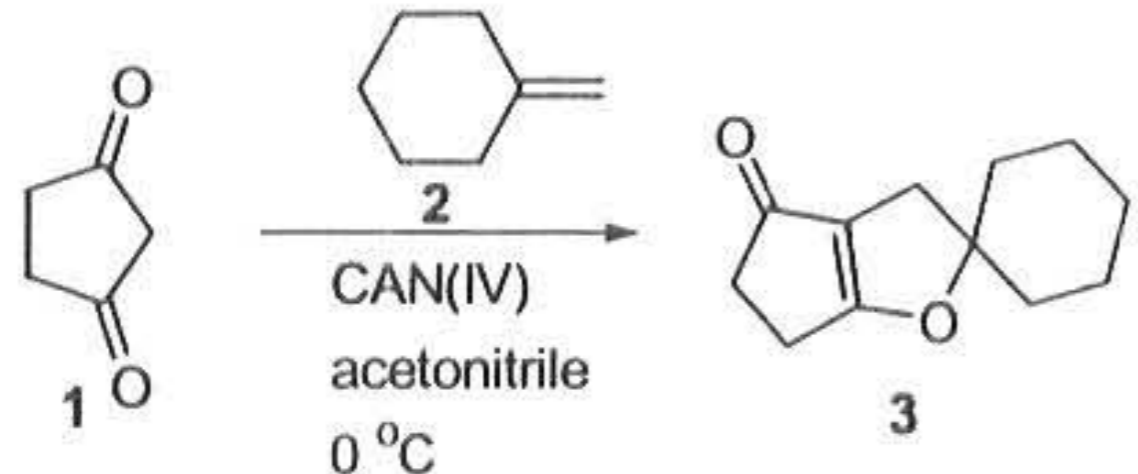
22: mp 192-194°C; <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07-8.03(2H, m), 7.69-7.61(2H, m), 2.93(2H, s), 1.98-1.71(6H, m), 1.55-1.41 (4H, m); IR (KBr) 3067, 2934, 2867, 1682, 1640, 1622, 1593, 1441, 1393, 1308, 1235, 1206, 1019, 955, 847, 787, 720 cm<sup>-1</sup>.

**3. 결과 및 고찰**

1,3-다이카르보닐화합물 1 과 exo올레핀 2 를 몇 가지 산화제를 이용하여 반응 하였다. 망간(III)과 실버(I)/셀라이트를 이용한 반응에서는 table 1에서 보이는 것처럼 낮은 수율로(18%,

23%) 다이하이드로퓨란 3 화합물이 얻어지는 것에 비해서 cerium(IV) ammonium nitrate (CAN)를 산화제로 사용한 경우에는 53%의 수율로 생성물을 얻을 수 있었다.

Table 1. Effect of oxidants in the reaction of 1,3-cyclopentanedione and methylenecyclohexane



| Oxidant   | Solvent      | Temp   | Time(h) | Yield |
|---|--------------|--------|---------|-------|
| Mn(OAc) <sub>3</sub>  | AcOH         | 80°C   | 3       | 18    |
| Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /Celite                           | acetonitrile | reflux | 3       | 23    |
| Ce(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> | acetonitrile | 0 °C   | 1.5     | 53    |

몇 가지 고리 또는 비고리 1,3-다이카르보닐 화합물과 exo올레핀과의 반응에 대한 결과를 Fig. 1에 나타내었다.

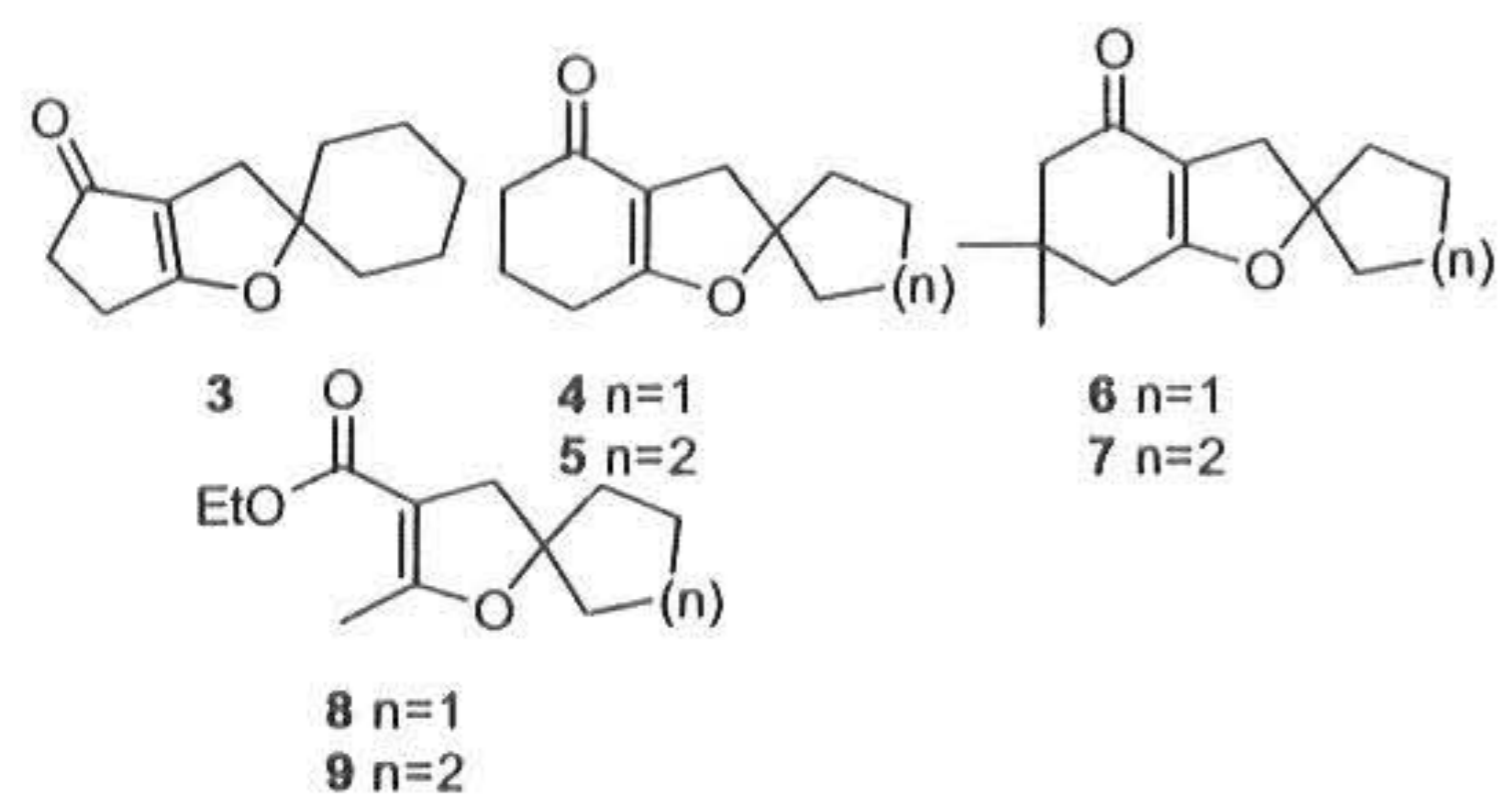


Fig. 1 Results of oxidative cycloaddition of 1,3-dicarbonyl compounds with exoolefins

1,3-cyclopentanedione과의 반응을 제외하고는 대부분의 경우 70% 이상의 높은 수율을 보이고 있어 spiroether 고리를 가지는 다이하이드로퓨란 화합물의 효율적인 합성 방법으로 적용될 수 있으며, 이들 화합물은 분광학적 방법으로 확인 하였다.

예를 들면 화합물 7은 IR(적외선) 스펙트럼에서 1635cm<sup>-1</sup>에서 나타난 엔온의 카르보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 δ2.56에서 다이하이드로퓨란 고리의 메틸렌기의 양성자 피이크가 단일항(singlet)으로 나타난 것으로 확인하였다.(Fig. 2) 특히, 고리화합

물 5는 Griseofulvin의 골격(skeleton)인 grisan의 효과적인 합성의 중간물질로 이용할 수 있을 것으로 기대되어진다.

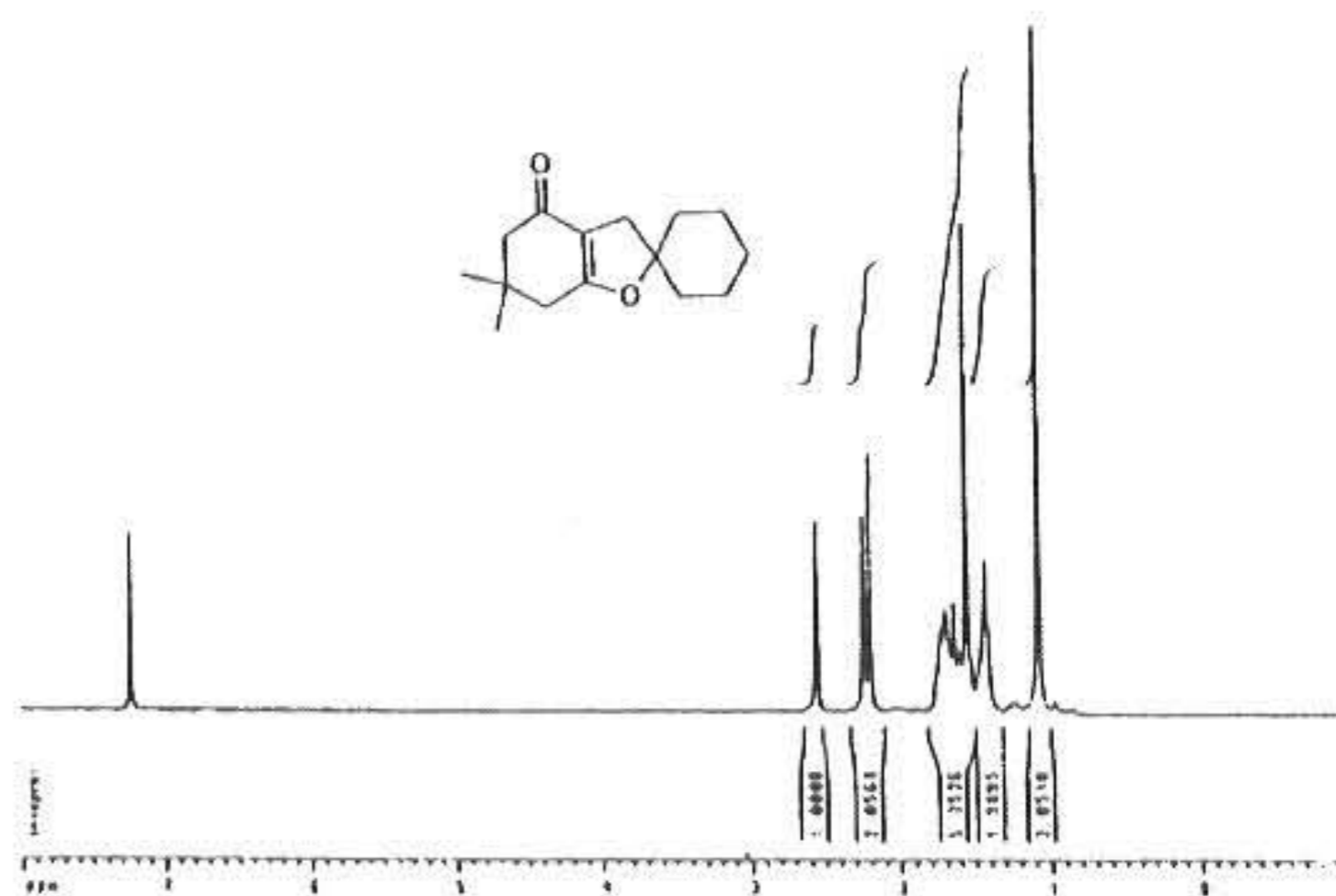


Fig. 2 <sup>1</sup>H NMR spectrum of spiro(2,3,4,5,6-penta-hydro-1-benzofuran-4-one-2,1'-cyclohexane).

기존 grisan의 합성 방법 중 Fig. 3과 같은 방법이 알려져 있다.<sup>8)</sup> MOM을 사용하여 페놀의 수산기를 보호한 10 화합물을 출발물질로 하여 염기 하에서 CuI를 반응 시킨 후 1-chloromethylcyclohexene을 반응시켜 11 화합물을 합성하고 산성 조건하에서 MOM 보호기를 제거하여 12 화합물을 합성한 후 디클로로메탄 용매 하에서 이온 교환수지 Amberlist 15를 사용하여 grisan을 합성하는 방법이 알려져 있으나 반응 과정이 길고 전체수율이 낮은 문제점을 가지고 있다.

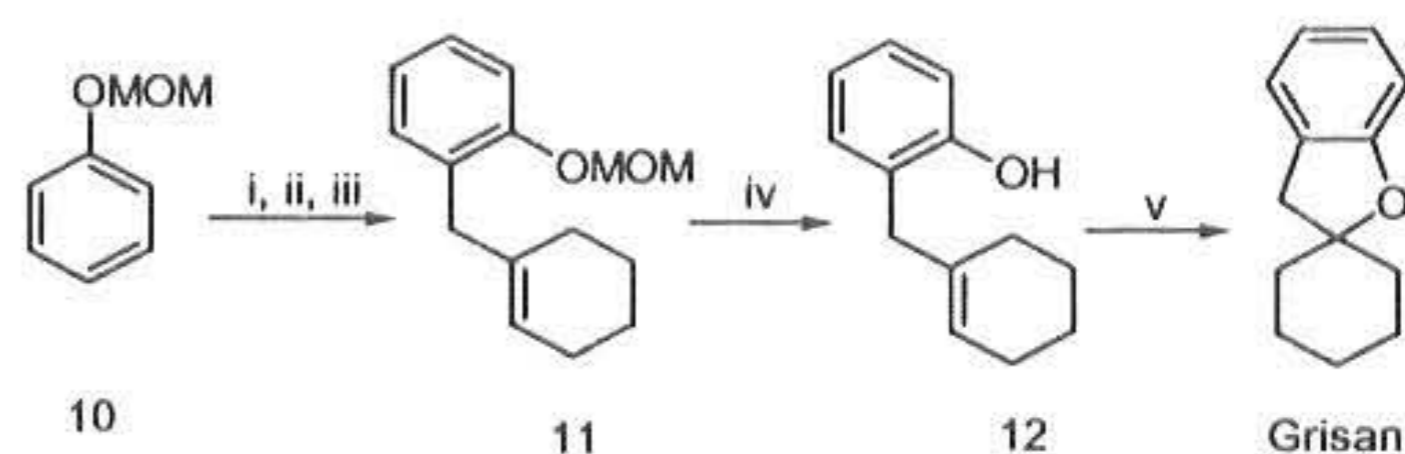


Fig. 3 Known synthetic method of Grisan

본 연구에서는 Fig. 4와 같이 얻어진 5 화합물을 이용하면 간단히 합성 할 수 있을 것으로 생각된다. 5 화합물을 환원 시킨 13 화합물을 p-TsOH를 사용하여 수산기를 제거하고 10% Pd/C을 사용하여 탈수소화 반응을 시키면 쉽게 grisan 화합물을 합성 할 수 있을 것으로 생각되며 현재 합성에 대한 연구가 진행 중이다.

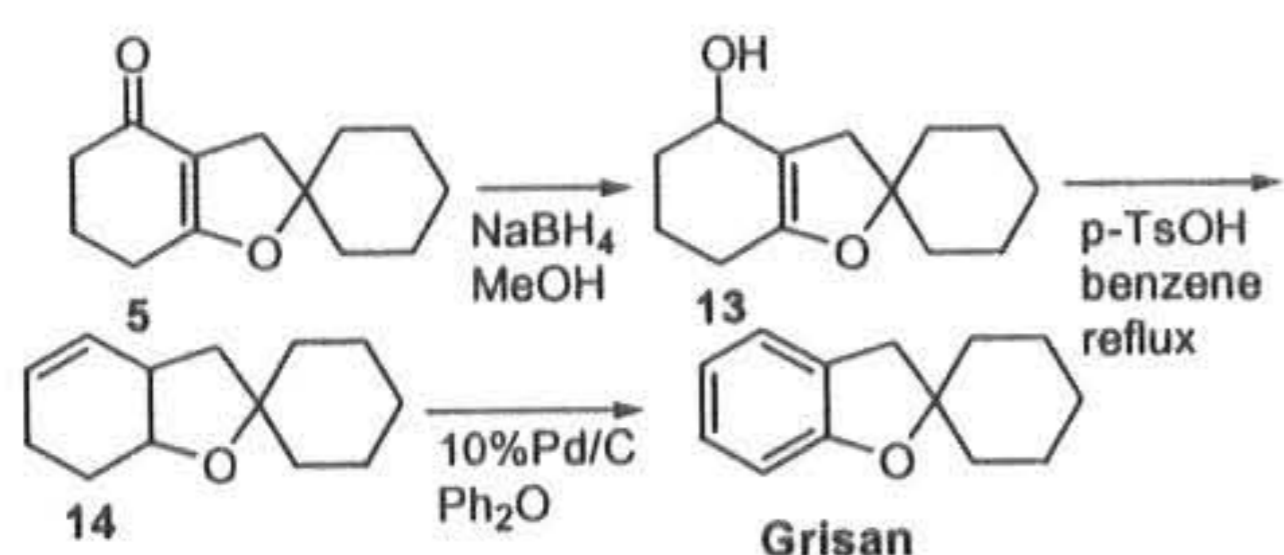


Fig. 4 Synthetic approach of Grisan

CAN을 이용한 1,3-다이카르보닐 화합물과 exo 올레핀의 반응에서 대부분의 경우 단일 생성물이 얻어지나 Lawsone(15)을 출발물질로 methylenecyclohexane(17)과의 반응에서는 Fig. 7과 같이 각진(angular) 혹은 선형(linear)의 이성질체가 얻어진다.

두 가지 형태의 화합물인 21, 22 가 생기는 것은 Fig. 7과 같이 반응과정에서 얻어진 양이온 18의 분자 내 oxygen trapping 과정에서 생기는 결과이다. 얻어진 혼합물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 쉽게 분리 할 수 있었다.

각진 형태 21은 검 붉은색을, 선형 형태 22는 노란색을 보이고 있으며, 두 이성질체의 분석은 각 화합물들의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼과 IR 스펙트럼을 통해서 확인 할 수 있었다. 21 화합물에서 벤젠 고리의 양성자는 자기적 환경의 차이로 인해 1:2:1의 비율로 나타나며 다이하이드로퓨란 고리의 메틸렌기가 δ2.88에서 단일항(singlet)으로 나타난다.(Fig. 5)

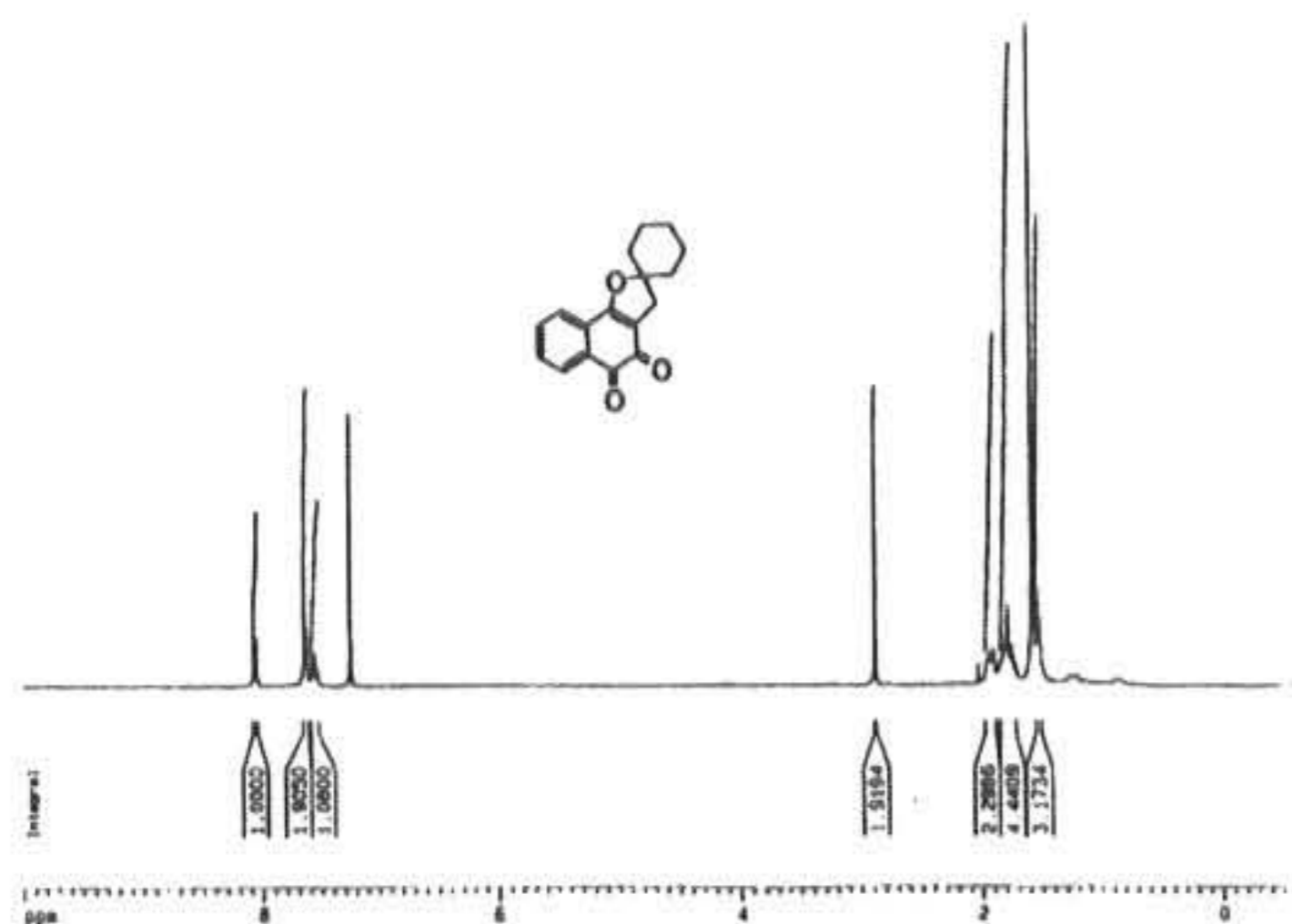


Fig. 5 <sup>1</sup>H NMR spectrum of spiro(2,3-dihydro-naphtho[1,2b]furan-4,5-dione-2,1'-cyclohexane).

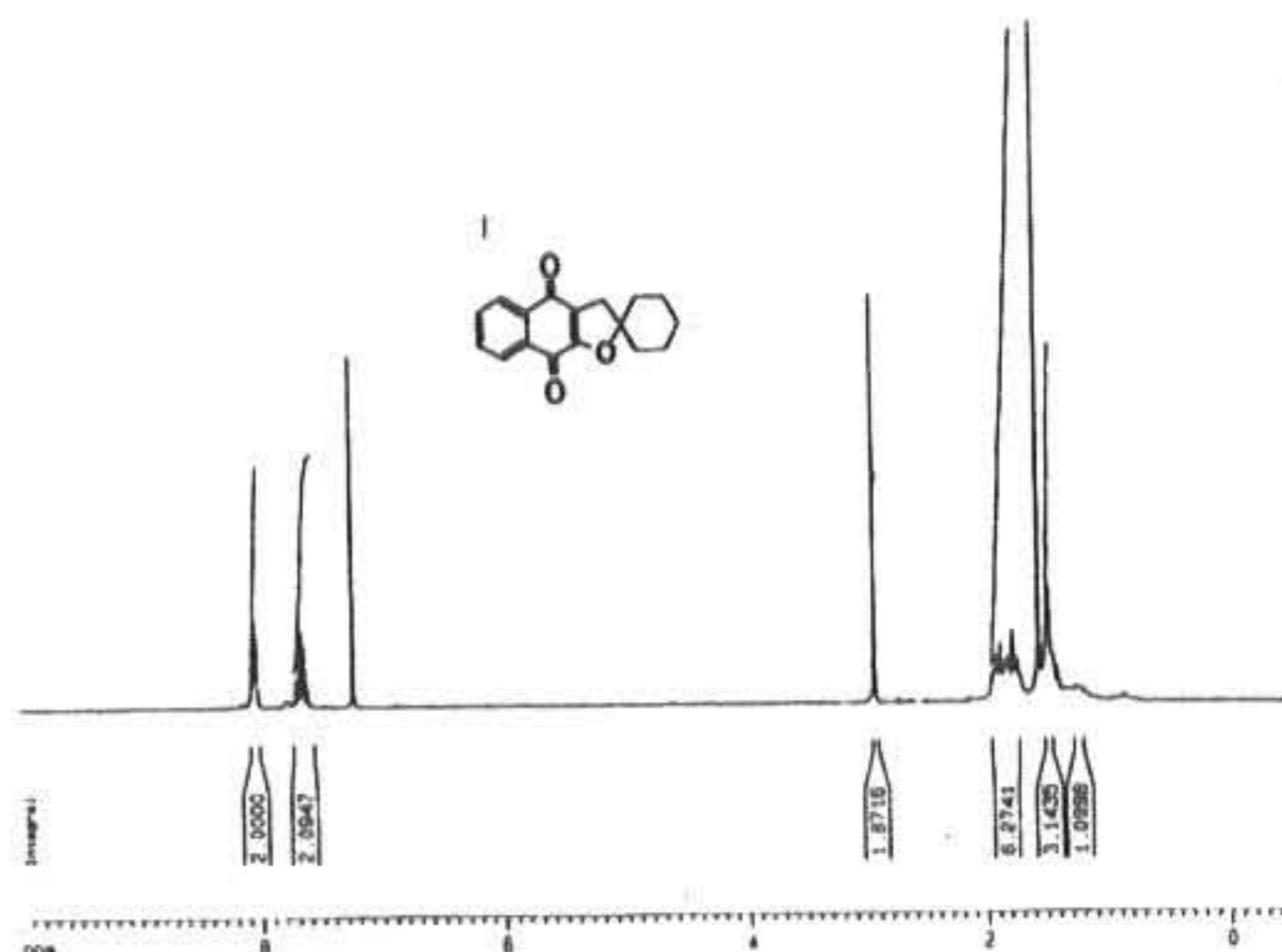


Fig. 6 <sup>1</sup>H NMR spectrum of spiro(2,3-dihydro-naphtho[2,3b]furan-4,9-dione-2,1'-cyclohexane).

22 화합물의 벤젠 고리의 양성자는 1:1의 비율로 나타나며 다이하이드로퓨란 고리의 메틸렌기가 δ2.93에서 단일항(singlet)으로 나타난다.(Fig. 6) 21 화합물의 두 카르보닐기가 1645, 1615cm<sup>-1</sup>에서 나타나고, 22 화합물의 두 카르보닐기는 1682, 1640cm<sup>-1</sup>에서 나타난다. IR 스펙트럼에서 얻은 값들을 통해 두 이성질체의 확인을 명확히 할 수 있으며, 이러한 값들은 색깔 이외에 두 화합물을 구별 할 수 있는 특징적인 값이다.

특히 furoquinone 유도체들은 자연에서 많이 발견되며, 그 중에서 몇몇 화합물들은 항암성, 항진균성, 항균성, 항염증성 등의 다양한 생물학적 활성을 보이고 있어 여러 그룹에 의해 합성이 이루어져 왔다.<sup>9)</sup>

이 반응에 대한 정확한 메카니즘은 아직 명확하지는 않지만 그림 7과 같이 나타낼 수 있

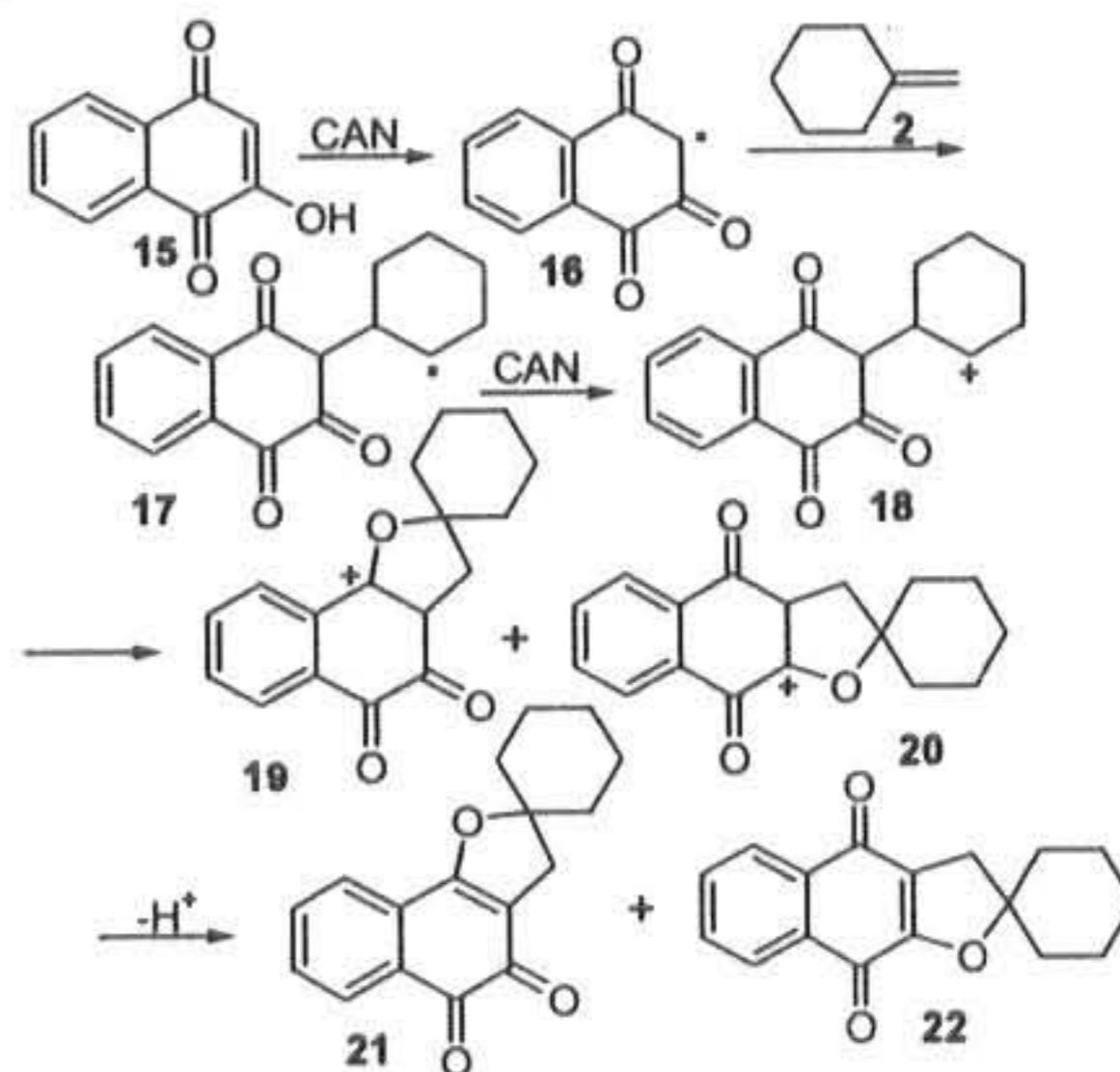


Fig.7 Proposed mechanism of oxidative cycloaddition

다. 먼저 CAN(IV)에 의해 1,3-다이카보닐화합물 **15**가 먼저 산화되어  $\alpha$ -oxoalkyl 라디칼 **16**이 생성된 후 알켄 **2**를 공격하여 라디칼 **17** 화합물이 생성된다. 생성물 **17**은 CAN(IV)에 의해 빠르게 산화되어 양이온 **18**의 고리화 반응에 의해 **19, 20** 화합물이 생성된 후 제거 반응을 경유하여 다이하이드로퓨란 화합물 **21, 22**가 최종적으로 생성된다.

결론적으로, 세륨금속염을 이용한 반응은 높은 온도나, 산성조건에서 산에 분해되기 쉬운 작용기를 가진 화합물들의 반응에 효과적으로 적용할 수 있으며, 1,3-다이카르보닐 화합물과 *exo*-올레핀과의 반응에서 1단계 반응으로 다이하이드로퓨란 화합물을 합성하였다.

이러한 방법을 이용하여 grisan 및 spiroether 고리를 가지는 천연물의 합성에 대한 연구가 현재 진행 중이며 다양한 헤테로 고리 화합물의 합성에 대한 활용이 기대된다.

#### 참고문헌

- 1) (a) Dean, F. M. : In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A R., Ed.; Academic Press: NY, Vol. 30, pp. 167-238 (1982) (b) Dean, F. M.; Sargent, M. V. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Bird, C. W., Cheeseman, G. W. H., Eds ; Pergamon Press: NY, Vol. 4, Part 3, pp. 531-598 (1984) (c) Iqbal, J., Bhatia, B. and Nayyar, N K.: Cobalt(II) acetate promoted oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to alkenes under aerobic conditions. *Tetrahedron*, **47**, pp. 6457-6468, (1991) (d) Melikyan, G G.: Manganese(III) mediated reactions of unsaturated systems. *Synthesis*, pp.833-850, (1993)
- 2) Kurz, M.E. and Ngoviwatchai, P.: Free-radical aromatic nitromethylation. *J. Org. Chem.*, **46**, pp. 4672-4676, (1981). b) Snider, Barry B.: Manganese(III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations. *Chem. Rev.* **96**, pp. 339-363, (1996)
- 3) Lee, Y. R. and Kim, B. S.: A facile synthesis of dihydrofurans utilizing silver (I)/celite. *Tetrahedron Lett.*, **38**, pp. 2095-2098, (1997)
- 4) Heiba, E. I. and Dessau, R. M.: Oxidation by metal salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, pp. 524-527, (1971)
- 5) Kurz, M. E., Baru, M. and Nguyen, P.: Aromatic acetylation promoted by cerium salts. *J. Org. Chem.*, **49**, pp. 1603-1607 (1984)
- 6) Baciocchi, E., Civatarese, G. and Ruzziconi, R.: Synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds by the CAN promoted reaction of ketones with vinyl acetate. *Tetrahedron Lett.*, **28**, pp. 5357-5360, (1987)
- 7) Nair, V., Mathew, J. and Radhakrishnan, V.: Oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to alkenes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, pp. 1487-1492, (1996)
- 8) Kaufman, T. S. and Sindelar, R. D.: A short and efficient synthesis of grisan. *J. Heterocyclic chem.*, **26**, pp.879-881, (1989)
- 9) (a) Thomson R. H.: *Naturally Occuring Quinones III. Recent Advances*. Chapman and Hall. London-New York pp. 609-633, (1987) (b) Ghera, E., Maurya, R. and David, Y.: Synthesis of maturone. *Tetrahedron Lett.*, **27**, pp.3935-3938, (1986) (c) Kovayashi, K. and Suginome, H.: Photoinduced molecular transformations. *J. Org. Chem.*, **58**, pp. 4614-4618, (1993)

(2002년 8월 29일 접수, 2002년 11월 19일 채택)