

## Xestoquinone의 합성에 대한 모델연구

안찬목\* · 우호범

연세대학교 원주의과대학 기초과학교실  
(2003. 4. 28 접수)

### A Model Study toward the Synthesis of Xestoquinone

Chan Mug Ahn\* and Ho Bum Woo

Department of Basic Sciences, Institute of Basic Medical Science, Yonsei University Wonju College of Medicine  
(Received April 28, 2003)

**요약.** Xestoquinone의 퓨란-접합된 4환계 화합물에 대한 합성전략을 모델연구를 통하여 조사하였다. 출발물질로서 3-butyn-1-올을 이용하여, 5-iodo-1-methoxymethoxy pentyne(5)이 5단계를 거쳐 제조되었다. Ethyl 2-phenylpropanoate와 5의 반응으로부터 ethyl 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynoate(6)가 88%의 수득율로 얻어졌으며, 6으로부터 중요한 중간체인 methyl 9-oxo-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadiynoate(13)가 6단계를 거쳐 합성되었다. 13의 분자내 고리화반응은 5%의 수득율로 isobenzofuran 14를 생성하였으며, Lewis acid 존재 하에서 4환고리 구조로 전환되었다.

**주제어:** 제스토퀴논, 분자내 고리화반응

**ABSTRACT.** A strategy for synthesis of the furan-fused tetracyclic system of xestoquinone was explored through a model study. Using 3-butyn-1-ol as a starting material, 5-iodo-1-methoxymethoxy pentyne (5) was prepared in 5 steps. Reaction of ethyl 2-phenylpropanoate with 5 gave ethyl 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynoate (6) in 88% yield, and then methyl 9-oxo-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadiynoate (13), the key intermediate, was synthesized in 6 steps from the ester 6. Intramolecular cycloaddition reaction of 13 afforded isobenzofuran 14 in 5% yield, which was converted to the tetracyclic structure 15 in the presence of Lewis acid.

**Keywords:** Xestoquinone, Intramolecular, Cycloaddition

## 서 론

중요한 생물학적 활성을 갖는 다양한 퀴논 및 히드록퀴논들이 열대 해양 해면동물로부터 분리되었다.<sup>1,2</sup> 이들 중 xestoquinone과 halenaquinone은 퓨란 고리뿐 포함하는 다섯 개의 고리가 집합된 polyketide의 구조적 특징을 갖고 있으며(Fig. 1), halenaquinone과 halenaquinol은 강심작용의 효과<sup>3</sup>가, 그리고 xestoquinone은 세포증식 및 신호전달과 관계된 단백질 타이로신 키나아제(PTK)의 활성을 억제하는 효과<sup>4</sup>가 있음이 보고되었다. 1983년 Kitagawa는 화학 및 물리화학적 증거들을 근거로 하여 halenaquinone의 이론적인 절대배열을 밝

혔으며,<sup>5</sup> 1988년 Harada 등은 광학활성을 갖는 (8*ar*)-(-) Wieland-Miescher ketone을 출발물질로 Diels-Alder반응에 의해 (+)-halenaquinone과 (-)-halenaquinone을 전합성하므로써 실험적으로 그 절대배열들을 확인하였다.<sup>6</sup> 또한 Harada 등은 1990년 (+)-xestoquinone과 (+)-xestoquinol의 전합성을 하여 이 화합물들에 대한 절대배열도 실험적으로 확인하였다.<sup>10</sup> 1991년에는 Kanematsu가 퓨란 고리 전이반응을 경유하는 (+)-xestoquinone의 전합성반응을 보고하였다.<sup>11</sup> 이 후 촉매효과를 통한 asymmetric Heck reaction 및 Suzuki cross-coupling 반응을 이용하여 (+)-halenaquinone과 (+)-xestoquinone을 합성하려는 시도들이 보고되었다.<sup>12,13</sup> Xestoquinone 혹은 halenaquinone

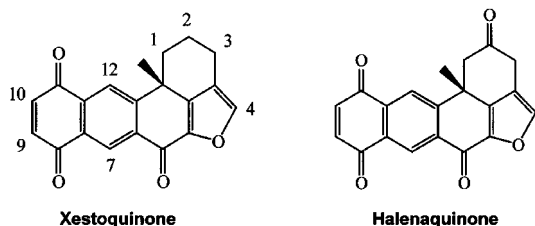


Fig. 1. Xestoquinone 과 halenaquinone 의 구조.

들은 다양한 생물학적 활성을 갖기 때문에 이 화합물들을 효율적으로 전합성하고, 또 그 유도체들을 합성하기 위한 노력이 최근에도 여러 연구팀들에 의해 시도되고 있다.<sup>14,15</sup> 본 연구에서는 분자내 고리화반응을 이용하여 xestoquinone을 전합성하기 위한 새로운 방법을 제시하고자 한다.

## 실 험

반응에 사용한 시약들 중 3-butyne-ol, 4-dimethylaminopyridine(DMAP), *t*-butyldimethylchlorosilane, chloromethyl methyl ether, tetramethylammonium fluoride, *n*-BuLi, diisobutylaluminum hydride, LiAlH<sub>4</sub>, carbon tetrabromide, pyridinium *p*-toluenesulfonate(PPTS), pyridium chlorochromate (PCC), imidazole과 paraformaldehyde는 Aldrich사 제품을 사용하였다. Dess-Martin 시약<sup>16</sup>은 문헌에 있는 방법에 따라 제조하여 사용하였다. 사용된 용매들은 다음과 같이 정제하여 사용하였다. Dichloromethane, toluene, triethylamine과 diisopropylamine은 아르곤 분위기 하에서 CaH<sub>2</sub>로부터 증류하였다. THF와 diethyl ether는 아르곤 분위기 하에서 sodium과 benzophenone으로부터 증류하였다. Methyl chloroformate와  $\gamma$ -terpinene은 아르곤 분위기 하에서 감압 하에 단순 증류하여 정제하였다. 판 크로마토그래피는 Merck사 silica gel 60-F-254(70-230 mesh)를 사용하였다. 합성물질들을 확인하기 위하여 IR 스펙트럼은 Perkin Elmer 1320 grating spectrophotometer를 사용하여 측정되었다. 수소 핵자기공명 스펙트럼은 Mercury-300(300 MHz) 혹은 Unity-300(300 MHz) spectrophotometer를 사용하여 측정되었으며, TMS를 내부표준물질로 이용하였으며, *J* 값은 Hz로 나타냈다. <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 Mercury-300(75 MHz) 혹은 Unity-300(75 MHz) spectrophotometer를 사용하여 측정되었다. 녹는점은 Fisher melting point apparatus를 사용하였다.

### 4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-butyne (1)

3-Butyn-1-ol(3.50 g, 50.0 mmol), triethylamine(10.45 mL, 75.0 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP, 0.61 g, 5.0 mmol)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(84 mL)의 혼합용액에 *t*-butyldimethylchlorosilane(7.45 g, 50.0 mmol)를 첨가한다. 이 혼합용액을 실온에서 40시간동안 교반한 후, diethyl ether(250 mL)에 부어준다. 유기층은 포화 NaCl 수용액으로 중화시키고, 포화 NaCl 수용액으로 씻은 후, MgSO<sub>4</sub>로 건조한다. 감압 하에서 농축하여 얻은 기린 생성물을 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 10%)하여 정제한 후, 부색의 점도 높은 액체 8.19 g(89%)을 얻었다. IR(neat) 2864, 2208 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.75 (t, 2H, *J*-7.1 Hz), 2.41 (t, 2H, *J*-7.1 Hz, *J*-2.7 Hz), 1.97 (t, 1H, *J*-2.7 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  81.7, 69.5, 62.0, 26.1, 23.1, 18.6, -5.1.

### 4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-pentyn-1-ol (2)

아르곤 가스 분위기 하에서 4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-butyne(1, 1.84 g, 10.0 mmol)을 건조된 THF(30 mL)에 녹인 후, -23 °C로 냉각시킨다. 이 온도를 유지하면서 *n*-BuLi(2.50 M solution in hexanes, 4.37 mL, 10.4 mmol)을 주사기를 사용하여 천천히 적가한 후, 0 °C로 온도를 올린 후 2시간 동안 교반한다. 다시 온도를 -23 °C로 냉각시킨 후, 건조된 paraformaldehyde(0.45 g, 15.0 mmol)를 다섯 번에 나누어 첨가한다. 이 반응물을 같은 온도에서 1시간 더 교반하고 서서히 0 °C로 온도를 올린 후, 실온에서 12시간 교반한다. 반응물을 과량의 얼음물에 붓고, diethyl ether(100 mL×2)로 추출한다. 유기층은 포화 NaCl 수용액으로 중화될 때까지 씻어주고, MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후, 감압 하에 용매를 날린 후, 분별 증류하여 점도 높은 무색의 액체를 2.08 g (97%) 얻었다. b.p. 116-118 °C/2 mmHg. IR(neat) 3385, 2903, 2123 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.29 (d, *J*-5.50 Hz), 3.71 (t, 2H, *J*-7.3 Hz), 2.44 (brs, 1H), 2.42 (t, 2H, *J*-7.3 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.070 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  83.3, 79.9, 62.1, 62.0, 51.4, 26.2, 26.0, 23.4, -3.2, -4.9.

### 4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-methoxymethoxy-2-pentyne (3)

실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35 mL)속에 4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-pentyn-1-ol(2, 4.28 g, 20.0 mmol), diisopropylethylamine (18.1 g, 24.4 mL, 140.0 mmol)과 chloromethyl methyl ether(4.84 g, 60.0 mmol)를 차례로 녹인 후 10시간 교

만한다. 반응물에 diethyl ether(150 mL)를 가하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 중화시키고, 포화  $\text{NaCl}$  수용액으로 씻고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음, 감압 하에 용매를 날린 후, 판 크로마토그래피(silica gel, diethyl ether/hexane, 20% $\rightarrow$ 35%)하여 연갈색의 점도 높은 액체 4.80 g(93%)을 얻었다. IR(neat) 2892, 2213, 1257  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.69(s, 2H), 4.18(t, 2H,  $J=4.19$  Hz), 3.72(t, 2H,  $J=7.3$  Hz), 3.37(s, 3H), 2.44(m, 2H), 0.89(s, 9H), 0.070(s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.8, 84.0, 76.8, 62.1, 55.8, 54.9, 26.0, 23.5, 18.7, -4.9.

#### 5-Methoxymethoxy-3-pentyn-1-ol (4)

THF(20 mL)에 4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methoxymethoxy-2-pentyne(3, 3.57 g, 13.8 mmol)을 녹인 용액을 -20  $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후, 이 용액에 tetrabutylammonium fluoride(TBAF, 1.0 M solution in THF, 29.0 mL, 29.0 mmol)를 서서히 첨가한다. 이 온도를 유지하면서 반응 혼합물을 1시간동안 교반한다. 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액(40 mL)을 가하고 diethyl ether(150 mL $\times$ 3)로 추출한다. 합쳐진 유기층들은  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 감압 하에서 용매를 날린다. 나머지를 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 20% $\rightarrow$ 50%)하여 점도 높은 액체 1.61 g(81%)을 얻었다. IR(neat) 3403, 2918, 2211  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.64(s, 2H), 4.15(t, 2H,  $J=2.3$  Hz), 3.64(t, 2H,  $J=6.2$  Hz), 3.32(s, 3H), 2.90(brs, 1H), 2.42(m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.9, 83.9, 77.3, 61.1, 55.8, 55.0, 23.4.

#### 5-Iodo-1-methoxymethoxy-2-pentyne (5)

Diethyl ether와  $\text{CH}_3\text{CN}$ 의 혼합용매(3:1) 30 mL에 triphenylphosphine(2.73 g, 10.4 mmol)과 imidazole(0.71 g, 10.4 mmol)를 가하여 녹인다. 이 용액에 diethyl ether와  $\text{CH}_3\text{CN}$ 의 혼합용매(3:1) 30 mL에 iodine(1.76 g, 6.94 mmol)을 녹인 용액을 0  $^\circ\text{C}$ 에서 한방울씩 첨가한다. 이 반응 혼합물을 0  $^\circ\text{C}$ 에서 30분 교반시키고, 실온에서 30분 교반시킨 후, 다시 0  $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 이 반응 혼합물에 diethyl ether와  $\text{CH}_3\text{CN}$ 의 혼합용매(3:1) 20 mL에 5-methoxymethoxy-3-pentyn-1-ol(4, 0.50 g, 3.47 mmol)을 녹인 용액을 첨가하고, 0  $^\circ\text{C}$ 에서 1시간동안 교반한다. 용매는 감압 하에 날리고 diethyl ether(100 mL $\times$ 2)로 추출한 후, 판 크로마토그래피(silica gel, diethyl ether/hexane, 40%)하여 연갈색의 점도 높은 액체를 0.71 g(81%) 얻었다. IR(neat) 2945, 2209, 1230  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.72(s, 2H), 4.20(s, 2H), 3.39(s, 3H), 3.22(t,

2H,  $J=7.66$  Hz), 2.83(t, 2H,  $J=7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.9, 85.4, 55.8, 54.7, 24.3, 1.5, -3.0.

#### Ethyl 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynoate (6)

아르곤 가스 분위기 하에서 건조된 THF(100 mL)에 diisopropylamine(1.32 mL, 9.45 mmol)을 가하고 0  $^\circ\text{C}$ 에서 *n*-BuLi(2.59 M solution in hexanes, 3.19 mL, 8.27 mmol)을 첨가한 다음 20분간 더 교반하여준다(LDA용액). THF(10 mL)에 ethyl 2-phenylpropanoate(1.05 g, 5.90 mmol)를 녹인 용액을 -78  $^\circ\text{C}$ 에서 LDA용액에 천천히 첨가하고 1시간 더 교반한다. 이 반응 혼합물에 THF(10 mL)속에 5-iodo-1-methoxymethoxy-2-pentyne(5, 1.50 g, 5.90 mmol)을 녹인 용액을 15분 동안에 걸쳐 첨가한다. 실온에서 24시간 교반해준 후, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액(150 mL)을 가하고, diethyl ether(200 mL $\times$ 2)로 추출한다. 합쳐진 유기층들은 포화  $\text{NaCl}$  수용액으로 씻고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 후, 감압 하에 용매를 날린 다음, 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 20%)하여 점도 높은 액체 1.58 g(88%)을 얻었다. IR(neat) 3005, 2971, 2212, 1735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.23(m, 5H), 4.68(s, 2H), 4.17(t, 2H,  $J=7.3$  Hz), 4.13(q, 2H,  $J=0.024$  Hz), 3.37(s, 3H), 2.23 and 2.11(2 m, 4H), 1.56(s, 3H), 1.19(t, 3H,  $J=0.024$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.6, 142.9, 128.6, 127.1, 126.1, 94.9, 86.7, 75.9, 61.2, 55.8, 54.9, 50.1, 38.7, 22.8, 15.1, 14.4.

#### 7-Methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynal (7)

**Method A:** 아르곤 가스 분위기 하에서 건조된 toluene(2 mL)속에 ethyl 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynoate(6, 0.50 g, 1.64 mmol)를 녹인 용액을 -78  $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후, 여기에 diisobutylaluminum hydride(1.0 M solution in hexanes, 1.97 mL, DIBALH)를 10분에 걸쳐 서서히 첨가한다. 이 반응 혼합물을 -78  $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 교반하여준 후, diethyl ether(0.5 mL)속에 potassium fluoride(0.11 g)를 가한 혼합물을 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 여과하고, diethyl ether(50 mL $\times$ 3)로 씻어준다. 합쳐진 유기층들을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 후, 감압 하에 용매를 날린 다음, 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 30%)하여 점도 높은 액체 0.21 g(49%)을 얻었다. IR(neat) 3002, 2928, 2212, 1722  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.47(s, 1H), 7.33-7.22(m, 5H), 4.67(s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.35(s, 3H), 2.29-2.07 (2 m, 4H), 1.47(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 143.0,

128.7, 127.1, 126.2, 94.8, 86.6, 75.8, 55.7, 54.8, 50.0, 38.6, 22.6, 14.3.

**Method B:** 아르곤 가스 분위기 하에서 건조된 diethyl ether(100 mL)에 LiAlH<sub>4</sub>(LAH, 0.88 g, 23.08 mmol)를 넣고 잘 교반하여준 다음 diethyl ether(10 mL)에 ethyl 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynoate (6, 4.68 g, 15.38 mmol)를 녹인 용액을 -78 °C에서 천천히 적가한다. 반응혼합물을 3시간 교반시킨 후, sodium sulfate hydrate(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O) 4.96 g을 가하고 1시간 더 교반한다. 여과하여 여액을 모으고, 감압 하에 용매를 날린 후, 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate:hexane, 20% → 40%)하여 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptyn-1-ol(8, 3.47 g, 86%)을 얻었다. IR (neat) 3408, 3002, 2965, 2201 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.21(m, 5H), 4.66(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.68(dd, 2H, *J*=10.7 Hz, *J*'=26.1 Hz), 3.35(s, 3H), 1.91-1.82(2 m and brs, 5H), 1.35(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.8, 128.8, 126.8, 126.6, 94.8, 87.3, 75.6, 72.3, 55.8, 55.0, 43.6, 37.9, 21.7, 14.2.

건조된 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80 mL)속에 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptyn-1-ol(8, 3.46 g, 13.20 mmol), sodium acetate(0.27 g, 3.29 mmol)와 PCC (5.90 g, 27.36 mmol)를 녹인다. 반응혼합물을 실온에서 2시간 반 동안 교반하여준 후, 건조된 diethyl ether(200 mL)를 가한다. 이 용액을 Florisil(50 g)이 채워진 관을 통하여 흘려주고 건조된 diethyl ether를 전개액으로 사용한다. 용기에 남아있는 고체를 diethyl ether로 철저히 씻은 후, 다시 Florisil이 채워진 관을 통과시킨다. 합쳐진 여과물은 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 용매를 날린 후, 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate:hexane, 20%) 하여 알데하이드(7, 3.36 g, 98%)를 얻었다.

#### 1,1-Dibromo-8-methoxymethoxy-3-methyl-3-phenyl-1-octen-6-yne (9)

Triphenylphosphine(6.74 g, 25.70 mmol)과 carbon tetrabromide(4.26 g, 12.85 mmol)의 혼합물에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL)속에 7-methoxymethoxy-2-methyl-2-phenyl-5-heptynal(7, 1.67 g, 6.43 mmol)를 녹인 용액을 0 °C에서 한방울씩 적가한다. 같은 온도를 유지하면서 반응혼합물을 3시간동안 교반한 후, 반응혼합물을 과량의 *n*-pentene(400 mL)에 부어주고, 이때 형성된 흰색결정을 여과하여 제거한다. 여액을 감압 하에서 용매를 날린 다음, 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate:hexane,

15% → 25%)하여 무색의 기름 2.03 g(76%)을 얻었다. IR(neat) 3003, 2940, 2205 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.21(m, 5H), 6.92(s, 1H), 4.67(s, 2H), 4.16(t, 2H, *J*'=1.9 Hz), 3.36(s, 3H), 2.08-2.01(2m, 4H), 1.56(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.4, 144.7, 128.6, 127.0, 126.5, 94.9, 89.9, 86.5, 76.1, 55.7, 54.8, 46.6, 43.0, 24.1, 14.6.

#### 8-Methoxymethoxy-3-methyl-3-phenyl-1,6-octadiyne (10)

아르곤 가스 분위기 하에서 건조된 THF(18 mL)속에 1,1-dibromo-8-methoxymethoxy-3-methyl-3-phenyl-1-octen-6-yne(9, 0.50 g, 1.20 mmol)을 녹이고 -78 °C로 냉각시킨다. *n*-BuLi(2.54 M solution in hexanes, 0.95 mL, 2.40 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하고, 이 온도를 유지하면서 1시간 동안 교반한다. 실온에서 1시간동안 더 교반하여준 후, 증류수(15 mL)를 가하여 반응을 중단시킨다. THF층은 분리되고, 불층은 diethyl ether(15 mL × 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 씻고, MgSO<sub>4</sub>로 건조한 다음 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate:hexane, 15%)하여 무색의 점도 높은 액체를 0.30 g(97%) 얻었다. IR(neat) 3010, 2951, 2212, 2205 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.22(m, 5H), 4.68(s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.44(s, 1H), 2.46-2.05(2m, 4H), 1.61(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.8, 128.6, 127.0, 126.1, 94.8, 88.3, 86.8, 75.7, 72.7, 55.7, 54.9, 43.0, 40.5, 30.5, 15.5.

#### Methyl 9-methoxymethoxy-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadiynoate (11)

아르곤 가스 분위기 하에서 건조된 THF(10 mL)속에 8-methoxymethoxy-3-methyl-3-phenyl-1,6-octadiyne (10, 0.32 g, 1.25 mmol)를 녹인 용액을 -78 °C로 냉각시킨 후, 이 용액에 *n*-BuLi(2.56 M solution in hexanes, 0.54 mL, 1.37 mmol)을 주사기를 이용하여 한방울씩 적가한다. 이 반응혼합물을 -78 °C에서 1시간반을 교반하여준 다음, methyl chloroformate(0.12 mL, 1.50 mmol)를 적가한다(노란용액). 이 반응혼합물을 -20 °C에서 20분 교반하여준 후, 다시 90분에 걸쳐 22 °C로 서서히 온도를 올린다. 반응은 포화 NH<sub>4</sub>Cl를 가하여 중단시키고, diethyl ether(30 mL × 3)로 추출한 다음, 포화 NaCl 수용액으로 씻어주고, MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후, 감압 하에 용매를 날린다. 나머지를 판 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate:hexane, 20%)하여 점도 높은 액체 0.32 g (80%)을 얻었다. IR(neat) 3002, 2977, 2214, 2201, 1675 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.22(m, 5H), 4.66 (s, 2H),

4.13(t, 2H,  $J=2.06$  Hz), 3.79(s, 3H), 3.35(s, 3H), 2.36-2.00(2m, 4H), 1.64(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.2, 142.2, 128.8, 127.4, 125.9, 94.8, 92.2, 86.1, 76.7, 76.1, 55.8, 54.9, 53.0, 42.5, 40.8, 29.7, 15.8.

#### Methyl 9-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadienoate (12)

*t*-Butyl alcohol(15 mL)속에 methyl 9-methoxymethoxy-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadienoate(11, 0.32 g, 1.00 mmol)와 pyridinium *p*-toluenesulfonate(PPTS, 2.52 g, 10.00 mmol)를 녹인 후 환류시킨다. 이 반응혼합물을 7시간 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고, 여기에 증류수(15 mL)를 가한다음 diethyl ether(50 mL $\times$ 3)로 추출한다. 합쳐진 ether층들은 증류수로 씻어 대부분의 *t*-butyl alcohol을 제거하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음, 감압 하에 용매를 날린다. 나머지를 관 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 30%)하여 알코올 0.21 g(76%)을 얻었다. IR(neat) 3445, 3003, 2988, 2220, 2201, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.24(m, 5H), 4.15(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.29-2.08(2m and brs, 5H), 1.63(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.4, 142.2, 128.8, 127.4, 126.0, 92.5, 85.3, 79.3, 76.8, 53.1, 51.4, 42.4, 40.8, 29.8, 15.7.

#### Methyl 9-oxo-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadienoate (13)

건조된  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)속에 methyl 9-hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadienoate(12, 0.18 g, 0.67 mmol)과 Dess-Martin 시약 $^{19}$ (0.31 g, 0.73 mmol)을 가하고 0 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간동안 잘 교반한다. 반응혼합물을 1 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (7 mL)와 1 M 포화  $\text{NaHCO}_3$ (7 mL)수용액의 혼합용액에 부어주고, 잘 흔들어준다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 층은 모으고, 불층은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출한다. 합쳐진  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 층은 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화하고, 포화 NaCl 수용액으로 씻고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 후, 감압 하에 용매를 날린다. 나머지를 관 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 30%)하여 알데하이드 0.15 g(81%)을 얻었다. IR(neat) 3011, 2945, 2221, 2214, 1672, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08(s, 1H), 7.47-7.25(m, 5H), 3.81(s, 3H), 2.51-2.16(2m, 4H), 1.68(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.1, 154.1, 141.5, 129.0, 127.7, 126.0, 97.9, 91.4, 82.1, 77.2, 53.1, 41.3, 40.9, 29.8, 16.2.

#### 5-Hydro-4-methyl-4-phenyl-2-methoxycarbonyl isobenzofuran (14)

10 mL tube속에 methyl 9-oxo-4-methyl-4-phenyl-2,7-nonadienoate(13, 0.10 g, 0.37 mmol), 건조된 toluene(8 mL)

과  $\gamma$ -terpinene(0.066 mL, 0.41 mmol)를 넣고 15분간 아르곤 가스를 흘려주어 반응물속의 불필요한 기체를 제거한다. Sealed tube속에서 이 반응혼합물을 110 $^\circ\text{C}$ 에서 30시간동안 가열한다. 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 용매를 날린 후, 관 크로마토그래피(silica gel, ethylacetate/hexane, 50%)하여 흰 갈색의 기름을 5 mg(5%) 얻었다. IR(neat) 3018, 3001, 2962, 1672  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.35(m, 5H), 6.50(s, 1H), 6.58(dt, 1H), 5.93(dt, 1H), 3.82(s, 3H), 2.72(d, 2H), 2.01(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.2, 149.8, 133.0, 132.0, 128.4, 126.7, 125.1, 124.9, 120.1, 116.3, 23.9, 19.8.

#### 10b-Methyl-phenanthro[9,1-b]furan-6-(10bH)-one (15)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)속에 boron tribromide(99 mg, 0.037 mL, 0.39 mmol)를 가하고 잘 교반하여준 후, 이 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)속에 5-hydro-4-methyl-4-phenyl-2-methoxycarbonylisobenzofuran(14, 10 mg, 0.039 mmol)을 녹인 용액에 -10 $^\circ\text{C}$ 에서 적가한다. 실온으로 온도를 올린 후 24 시간 교반하여준 다음, 동일한 부피의 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각된 1 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 에 부어준다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL $\times$ 2)로 추출하고, 합쳐진 유기층들은 포화 NaCl 수용액으로 씻고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 감압 하에 용매를 날린 후, 관 크로마토그래피(silica gel, ethyl acetate/hexane, 50%)하여 연노란색의 고체를 4.8 mg(42%) 얻었다. IR(KBr) 3002, 2940, 2830, 1653, 1592  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.35(m, 4H, ArHs), 7.57(s, 1H, C-4), 6.62(dd, 1H, C-3,  $J=2.6, 7.4$  Hz), 6.11(ddd, 1H, C-2,  $J=4.2, 10, 14$  Hz), 3.13 2.56(dd ddd, 2H, C-1), 1.56(s, 3H, 10b-CH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7, 148.5, 144.2, 143.1, 141.5, 132.4, 128.8, 121.0, 117.5, 35.4, 35.2, 32.2.

## 결과 및 고찰

Xestoquinone을 포함하고 있는 류란-집합된 4환세화합물의 구조에 대한 합성전략은 Fig. 2의 역합성에 보여진다. 5-Iodo-1-methoxymethoxypentynce를 제조하기 위해서(Scheme 1), 먼저 합성경로 A에 따라 propargyl alcohol을 염기중재 하에 MOMCl과 반응시켰다. TLC 상에서 반응은 잘 진행하였으나, 반응 후 분별증류에 의해 3-methoxymethoxypropyne을 분리하는 과정에서 azeotrope 현상으로 용매와 함께 증류되었으며 Kugelrohr 장치를 이용하였으나 용매와 미반응 물질로부터 분리가 쉽지 않았다. 또한 다음 단계에서 ethylene oxide를

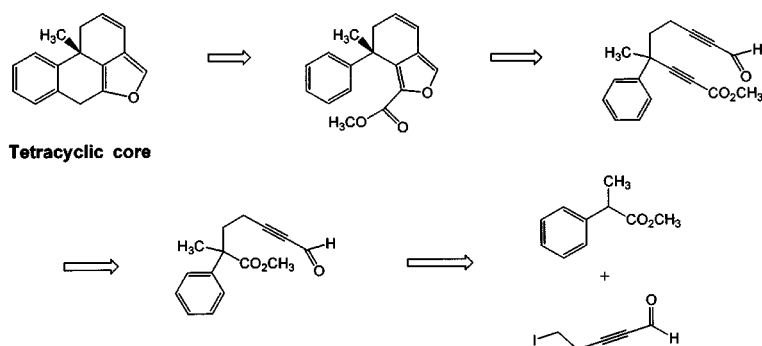
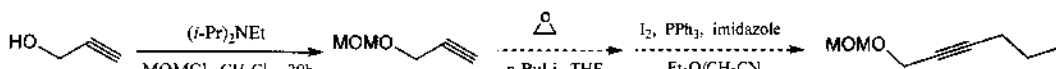
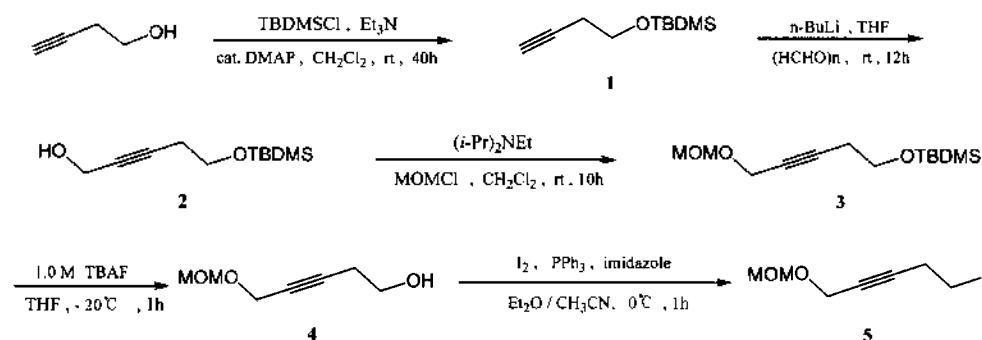


Fig. 2. Retrosynthesis of a furan-fused tetracyclic system.

합성경로 A :



합성경로 B :

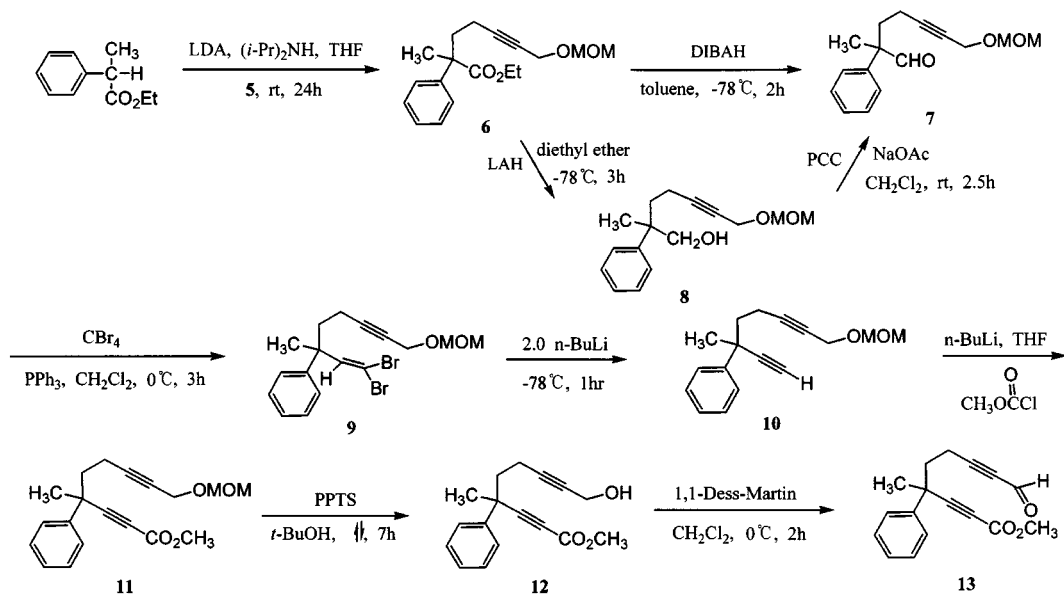


Scheme 1.

다부기가 쉽지 않았으며, 이러한 여러 가지 어려움을 피하기 위하여 여러 단계이지만 각각 좋은 수득율과 분리가 쉬운 단계들로 구성된 합성경로 B를 선택하였다. 3-Butyn-1-ol에 염기와 촉매인 DMAP의 존재하에 TBDMSCl를 반응시켜 하이드록시기를 보호하였다. 얻어진 생성물에 *n*-BuLi를 처리하고 -23 °C에서 포름알데하이드를 반응시켜 알코올 2를 97%의 수득율로 제조하였다. IR 스펙트럼상에서 하이드록시기의 신축 흡수띠가 3385 cm<sup>-1</sup> 부근에서 나타났다. 2의 하이드록시기에 대한 보호는 도입 후 전개될 염기 조건하에서 안정하도록 MOMCl을 선택하여 사용하였으며 diisopropylethylamine하에 실온에서 10시간 반응시켜 93%의 수득율로 화합물 3을 얻었다. 앞서 보호기로 이용되었던 TBDMS기는 1.0M TBAF를 실온에서 1시간 처리하여 제거하였으며, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼상에서 0.89 ppm과 0.07 ppm

에서 나타났던 TBDMS기의 특징적인 신축 흡수띠들이 사라지고 2.90 ppm에서 하이드록시기의 신축 흡수띠를 확인하였다. 마지막으로 하이드록시기를 요오드기로 전환시키기 위하여 ethyl acetate와 acetonitrile의 3:1 혼합 용매에서 iodine, triphenylphosphine, imidazole과 함께 0 °C에서 처리하였으며, 5-iodo-1-methoxypent-1-yne (5)을 81%의 수득율로 얻었다.

Diyne을 얻기 위한 시도는: 다음 7단계에 의해서 수행되었다(Scheme 2). 먼저 2-phenylpropanoate와 5의 반응은 여러 가지 조건하에서 시도되었으며, LDA를 이용하는 조건에서 가장 높은 수득율(88%)로 진행되었다. 에스터 6을 알데하이드 7로 전환하는 반응은 선택적인 환원제로서 DIBALH를 이용하였으며, toluene속에서 2시간 반응시켜 45-49%의 수득율로 진행되었다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼상에서 9.47 ppm에서 알데하이드기의 특징적

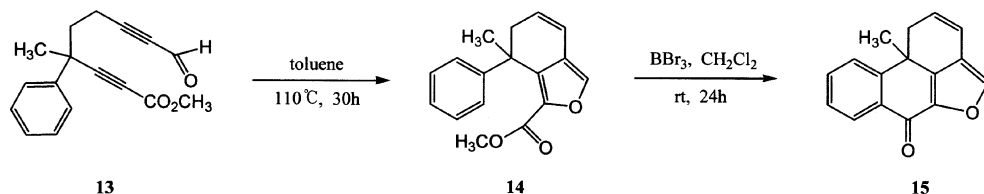


Scheme 2.

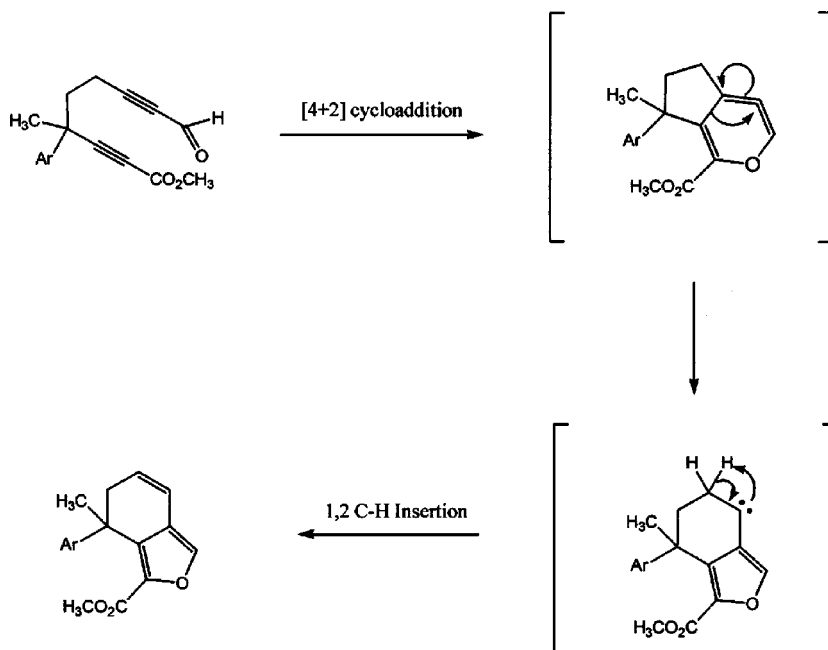
인 신축 흡수띠를 확인하였다. 그러나 이 반응은 여러 번의 반응에도 불구하고 부산물로서 알코올의 생성(40-47%)이 초래되었다. 그래서 강력한 환원제인  $\text{LiAlH}_4$ 를 이용하여 알코올로 전환시켰으며(86%). 얻어진 알코올 8에 선택적인 산화제인 PCC를 처리하여 알데하이드 7을 98%의 수득율로 얻었으며, 두 단계이지만 처음 방법에서의 낮은 수득율과 분리의 어려움을 고려하면 더 효율적인 방법이라 생각되었다. 알데하이드 7을 아세틸렌 10으로 전환시키기 위하여 Corey-Fuchs 반응<sup>19)</sup>을 이용하였으며, 화합물 7에 2당량의  $\text{CBr}_4$ 와 4당량의  $\text{PPh}_3$ 를 반응시켜 76%의 수득율로 dibromoalkene(9)을 얻을 수 있었으며,  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼상에서 6.92 ppm에서 vinyl proton의 특징적인 신축 흡수띠를 확인하였다. 화합물 9에 2당량의  $n\text{-BuLi}$ 을 처리하여 97%의 수득율로 10을 얻었다. 제조된 아세틸렌 10을 THF에 녹이고  $-78^\circ\text{C}$

에서  $n\text{-BuLi}$ 을 처리한 후, chloromethyl formate를 반응시켜 에스터 11을 80%의 수득율로 얻었다. 보호기로 이용된 MOM기를 제거하기 위하여  $t\text{-BuOH}$ 속에서 10.0 당량의 PPTS를 가한 후 5시간 환류시켜 알코올 12를 76%의 수득율로 얻었으며, sodium acetate 촉매하에 선택적 산화제인 Dess-Martin시약을  $0^\circ\text{C}$ 에서 반응시켜 알데하이드 13을 81%의 수득율로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼상에서 2.29-2.08 ppm에서 나타났던 알코올의 singlet 특징적인 신축 흡수띠가 사라지고, 9.08 ppm에서 알데하이드의 singlet 특징적인 신축 흡수띠를 확인하였다.

Scheme 3에 따라 diyne 13의 고리화 첨가반응을 위해서 건조된 toluene속에서 13을 녹이고 반응에 방해되는 가스를 제거(degas)한 후, 자유라디칼의 형성을 막기 위하여  $\gamma\text{-terpinene}$ 을 가하였다. 반응 온도는 처음  $80^\circ\text{C}$



Scheme 3.



Scheme 4.

에서 15시간 반응시켰으나 TLC상에서 거의 반응은 진행되지 않았으며, 110 °C로 온도를 올려 30시간 반응시킨 후 고리화 첨가반응 생성물인 isobenzofuran **14**를 5%의 수득률로서 얻을 수 있었다.  $\gamma$ -Terpinene을 대신 하여 BIH와 phenol을 이용한 반복된 실험에서도 더 이상의 높은 수득률은 얻어지지 않았으며, 온도를 180 °C로 올렸을때 반응물의 일부가 서서히 분해되었다. 이 반응의 결과는: 1998년 Danheiser 등이 보고<sup>20</sup>한 반응기전과 일치하며, Scheme 4에 보여진다. 마지막으로, 화합물 **14**를 산 조건하에서 24시간 반응시켜 4환계 구조의 화합물 **15**를 42%의 수득률로 얻을 수 있었다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼상에서 3.82 ppm에서 나타났던 methoxy의 methyl기 신호 흡수띠가 사라짐을 확인하였다. 본 연구를 통하여 우리는: 고리화 첨가반응을 이용하여 nestoquinone을 전합성하기 위한 새로운 방법에 대한 가능성을 제시하였다. 그러나 불운하게도 열에 의한 고리화 첨가반응의 단계에서 매우 낮은 수득률로 진행하였으며, 이 단계에 대하여 좀 더 높은 수득률을 위한 새로운 반응조건을 찾기 위해 연구 중에 있다.

본 연구는: 2001년도 연세대학교 원주의과대학 교수연구비로 이루어졌음.

### 인용문헌

1. Deborah, M. R.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6177.
2. Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*(3), 1305.
3. Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Kobayashi, M.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Chem. Lett.*, **1985**, 713.
4. Kobayashi, M.; Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, *257*, 82.
5. Kobayashi, M.; Muroyama, A.; Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, *257*, 90.
6. Sakamoto, H.; Furukawa, K.; Matsunaga, K.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y. *Biochemistry*, **1995**, *34*, 12570.
7. Lee, R. H.; Slate, D. L.; Moretti, R.; Alvi, K. A.; Crews P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *184*(2), 765.
8. Alvi, K.; Rodriguez, J.; Diaz, M. C.; Moretti, R.; William, R. S.; Lee, R. H.; Slate, D. L.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4871.
9. Harada, N.; Sugioka, T.; Ando, Y.; Uda, H.; Kuriki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8483.
10. Harada, N.; Sugioka, T.; Uda, H.; Kuriki, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3158.
11. Kanematsu, K.; Soejima, S.; Wang, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4761.



12. Kojima, A.; Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4876.
  13. Miyazaki, F.; Uotsu, K.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13073.
  14. Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330.
  15. Sutherland, H. S.; Souza, F. F. S.; Rodrigo, R. G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3639.
  16. Sutherland, H. S.; Higgs, K. C.; Taylor, N. J.; Rodrigo, R. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 309.
  17. Toyooka, N.; Nagaoka, M.; Sasaki, E.; Qin, H.; Kukuda, H.; Nemoto, H. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6097.
  18. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
  19. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.
  20. Wills, M. S. B.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9378.
-