

단 신

Coenzyme Qn 유도체들의 합성

최원식* · 어진용 · 남석우 · 김재훈[‡] · 이영행[†]

순천향대학교 자연과학대학 생명공학과

*원광대학교 자연과학대학 생명나노화학부

금오공과대학교 고분자공학과

(2007. 4. 6 접수)

The Synthesis of Coenzyme Qn Derivatives

Won Sik Choi*, Jin Yong Eo, Seok Woo Nam, Jae Hoon Kim[‡] and Young Haeng Lee[†]

Department of Biotechnology, Soonchunhyang University, Asan 337-745, Korea

[†]Division of Bio-Nano Chemistry, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

[‡]Department of Polymer Science and Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi 730-701, Korea

(Received April 6, 2007)

주제어: 보조효소 Qn, 이소피렌, *p*-하이드로퀴논

Keywords: Coenzyme Qn, Isoprene, *p*-Hydroquinone

Coenzyme Qn 유도체의 구조는 극성을 나타내는 benzoquinone 머리 부분과 소수성인 polyprenyl 꼬리 부분으로 이루어져 있다. Polyprenyl기에 포함된 isoprene 단위에 의해 Coenzyme Qn으로 표시되며, 여기서 n은 isoprene 단위의 수를 나타낸다. Coenzyme Qn 유도체들 중에서 생체 내 가장 많이 존재하는 화합물은 n = 10이고 탄소수가 50개인 Coenzyme Q₁₀이다.¹

Coenzyme Qn 중에서 인체의 세포내 존재하는 Coenzyme Q₁₀은 1957년 소의 심장에서 처음 발견된 보조효소로서 ubiquinone 또는 ubidecarenone 이라고도 부른다.² 인체내 혈장에는 약 0.4-1 μmol/L 정도 들어있고, 심장, 간, 신장 및 폐장에서 고농도로 발견되며, 특히 인체내 에너지 생산에 관여하고 미토콘드리아에 존재한다.³

인체 내에서 영양 부족에 의한 합성장애, 유전적 혹은 후천적 합성장애 및 생체 조직의 필요량 증가 등에 의해 Coenzyme Q₁₀ 결핍현상이 나타난다⁴. 이러한 현상은 고혈압, 심부전, 동맥경화 및 협심증 등과 같은 심장 질환과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{5,7} 최근에 Coenzyme Q₁₀은 심장 강화제, 고혈압 완화제 및 항산화제 등에 효과를 나타내는 의약품 및

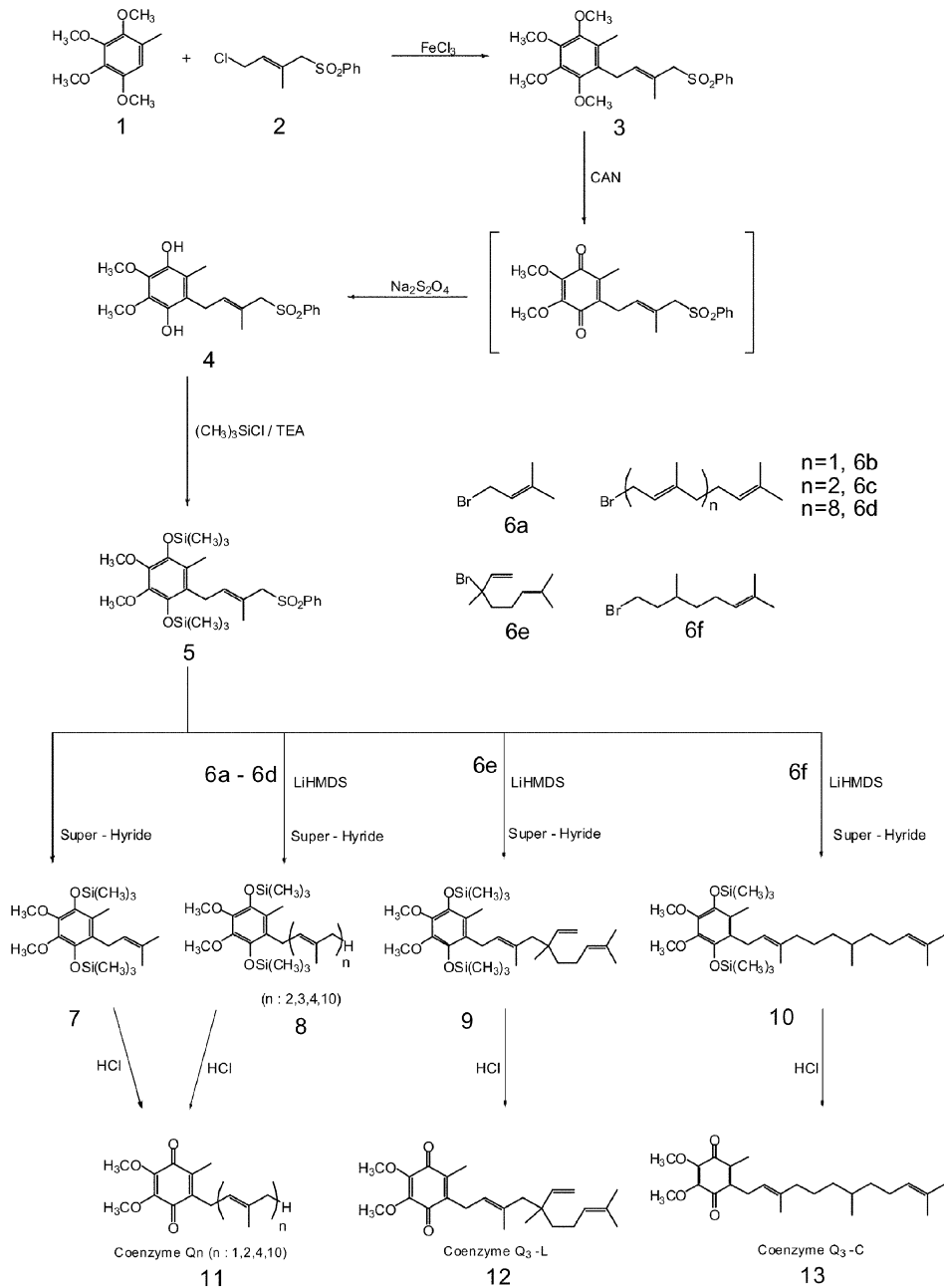
기능성 건강식품으로 사용되고 있다. 또한 Coenzyme Q₁₀은 피부의 주름살 개선 및 미백효과 등이 입증되어 화장품으로도 널리 이용되고 있다.^{8,9}

Benzoquinone 머리 부분과 polyprenyl 꼬리 부분의 짝지음 과정인 Friedel-Crafts 반응이 Coenzyme Qn 화합물에 대한 최초의 방법으로 알려져 있다.¹⁰ 그러나 이 방법은 수득률이 낮고 polyprenyl 결사슬 내에서 고리화가 일어난다는 단점이 있다. 그 후 Coenzyme Q₁₀을 비롯한 여러 종류의 Coenzyme Qn의 합성에 대한 다양한 짝지음 방법이 발표된 바 있다.¹¹ 특히 -OH기가 보호된 *p*-hydroquinone 유도체의 6위치에 탄소가 5개인 알릴성 설펴기를 가진 화합물과 polyprenyl 결사슬과의 짝지음 반응이 가장 일반적인 Coenzyme Q₁₀ 합성법으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁵ 또한, 2-bromo-3,4,5,6-tetramethoxytoluene과 isoprenyl-stannane을 반응시킨 후 CAN(cerium(IV) ammonium nitrate)으로 산화시켜 Coenzyme Q₁₀을 합성하고 있으나 coupling 반응시 고가의 Pd(pph₃)₄시약을 사용하고 있으며 CAN으로 산화시키는 과정에서 수득률이 낮은 단점이 있다.¹⁶

본 연구에서는 *p*-hydroquinone의 -OH기가 실릴기로 보호된 새로운 중간체(5)인 설펴 화합물을 이용합

으므로 Coenzyme Q_n 유도체를 합성하는데 매우 유용한 중간체임을 확인하였다. 일반적으로 화합물(4)의 OH기를 alkoxyalkyl기로 보호한 화합물들은 오일 상태로 얻어지며 불순물들을 포함하고 있기 때문에 순수하게 정제하는데 어려운 점이 있으나 본 연구에서 사용한 새로운 실릴화합물(5)은 백색결정이며 고

순도로 제조할 수 있으므로 Coenzyme Q_n 제조시 수득율을 향상 시킬 수 있는 장점이 있다. 그러므로 새로운 중간체(5)를 이용하여 polyprenyl bromide와 반응시킴으로써 Coenzyme Q_n(n=1, 2, 3, 3-L, 3-C, 4 및 10) 유도체들을 효율적으로 합성할수 있었다 (Scheme 1).



Scheme 1.

실 험

시약 및 기기.

본 연구에 사용된 시약은 Aldrich 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였다.

Polyprenyl 결사슬 부분인 isoprenyl bromide 중에는 3,3-dimethyl- allyl bromide(6a)는 Aldrich제를 사용하였고, 나머지 isoprenyl bromide는 알려진 Isler¹⁷ 방법을 이용하여 합성하였다.

합성물질 확인에 이용한 IR spectrum은 Jasco사의 FT/IR-4600 spectrometer를, ¹H NMR spectrum은 Bruker 200 NMR spectrometer를 사용하였으며, 내부 표준물질로 TMS를 사용하였다.

2,3,4,5-Tetramethoxy-6-(isoprenyl-4-benzenesulfonyl)-toluene(3)의 합성

50 mL 둥근바닥 플라스크에 methylene chloride(10 mL)를 가하고 2,3,4,5-tetramethoxytoluene(1, 1.00 g, 4.71 mmol)과 4-chloro-2-methyl- 1-benzenesulfonyl-2-butene(2, 0.80 g, 3.27 mmol)을 용해시키고 iron(III) chloride anhydrous(0.13 g, 0.80 mmol)을 상온에서 가하였다. 반응물을 12시간 동안 환류시켰다. 반응액 온도를 25 °C로 조절하고 acetic acid(2.10 mL)를 가하고 20분간 교반 후 2N HCl(4.00 mL)을 넣고 20분간 교반하였다. 유기층을 분리하고 증류수(10 mL)로 세척 후 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축하였다. 농축물에 아세톤(5.70 mL)을 가하고 2시간 동안 -10 °C에서 3시간 교반한 후 얻어지는 백색 결정의 화합물 3(1.32 g, 96%)을 얻었다. IR(KBr disk, cm⁻¹): 1558, 1359, 1356; ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.8(s, 3H), 2.1(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.7(s, 12H), 4.0(s, 2H), 5.7(t, 1H), 7.7(s, 5H).

3,4-Dimethoxy-2,5-dihydroxy-6-(isoprenyl-4-benzene-sulfonyl) toluene(4)의 합성

아세톤(10 mL)에 2,3,4,5-tetramethoxy-6-(isoprenyl-4-benzene- sulfonyl)toluene(3, 1.00 g, 2.38 mmole)을 용해하고 0 °C로 온도를 맞춘다. Cerium(IV) diammonium nitrate(0.33 g)를 가한다. 1시간동안 15-20 °C에서 반응시킨후 methylene chloride(15 mL)와 H₂O(15 mL)를 가하여 20분간 교반후 층분리 한다. 분리된 유기층에 포화 sodium hydrosulfite 용액(15 mL)을 넣은 후 상온에서 1시간동안 교반하고 포화 소금물(20 mL)을 가하여 유기층을 추출하였다. 유기층을 무수 황

산 마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축시켜 노란색 결정인 화합물 4(0.90 g, 96%)를 얻었다. IR (KBr disk, cm⁻¹): 1558, 1359, 1356, 1172, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.7(s, 3H), 2.2(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.7(s, 6H), 4.0(s, 2H), 5.1(t, 1H), 7.7(s, 5H) 9.0(s, 2H).

3,4-Dimethoxy-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-6-(isoprenyl-4-benzene- sulfonyl)toluene(5)의 합성

50 mL 둥근바닥 플라스크에 3,4-dimethoxy-2,5-dihydroxy-6-(isoprenyl-4-benzenesulfonyl)toluene(4, 2.00 g, 5.10 mmol)과 methylene chloride(20 mL)를 가하여 상온에서 완전히 용해시킨 후 triethylamine(4.3 mL)를 가하였다. 30 °C이하에서 chloromethylsilane(4.10 mL, 32.30 mmol)를 30분 동안 가하고 1시간 교반하였다. 반응액에 13% NaHCO₃ 용액(10 mL)를 넣고 30분간 교반 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 증류수(10 mL)로 세척 후 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하였다. 농축물에 ethanol(3 mL)을 가하여 1시간동안 온도를 -5 °C로 유지하였다. 생성된 백색 결정물을 여과하고 진공 건조하여 화합물 5(2.60 g, 95%)을 얻었다. IR (KBr disk, cm⁻¹): 1554, 1500, 1357, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 0.1-0.15(s, 18H), 1.8(s, 3H), 2.1(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.8-3.9(s, 6H), 4.0(s, 2H), 5.7 (t, 1H), 7.7(s, 1H).

Isoprenyl bromide(6)의 합성

100 mL 둥근바닥 플라스크에 질소 기류 하에서 해당되는 isoprenyl alcohol, linalool 및 citronellol(6.50 mmol)을 넣고 hexane(20 mL)와 tetrahydrofuran(3 mL)를 가하여 완전히 녹인 후 반응 온도를 -5 °C로 조절하였다. Phosphorus tribromide(6.50 mmol)에 tetrahydrofuran(1.60 mL)를 혼합한 용액을 10분간 서서히 가한 후 pyridine 1-2방울 가하였다. 온도를 0 °C로 조절하여 45분 동안 교반하였다. 반응용액 온도를 -10 °C로 낮춘 다음 증류수(20 mL)와 ethyl acetate(15 mL)를 가하여 상온에서 30분간 교반시킨 후 유기층을 분리하고 10% NaHCO₃ 용액(2 mL)를 가하여 유기층을 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하여 isoprenyl bromide(6b-6f)들을 얻었다.

Geranyl bromide(6b): 수득률 94%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1655, 1200, 574, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.5(s, 6H), 1.8(s, 3H), 1.9-2.0(t, 4H), 4.0(d, 2H), 5.0(t, 1H), 5.5(t, 1H).

Farnesyl bromide(6c): 수득률 94%; IR (KBr disk,

cm⁻¹): 1654, 1200, 578, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.7(s, 3H), 1.8-1.9(s, 9H), 2.0(m, 8H), 3.9(d, 2H), 5.1-5.2(t, 2H), 5.4(t, 1H).

Solanesyl bromide(6d): 수득률 84%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1653, 1201, 571, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.5-1.6(d, 6H), 2.0-2.1(d, 24H), 2.1-2.3(m, 32H), 4.0(d, 2H), 5.0-5.1(t, 8H), 5.5(t, 1H).

Linaloyl bromide(6e): 수득률 82%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1654, 1201, 678, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.7(s, 3H), 1.8(t, 5H), 1.9(t, 2H), 2.0(s, 3H), 5.0-5.2(s, 3H), 6.0(s, 1H).

Citronellyl bromide(6f): 수득률 98%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1671, 1215, 572, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 0.9(d, 3H), 1.3(m, 2H), 1.6(m, 1H), 1.6-1.7(s, 6H), 1.9(m, 2H), 2.0(m, 2H), 3.4(m, 2H), 5.1(t, 1H).

3,4-Dimethoxy-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-6-isoprenyl-toluene(7)의 합성

50 mL 둥근바닥 플라스크에 lithium triethylborohydride (Super hydride, 6.00 mL, 63.50 mmol)를 가하여 -5 °C로 유지하고 3,4-dimethoxy-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-6-(isoprenyl-4-benzene-sulfonyl)toluene(5, 1.00 g, 2.38 mmol)이 용해된 tetrahydrofuran(20 mL)를 10분 동안 가하였다. 반응용액에 [1,2-bis(diphenyl-phosphino)ethane]dichloropalladium(II)(0.03 g, 0.05 mmol)을 가하고 온도를 40 °C로 유지하면서 12시간 교반하였다. Hexane(10 mL)와 소금물(6 mL)를 넣고 30분간 교반한 다음 유기층을 분리하고 진한 HCl(0.10 mL)를 가하여 1시간 교반하였다. 유기층을 분리하여 증류수로 세척한 다음 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하면 옅은 노란색 오일상인 화합물 7(1.13 g, 84%)를 얻었으며 이 화합물을 정제하지 않고 다음반응에 사용하였다. IR(KBr disk, cm⁻¹): 3400, 1554, 1470, 1354, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 0.2(s, 18H), 1.6-1.7(t, 6H), 2.2(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.7-3.8(s, 6H) 5.7(t, 1H).

3,4-Dimethoxy-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-6-(polyisoprenyl)toluene (8-10)의 합성

둥근바닥 플라스크에 tetrahydrofuran(25 mL)를 가하여 3,4-dimethoxy-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-6-(isoprenyl-4-benzenesulfonyl)toluene(5, 5.59 mmol)과 3,3-dimethyl allyl bromide(6a, 1.00 g, 6.71 mmol) 및 해당되는 isoprenyl bromide(6b-6f, 6.71 mmol)을 용해시키고 -20 °C에서 lithium bis(trimethylsilyl)amide(0.94 g, 8.38 mmol)을 가하여 4시간 동안 교반하였다. 상온에서 10% 염화

암모늄 용액(10 mL)를 가하여 30분간 교반 후 유기층을 분리하고 무수황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압 농축하여 isoprenyl기가 치환된 3,4-dimethoxy-2,5-bis(trimethylsilyloxy)-6-(polyisoprenyl-4-benzenesulfonyl)toluene 화합물들을 얻었다. 이들 유도체들을 사용하여 화합물(7)의 제조과 동일하게 실험하여 오일상의 목적물 (8-10, n=2, 3, 4, 10, 3-L, 3-C)을 얻었으며 정제하지 않고 다음반응에 사용하였다.

Coenzyme Q_n(11-13)의 합성

Hexane(10 mL)와 무수 ethanol(20 mL) 혼합 용매에 실릴 화합물(7, 1.00 g, 3.96 mmol)을 가하여 용해시키고 copper(II) chloride dihydrate(2.17 g, 12.70 mmol), 진한 HCl(0.38 mL) 및 증류수(4 mL)를 순서대로 가하여 3시간 교반 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 농축액을 silica gel column 크로마토그래피법(ethyl acetate와 n-hexane 1:9)으로 정제하여 적색 오일상태인 Coenzyme Q₁을 얻었다. 다른 Coenzyme Q_n 화합물들도 위와 같은 방법으로 제조하였다.

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-isoprenyl-1,4-benzoquinone (Coenzyme Q₁): 수득률 68%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1660, 1645, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.6-1.7(t, 6H), 2.1(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.8-3.9(s, 6H), 4.9(t, 1H).

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-geranyl-1,4-benzoquinone (Coenzyme Q₂): 수득률 74%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1660, 1647, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.6-1.7(d, 6H), 1.8(s, 3H), 2.0-2.1(d, 4H), 2.1(s, 3H), 3.2(d, 2H), 4.0-4.1(d, 6H), 5.0(t, 1H), 5.2(t, 2H).

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-farnesyl-1,4-benzoquinone (Coenzyme Q₃): 수득률 67% ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.6-1.7(t, 6H), 1.8-1.9(s, 6H), 1.9(s, 3H), 2.0-2.1(m, 8H), 2.6(d, 2H), 3.5-3.6(d, 6H), 5.0(t, 1H), 5.2(t, 2H).

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(isoprenyl-4-linaloyl)-1,4-benzoquinone (Coenzyme Q_{3-L}): 수득률 75%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1663, 1650, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 0.9(m, 2H), 1.4(s, 3H), 1.5(d, 2H), 1.8(s, 3H), 1.8-1.9(s, 6H), 2.0(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.7-3.8(d, 6H), 4.9(t, 1H), 5.0(t, 1H), 4.9-5.1(t, 3H).

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(isoprenyl-4-citronellyl)-1,4-benzoquinone (Coenzyme Q_{3-C}): 수득률 58%; IR

(KBr disk, cm⁻¹): 1660, 1643, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 0.8-0.9(d, 3H), 1.2-1.3(s, 6H), 1.8(s, 3H), 1.8-1.9(s, 6H), 2.0(m, 1H), 2.0-2.1(m, 4H), 2.3(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.9-4.0(d, 6H), 4.9(t, 1H), 5.0(t, 1H).

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-geranylgeranyl-1,4-benzoquinone(Coenzyme Q₄): 수득률 71%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1660, 1642, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.6-1.7(t, 6H), 1.7-1.8(s, 9H), 2.0-2.1(m, 12H), 2.3(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.7-3.8(d, 6H), 4.9(t, 1H), 5.2(t, 3H).

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzoquinone(Coenzyme Q₁₀): 수득률 86%; IR (KBr disk, cm⁻¹): 1660, 1642, ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.6-1.7(t, 6H), 1.7-1.8(s, 27H), 2.0-2.1(m, 36H), 2.3(s, 3H), 3.2(d, 2H), 3.8-3.9(d, 6H), 4.9(t, 1H), 5.2(t, 3H).

결과 및 고찰

Coenzyme Q₁₀의 합성은 2,3,4,5-tetramethoxy-6-(isoprenyl-4-benzenesulfonyl)toluene(3)과 isoprenyl bromide를 반응시켜 제조하는 방법이 있지만 이 반응은 부반응이 많이 진행되고 최종목적물인 Coenzyme Q₁₀을 얻는데 수득률이 너무 낮아 경제적으로 이용되기 어렵다.¹⁵ 최근의 합성법은 설론 화합물인 3,4-dimethoxy-2,5-dialkoxy(또는 dialkoxyalkyl)-6-(isoprenyl-4-benzenesulfonyl)toluene과 담배 잎에서 추출한 solanesol의 -OH기를 브롬화시킨 solanesyl bromide를 반응시키는 방법이 많이 이용되고 있다. 이 과정에서 *p*-hydroquinone의 2와 5위치의 -OH기를 보호하는 보호기가 매우 중요하다. Hydroquinone의 -OH기를 보호하기 위해 주로 사용하는 시약으로는 alkyl halide, benzyl halide, alkoxyalkyl halide와 alkoxyvinyl ether 등이 사용된다. 그러나, 이들 대부분 시약들은 -OH기를 보호하기 위해 과량을 사용하여야 하며, alkyl halide나 benzyl halide의 경우 염기성 촉매인 sodium alkoxide 등을 사용하며, alkoxyalkyl halide와 alkoxyvinyl ether 등은 산성촉매인 pyridinium *p*-toluenesulfonate 등의 고가 촉매가 사용되고 있다. 이들 화합물로 -OH기를 보호할 경우 중간물질이 오일상으로 얻어지며, 순수하게 정제하기가 매우 어렵게 된다.¹⁵ 또한, 보호기 도입 반응에서 2개의 -OH기가 동시에 보호되어야 하며, 이들 시약을 사용할 경우 한쪽 -OH기만 보호되는 화합물이 불순물로 만들어져 순도가

80-85% 정도로 낮아지고 따라서 수득률이 저하되며, 여러 종류의 부반응 생성물이 생성되므로 순수하게 정제하는데 많은 어려움이 있다. 보호기를 제거하여 Coenzyme Q₁₀을 제조하는 공정에서 보호기가 alkyl 또는 benzyl기인 경우 cerium(IV) ammonium nitrate 등을 사용해야 하며, 이때 수득률이 50-60%로 매우 낮아진다.^{12,13}

따라서 본 연구에서는 hydroquinone의 -OH기를 실릴기로 보호하기 위해 trimethylchlorosilane, hexamethyldisilazane 이나 *N,O*-bis-(trimethylsilyl)acetamide 등과 같은 실란화합물을 25-80 °C 조건에서 methylene chloride, 1,2-dichloroethane 및 acetonitrile 등의 유기 용매에서 반응시켜 높은 수득률로 새로운 중간체 실릴 화합물(5)을 합성할 수 있었으며, 화합물(5)는 HPLC 상의 순도가 99%이상인 백색 결정이었다. 보호기인 실릴기를 제거하는데 묽은 산성수용액을 사용하면 짧은 시간에 보호기가 완전히 제거되며 높은 수득률로 원하는 화합물을 제조할 수 있었다.

또한, 화합물(5)와 isoprenyl bromide(6a-6f)를 반응시키는 염기로 lithium bis(trimethylsilyl)amide를 사용한 결과 온화한 조건에서 높은 수득률로 화합물(5)에 isoprenyl기가 치환된 화합물을 합성할 수 있었다. 일반적으로 이러한 알킬화 반응에 사용되는 염기로는 alkoxide를 주로 사용하고 있으나 alkoxide를 사용할 경우 매우 낮은 온도에서 반응시켜야 하며 또한 수득률도 매우 낮은 것으로 알려져 있다.¹⁴

이와같이 새로운 실릴화합물(5)는 coenzyme Q_n 유도체들을 합성하는데 매우 유용한 중간체로 이용될 수 있다. 또한 실릴화합물(5)와 isoprenyl bromide의 알킬화 반응에서 lithium bis(trimethylsilyl)amide를 염기로 사용함으로써 온화한 조건에서 높은 수득률로 반응을 진행시킬 수 있는 장점이 있으며 경제적인 측면에서도 생산원가를 낮출 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 합성된 Coenzyme Q_n (n=2,3, 4,10)화합물에 대한 세포 독성시험, 항산화 효과, 세포내 멜라닌 생성 저해시험, collagenase 및 elastase 활성 저해시험 등을 통하여 새로운 기능성 화장품으로서 사용가능성에 대한 연구를 계속할 예정이다.

이 논문은 2006년도 충남 테크노파크 인재양성사업에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. Wolf, D. E.; Hoffman, C. H.; Trenner, N. R.; Arison, B. H.; Shunk, C. H.; Linn, B. O.; McPherson, J. F.; Flkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4752.
2. Crane, F. L.; Hatef, Y.; Lester, R. L.; Widmer, C. *Biochem. Biophys. Acta.* **1957**, *25*, 220.
3. Catherine, F. C. *Protoplasma*, **2000**, *213*, 134.
4. Goli, A. K.; Goli, S. A.; Byrd, R. P. Jr.; Poy, T. M. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2002**, *72*, 461.
5. Tran, M. T.; Mitchell, T. M.; Kennedy, D. T.; Giles, J. T. *Pharmacotherapy*, **2001**, *21*, 797.
6. Folkers, K.; Langsjoen, P.; Nara, Y.; Murcatsu, K.; Komorowski, J.; Richardson, P. C.; Smith, T. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *16*, 888.
7. Sarter, B. J. *Cardiovasc. Nurs.* **2002**, *16*, 9.
8. Hoppe L.; Bergeman J.; Diembeck W.; Emmen J.; Golla S.; Harris I.; Strckel F. *Biotactors.* **1999**, *9*, 371.
9. Podda, M.; Traber, M. G.; Webber, C.; Liang-Jum, Y.; Paker, L. *Free Rad. Biol. Med.* **1998**, *24*, 55.
10. (a) Isler, O.; Doebel, K. *Helv. Chim. Acta*, **1954**, *37*, 225. (b) Isler, O.; Rugg, R.; Chopard- Dit Jean, L.; Winterstem, A.; Wiss, O. *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 781.
11. (a) Lipshutz, B. H.; Mollard, P.; Pfeiffer, S. S.; Chrisman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14282. (b) Lipshutz, B. H.; Bulow, G.; Fernandez-Lazaro, F.; Kim, S.-K.; Lowe, R.; Mollard, P.; Stevens, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11664. (c) Lipshutz, B. H.; Kim, S.-K.; Mollard, P.; Stevens, K. L. *Tetrahedron*, **1998**, 1241. (d) van Liemt, W. B. S.; Steggerda, W. F.; Esmeyjer, R.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994**, *113*, 153. (e) Naruta, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4097. (f) Inoue, S.; Yamaguchi, R.; Saito, K.; Saito, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 3098. (g) Sato, K.; Inoue, S.; Saito, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2289. (h) Snyder, C. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8046.
12. Terao, S.; Kato, K.; Shiraiishi, M.; Morimoto, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 868.
13. Yoshiji F.; Michihiro I.; Takashi O.; Takashi N.; *Synthesis*, **1981**, 469.
14. Yoshiji F.; Michihiro I.; Takashi O.; Takashi N.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 1325.
15. Min, J. H.; Lee, J. S.; Yang, J. D.; Koo, S.; *J. org. Chem.*, **2003**, *68*, 7925.
16. Jung, Y. S.; Joe, B. Y.; Seong, C. M.; Park, N. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*(5), 463
17. Isler, O.; Rugg, R.; Chopard-dit-Jean, L.; Wagner, H.; Bernhard, K. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 897.