

단 신

이터븀(III) 트리플레이트를 이용한 잔텐 유도체들의 효과적인 합성

김 병 소*

영남이공대학 화장품·화공계열
(2006. 11. 30 접수)

Efficient Synthesis of Xanthene Derivatives Utilizing Ytterbium(III) Triflate

Byung-So Kim*

Division of Chemical Industry, Yeungnam College of Science and Technology, Daegu 705-703, Korea
(Received November 30, 2006)

주제어: 이터븀(III) 트리플레이트, 잔텐, 1,3-다이케톤

Keywords: Ytterbium(III) triflate, Xanthene, 1,3-Diketone

서 론

이터븀(III) 트리플레이트는 유기합성이나 천연물의 합성에서 탄소-탄소를 생성하는 반응으로 널리 사용해 오고 있다. 특히 이터븀(III) 트리플레이트를 이용한 aldol-type의 반응 예들이 많이 연구되어 오고 있다.¹ 그 외에도 최근에는 이 촉매를 이용한 아미노엔 반응이 Nakagawa²에 의해 보고된 적이 있고, 아울러 이터븀(III) 트리플레이트를 촉매로 이용한 β -케토 에스테르와 α,β -불포화 카보닐 화합물을 이용한 마이클 첨가반응³이 널리 보고된 바 있다. 이터븀(III) 트리플레이트는 유기합성이나 천연물의 합성에서 위의 반응들이 널리 사용해 오고 있지만, 1,3-다이케톤과 알데하이드를 이용한 잔텐의 합성이 전혀 알려져 있지 않다. 잔텐 고리를 포함하는 화합물들이 자연계에서 천연물로 널리 발견되고 있으며, 이러한 화합물들은 여러 가지 생리활성을 보이고 있고 그 중에서는 의약품으로 이용해 오고 있는 것들이 있다.⁴ 잔텐 유도체의 합성에 대한 방법들이 다수 알려져 있지만⁵ 아직도 더 효과적인 합성 방법의 개발이 요구되고 있다.

본 연구에서는 이터븀(III) 트리플레이트 촉매 하에서 1,3-다이케톤과 알데하이드를 이용하여 잔텐을 효과적으로 합성하고자 한다.

실 험

시약 및 기기

본 연구에 사용된 시약은 Aldrich제를 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 합성된 물질의 확인에 사용된 기기로는 IR 스펙트럼은 Jasco FT/IR-5300 spectrophotometer와 ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker Model ARX(300 MHz), Mass 스펙트럼은 JEOL사의 JMS 700을 사용하였다.

3,3,6,6,9-Pentamethyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione(3)의 합성 <일반적인 방법 >

5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexanedione(280.4 mg, 2.0 mmol)과 아세트알데하이드(44.1 mg, 1.0 mmol)를 반응시킨 후 이터븀(III) 트리플레이트(62.0 mg, 0.1 mmol)를 실온에서 첨가하고 질소 대기 하에서 4시간 동안 환류시킨다. 반응의 완결은 TLC로 확인하였다. 반응물에 증류수를 가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후 MgSO₄로 건조시키고 여과한 후 감압 농축하였다. 얻어진 생성물은 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/n-hexane)로 분리하여 고체 화합물 3(228 mg, 79%)을 얻었다. M.p. 174 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.25 (s, 4H), 1.08 (s, 12H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); IR (KBr)

2961, 2903, 2872, 1651 (C=O), 1472, 1379, 1248, 1211, 1169, 1142, 1007, 934, 910, 801, 747 cm^{-1} ; MS m/z (%) 288 (M^+ , 7), 273 (100), 217 (29), 161 (12).

9-Methyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione (4)의 합성

M.p. 62-63 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.28-2.56 (m, 8H), 1.94-2.03 (m, 4H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); IR (KBr) 2957, 2892, 2824, 1647 (C=O), 1456, 1427, 1373, 1242, 1211, 1181, 1132, 1067, 1011, 959, 878, 839, 733 cm^{-1} ; MS m/z (%) 232 (M^+ , 5), 217 (100).

3,3,6,6-Tetramethyl-9-phenyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione (5)의 합성

M.p. 200-201 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05-7.28 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.18 (s, 4H), 1.08 (s, 6H), 0.97 (s, 6H); IR (KBr) 3063, 3033, 2959, 2016, 1662 (C=O), 1625, 1492, 1469, 1455, 1362, 1236, 1201, 1167, 1142, 1003, 935, 892, 843, 744 cm^{-1} ; MS m/z (%) 350 (M^+ , 78), 273 (100), 217 (14), 161 (8).

9-Phenyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione (6)의 합성

M.p. 246-247 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07-7.29 (m, 5H), 4.80 (s, 1H), 2.48-2.65 (m, 4H), 2.23-2.41 (m, 4H), 1.90-2.06 (m, 4H); IR (KBr) 3059, 3032, 2949, 2890, 1653 (C=O), 1620, 1584, 1495, 1453, 1424, 1381, 1360, 1292, 1204, 1177, 1134, 1013, 959, 860 cm^{-1} ; MS m/z (%) 294 (M^+ , 55), 277 (7), 237 (7), 217 (100).

9-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione (7)의 합성

M.p. 178-179 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (s, 1H), 6.68-6.75 (2H, m), 4.68 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.41-2.44 (4H, m), 2.16-2.20 (m, 4H), 1.08 (s, 6H), 0.99 (s, 6H); IR (KBr) 3005, 2957, 1669 (C=O), 1626, 1516, 1466, 1358, 1263, 1229, 1196, 1165, 1140, 1028, 999, 934, 882, 829, 752 cm^{-1} ; MS m/z (%) 410 (M^+ , 100), 392 (12), 379 (15), 273 (70), 217 (14), 161 (10).

9-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione (8)의 합성

M.p. 132-135 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (s, 1H), 6.45-6.74 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.48-2.68 (m, 4H), 2.24-2.43 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 4H); IR (KBr) 3059, 3002, 2923, 1652 (C=O),

1615, 1575, 1495, 1450, 1386, 1352, 1312, 1248, 1213, 1177, 1082, 1044, 973, 932, 896, 762 cm^{-1} ; MS m/z (%) 354 (M^+ , 93), 336 (23), 323 (24), 217 (100).

7-Methyl-7H-pyrano[3,2-c:5,6-c']dichromene-6,8-dione (13)의 합성

M.p. 136-137 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 4H), 4.71 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J=7.3$ Hz, 3H); IR (KBr) 3127, 2928, 2724, 1651 (C=O), 1616, 1566, 1497, 1454, 1348, 1318, 1273, 1215, 1190, 1117, 1055, 1032, 997, 953, 899, 760 cm^{-1} .

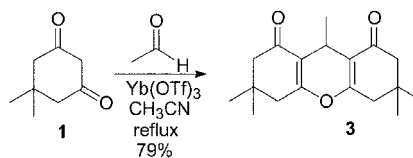
5,9-Dimethyl-7-phenyl-7,9-dihydro-5H-14-oxa-5,9-diazadibenzo[a,j]anthracene-6,8-dione (14)의 합성

M.p. 272-273 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.63 (m, 3H), 7.39-7.49 (m, 4H), 7.16-7.35 (m, 6H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); IR (KBr) 3026, 2978, 2903, 1691 (C=O), 1630, 1609, 1553, 1497, 1453, 1418, 1372, 1345, 1318, 1290, 1217, 1177, 1101, 1071, 1044, 924, 812, 758 cm^{-1} ; MS m/z (%) 420 (M^+ , 58), 343 (100), 262 (24), 134 (14).

결과 및 고찰

5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexanedione (**1**)과 아세트알데하이드를 이터븀(III) 트리플레이트 촉매 하에서 아세토나이트릴 용매를 사용하여 환류시켜 3,3,6,6,9-pentamethyl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthene-1,8-dione (**3**)을 79%의 수율로 합성하였다(Scheme 1).

화합물 **3**의 구조 확인은 IR 스펙트럼의 1651 cm^{-1} 에서 enone의 카보닐 그룹의 흡수 피크와 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼의 δ 3.62 ppm에서 나타난 피란 고리의 methine 양성자 피크 및 MS 스펙트럼으로 확인하였다. 이러한 반응의 유용성을 확인하기 위해 다른 형태의 1,3-다이케톤 화합물과 알데하이드 화합물을 반응시켜 68~88%의 수율로 잔텐 화합물 **4-8**을 합성하



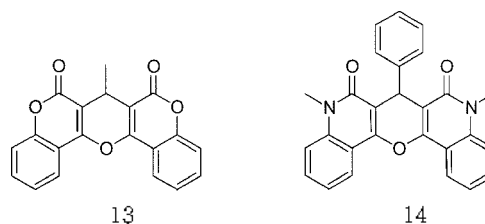
Scheme 1.

Table 1. Synthesis of xanthenes derivatives

Entry	1,3-Dicarbonyl compound	Aldehyde	Product	Yield(%)
1				73
2				73
3				68
4				88
5				82

태의 **12** 화합물에서 물이 제거되어 잔텐 화합물 **4**를 생성하는 것으로 보인다.

또 다른 반응으로 1,3-다이케톤 화합물로 4-hydroxy-coumarin과 4-hydroxy-1-methyl-2(1H)-quinolone을 알데하이드와 반응하여 대응하는 pyranochromene 화합물 **13**과 pyranoquinolinone 화합물 **14**를 합성하였다.

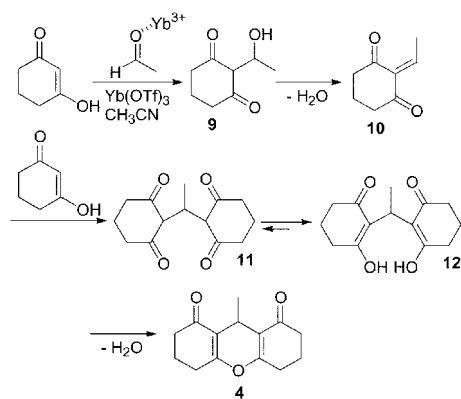


1,3-다이케톤과 알데하이드를 이터븀(III) 트리플레이트 촉매 하에서 반응시켜 잔텐 유도체들을 효과적으로 합성하였다. 앞으로 이 합성법을 이용하면 자연에서 발견되고 있으며 잔텐 고리를 포함하고 있는 천연물들의 합성에 널리 이용될 수 있다고 기대되며 현재 이 연구를 진행시키고 있다.

본 연구는 2005년도 영남이공대학 교내연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

인용문헌

- (a) Molander, G. A.; Burkhardt, E. R.; Weinig, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4990. (b) Kobayashi, S.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625.
- (a) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159. (b) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3112.
- (a) Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3770. (b) Keller, E.; Feringa, Ben L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879.
- (a) Sharma, G. V. M.; Ilangoan, A.; Mahalingam, A. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9103. (b) Chibale, K.; Visser, M.; Schalkwyk, D. V.; Smith, P. J.; Saravanamutu, A.; Fairlamb, A. H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2289.
- (a) Sirkecioglu, O.; Tahn, N.; Akar, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 457. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 17. (c) El Ashry, El S. H.; Awad, L. F.; Ibrahim, El S. I.; Bdeewy, O. Kh. *Arkhivoc* **2006**, (ii), 178.



Scheme 2.

었다(Table 1). 잔텐 화합물의 합성에 대한 반응 메커니즘은 다음의 경로로 이루어진다고 생각된다(Scheme 2).

먼저 아세트알데하이드에 이터븀(III) 촉매가 배위된 후 1,3-cyclohexanedione (**1**)의 엔올 형태의 출발물질이 공격하여 알코올 **9**를 만든 후, 물이 탈수되어 **10**을 만들고 엔올 형태의 출발물질이 1,4-부가반응을 진행시켜 **11** 화합물이 만들어지고, 보다 안정한 엔올 형