J. of the Chosun Natural Science
Vol. 1, No. 1 (2008) pp. 14 – 18

붕소 뭉치를 포함하는 유기 화합물의 합성과 특성분석

이종대†

Synthesis and Characterization of Boronated Organic Compounds

LEE, Jong-Dae†

Abstract

A method for synthesizing *o*-carborane substituted tetrahydroindoles derivatives, starting from tryptamine, is described. In vitro studies showed the desired compounds **9** and **10** synthesized accumulate to high levels in B-16 melanoma cells with low cytotoxicity.

Key Words : BNCT, phenethylamine, tryptamine, heterocycles, carboranes

서 론

식물과 동물계에 널리 분포하는 isoquinoline alkaloids 화합물은 이들의 생물학적 특이성으로 인해 많은 연구가 진행되고 있다.[1] 예를 들면, 질소 원소를 포함하는 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines 유도체들은 포유동물들의 뇌 세포에 많이 존재하며 다양한 정신 질환의 치료에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[2] 이와 같은 화합물들 중, 1-arylmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (THIQ, Fig. 1)은 신경이완제로서 도파민 길항제 후보물질로 이미 보고되었다.[3] 이와 같은 특성은 붕소 원소 10개를 포함하는 carborane이 치환되어 있는 tetrahydroisoquinolines이 뇌암 치료를 위한 붕소 원소의 전달체로서 역할을 가능하게 할 것으로 판단된다.

붕소-중성자포획요법(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)은 Locher 박사에 의해 1936년에 암 치료의 가능성에 대해 처음 소개가 되었다.[4] 자연계에 존재하는 붕소의 동위원소(^{10}B과 ^{11}B) 중 20 % 가량 존재하는 ^{10}B은 원자로로부터 방출되는 열중성자와 반응하여 들뜬 상태인 $[^{11}B]^*$ 중간체가 형성되고 불안정한 중간체는 곧바로 ^{4}He (*a*-particle)와 ^{7}Li으로 분열된다. 이때 발생되는 에너지를 이용하여 암세포를 파괴하는 것이 BNCT의 핵심이라 할 수 있다. 그러나, 암 환자를 대상으로 한 대부분의 연구에서 아직까지 괄목할만한 결과를 얻어내지는 못한 실정이다.[5] 그 이유로 암 환자에게 투여되는 약물로써의 붕소 화합물은 정상 세포보다는 암 세포에 선택적으로 집적되어야 하는 동시에 물에 대한 용해도가 높아야 효과적인 치료가 진행될 수 있기 때문이다.[6]

Tetrahydroisoquinolines을 붕소 운반체로 이용하기 위해 한 분자 내에 열 개의 붕소 원소를 포함하는, $C_2B_{10}H_{12}$로 알려져 있는, carborane이 치환되어있는 화합물을 합성하였다. BNCT법을 적용함에 있어 높은 붕소 농도를 갖는 carborane은 많은 장점을 갖고 있다.[7] 또한 tetrahydroisoquinolines의 생물학적 활성과 합성

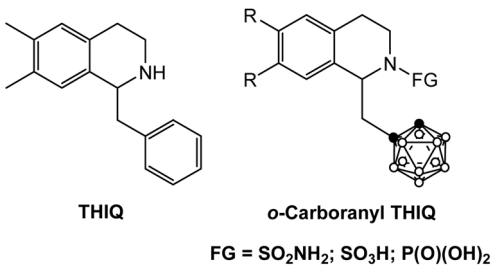


그림 1. Tetrahydroisoquinoline 유도체들
Fig. 1. 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines (THIQ) and *o*-Carboranyl THIQ.

조선대학교 자연과학대학 화학과(Department of Chemistry, Chosun University)

†Corresponding author: jdlee@chosun.ac.kr
(Received : April 27, 2008, Revised : May 30, 2008
Accepted : June 18, 2008)

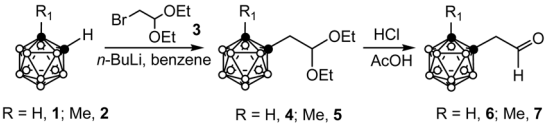
방법의 용이성은 이들 화합물이 중요한 화합물로써 주목을 받기에 충분하고, 그 결과로서, 몇몇 효과적인 합성법이 발표되었다.[8] 그 중 가장 효과적인 합성법은 아릴아민과 산 조건 하에서 알데히드 작용기를 갖는 화합물을 이용하면 이미늄(iminium ion) 중간체를 형성하는 친전자성 방향족 치환반응이 진행됨으로써 새로운 형태의 아릴아민 화합물을 합성하는 것이다.[9]

따라서, carboranylacetaldehydes(**6**, **7**)를 합성한 다음 이 화합물을 분자내 고리화반응에 적용하였다. 이 논문에서는 아릴기 대신 carborane 화합물을 이용하여 새로운 형태의 화합물 **9** 그리고 **10**을 합성하였다.

본 론

출발 물질로 사용되는 carboranylacetaldehydes는 Rudolph에[10] 의해 이미 알려져 있는 합성 방법을 이용하여 아래 식 1에 나타낸 경로를 통하여 합성하였다.

Carboranylacetaldehyde diethylacetals (4, 5)과 carboranylacetaldehydes (6, 7)의 합성. 식 1에 보여



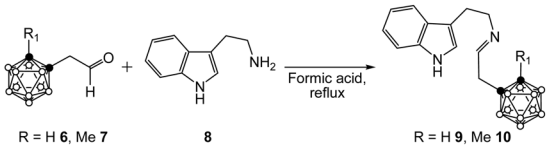
R = H, **1**; Me, **2** R = H, **4**; Me, **5** R = H, **6**; Me, **7**

식 1. 화합물 **4-7**의 합성
Scheme 1. Synthesis of *o*-Carboranylacetaldehyde diethylacetal (**4**, **5**) and o-carboranylacetaldehyde (**6**, **7**).

지는 것과 같이, *o*-carborane 유도체 [R_1=H **1**, Me **2**]의 수소제거반응에 의해 준비된 출발물질로부터 시작한다. 벤젠 용매에 녹인 *o*-carborane 유도체를 같은 당량의 n-BuLi과 반응시킨 다음, bromoacetaldehyde diethylacetal (**3**)과 반응시키면 얻고자 하는 출발물질 (R_1=H **4**, Me **5**)를 각각 78-80 %의 수득율로 얻을 수 있다. 또한 **4**, **5**번 화합물을 아세트 산 조건하에서 HCl 처리를 하면 알데히드 형태의 화합물 **6** 그리고 **7**을 각각 82-88 %의 수득율로 얻을 수 있다.

화합물 9 그리고 10의 합성 Pictet-Spengler 분자내 고리화반응 조건을[11] 이용하여 *o*-carboranylacetaldehydes(**6**, **7**)와 트립타민(tryptamine) (**8**)을 반응시켜 화합물 **9** 그리고 **10**을 합성한다 (식 2).

아릴아민과 알데히드를 이용하는 분자내 고리화반응은 앞서 발표된 논문에서와 마찬가지로 이번 실험에서도 매우 유용한 합성법이라 할 수 있다. 따라서, 이번



R = H **6**, Me **7** **8** R = H **9**, Me **10**

식 2. 화합물 **9** 그리고 **10**의 합성
Scheme 2. Synthesis of compounds **9** and **10**

반응에서도 포름 산, 12시간 환류 조건하에서 아릴아민으로는 tryptamine(**8**)을, 알데히드로는 carboranylacetaldehyde(**6**)를 이용하여 기존에 알려진 반응에서의 수득율보다는 다소 낮은 33 %의 수득율로 새로운 화합물을 분리해 낼 수 있다. 이 반응의 경우, 색의 변화로 반응의 진행 여부를 관찰할 수 없어 TLC를 이용하여 출발 물질인 아릴아민이 더 이상 존재하지 않는 것을 확인함으로써 반응이 종결되는 시점을 알아 내었다. 마찬가지 방법으로 carboranylacetaldehyde diethylacetal(**7**)을 이용하여 화합물 **10**을 얻어낼 수 있다. *o*-Carborane경우-, 산 조건에서의 안정성이 뛰어난 것으로 알려져 있다.[12] 이 반응을 통해 얻어진 화합물 **9** 그리고 **10**은 반응을 끝낸 다음 column chromatograpy법을 이용하여 깨끗하게 분리해 낼 수 있다. 분리된 화합물들은 표 1에 나타낸 것과 같이 적외선 분광법(Infrared spec- troscopy, IR), 핵자기 분광법(^{1}H 그리고 ^{13}C NMR)과 원소분석(elemental analysis)을 통해 확인할 수 있다.

결 론

결론적으로, 2번 위치에 붕소 뭉치 화합물이 치환되어 있는 tetrahydroindole 유도체를 합성하기 위해 기존에 알려진 방법을 이용하였으나 tetrahydroisoquinolines합성 때와는 다른 반응 경향성을 보여줌으로써 tryptamine을 이용할 경우 고리화 반응이 쉽게 진행되지 않는다는 것을 ^{1}H 핵자기공명 분광법을 이용하여 확인할 수 있었다. 그러나, 고리화 반응이 진행되지는 않았지만 최종 화합물이 이민(imine) 형태를 취하고 있음을 적외선 분광법에서 탄소-질소 이중결합과 붕소-수소 결합에 해당되는 스펙트럼을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과를 바탕으로 붕소-중성자포획요법에 적용가능한 화합물임을 알 수 있었다. 또한 B-16 melanoma 세포를 이용한 세포내 독성 실험과 붕소 집적 실험(boron accumulation study)을 통해 화합물의 높은 지용성으로 인해 높은 독성을 갖고 있음을 알 수 있었다 (표2).

표 1. 화합물 **4-7**, **9**, 그리고 **10**에 대한 분광학적 데이터

Entry	No.	Yield (%)	Mp (°C)	IR (cm^{-1}) B-H	^{1}H NMR (δ) O=C*H*	^{1}H NMR (δ) C(α)	^{13}C NMR (δ) O=*C*H	^{13}C NMR (δ) C(α)
1	**4**	77		2590		2.52 *J* = 1.8 Hz		15.1
2	**5**	82		2584		2.56 *J* = 1.8 Hz		15.1
3	**6**	71		2592	9.49 *J* = 8.0 Hz	3.42 *J* = 8.0 Hz	196.6	47.1
4	**7**	73		2590	9.55 *J* = 8.5 Hz	3.45 *J* = 8.5 Hz	196.6	45.4

					C(1)	C(3)	C(4)	C(α)	C(1)	C(3)	C(4)	C(α)
5	**9**	33	107-108	2578	7.64	3.44, 3.52	3.81, 3.85	4.85	122.5	42.4	38.2	24.4
6	**10**	38	115-117	2585	7.70	3.11, 3.24	3.61, 3.76	4.28	123.4	41.8	38.4	24.9

표 2. B-16 melanoma 세포를 이용한 화합물 **9** 그리고 **10**의 화합물의 세포내 독성 실험 및 붕소 집적 실험

Entry	No.	IC_{50} (M)	Boron Uptake (μg B/10^6 cells)[b]	Water Solubility (mol/mL)
1	9	7.78×10^{-5}	3.28 ± 0.37	0.67×10^{-6}
2	10	9.42×10^{-5}	3.67 ± 0.16	0.88×10^{-6}
3	**BPA**[c]	8.63×10^{-3}	0.083 ± 0.012	

[a]B-16: B-16 melanoma cells.
[b]Boron uptake by B-16 cells was determined using the ICP-AES method.[13] Briefly, cells were cultured in Falcon dishes (90 mmϕ) until they grew to fill the dishes (~3.0×10^6 cells/dish). Cells were then incubated for 3 h with Eagle-MEM medium containing one of the test compounds (boron concentration: 10.8 ppm). After 3 h, the cells were washed three times with PBS(–) and processed for determination of the boron concentration by ICP-AES. Each experiment was carried out in triplicate.
[c]BPA: *p*-Boronophenylalanine

실험방법

이번 실험에 사용된 기기로는 적외선 분광기(Biora FTS-165), 핵자기공명 분광기(JEOL FT/NMR, 500 MHz)를 사용하였다. 화학적 이동(δ)은 Me_4Si를 기준으로 하였고 짝지음 상수(*J* value)는 hertz (Hz)로 표시하였다. 원소분석은 Carlo Erba Instruments CHNS-O EA1108 analyzer를 이용하여 측정하였다. 출발물질은 *o*-carborane은 Katchem으로부터 수입하여 정제과정을 거치지 않고 사용하였고 그 밖의 시약들(n-BuLi, Bromoacetaldehyde diethyl acetal, 그리고 tryptamine)은 Aldrich사로부터 구입하여 그대로 사용하였다. 용매의 경우 최상급 제품을 사용하여 Na 금속과 벤조페논을 이용하여 정제화과정을 거친 다음 사용하였다.

화합물 **4**의 합성 오르토카보란 **1** (1.44 g, 10.0 mmol)을 정제화 과정을 거친 벤젠 용매(200 mL)에 녹인다. 이 용액을 얼음 중탕을 이용하여 0 ℃로 온도를 낮춘 다음 n-BuLi을 주사기를 이용하여 천천히 적가한다. 적가가 끝나면 얼음 중탕을 끝내고 5분간 환류시킨 후 다시 얼음 중탕을 이용하여 용액을 온도를 낮춘다. 그런 다음, bromoacetaldehyde diethylacetal (**3**) (5.0 mL, 10.0 mmol)을 10 mL의 벤젠 용액에 희석시켜 적가 깔때기를 이용하여 천천히 적가한다. 적가가 끝나면 얼음 중탕을 제거하고 천천히 상온으로 용액의 온도를 높이면 흰색 고체가 생성되는 것을 확인할 수 있다. 흰색 고체가 확인되면 그 상태를 계속 유지하면서 상온에서 12시간을 교반시킨다. 12시간 후, 반응 혼합물을 분별깔때기로 옮기고 Et_2O(100 mL × 2)를 이용하여 희석시킨 후 증류수(100 mL × 3)를 이용하여 유기 용액 층을 충분히 씻어준다. 그런 다음, 무수 $MgSO_4$를 이용하여 건조한 다음 회전 증발기를 이용하여 용매를 모두 제거하고 진공 펌프를 이용하여 건조하면 옅은 노란색 오일 형태의 화합물 **4**를 77 %(2.00 g)의 수득율로 얻어낼 수 있다. IR (KBr pellet, cm^{-1}) ν(B-H) 2590, ν(C-H) 3056. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1.12 (t, 6H, *J* = 2.3 Hz), 2.52 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz), 3.37 (br s, 1H), 3.45-3.56 (m, 4H), 4.51 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 15.1, 30.7, 61.3, 61.8, 72.4, 100.2. 화합물 **5**: 수득율 82 % (2.25 g). IR (KBr pellet, cm^{-1}) ν(B-H) 2584, ν(C-H) 3057. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 1.12 (t, 6H, *J* = 2.3 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.56 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz), 3.48-3.59 (m, 4H), 4.56 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 15.1, 22.7, 32.8, 61.3, 75.6, 76.2, 100.7.

***o*-Carboranylacetaldehyde (6)의 합성** 앞서 합성된 화합물 **4** (2.7 g, 5.0 mmol)을 아세트 산에 녹인 다음 과량의 진한 염산을 적가한 후 상온에서 8시간 동안 교반한다. 반응이 끝나면 증류수 30 mL를 첨가한 다음 과량의 Et_2O (20 mL × 2)를 이용하여 희석한다. 분별깔때기를 이용하여 유기 층을 증류수로 씻어낸 다음

10 % $NaHCO_3$ 수용액(20 mL × 2)을 이용하여 한번 더 씻어준다. 유기 층은 무수 $MgSO_4$를 이용하여 건조한 다음 회전 증발기를 이용하여 유기 용매를 제거한다. 진공 펌프를 이용하여 건조하면 흰색 고체인 화합물 **6**을 71 %(0.66 g)의 수득율로 얻을 수 있다. IR (KBr pellet, cm^{-1}) ν(B-H) 2592, ν(C-H) 3063, ν(C=O) 1739. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 3.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.65 (br s, 1H), 9.49 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 47.1, 62.7, 69.2, 196.6. 화합물 **7** : 수득율. 73 % (0.73 g). IR (KBr pellet, cm^{-1}) ν(C=O) 1740, ν(B-H) 2590, ν(C-H) 3044. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 2.50 (s, 3H), 3.45 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 9.55 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 22.6, 45.4, 76.1, 76.8, 196.6.

화합물 9의 합성 아릴에틸아민 (**8**) (0.32 g, 2.0 mmol)이 녹아있는 포름 산 용액에 *o*-carboranylacetaldehyde (**6**)을 첨가한 다음 12시간 동안 환류시킨다. 과량의 증류수(20 mL)를 이용하여 반응을 끝낸 다음 과량의 에틸 아세테이트를 이용하여 희석시킨다. 유기 용액 층은 과량의 증류수를 이용하여 여러 번 씻어준다. 무수 $MgSO_4$를 이용하여 유기 용액 층을 건조한 다음 회전 증발기를 이용하여 유기용매를 제거한 후 진공펌프를 이용하여 건조시킨다. Column chromatography법을 이용하여 화합물을 정제하면 화합물 **9**를 33 % (0.22 g)의 수득율로 얻을 수 있다. mp 107-108 ℃. Anal. Calcd for $C_{14}H_{24}B_{10}N_2$: C, 51.19; H, 7.36; N, 8.53. Found: C, 51.23; H, 7.55; N, 8.38. IR (KBr pellet, cm^{-1}) ν(B-H) 2578, ν(C-H) 3070, ν(C=N) 1694, ν(N-H) 3238. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 3.28 (br s, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.10-7.35 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 10.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 26.9, 38.0, 41.8, 56.7, 62.3, 73.8, 110.8, 112.7, 113.5, 128.3, 134.8, 135.8, 137.8, 145.3. 화합물 **10**: 수득율. 38% (0.26 g). mp 115-117 ℃; Anal. Calcd for $C_{15}H_{27}B_{10}N_2$: C, 52.45; H, 7.92; N, 8.16. Found: C, 52.38; H, 8.12; N, 8.17. IR (KBr pellet, cm^{-1}) ν(B-H) 2585, ν(C-H) 3220, ν(C=N) 1702, ν(N-H) 3235. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6) δ 2.16 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.08-7.44 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 10.15 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 22.8, 26.0, 37.9, 45.5, 56.8, 76.7, 77.0, 111.6, 112.8, 113.6, 128.5, 135.4, 140.2, 141.3, 144.9.

IC_{50} 결정 붕소 화합물(20 mg)을 1.0 mL DMSO에 녹인 다음, 잘 알려진 바와 같이 0.5 % 이하의 DMSO는 독성을 나타내지 않으므로, Eagle's MEM (10 % FCS)로 희석시킨다. 기준 물질로 사용되는 BPA도 같은 방법으로 준비한다. Falcon 3072 96-well culture plate에 세포수가 1×10^3 (cells/well)정도 되도록 배양한 다음 약물의 농도를 1-100 ppm 범위로 실험을 진행한다. 약물을 주입한 다음 37 ℃, 5 % CO_2 incubator에서 3일간 배양한다. 배양액을 제거한 다음, 세포를 PBS (–) (phosphate-buffered saline)용액으로 세 번 씻어낸 다음 MTT 시약을 사용하여 세포를 염색시킨 후 Microplate reader를 사용하여 IC_{50}를 결정한다.

B-16 Melanoma 세포에 대한 붕소 원소의 집적율 결정 B-16 melanoma 세포를 Falcon 3025 dishes (90 mm ø)에 3.0×10^6 (cells/dish)정도의 세포수가 증식할 때까지 배양한 다음 화합물 **9** 그리고 **10**을 각각 1.0×10^{-4} M, 10.8 ppm boron의 농도로, 기준 물질로 사용되는 BPA를 1.0×10^{-3} M, 10.8 ppm boron의 농도로 세포를 배양한 배양접시에 넣어준다. 37 ℃, 5 % CO_2 incubator에서 3시간 배양한 다음, Ca-Mg free phosphate buffered saline [PBS (–)]용액으로 세 번 씻어준 다음, rubber policeman을 이용하여 세포를 모은 후 60 % $HClO_4$-30 % H_2O_2 (1:2) 용액 2 mL를 이용하여 희석시킨 다음 75 ℃로 가열하면서 세포를 파괴시킨다. 이 용액을 membrane filter (Millipore, 0.22 mm)를 이용하여 여과한 다음 붕소 농도를 ICP-AES (Shimadzu, ICPS-1000-III)를 이용하여 측정한다. 이 실험은 세 번 반복한 후 평균을 내어 표 2에 나타내었다.

참고문헌

[1] (a) Li, G.-Y.; Li, B.-G.; Yang, T.; Liu, G.-Y.; Zhang, G.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3613. (b) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341. (c) Sotomayor, N.; Domínguez, E.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4062.

[2] (a) Campiani, G.; Nacci, V.; Bechelli, S.; Ciani, S. M.; Garofalo, A.; Fiorini, I.; Wikstrom, H.; de Boer, P.; Liao, Y.; Tepper, P. G.; Cagnotto, A.; Mennini, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3763. (b) Campiani, G.; Butini, S.; Gemma, S.; Nacci, V.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Giorgi, G.; Cagnotto, A.; Goegan, M.; Mennini, T.; Minetti, P.; Di Cesare, M. A.; Mastroianni, D.; Scafetta, N.; Galletti, B.; Stasi, M. A.; Castorina, M.; Pacifici, L.; Ghirardi, O.; Tinti, O.; Carminati, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 344.

[3] Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4607.

[4] Locher, G. L. *Am. J. Roentgenol.* **1936**, *36*, 632.

[5] (a) Wilbur, D. S.; Chyan, M.-K.; Hamlin, D. K.; Vessella, R. L.; Wedge, T. J.; Hawthorne, M. F. *Bioconjugate Chem*. **2007**, *18*, 1226. (b) Sibrian-Vazquez, M.; Hao, E.; Jensen, T. J.; Vicente, G. H. *Bioconjugate Chem*. **2006**, *17*, 928.

[6] (a) Vyakaranam, K.; Rana, G.; Ratanasuwan, A.; Hosmane, S. N.; Maguire, J. A.; Hosmane, N. S. *Organometallics* **2002**, *21*, 3905. (b) Yinghuai, Z.; Peng, A. T.; Carpenter, K.; Maguire, J. A.; Hosmane, N. S.; Takagaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9875.

[7] (a) Di Meo, C.; Panza, L.; Capitani, D.; Mannian, L.; Banzato, A.; Rondina, M.; Renier, D.; Rosato, A.; Crescenzi, V. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 552. (b) Narayanasamy, S.; Thirumamagal, B. T. S.; Johnsamuel, J.; Byun, Y.; Al-Madhoun, A. S.; Usova, E.; Cosquer, G. Y.; Yan, J.; Bandyopadhyaya, A. K.; Tiwari, R.; Eriksson, S.; Tjarks, W. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 6886.

[8] (a) Magnus, P.; Matthews, K. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 12476. (b) Magnus, P.; Matthews, K. S.; Lynch, V. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2181.

[9] (a) Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 6968. (b) Monsees, A.; Laschat, S.; Dix, I. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 10018.

[10] Haushalter, R. C.; Butler, W. M.; Rudolph, R. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 2620.

[11] (a) Luo, S.; Zhao, J.; Zhai, H. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 4548. (b) Yang, J.-E.; In, J.-K.; Lee,, M.-S.; Kwak, J.-H.; Lee, H.; Lee, S. J.; Kang, H.-Y.; Suh, Y.-G.; Jung, J.-K. *Bull. Kor. Chem. Soc*. **2007**, *28*, 1401. (c) Yoon, B. H.; Lyu, H. S.; Hahn, J. H.; Ahn, C. M. *Bull. Kor. Chem. Soc*. **1992**, *13*, 290.

[12] Williams, R. E. *Chem. Rev*. **1992**, *92*, 177.

[13] Tietze, L. F.; Bothe, U.; Griesbach, U.; Nakaichi, M.; Hasegawa, T.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 326.