

Tetracycline과 Flavonoid의 간단한 유도체 합성에 관한 연구

金 壽 元

경희대학교 자연과학대학 화학과

(1996. 1. 11 접수)

A Study on the Syntheses of Simple Analogs of Tetracycline and Flavonoid

Hakwon Kim

Department of Chemistry, College of Natural Science, Kyung Hee University, Suwon 449-701, Korea

(Received January 11, 1996)

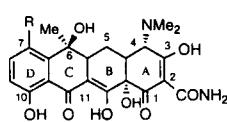
요 약. 항생물질 tetracycline(TC)과 여러가지 다양한 활성을 보이는 flavonoid화합물들의 단순 유도체들(13, 25, 26, 27)을 새로운 방법으로 합성하였다. 먼저, 1,3-cyclohexanedione 유도체로부터 분자내 benzoyl group의 이동반응을 이용하여 TC의 A, D ring^o 유사한 bicyclic compound 13를 합성하였고, *o*-methoxy benzaldehyde로부터 TC의 A, C ring^o 유사한 bicyclic compound, 25와 chromone을 모핵으로 하는 flavonoid유도체, 26과 27을 합성하였다.

ABSTRACT. This work describes studies aimed at the synthesis of simple analogs of antibiotic tetracycline(TC) and flavonoid. The synthesis of proposed analogs of tetracycline and flavonide has been accomplished from readily available compounds 9 and 15. The 1,3-cyclohexanedione derivative 9 was transformed to the benzoate derivative 12 followed by base-mediated intramolecular benzoylation to give the bicyclic TC-analog 13. The bicyclic TC-analog 25 and the flavonoid-analogs 26 and 27 have been prepared from the quinol derivative 15.

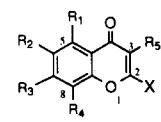
서 론

Tetracycline(TC)[Fig. 1]은 오래전부터 잘 알려진 광범위 항생물질로서 그램양성 및 그램음성 세균의 성장을 억제하는 화합물로 알려져 있다. 이들은 다양한 항생능력을 보일 뿐만 아니라, 체내에서 여러 가지 금속이온들과 치물을 형성한다는 것도 잘 알려져 있다. 특히, TC의 칼슘이온(Ca^{2+})에 대한 강한 흡착성(high affinity)은 이 약을 사용하는 환자들에게 일부 음식물의 섭취를 금하게 하는 요인으로 되기도 한다. 왜냐하면 TC의 품속에서의 항생능력이 이것의 칼슘이온과의 흡착성 때문에 감소하게 되는 경향이 있다는 연구결과 때문이다. 이러한 tetracycline(1, 2)은 1948년에 Duggar에 의해 토양균(soil organism)으로부터 발견된 이후로 여러가지 종류의 tetracycline 유도체들이 알려져 왔다.^{1,2} 다양한 TC의 구조와

항생능력이 알려진 후 수많은 합성이 연구되어졌는데, 1960년대 후반에 Woodward³와 Muxfeldt⁴는 최초로 TC의 전합성을 보고하였다. 현재까지 여러가지 tetracycline의 합성과 이의 유사체들의 합성이 알려져 있다.⁵ 그러나, tetracycline의 chelating analog에 초점을 맞춘 연구는 그리 많이 되어있지 않고, 또 TC가 항생제로서의 중요성 외에 피부치료제로서 새롭게 관심을 갖게됨에 따라 여전히 좀더 다양한



R = Cl, Chlorotetracycline, 1
R = H, Tetracycline, 2



X = Ph, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ = H, Flavon, 3
X = Ph, R₁, R₂, R₃, R₅ = H, R₄ = CH₂COOH,
Flavon-8-acetic acid, 4

Fig. 1. Tetracycline과 flavonoid유도체들의 구조.

TC유도체의 합성이 필요로 되고 있다. 현재까지 알려진 바에 의하면, TC의 구조에서 C-4위치에 있는 dimethylamino group이 항생능력을 보이는 주요 작용기인 것으로 알려져 있고, C-10부터 C-3에 걸쳐있는 hydrogen-bonding을 이루고 있는 β -hydroxy carbonyl 작용기들이 금속이온과의 치물형성 능력을 보이는 주요 작용부분인 것으로 알려져 있다. 비록, 수많은 합성적인 연구와 악리학적인 연구가 TC화합물에 관하여 이루어져 왔지만, TC가 보다 나은 신약으로 개발되기 위해서는 새로운 종류의 TC유사체와 보다 일반적인 합성법이 요구되고 있는 실정이다.

TC와 마찬가지로 생체 활성도면에서 많은 관심을 끌어온 flavonoid계통의 화합물들[Fig. 1]도 이미 여러가지 합성법이 알려져 있다.⁶ 그러나, 최근 다양한 flavonoid 화합물들이 새롭게 신약으로서의 가능성을 보임에 따라 새로운 flavonoid 유도체들의 합성 및 이의 일반적인 합성법이 요구되어지고 있다. 특히, flavone-8-acetic acid와 같이 항암활성을 나타내는 물질의 발견과 함께, 신약 개발시 필요로 되는 여러가지 새로운 flavonoid 유도체들의 합성이 필요하게 되었다.⁷

이상과 같이, 이미 알려진 화합물을 신약으로 개발하기 위해서는 새로운 유사물질들(TC유사체, flavonoid 유사체)에 관한 연구가 가장 기본적이고, 중요한 부분으로 여겨지고 있다. 따라서, 본 연구에서는 새로운 TC유도체들의 합성과 이의 합성법을 이용한 flavonoid구조의 화합물 합성을 시도하였다.

결과 및 고찰

본 연구에서는 기존에 합성 발표된 TC유도체(고리가 4개)와는 달리 고리가 2개인 bicyclic 유도체들(6과 7)을 새로운 합성법을 이용하여 합성하고자 하였다. 또, TC 유도체 6의 합성에 적용되어진 유기

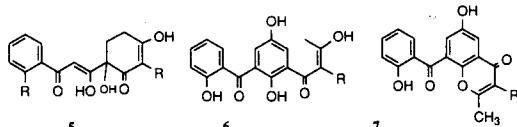
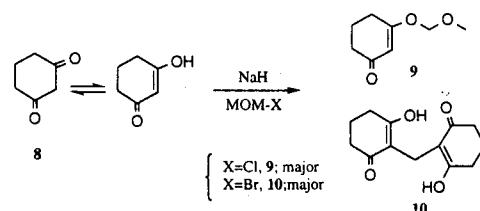


Fig. 2. 합성가능 TC 유사체(5, 6)와 flavonoid 화합물(7)의 구조.

방법론으로 chromone 구조를 모핵으로 하는 flavonoid화합물, 7도 합성하고자 하였다(Fig. 2).

Fig. 2에서 보여주는 화합물들중 5과 6은 TC구조와 비교해서, 고리가 2개이며, C-4위치에 dimethylamino group이 없으며, 둘 이상의 hydroxy carbonyl group을 보여주는 구조로 이루어져 있다. 이러한 간단한 종류의 유도체들은 넓은 범위에 걸쳐 있는 분자내 수소결합(hydrogen-bonding)의 영향으로 칼슘과 같은 금속이온이 존재하는 생체내에서 선형구조를 이를 것으로 생각되는 화합물들이며, 화학구조면에서 TC와 유사성을 보이기 때문에 TC의 유사물질이 되리라 사료된다. 그리고, chromone구조를 갖는 7과 같은 화합물은 6번위치에 hydroxy group이 있고, 8번위치에 benzoyl 치환기가 붙어있는 새로운 형태의 flavonoid화합물이라 생각되며, 이것은 다양한 flavonoid유사체 합성시 중요한 중간물질이 되리라 생각되는 화합물이다. 따라서, 이런 화합물들의 합성을 다음의 방법을 적용하여 시도하였다.

먼저, 합성하고자 한 TC유도체 5은 1,3-cyclohexanedion(8)으로부터 intramolecular benzylation을 key step으로 해서 얻어질 수 있었다(Scheme 2). 그러나, 첫번째 step에서 enol group의 MOM-halide에 의한 protection 반응시에 예측하지 못했던 결과를 얻었다. 일반적인 MOM-Cl와의 반응에서는 예측했던대로 원하는 O-MOM adduct(9)를 얻었으나, 같은 조건에서 MOM-Cl 대신에 MOM-Br를 사용하였을 때에는 예상하지 못했던 methylene-bridged dimer, 10과 같은 화합물이 생성물로 얻어졌다.⁸(Scheme 1) 이러한 1,3-cyclohexanedione과 염기존재하의 MOM-Br의 예상치 못했던 반응은 매우 흥미로운, 새로운 형태의 반응으로 현재 반응 mechanism과 유기합성에의 적용성 여부를 조사중에 있다. 이 반응에 대한 자세한 설명은 준비중에 있는 논문에서 발표할 예

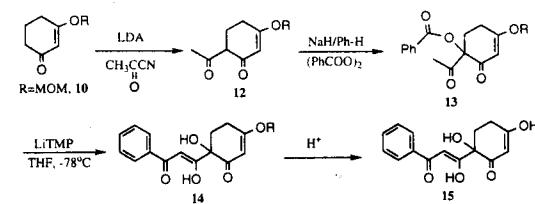


Scheme 1. 염기존재하의 1,3-cyclohexanedione(9)과 MOM-halide의 반응.

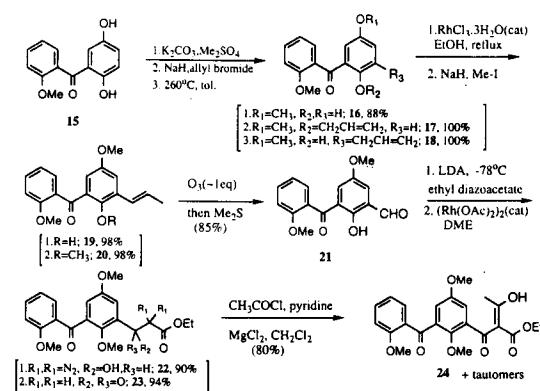
정이다.

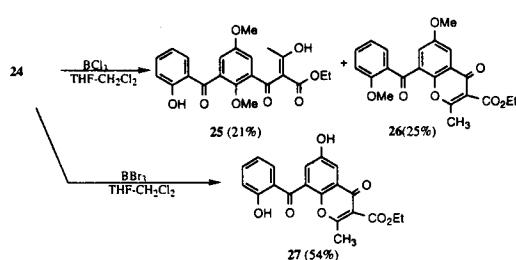
이렇게 얻은 화합물 **9**은 LDA/pyruvonitrile 조건에서 acetylation으로 diketo 중간체 **11**을 합성하였고, Pb(OBz)₄를 이용한 C-benzoylation으로 원하는 benzoate 유도체(**12**)를 합성하였다.⁹ 그러나, 이 반응은 매우 낮은 수득률을 보였기 때문에, NaH/benzoyl peroxide 조건을 적용시킨 새로운 benzoylation 반응으로 benzoate 화합물 **12**를 높은 수득률로 합성하였다.¹⁰ 이러한 diketo benzoate 유도체(**12**)는 여러 가지 염기존재하에서(NaH, KH, LDA, KOBu', KHMDS 등) 분자내 benzoyl group의 이동반응이 시도되어 졌으나, 단지 sterically bulky한 염기인 LiTMP(lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidine)에서만 분자내 benzoyl group의 이동에 의한 bicyclic compound **13**를 합성하였다. 원하는 최종생성물 **14**를 얻고자 마지막 과정으로 MOM group의 deprotection을 하였다. 그러나, 이러한 deprotection 조건에서 얻어진 생성물은 화학적인 불안정성을 보였기 때문에 확실한 구조분석용 화합물을 얻기에는 적당하지 못했다. 단지, 정제되지 않은 생성물의 대략적인 NMR 스펙트라로부터 MOM group이 제거되어진 화합물 **14**가 얻어졌다고 추측할 수 밖에 없었다. 아마도, 이런 형태의 화합물은 금속과의 치물형태로 분리해내야 할 것으로 생각되며, 계속적인 이에 대한 연구가 필요로 되어진다.

또 다른 TC-bicyclic 유도체와 tricyclic-flavonoid 유도체들의 합성은 *o*-methoxybenzaldehyde와 *p*-quinon과의 반응에서 시작하였다. Kraus의 광화학 반응¹¹으로 *o*-methoxybenzaldehyde와 *p*-quinon은 quinol 유도체 **15**을 합성하였고, 선택적인 methylation으로 **16**과 같은 methyl ether 유도체를 합성하였다. 이렇게 생성된 methyl ether 유도체 **16**은 benzene 고리의 hydroxy기 ortho-위치에 카르보닐기를



도입하기 위해서 여러 가지 방법을 적용하였는데, 기대했던 일반적인 방법들, 예를 들면 intramolecular Friedel-Craft acylation,¹² Fries rearrangement¹³ 등이 만족스러운 결과를 주지 못했다. 결국, O-allylation(NaH, allyl bromide; **17**), Claisen rearrangement(toluene, 260 °C; **18**), olefine isomerization(RhCl₃·3H₂O, 무수EtOH, reflux; **19**), O-methylation(NaH, MeI; **20**)과 ozonolysis(O₃, Me₂S) 등의 일련의 과정을 거쳐서 원하는 *o*-methoxy benzaldehyde 유도체, **21**를 얻을 수 있었다. 이같이, 본 실험에서 개발된 *o*-hydroxy benzaldehyde type 화합물의 합성법은 매 step 거의 90~100%에 가까운 높은 수득률을 보이는 효과적인 합성방법으로 Friedel-Craft 반응과 같은 기존의 방법이 적용되기 어려운 경우에 대체방법으로 쓰일 수 있는 좋은 합성법으로 기대된다. 이렇게 얻은 *o*-methoxy benzaldehyde 유도체 **21**를 SnCl₂/ethyl diazoacetate와 반응시켜서 β -ketoester 유도체 **23**을 합성하였다. 그러나, 이같은 Sn존재하의 반응에서는 one step에 원하는 β -ketoester **23**를 얻을 수 있었지만, 만족스러운 수득률로는 얻지 못했다(20% 이하). 그래서, 대체방법으로 Pelliciari의 방법¹⁴을 이용하여 좋은 수득률로 원하는 화합물 **23**를 얻을 수 있었다. 즉, 화합물 **21**을 LDA/ethyl diazoacetate 조건에서 반응시켜 hydroxy azo 화합물 **22**을 얻고, 여기에 rhodium(II) acetate ([Rh(OAc)₂]₂)를 반응시켜 β -ketoester 유도체 **23**를 합성하였다. β -Ketoester 유도체 **23**은 MgCl₂를 이용한 선택적 C-acetylation(MgCl₂, py., CH₃COCl)¹⁵으로 bicyclic diketo ester 유도체 **24**를 합성하였다.





Scheme 4. Bicyclic TC-urethane 25과 flavonoid 화합물들, 26과 27의 합성.

이렇게 만들어진 bicyclic keto ester 유도체 24는 다양한 TC-유도체 뿐만 아니라, chromone 구조의 flavonoid 화합물 합성에도 이용 가능성이 높은 중요한 전구체로 간주되어진다(Scheme 3).

최종적으로 hydroxy기를 보호하기 위해서 도입했던 methyl기를 제거하고자 boron trichloride 용액을 사용하였다. 그러나, 이 반응 결과 얻어진 생성물은 D 고리에 있는 methyl기만이 제거된 bicyclic TC-유사물질인 생성물 25와 B고리에 있는 methyl기 중에서 carbonyl기와 인접한 methoxy기에서 methyl기가 제거되어지고, 고리화반응이 일어나서 생긴 chromone 구조의 flavonoid 화합물 26이었다. 그래서, 다음 반응으로는 BCl_3 보다 더 강한 Lewis acid인 BBr_3 를 사용하였다. 이 반응에서는 단지 chromone 구조의 flavonoid 화합물 27만을 얻었다.

이상과 같이, 본 연구에서는 금속이온의 치물을 형성하리라 기대되는 bicyclic TC 화합물들, 13과 25을 합성하였고, chromone 구조가 모핵인 flavonoid 화합물, 26과 27을 합성하였다. 그리고, 이의 합성시 유용하게 쓰일 수 있는 intramolecular benzoylation 반응, 일반적인 *o*-hydroxybenzaldehyde 유도체의 합성법과 boronhalide에 의한 methyl ether의 제거반응을 통한 chromone 골격의 flavonoid 합성법 등을 개발하였다. 현재 이렇게 얻은 TC-유도체의 치물형 성능력과 생체활성도를 조사중에 있고, 화합물 26과 27의 합성시 개발된 flavonoid 유도체의 합성법을 이용하여 항암 가능 물질인 다양한 flavon-8-acetic acid 유도체들의 합성을 추진하고 있다.

실험

기기 및 시약. 녹는점은 capillary melting point

apparatus(Fisher-Johns사 제품)로 측정하였으나 보정하지는 않았으며, ^1H NMR 스펙트라는 내부표준 물질로서 TMS를 사용하여 Nicolet Magnetics Cooperation NT-300 FT-NMR spectrometer(300 MHz)로 얻었으며, Carbon-13 NMR 스펙트라는 CDCl_3 (77.06 ppm)에 대하여 얻었다. IR 스펙트라는 Perkin-Elmer 1320 spectrophotometer를 이용하여 얻었다. High resolution mass spectra는 Kratos model MS-50 spectrometer를 사용했고, low resolution mass spectra는 Finnegan 4023 mass spectrometer를 이용하였다. TLC는 실리카겔 60F 254을 바른 유리판을 이용하였다. 관 크로마토그래피의 충진물질로는 실리카겔(Kieselgel 60, 230~400 mesh)을 사용하였다. 모든 반응은 질소환경 하에서 행해졌고, 모든 추출물은 무수 Na_2SO_4 나 무수 MgSO_4 로 건조시켰다.

실험방법

β -Keto-1,3-cyclohexanedione 유도체 11의 합성. $n\text{-BuLi}$ 과 diisopropylamine으로부터 준비되어진 -78°C 의 LDA solution(16.5 mmol in 5 mL THF)에 3 mL THF에 녹인 MOM-protected 1,3-cyclohexanedione (9)(1.04 g, 6.6 mmol)을 가하였다. 이 온도에서 30분간 교반시킨 후에 1.4 mL pyruvonitrile(19.8 mmol)을 일시에 가했다. 첨가가 완료된 후, 용액의 온도를 천천히 0°C 로 올린 후 10 mL의 acetic acid를 가하여 반응을 종결시켰다. 물을 가하고, CH_2Cl_2 로 유기물을 추출해내고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 용매를 제거하였다. 생성물(11)은 flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 1 : 2)로 정제하였다. R_f : 0.29(ethylacetate : hexane = 1 : 2); 수득률: 82%; IR (film): 2960, 1780, 1770, 1650, 1600 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.04(s), 2.28(s), 2.36~2.46(m), 2.54~2.70(m), 3.41~3.45(m), 3.46(s), 3.47(s), 5.01~5.09(m), 5.44(s), 5.51(s); CI-MS(NH_3) m/e 199(M+1), 216(M+18).

Benzene 유도체 12의 합성. Benzene(8 mL)에 섞여 있는 0.12 g의 60% NaH (2.99 mmol) 용액에 7 mL benzene에 녹아 있는 β -keto-1,3-cyclohexanedione 유도체 (11)(0.54 g, 2.72 mmol)을 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 약 1시간 정도 교반시킨 후, 다시 0°C 로 냉각시켰다. 이 온도에서 5 mL be-

nzene에 녹인 dibenzoyl peroxide(0.59 g, 2.45 mmol)를 가하고, 상온에서 1시간정도 격렬히 교반시켰다. 반응혼합물을 ice bath에서 0°C로 냉각시키고, 물로 quenching 시켰다. 물층은 ether로 추출하고, 물로 씻어내고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 용매를 제거하였다. 생성물(**12**, 0.72 g, 84%)은 flash column chromatography(hexane : ethylacetate = 2 : 1)로 정제하였다. *R_f* : 0.36(ethylacetate : hexane = 1 : 2); ¹H NMR(CDCl₃) δ 2.35(s, 3H), 2.52(tt, *J* = 4.8, 17.7 Hz, 1H), 2.65~2.69(m, 2H), 2.97~3.30(m, 1H), 3.48(s, 3H), 5.08~5.13(m, 3H), 5.62(s, br, 1H), 7.47(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 7.5 Hz, 2H); CI-MS(NH₃) m/e 319(M + 1), 336(M + 18).

Benzoate 유도체 12의 Intramolecular benzoylation; Bicyclic 화합물 13의 합성. THF(1 mL)의 0.16 mmol LiTMP(lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidine, *n*-BuLi과 tetramethylpiperidine과의 반응에서 제조되어짐) 용액에 1 mL THF에 녹인 benzoate 유도체 **12** (0.05 g, 0.157 mmol)을 -78°C에서 가하였다. 이 온도에서 1시간동안 교반시킨 후, 다시 0°C에서 1시간 더 교반시켰다. 반응은 물을 가함으로해서 종결시켰고, 2 N HCl용액으로 반응용액의 pH가 6이 되도록 하였다. 일반적인 work-up과정을 거쳐 생성물 **13**을 얻었다. Flash column chromatography를 이용하여 순수한 화합물 **13** 0.03 g(60%)을 얻었다. *R_f* : 0.27(ethylacetate : hexane = 1 : 2); IR(film) 3020, 2980, 1730, 1660, 1600 cm⁻¹; CI-MS(NH₃) m/e 274, 294, 319, 336; HRMS m/e calcd for C₁₇H₁₈O₆: 318.11304. found: 318.10966; (EI) m/e 77, 105, 128, 154, 171, 232, 276.

Monomethyl ether 유도체 16의 합성; Quinol 유도체 15의 mono-methylation 반응. Quinol 유도체 **15**(1.84 g, 7.25 mmol)의 아세톤 용액에 potassium carbonate(1.14 g, 8.27 mmol)을 가하였다. 상온에서 위 혼탁액에 1.28 g(7.59 mmol)의 dimethyl sulfate를 방울방울 떨어뜨리면서 가하였다. 이를 밤새 교반시킨 후, 0°C로 냉각시키고, 2 N HCl수용액으로 산성화시켰다. 수용액층을 ether로 추출하고, 소금물(brine)로 씻어주고, 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후, 농축시켰다. 생성물은 flash column chromatography(hexane : ethylacetate = 4 : 1)로 정제하였다. *R_f* : 0.54

(ethylacetate : hexane = 1 : 3); 수득률: 88%; IR(film): 3030, 3000, 2940, 1635, 1595 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.63(s, 3H), 3.76(s, 3H), 6.81(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.96~7.13(m, 5H), 7.29(dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45~7.50(m, 1H), 11.80(s, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 55.65, 55.84, 111.42, 116.28, 118.81, 119.70, 120.49, 124.29, 127.62, 128.74, 131.90, 151.47, 156.42, 157.30, 201.59; CI-MS(NH₃) m/e 259(M + 1), 276(M + 18), 293(M + 35).

Allylic ether 유도체 17의 합성. THF(3 mL)에 섞여있는 60% NaH(0.0324 g, 0.81 mmol)에 1 mL THF의 반응(4)에서 얻은 monomethyl ether 화합물 0.10 g(**16**, 0.39 mmol)용액을 가하였다. 반응혼합물을 상온에서 15분간 교반시킨후, 정제된 allyl bromide 0.04 mL(0.46 mmol)을 방울방울 떨어뜨리면서 가했다. 4시간동안의 reflux후에, 0°C로 식힌 후 물로 반응을 종결시켰다. 수용액층은 CH₂Cl₂로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축시켰다. Flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 1 : 4)을 통하여 생성물(**17**)을 분리, 정제하였다. *R_f* : 0.40(ethylacetate : hexane = 1 : 4); 수득률: 100%; IR(film) 3035, 3000, 2940, 2915, 1650, 1590 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.66(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.27(dd, *J* = 1.5, 6.6 Hz, 2H), 4.88~5.00(m, 2H), 5.50~5.62(m, 1H), 6.82(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95~7.00(m, 2H), 7.15(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.41(dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 55.48, 55.58, 69.62, 111.30, 114.26, 114.39, 116.31, 118.41, 120.14, 129.96, 130.34, 131.06, 132.39, 132.56, 151.45, 153.45, 158.14, 194.81; CI-MS(NH₃) m/e 259, 276, 299(M + 1), 316(M + 18).

C-Allylated 유도체 18의 합성; O-Allylated 유도체 17의 Claisen-rearrangement 반응. 화합물 **17** 1.59 g(5.33 mmol)을 45 mL 툴루엔에 용해시킨 후, glass tube에 옮긴 후 질소를 불어넣어 산소를 제거하고 밀봉하였다. 이를 밀봉된 tube를 18시간동안 260°C로 가열하였다. 시간이 지남에 따라 반응용액의 색깔이 무색에서 연한노란색으로 변하였다. 반응 tube를 식힌 후, 용매를 증발시켜 농축시켰고, flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 1 : 4)로 생성물(**18**)을 분리하였다. *R_f* : 0.40(ethylacetate : hexane = 1 : 3); 수득률: 88%; IR(film): 3030, 3000, 2940, 1635, 1595 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.63(s, 3H), 3.76(s, 3H), 6.81(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.96~7.13(m, 5H), 7.29(dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45~7.50(m, 1H), 11.80(s, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 55.65, 55.84, 111.42, 116.28, 118.81, 119.70, 120.49, 124.29, 127.62, 128.74, 131.90, 151.47, 156.42, 157.30, 201.59; CI-MS(NH₃) m/e 259(M + 1), 276(M + 18), 293(M + 35).

tate : hexane = 1 : 5); 수득률 : 100%; IR(film) 3035, 3000, 2940, 2915, 1590, 1490, 1460 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.46(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 3.77(s, 3H), 5.09~5.71(m, 2H), 5.96~6.09(m, 1H), 6.68(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.98~7.06(m, 2H), 7.28(dd, $J=1.5$, 7.2 Hz, 1H), 7.48(dt, $J=1.5$, 8.7 Hz, 1H), 12.18(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 33.52, 55.57, 55.65, 111.36, 113.87, 116.22, 119.19, 120.39, 124.63, 127.79, 128.63, 130.15, 131.74, 135.81, 150.97, 155.48, 156.34, 201.73; CI-MS(NH_3) m/e 259, 276, 299(M+1), 300, 301, 316(M+18).

C-Allylated compound 18의 Isomerization; 화합물 19의 합성. 화합물 18 1.54 g(5.16 mmol)과 rhodium(III) trichloride trihydrate($\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) 촉매량을 무수 에탄올 40 mL에 용해시키고, 1시간동안 reflux 시켰다. 반응종결 여부는 ^1H NMR spectroscopy를 이용하였다. 반응종결 후, 반응용액을 식히고 감압하에서 농축시켰다. Flash column chromatography를 이용하여 생성물(19)을 분리하였다. R_f : 0.40 (ethylacetate : hexane = 1 : 5); 수득률 : 98%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93(dd, $J=1.0$, 6.6 Hz, 3H), 3.62(s, 3H), 3.76(s, 3H), 6.25~6.37(m, 1H), 6.69(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.77(dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 6.97~7.05(m, 2H), 7.21(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.27(dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.45(dt, $J=1.5$, 9.0 Hz, 1H), 12.27(s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 18.94, 55.64, 55.81, 111.39, 115.17, 119.74, 120.32, 120.45, 124.33, 127.79, 127.95, 128.27, 128.70, 131.83, 151.12, 154.65, 156.42, 201.88; CI-MS(NH_3) m/e 299(M+1), 300, 301, 316(M+18), 317, 318.

중간화합물 19의 O-Methylation; 화합물 20의 합성. THF(20 mL)의 60% NaH 0.38 g(9.52 mmol, 헥산으로 oil 제거한 후 사용) 용액에 5 mL THF에 녹인 화합물 19 1.56 g(5.23 mmol)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 가하고, 20분간 상온에서 격렬히 교반시켰다. 연이어 methyl iodide 0.45 mL(7.14 mmol)을 방울방울 가한 후 18시간동안 상온에서 반응시켰다. 다시 0 $^\circ\text{C}$ 로 식힌 후, 물을 가하고 CH_2Cl_2 로 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축된 생성물(20)은 flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 1 : 5)로 정제하였다. R_f : 0.38(ethylacetate : hexane = 1 : 5); 수득률 : 98%(1.60 g); IR(film) 3000, 2940, 2915,

1660, 1590 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.89(dd, $J=1.2$, 6.6 Hz, 3H), 3.48(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.78(s, 3H), 6.20~6.31(m, 1H), 6.62(dd, $J=1.5$, 15.9 Hz, 1H), 6.88(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.92~7.0(m, 2H), 7.10(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.45(dt, $J=1.2$, 8.4 Hz, 1H), 7.53(dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.75, 56.52, 56.62, 62.56, 111.58, 112.67, 114.33, 120.10, 124.74, 127.64, 129.25, 130.48, 132.45, 133.00, 135.46, 149.59, 156.18, 158.52, 195.36; CI-MS(NH_3) m/e 313(M+1), 314, 330(M+18); HRMS m/e calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 312.13616. found : 312.13599

Ozonolysis을 이용한 aldehyde 유도체 21의 합성. Olefine 유도체 0.90 g(20, 2.88 mmol)을 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 60 mL CH_2Cl_2 에 용해시키고, 오존기체를 유리관을 통해서 불어넣었다. 반응용액밖으로 나오는 기체는 포화 KI수용액을 통과시켰다. KI용액의 색깔이 무색에서 진한오렌지색으로 변하면 오존기체의 유입을 중지하고, 질소를 약 15분간 가한 후, 0.48 mL(11.52 mmol)의 dimethyl sulfide를 가하였다. 반응혼합물의 온도를 상온으로 올리고 밤새 격렬하게 교반시켰다. 반응용액을 중류수로 세번 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에서 농축시켰다. R_f : 0.38 (ethylacetate : hexane = 1 : 3); 수득률 : 85%; IR(film) 3030, 3000, 2940, 1650(br), 1590, 1570 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.67(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.96(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.05(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.52(dt, $J=1.5$, 9.3 Hz, 1H), 7.63(dd, $J=1.5$, 7.8 Hz, 1H), 10.36(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 55.54, 55.78, 64.99, 111.62, 112.97, 120.42, 122.65, 128.07, 129.60, 130.67, 133.87, 136.76, 155.32, 155.70, 157.73, 189.08, 193.69; CI-MS(NH_3) m/e 301(M+1), 318(M+18), 335(M+35); HRMS m/e calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 300.09977. found: 300.10048.

Hydroxy azo 유도체 22의 합성. Aldehyde 유도체 0.31 g(21, 0.43 mmol)과 ethyl diazoacetate 0.05 g(0.43 mmol)을 -78 $^\circ\text{C}$ 에서 2 mL THF에 용해시킨 후, 5분에 걸쳐 LDA 용액(0.52 mmol, 0 $^\circ\text{C}$ 에서 *n*-BuLi과 diisopropyl amine으로부터 만든다)을 가하였다. 한 시간 정도 격렬히 교반시킨 후, 0.5 mL ether에 녹인 0.5 mL acetic acid를 가하고 용액의

온도가 상온이 되게 하였다. 중류수를 가하고 ether로 유기층을 분리해내고 포화 NaHCO_3 용액, 물, 소금물로 세척한 후, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 농축시켰다. Flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 1 : 2)로 생성물(21)을 분리하였다. R_f : 0.22(ethylacetate : hexane = 1 : 2); 수득률 : 90%; IR(film) 3440(br), 2980, 2940, 2100, 1670, 1595 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.28(t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.54(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.25(q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.05(s, 1H), 6.92(d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.94(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.49(dt, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.56(dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H).

β -Ketoester 유도체 23의 합성. 반응(10)에서 얻어진 hydroxy azo 유도체(22, 0.15 g, 0.36 mmol)를 2 mL DME에 용해시키고, 1.5 mg(0.0036 mmol)의 rhodium(II) acetate을 상온에서 가하였다. 약 20분간 격렬히 교반시킨 후, 침입하에서 농축시켰다. Flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 2 : 1)로 생성물(23)을 분리하였다. 얻어진 생성물은 keto-enol tautomer의 혼합물(수득률 : 94%)이다. R_f : 0.63 (ethylacetate : hexane = 1 : 2); IR(film) 3035, 2980, 2940, 1730, 1660, 1590 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.80(t, 1.31(t), 3.49(s), 3.61(s), 3.68(s), 3.81(s), 3.82(s), 4.00(s), 4.20(q), 4.24(q), 5.94(s), 6.95(d, J = 8.4 Hz), 6.99~7.08(m), 7.14(d, J = 3.3 Hz), 7.36(d, J = 3.3 Hz), 7.46~7.54(m), 7.59~7.64(m), 12.66(s); EI-MS m/e 77, 91, 121, 135, 177, 219, 299, 340, 386; HRMS m/e calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$: 386.13655. found: 386.13586.

β -Ketoester 유도체 23의 C-acetylation; 화합물 24의 합성. 무수 MgCl_2 0.007 g(0.073 mmol)과 β -ketoester 유도체 0.0278 g(23, 0.072 mmol)을 2 mL 무수 CH_2Cl_2 에 용해시키고, -5°C 에서 pyridine을 가하였다. 이 온도에서 약 15분간 격렬히 교반시킨 후, 정제된 acetyl chloride 0.0051 mL(0.072 mmol)을 가하였다. Ice bath에서 15분, 상온에서 14시간동안 교반시킨 후, 다시 0°C 로 식히고, 6 N HCl용액을 가하여 반응을 종결시키고 중류수를 가했다. CH_2Cl_2 로 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 농축시켰다. Flash column chromatography(소량의

acetic acid가 첨가된 1 : 2 = ethylacetate : hexane 사용)로 생성물(24)을 분리하였다. R_f : 0.45(ethylacetate : hexane = 1 : 2); 수득률 : 80%; IR(film) 2980, 2940, 1710, 1660, 1595 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.95(t, J = 8.7 Hz), 0.96(t, J = 6.6 Hz), 2.30(s), 2.44(s), 3.41(s), 3.43(s), 3.72(s), 3.74(s), 3.80(s), 3.82(s), 3.96(q, J = 7.2 Hz), 4.05(q, J = 6.9 Hz), 6.93~6.99(m), 7.01(d, J = 3.0 Hz), 7.44~7.53(m), 13.82(s), 17.60(s); CI-MS(NH_3) m/e 360, 432; HRMS m/e calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$: 414.13147. found: 414.13225.

Boron trichloride에 의한 화합물 24의 demethylation; Bicyclic TC-analog 25와 flavonoid 유도체 26의 합성. THF(2 mL)에 녹아 있는 화합물 24 0.1372 g(0.32 mmol)용액에 3.2 mL BCl_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 3.2 mmol)을 -78°C 에서 가하였다. 이 온도에서 1시간동안 격렬히 교반시킨 후, 중류수를 가하여 반응을 종결시켰다. CH_2Cl_2 를 사용하여 유기층을 분리해내고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. Flash column chromatography(ethylacetate : hexane = 1 : 2)을 이용하여 생성물(25와 26)을 분리하였다(전체수득률 : 46%).

25: R_f : 0.51 (ethylacetate : hexane = 1 : 2); 수득률 : 21%; IR(film) 3040, 2960, 2920, 1720, 1630, 1600 cm^{-1} ; EI-MS m/e 77, 121, 135, 177, 219, 261, 299, 351, 382, 397, 428; HRMS m/e calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$: 428.14712. found: 428.14745.

26: R_f : 0.24(ethylacetate : hexane = 1 : 2); 수득률 : 25% IR(film) 2960, 2940, 1730, 1640, 1595 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.38(t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.08(s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.39(q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.93(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.71(d, J = 3.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.21, 18.88, 55.68, 56.23, 61.79, 108.96, 111.29, 117.15, 120.83, 123.45, 124.20, 129.06, 130.51, 132.00, 133.88, 147.79, 156.55, 158.53, 164.90, 166.14, 173.73, 191.81; EI-MS m/e 77, 121, 135, 177, 216, 253, 293, 324, 337, 396; HRMS m/e calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$: 396.12090. found: 396.12052.

Boron tribromide에 의한 화합물 24의 demethylation; Flavonoid 유도체 27의 합성. THF(2 mL)에 녹아 있는 화합물 24 0.020 g(0.0467 mmol) 용액에

0.37 mL BBr_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 0.37 mmol)을 -78°C 에서 가하였다. 반응용액의 온도를 상온으로 올리고 4시간동안 격렬히 교반시킨 후, 0°C 에서 중류수를 통하여 반응을 종결시켰다. CH_2Cl_2 을 사용하여 유기층을 분리해내고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. Flash column chromatography(소량의 acetic acid첨가, 1 : 2 = ethylacetate : hexane)을 이용하여 생성물(27)을 분리하였다. R_f : 0.36(ethylacetate : hexane = 1 : 2); 수득률 : 54%; IR(film) 3320(br), 3040, 2980, 2920, 1730, 1630, 1600 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.40(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 4.41(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.85(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.10(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.30(dd, $J=1.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.55(dt, $J=1.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.23(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 11.88(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.23, 19.76, 62.13, 112.69, 117.06, 118.56, 119.25, 119.58, 123.17, 124.45, 129.18, 133.32, 137.54, 146.30, 154.51, 163.12, 164.64, 168.30, 174.70, 197.71; CI-MS(NH_3) m/e 346, 360, 369(M+1), 383; HRMS m/e cald for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_7$: 368.08960. found: 368.08960.; 녹는점 $170\sim180^\circ\text{C}$.

본 연구는 1994년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으므로 이에 감사드립니다. 또 이 실험을 할 수 있게 여러면에서 도움을 준 아이오와 주립대학의 Kraus교수님과 경희대학교 화학과의 학부생 윤병훈군에게도 감사의 마음을 전합니다.

인 용 문 현

- Manfield, E. Wolff ed., *Burger's Medicinal Chemistry*; John Wiley & Interscience, Inc., 4th ed., Part II, 1982; pp 226-227.

- Durckheimer, W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1975**, 14, 721.
- Korst, J. J.; David, J.; Butler, K.; Bianco, E. J.; Conover, L. H.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 439.
- Muxfeldt, H.; Rogalski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 933.
- (a) Martin, W.; Hartung, H.; Urbach, H.; Durckheimer, W. *Tet. Letter* **1973**, 3513. (b) Kirchlechner, R.; Rogalski, W. *Tet. Letter* **1980**, 21, 247.
- Staunton, J. In *Comprehensive organic chemistry*; Sammes, P. G., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1979; Vol. 4, p 659.
- Corbet, T. H.; Bissery, M. C.; Wozniak, A.; Plowman, J.; Polin, L.; Tapazoglou, E.; Dieckman, J.; Valeriote, F. *Investigational New Drugs* **1986**, 4, 207.
- (a) 김학원, 윤병훈, 이은경, 제75차 대한화학회 춘계학술회의 포스터발표, 성균관대학교, 4월 21일 (1995); 논문초록 p 260. (b) 화합물 10; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.90(m, 4H), 2.34~2.48 (m, 8H), 3.18(s, 2H), 11.90(s, 2H, enolic OH); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.11, 21.94, 33.03, 116.33, 192.60; GC-MS m/e 236(M^+)
- Larsen, E. H.; Lawesson, S. O. *Org. Syn.* **1965**, 45, 37.
- Sanifer, R. M.; Bhattacharya, A. K.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2260.
- Chorn, T. A.; Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Hugo, V. I.; Mitchell, P. R. K.; Yorke, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1339.
- Kraus, G. A.; Kirihara, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3256.
- Shah, V. R.; Bose, J. L.; Shah, R. C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 45.
- Pelliciari, R.; Fringuelli, R.; Sisani, E.; Curni, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2566.
- Rathke, M.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2624.