

키산톤 유도체의 합성

고 옥 현

조선대학교 약학대학

(Received March 19, 1997)

Synthesis of Xanthone Derivatives

Ok Hyun Ko

College of pharmacy, Chosun University, Kwangju 375, Korea.

Abstract—The efficient synthesis of xanthone derivatives, which are important intermediates in the synthesis of psorospermin as a anticancer agent, from 3-(benzyloxy)-2-hydroxybenzoic acid and 6-allyl-3,5-dihydroxy-1-tosyloxybenzene as a starting material will be reported herein.

Keywords □ 3-(Benzyloxy)-2-hydroxybenzoic acid, 6-allyl-3,5-dihydroxy-1-tosyloxybenzene, 4-allyl-5-(benzyloxy)-1-hydroxy-3-(tosyloxy)xanthone, 5-(benzyloxy)-4-(formylmethyl)-1-methoxy-3-(tosyloxy)xanthone, 5-(benzyloxy)-4-(2,3-epoxy)propyl-1-methoxy-3-(tosyloxy)xanthone.

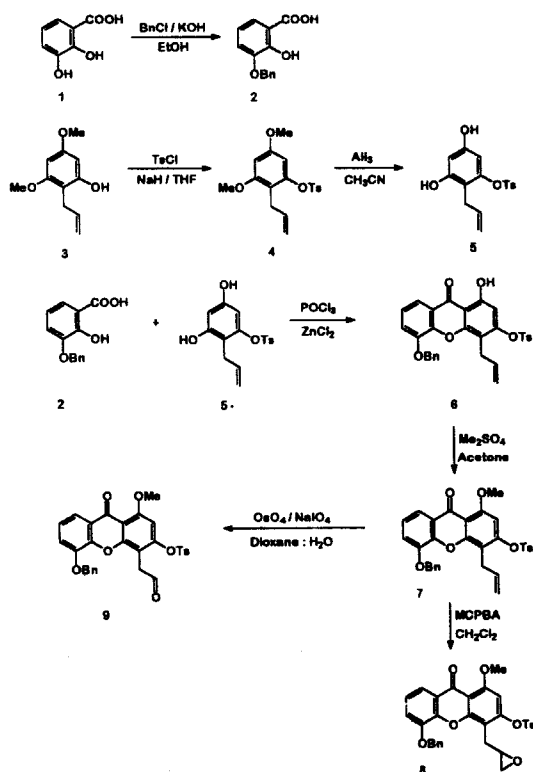
아프리카 열대식물인 *Psorospermum febrifugum* Sprach.(*Guttiferae*) 뿌리의 EtOH 추출물의 성분중 xanthone 유도체인 psorospermin이 9KB cell culture, P388 lymphocytic leukemia(3PS)에서 강력한 항암작용이 있음이 보고되었다.¹⁾ Psorospermin의 구조는 xanthone핵에 benzofuran ring과 epoxide moiety로 구성되어 있으며 입체화학적인 구조는 Cassidy²⁻⁵⁾에 의하여 보고되었다. 본 저자는 benzofuran system을 합성한바⁶⁾ 있어 보다 간편한 방법으로 psorospermin의 합성 중간체를 얻을 목적으로 본 실험을 실시하였다. 출발 물질로 2,3-dihydroxybenzoic acid를 사용하여 이미 알려진 방법⁷⁾을 이용하여 3번 위치에 benzyloxy기를 도입시킨 화합물 **2**를 75.6%의 수율로 합성하였다. 한편 6-allyl-3,5-dimethoxyphenol **4**는 Ko⁶⁾의 방법에 따라 3,5-dimethoxyphenol을 allylation, *ortho*-Claisen rearrangement반응을 거쳐 합성하였고, 화합물 **3**을 NaH 알카리성에서 TsCl를 반응시켜 OH기를 보호한

다음 AlI₃⁸⁾을 가하여 1번과 5번 위치의 OCH₃기를 OH기로 deprotect시킨 화합물 **5**를 73% 수율로 합성하였다. 화합물 **2**와 **5**를 POCl₃/ZnCl₂의 축합제를 사용하여 알려진 방법^{2,9-12)}을 응용하여 xanthone **6**을 48.9% 수율로 합성하였다. 화합물 **6**을 Me₂SO₄로 methylation시켜 고정시키고 MCPBA를 사용하여 allyl기의 이중결합을 epoxy화시킨 화합물 **8**을 64%의 수율로 얻을 수 있었으며, 이 epoxy 화합물은 약리활성이 기대되며 또한 diol유도체로 합성하는데 중요한 중간체이다. 화합물 **7**를 Lemieux-Johnson¹³⁾방법으로 olefinic bond를 oxidation시켜 CHO기를 가진 화합물 **9**를 45.8%의 수율로 얻을 수 있었다.

실험방법

시약 및 기기 - 녹는점은 Thomas-Hoover 용점 측정기와 Gallenkamp 용점 측정기를 사용하였으며 보정하지는 않았다. Tlc는 Kieselgel 60 F₂₅₄ (0.25 mm)를 바른 유리판을 잘라 이용하였으며, Tlc spot는 자외선 UVGL-58 및 Phosphomolybdic acid(10% in EtOH) 발색시약으로 확인 하였다. ¹H-NMR 스펙트

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-3748 (팩스) 062-234-3016



Scheme I

럼은 DMSO-*d*₆와 CDCl₃를 용매로 TMS를 내부 표준 물질로하여 Bruker 300 MHz spectrophotometer로 구하였다. Column chromatography는 silicagel (230~400 mesh, 60Å, Merck)을 사용하였다. 실험에 사용한 시약과 용매는 Aldrich Co, Fluka, Lancaster Co. 제품을 사용하였으며, 용매는 필요에 따라 알려진 방법에 의해 정제하여 사용하였다.

3-(Benzyloxy)-2-hydroxybenzoic acid (2)의 합성

2,3-Dihydroxybenzoic acid 10 g(0.065 mol)을 EtOH 100 ml에 용해시키고 benzyl chloride 20.35 g(18.5 ml, 0.16 mol), 20% KOH 100 ml를 가하여 8시간 환류시켰다. 반응물을 50 ml가 되도록 감압 농축하였다. 이 알칼리용액을 Et₂O(100 ml×3)로 추출하고 Et₂O층을 2N-H₂SO₄수용액으로 산성화 하여 냉장고에서 24시간 동안 보관하였다. 생성된 결정을 여과하고 물로 세척하였다. 얻은 결정을 2N-NaHCO₃ 수용액 100 ml에 다시 용해시킨후 2N-H₂SO₄수용액으로 산성화하여 생성된 결정을 여과하고 물로 세척하였다. 건

조후 benzene으로 재결정하여 흰색결정 6.2 g(75.6%)을 얻었다.

R_f: 0.36 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

mp: 161°C (lit⁷⁾, 159~160°C)

¹H-NMR(DMSO-*d*₆): δ 5.51(s, 2H, -OCH₂-), 6.81(t, 1H, J=8.2 Hz, H₅), 7.21~7.50(m, 7H, ArH, H₄, H₆)

6-Allyl-3,5-dimethoxy-1-(tosyloxy)benzene(4)의 합성

질소 기류 하에서 6-allyl-3,5-dimethoxyphenol⁶⁾ 5 g(0.026 mol)를 THF 30 ml에 용해시키고 NaH 1.67 g(0.04 mol, 60% dispersion in mineral oil)를 가하여 10분간 교반후 TsCl 7.6 g(0.04 mol)를 서서히 가하여 3시간 환류시켰다. 반응물을 상온으로 냉각하고 감압 농축하였다. 잔유물에 CHCl₃ 50 ml를 가하고 5분간 교반후, CHCl₃층을 10% HCl용액(100 ml×2), 물(100 ml×2) 및 brine 순으로 세척하였다. 유기층을 무수Na₂SO₄로 건조하여 여과한 후 여액을 감압농축하였다. 생성된 결정을 n-hexane으로 재결정하여 백색의 침상결정 6.09 g(65%)을 얻었다.

R_f: 0.57 (n-Hexane : EtOAc=3:1)

mp: 67°C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆): δ 2.43(s, 3H, -CH₃), 3.09(d, 2H, J=6.3 Hz, ArCH₂CH=CH₂), 3.65(s, 3H, -OCH₃), 3.76(s, 3H, -OCH₃), 4.76~4.88(m, 2H, ArCH₂CH=CH₂), 5.63~5.76(m, 1H, ArCH₂CH=CH₂), 6.11(d, 1H, J=2.4 Hz, H₂), 6.53(d, 1H, J=2.4 Hz, H₄), 7.50(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 7.82(d, 2H, J=8.1 Hz, ArH)

6-Allyl-3,5-dihydroxy-1-(tosyloxy)benzene(5)의 합성

잘게 자른 dried Al foil 3.9 g(0.14 mol), I₂ 28 g(0.22 mol), 무수 CH₃CN 200 ml를 질소기류하에서 기계식교반기를 사용하여 유욕상에서 요오드 색이 없어질때까지 6시간 환류시켜 교질상의 AlI₃용액⁸⁾을 얻었다. 화합물 4 2.0 g(0.005 mol)을 무수 CH₃CN 40 ml에 용해시킨 용액을 위의 AlI₃용액에 가하여 5시간 환류시켰다. 위의 반응물을 상온으로 냉각후 얼음물 300 ml를 가하여 10분간 교반후 celite를 사용하여 감압여과하고 잔사를 CH₃CN으로 세척하였다. 유기층을 감압농축 하였다. 잔유물을 물 100 ml, EtOAc 200 ml를 가하여 10분간 교반하고 EtOAc층을 취하여 물(100

ml×3)로 세척하였다. EtOAc층을 무수 Na₂SO₄로 건조 후 감압농축하였다. 잔유물을 column chromatography(n-Hexane : EtOAc=1:1)를 사용하여 백색결정 1.3 g(73%)을 얻었다.

R_f : 0.53 (n-Hexane : EtOAc=1:1)

mp : 107~109°C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) : δ 2.43(s, 3H, -CH₃), 3.06(d, 2H, J=6.0 Hz, ArCH₂CH=CH₂), 4.78~4.87(m, 2H, ArCH₂CH=CH₂), 5.67~5.80(m, 1H, ArCH₂CH=CH₂), 6.05(d, 1H, J=1.5 Hz, H₂), 6.32(d, 1H, J=1.8 Hz, H₄), 7.48(d, 2H, J=7.5 Hz, ArH), 7.82(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 9.58(br, 1H, -OH), 9.75(br, 1H, -OH)

4-Allyl-5-(benzyloxy)-1-hydroxy-3-(tosyloxy)xanthone (6)의 합성

질소기류하에 새로 증류한 POCl₃ 30 ml에 새로 용용시킨 ZnCl₂ 3.34 g(0.024 mol), 화합물 2 1 g(0.004 mol), 화합물 5 1.40 g(0.004 mol)를 80°C에서 5시간 반응시켰다. 반응물을 실온으로 냉각하고 얼음물 400 ml에 가하였다. 1시간 교반후 냉장고에서 24시간 보관하여 생성된 결정을 여과하여 물로 세척하고 진공 건조하여 질은 적갈색 고체를 얻었다. 고체를 column chromatography(MeOH : CH₂Cl₂=1:19)를 사용하여 정제한 백색 결정 1.06 g(48.9%)을 얻었다.

R_f : 0.28 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

mp : 300°C

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.42(s, 3H, -CH₃), 3.65(d, 2H, J=6.2 Hz, ArCH₂CH=CH₂), 4.95~5.03(m, 2H, ArCH₂CH=CH₂), 5.49(s, 2H, -OCH₂-), 5.65~5.86(m, 1H, ArCH₂CH=CH₂), 6.44(s, 1H, H₂), 7.18~7.29(m, 2H, H₆, H₇), 7.42(m, 5H, ArH), 7.48(d, 2H, J=7.5 Hz, ArH), 7.82(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 7.86(dd, 1H, J=7.8, 1.9 Hz, H₈), 12.83(br, 1H, -OH)

4-Allyl-5-(benzyloxy)-1-methoxy-3-(tosyloxy)xanthone(7)의 합성

화합물 6 1.00 g(1.89 mmol), K₂CO₃ 1.04 g (7.56 mmol), acetone 50 ml를 가하여 30분간 교반후 Me₂SO₄ 0.95 g(0.72 ml, 7.56 mmol)을 syringe를 사용하여 가하고 24시간 동안 환류시켰다. 반응물을 상온으

로 냉각하고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 잔유물에 물 100 ml, CH₂Cl₂ 100 ml를 가하여 10분간 교반하고 CH₂Cl₂층을 취하여 물(100 ml×2), brine(50 ml)로 세척하고, 무수Na₂SO₄로 건조하여 여과한 후 감압농축하여 미황색 결정 0.82 g을 얻었다. 결정을 column chromatography(MeOH : CH₂Cl₂=1:19)로 정제하여 백색 결정 0.58 g(57%)을 얻었다.

R_f : 0.57 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

mp : 205~207°C

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.43(s, 3H, -CH₃), 3.63(d, 2H, J=6.1 Hz, ArCH₂CH=CH₂), 3.97(s, 3H, -OCH₃), 4.93~4.98(m, 2H, ArCH₂CH=CH₂), 5.48(s, 2H, -OCH₂-), 5.68~5.88(m, 1H, ArCH₂CH=CH₂), 6.45(s, 1H, H₂), 7.15~7.30(m, 2H, H₆, H₇), 7.42(m, 5H, ArH), 7.48(d, 2H, J=7.5 Hz, ArH), 7.83(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 7.85(dd, 1H, J=7.8, 1.7 Hz, H₈)

5-(Benzyloxy)-4-(2,3-epoxy)propyl-1-methoxy-3-(tosyloxy)xanthone(8)의 합성

질소기류하에 화합물 7 0.5 g(0.92 mmol)의 CH₂Cl₂ 20 ml 용액에 m-chloroperbenzoic acid(MCPBA) 0.32 g(1.84 mmol)을 0°C에서 서서히 가하고 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 하고 여액에 CH₂Cl₂ 20 ml를 더 가하여 10분간 교반 후 5% NaOH수용액 50 ml, 포화 NaHCO₃수용액 50 ml, 물 100 ml, brine 50 ml 순으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 column chromatography(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 백색 결정 0.32 g(64%)을 얻었다

R_f : 0.65 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

mp : 300°C

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.42(s, 3H, -CH₃), 2.78 and 3.14(m, 2H, 2H₃), 2.99(m, 1H, H₂), 3.97(s, 3H, -OCH₃), 5.48(s, 2H, -OCH₂-), 6.43(s, 1H, H₂), 7.17~7.30(m, 2H, H₆, H₇), 7.40(m, 5H, ArH), 7.49(d, 2H, J=7.5 Hz, ArH), 7.83(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 7.86(dd, 1H, J=7.8, 1.9 Hz, H₈)

5-(Benzyloxy)-4-(formylmethyl)-1-methoxy-3-(tosyloxy)xanthone(9)의 합성

화합물 7 0.5 g(0.92 mmol)을 dioxane : 물 (3:1)의 혼합용매 10 ml에 가하여 0°C로 냉각하고 OsO₄(1M solution in Et₂O) 4.68 mg(0.018 ml, 0.0184 mmol)을 syringe를 사용하여 가하였다. 10분간 교반 후 NaIO₄ 0.59 g(2.76 mmol)를 조금씩 가하고 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물에 물 20 ml를 가하고 CH₂Cl₂(50 ml×2)로 추출하였다. CH₂Cl₂층을 물(20 ml×2), brine(40 ml)의 순으로 세척한후 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 한후 감압 농축하였다. 생성된 물질은 column chromatography(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 백색결정 0.23 g(45.8%)을 얻었다.

R_f : 0.31 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

mp : 198~201°C

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 2.44(s, 3H, CH₃), 3.96(s, 3H, -OCH₃), 3.97(d, 2H, J=1.9 Hz, -CH₂CHO), 5.45(s, 2H, -OCH₂-), 6.43(s, 2H, H₂), 7.18~7.29(m, 2H, H₆, H₇), 7.43(m, 5H, ArH), 7.50(d, 2H, J=7.4 Hz, ArH), 7.85(d, 2H, J=8.4 Hz, ArH), 7.89(dd, 1H, J=7.8, 1.7 Hz, H₈), 9.79(s, 1H, -CHO)

감사의 말씀

이 논문은 1995년도 조선대학교 교수해외 파견 연구비의 지원을 받아 연구되었으며, 연구에 협조해주신 오하이오 주립대학교 John. M. Cassady 교수께도 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

문 헌

- 1) Kupchan, S. M., Steeman, D. R. and Sneden, A.T. : Psorospermin, a new antileukemic xanthone from *psorospermum febrifugum*. *J. Nat. Prod.*, **43** (2), 296 (1980).
- 2) Ho, D. K., Mckenzie, A. M., Byrn, S. R. and Cassady, J. M. : O³-Methyl-(±)-(2R, 3S)-psorospermin. *J. Org. Chem.* **52** (3), 333 (1987).
- 3) Habib, A. M., Ho, D. K., Masuda, S., Mecloud, T., Reddy, K. S., Aboushoer, M., Mckenzie, A., Byrn, S. R., Chang, C-J. and Cassady, J. M. : Structure and stereochemistry of psorospermin and related cytotoxic dihydrofuranoxanthone

- from *psorospermum febrifugum*. *J. Org. Chem.* **52**, 412 (1987).
- 4) Abou-shoer, M., Habib, A-A., Chang, C-J. and Cassady, J. M. : Seven xanthonolignoids from *psorospermum febrifugum*. *Phytochem.* **28**(9), 2483 (1989).
- 5) Abou-shoer, M., Suwanborirux, K., Chang, C-J. and Cassady, J. M. : Novel tetrahydrofurobenzofuranoxanthones from *psorospermin febrifugum*. *Tetrahedron Lett.* **30**(26), 3385 (1989).
- 6) Reddy, K. S., Ko, O. H., Ho, D., Persons, P. E. and Cassady, J. M. : A novel enantioselective cyclization of a chiral epoxide to a benzofuran system. *Tetrahedron Lett.* **28**(27), 3075 (1987).
- 7) Datta, S. C., Murt, V. V. S. and Seshadri, T. R. : Synthesis of Wightin and some related flavones. *Indian J. Chem.* **7**, Feb. 110 (1969).
- 8) Bhatt, M. V. and Babu, J. R. : Aluminium Iodide-A highly regioselective ether cleaving reagent with novel cleavage pattern. *Tetrahedron Lett.* **25**(32), 3497 (1984).
- 9) Grover, P. K., Shah, G. D. and Shah, R. C. : Xanthone. Part IV. A new synthesis of hydroxyxanthones and hydroxybenzophenones. *J. Chem. Soc., London*, 3982 (1995).
- 10) Locksley, H. D., Quillinan, A. T. and Skeinmann, F. : Extractives from *Guttiferae*. Part X X X III. An unambiguous synthesis of 6-deoxyjacareubin and related 3,3-and 1,1-dimethyl and annulated xanthone. *J. Chem. Soc. (C)*, 3804 (1971).
- 11) Finnegan, R. A. and Merkel, K. E. : The synthesis of 2,5-and 4,5-dihydroxyxanthone. *J. Org. Chem.* **37**(19), 2986 (1972).
- 12) Scannell, R. T. and Stenenson, R. : Synthesis of the angular furanoxanthone, Deoxydehydropsorospermin methylester (5,10-dimethoxy-2-isopropenyl-6H-huro [2, 3-c] xanthen-6-one). *J. Heterocyclic Chem.* **23**, 857 (1986).
- 13) Pappo, R., Allen, D. S., Lemieux, R. U. and Johnson, W. S. : Osmium tetroxide-catalyzed periodate oxidation of olefinic bonds. *J. Org. Chem.* **21**, 478 (1956)