

## Isopimarol Diterpene의 전합성

서영거<sup>#</sup> · 전라옥

서울대학교 약학대학

(Received October 18, 1999)

### Total Synthesis of Isopimarol Diterpene

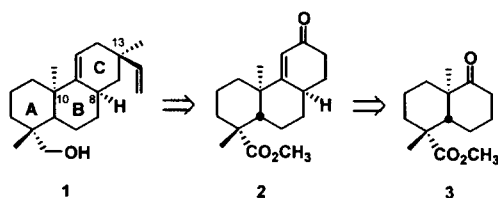
Young-Ger Suh<sup>#</sup> and Ra-Ok Jeon

College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1, Shinrim-Dong, Kwanak-Gu, Seoul, 151-742

**Abstract** — The first and versatile total synthesis of isopimarol diterpene has been achieved via stereoselective construction of C-13 quaternary carbon unit as a key step. Isopimarol diterpene was synthesized from the known decalone in 17% overall yield of 16 steps.

**Keywords** □ Isopimarol diterpene, total synthesis, stereoselective alkylation.

천연에 존재하는 pimaraditerpenoid는 그들의 다양한 생리 활성 및 구조적 특징으로 인하여 지속적인 연구의 대상이 되어왔다. 그러나 이들의 전합성에 대한 많은 연구가 이루어졌음에도 불구하고, 분자내 C-ring의 13번 탄소에 위치하는 4급 탄소의 입체 선택적 합성 방법과 tricyclic system으로 쉽게 전환 가능한 중간체의 합성 및 효율적인 환화 반응의 개발은 지속적으로 관심의 대상이 되어왔다.<sup>1)</sup> 본 실험실에서는 pimaraditerpene으로의 효율적인 합성 경로의 개발을 위해 관심을 가져 왔으며, 예비 실험으로 pimaraditerpene의 A,B-ring 및 B,C-ring의 합성법 및 13번 4급 탄소의 입체 선택적인 합성 방법을 이미 보고한 바 있다.<sup>2,4)</sup> 따라서 지금까지의 연구 결과를 바탕으로 하여 천연 성분 Isopimarol diterpene **1**<sup>5)</sup> 을 최초로 전합성하였으며, 잘 알려진 decalone system **3**로부터 유도된 tricyclic enone **2**를 주요 중간체로 하여, 연속적인 alkylation을 통한 입체 선택적인 4급 탄소의 도입을 시도함으로써 대단히 효율적인 isopimarane diterpene의 합성경로를 개발하였다.



Scheme 1

### 실험방법

각 화합물의 구조는 핵자기공명(<sup>1</sup>H 또는 <sup>13</sup>C NMR) 스펙트라에 의해 결정되었으며, JEOL JNM-GCX 400 spectrometer를 이용하여 TMS (tetramethylsilane)을 내부 표준 물질로 사용하거나 CDCl<sub>3</sub>에 잔류하는 CHCl<sub>3</sub>를 내부 기준으로 하여 측정하였고, chemical shift는 ppm(parts per million) 단위로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. IR (infrared) 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1710 FT spectrometer로 측정하였으며, cm<sup>-1</sup>로 표시하였다. Mass 스펙트럼은 VG Trio-2 GC-MS를 사용하여 70eV의 이온화 전압에서 EI로 측정하였다. 고분해능 mass 스펙트럼은 JEOL JMS-HX/HX 110A spectrometer를 사용하여 200 eV의 이온화 전압에서 EI로 측정하였다.

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-880-7875 (팩스) 02-888-0649

박층 크로마토그래피(TLC)는 silica gel(Kiesegel 60F<sub>254</sub>, Merck)을 사용하였고, 칼럼 크로마토그래피는 silica gel(Kiesegel 60, 230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. 반응에 사용한 용매 중 THF(tetrahydrofuran), diethyl ether, DME(dimethoxyethane)는 sodium benzophenone ketyl 존재하에 증류하여 사용하였으며, DMF(N,N-dimethylformamide)는 CaH<sub>2</sub> 존재하에 증류하여 4Å molecular sieves하에서 보관하여 사용하였고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, benzene, triethylamine 등은 CaH<sub>2</sub> 존재하에 증류하여 사용하였다. 필요한 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하여 사용하였다.

#### 2β-Bromo-5α-carbomethoxy-5β,9α-dimethyl-1-oxo-*trans*-decalin (4)의 합성

Decalone 3(300 mg, 1.26 mmol)과 pyridinium bromide perbromide(423 mg, 1.32 mmol)에 AcOH (6 ml)를 넣고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(2 ml)을 가하고 ether(100 ml)로 희석한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>(10 ml×4)와 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 7:1)로 정제하여 380 mg(95%)의 bromoketone 4를 얻었다: IR(KBr) 1730, 1720, 1470, 1380, 1220, 1145, 980, 730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (dd, *J*=13.7, 6.3Hz, 1H), 3.62(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.32~0.90(m, 10H), 1.14(s, 3H), 0.94(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.78, 176.92, 54.67, 54.22, 51.61, 50.38, 44.35, 38.94, 37.42, 33.93, 28.50, 24.53, 18.78, 17.03; MS(EI) *m/e* 317(M<sup>+</sup>), 289, 259, 231, 193, 177, 159, 149, 107.

#### 2α-Benzenesulfonyl-5α-carbomethoxy-5β,9α-dimethyl-1-oxo-*trans*-decalin (5)의 합성

Bromoketone 4(350 mg, 1.10 mmol)와 benzenesulphinat(272 mg, 1.66 mmol)에 DMF(8 ml)를 가하여 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(150 ml)로 희석하고 물(10 ml×3)과 포화식염수로 세척한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 3:1)로 정제하여 396 mg (95%)의 β-ketosulfone 5를 얻었다: IR(neat) 1725, 1720, 1450, 1310, 1230, 1150, 1085, 985, 760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96(m, 2H), 7.51(m, 3H), 4.18(dd, *J*=13.7, 5.4Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 2.62(m, 1H), 2.29-0.98(m, 10H), 1.11(s, 3H), 0.85(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.60, 176.63, 138.19, 133.62, 129.52, 128.63, 68.71, 53.71, 51.50, 50.29, 44.15, 37.22, 32.51, 28.18, 27.59, 21.92, 18.46, 16.28; MS(EI) *m/e* 378(M<sup>+</sup>), 350, 318, 201, 290, 237, 209, 177, 149, 123, 77.

#### 2β-Benzenesulfonyl-5α-carbomethoxy-2α-(3'-oxobutyl)-5β,9α-dimethyl-1-oxo-*trans*-decalin (6)의 합성

Sodium methoxide(95.03 mg, 1.39 mmol)의 MeOH (3 ml) 용액에 benzene(5 ml)에 용해한 β-ketosulfone 5 (350 mg, 0.93 mmol)를 천천히 가하고 10분간 교반한 다음 methyl vinyl ketone(162 mg, 2.31 mmol)을 천천히 적가하고 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1.5 ml)과 포화식염수(1 ml)로 처리하고 EtOAc(150 ml)로 희석한 후 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 3:1)로 정제하여 319.5 mg(77%)의 diketosulfone 6을 얻었다: IR(neat) 1738, 1720, 1700, 1460, 1380, 1310, 1230, 1140, 1085 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73(d, *J*=7.3Hz, 2H), 7.59(t, *J*=7.3Hz, 1H), 7.47(t, *J*=7.8Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 2.54(m, 1H), 2.30~0.96(m, 14H), 2.00(s, 3H), 1.19(s, 3H), 0.80(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.60, 206.07, 177.30, 135.84, 134.00, 131.11, 128.52, 75.06, 51.58, 50.10, 49.60, 43.89, 38.07, 36.81, 35.01, 30.29, 29.95, 29.70, 27.99, 19.98, 18.97, 17.77; MS(EI) *m/e* 449(M<sup>+</sup>+1), 420, 389, 360, 307, 239, 229, 161, 123, 77.

#### 5α-Carbomethoxy-2-(3'-oxobutyl)-5β,9α-dimethyl-1-oxo-*trans*-decalin (7)의 합성

Diketosulfone 6(300 mg, 0.67 mmol)에 6% Na/Hg (1.29 g, 3.35 mmol)과 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(401 mg, 3.35 mmol)를 가한 후 -78°C를 유지하면서 MeOH(7 ml)을 천천히 가하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(4 ml)을 가하고 EtOAc(70 ml×3)로 추출하여 물(10 ml×2)과 포화식염수로 세척한 후, 무수 MgSO<sub>4</sub>로

건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 3:1)로 정제하여 202 mg (98%)의 diketone **7**을 얻었다: IR(neat) 1735, 1715, 1705, 1460, 1385, 1220, 1150, 985, 825  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.68 3.65(each s, 3H), 2.59~0.96(m, 16H), 2.12 2.11(each s, 3H), 1.22 1.18(each s, 3H), 0.94 0.90(each s, 3H); MS(EI) m/e 308( $\text{M}^+$ ), 293, 275, 250, 219, 163, 135, 123, 109, 81.

**1,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Decahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -dimethylphenanthren-3(2H)-one (2)의 합성**

Sodium hydride(60% dispersion in mineral oil, 123 mg, 3.09 mmol)를 hexane으로 2회 세척하고 DME에 용해한 diketone **7**(190 mg, 0.62 mmol)을 가하여 70~90°C로 가열하면서 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3 mL)로 처리하고 EtOAc(200 mL)로 희석한 후, 물(10 mL $\times$ 2)과 포화식염수로 세척하고 무수  $\text{MeSO}_4$ 로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 2:1)로 정제하여 167 mg(93%)의 enone **2**를 얻었다: IR(neat) 1725, 1675, 1600, 1455, 1330, 1240, 1150, 995, 880  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 3.59(s, 3H), 2.46~0.91(m, 16H), 1.12(s, 3H), 0.87(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.04, 177.37, 175.14, 120.98, 54.32, 51.35, 44.48, 41.14, 37.74, 36.76, 35.96, 35.45, 34.71, 29.43, 28.69, 23.02, 19.89, 19.43; MS(EI) m/e 290( $\text{M}^+$ ), 275, 231, 175, 167, 149, 123, 110.

**1,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Decahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\alpha$ -allyloxycarbonyl-4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -dimethylphenanthren-3(2H)-one (8)의 합성**

Diisopropylamine(62.8 mg, 0.62 mmol)에 THF(2 mL)를 가하여 0°C로 냉각한 후 *n*-butyllithium(1.42M in hexane, 0.38 mL, 0.54 mmol)을 넣고 20분 동안 교반하였다. 얻어진 lithium diisopropylamide 용액에 THF(2 mL)에 용해한 enone **2**(120 mg, 0.41 mmol)를 천천히 가하고 1시간 교반한 후 반응 혼합물을 -78°C로 냉각하고 allyl chloroformate(74.8 mg, 0.62 mmol)를 가한 다음 30분간 교반하였다. 반응 혼

합물에 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1 mL)를 가하고 EtOAc(150 mL)로 희석한 후, 물(10 mL $\times$ 2)과 포화식염수로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 6:1)로 정제하여 114.4 mg(72%)의 allyl ester **8a**를 얻었다: IR(KBr) 1740, 1720, 1675, 1605, 1460, 1320, 1230, 1160, 980  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91~5.78(m, 1H), 5.87(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.32~5.16(m, 2H), 4.62~4.50(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.28(m, 1H), 2.65~0.84(m, 14H), 1.14, 1.13(each s, 3H), 0.87(s, 3H); MS(EI) m/e 374( $\text{M}^+$ ), 359, 333, 315, 227, 194, 147, 107. **8b**; IR(neat) 1730, 1680, 1618, 1457, 1383, 1240, 1145, 990  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.72(s, 1H), 3.61(s, 3H), 2.56(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.15~0.81(m, 13H), 1.12(s, 3H), 1.01(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.89(s, 3H); MS(EI) m/e 304( $\text{M}^+$ ), 289, 262, 245, 234, 187, 175, 159, 124, 105, 91.

**1,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Decahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\alpha$ -allyloxycarbonyl-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren-3(2H)-one (9a)의 합성**

Allyl ester **8**(100 mg, 0.27 mmol)에 potassium tert-butoxide(300 mg, 2.67 mmol)와 benzene(5 mL)을 넣고 실온에서 2시간 교반한 후 methyl iodide(759 mg, 5.35 mmol)를 가하고 3시간 더 교반하였다. 반응 혼합물에 물(4 mL)을 가하고 ether(150 mL)로 희석한 후, 물(10 mL $\times$ 2)과 포화식염수로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 6:1)로 정제하여 83 mg (80%)의 enone ester **9a**를 얻었다: IR(KBr) 1745, 1720, 1670, 1605, 1465, 1380, 1230, 1145, 985  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87(s, 1H), 5.73(m, 1H), 5.16(d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 5.11(d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 4.46(m, 2H), 3.59(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.76(dd,  $J=13.7, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.14~0.85(m, 12H), 1.29(s, 3H), 0.81(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.38, 177.39, 174.20, 172.26, 131.54, 120.28, 118.63, 65.62, 54.15, 51.90, 51.37, 44.47, 40.91, 40.69, 37.73, 36.86, 35.94, 33.08, 28.61, 22.89, 20.79, 19.82, 19.39;

MS(EI) *m/e* 388(M<sup>+</sup>), 373, 329, 302, 262, 259, 243, 188, 159, 121, 107, 91, 55.

**1,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Decahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\alpha$ -allyloxycarbonyl-2 $\beta$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren-3(2H)-one (9b)** - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.84~5.80(m, 1H), 5.80(s, 1H), 5.26(dd, *J*=17.6, 1.5Hz, 1H), 5.15(dd, *J*=10.8, 1.5Hz, 1H), 4.57(dd, *J*=4.4, 1.5Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 2.54(m, 1H), 2.19~0.85(n, 13H), 1.27(s, 3H), 1.14(s, 3H), 0.89(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198.97, 177.36, 173.81, 172.91, 132.05, 119.04, 118.06, 65.68, 54.11, 53.03, 51.42, 44.49, 41.05, 38.59, 37.69, 36.77, 35.55, 31.73, 28.67, 23.01, 19.98, 19.40, 19.30; MS(EI) *m/e* 388(M<sup>+</sup>), 374, 359, 302, 262, 259, 243, 159, 121, 107, 91, 55.

**1,2,3,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Dodecahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\beta$ -allyloxycarbonyl-3-hydroxy-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren (10)의 합성**

Enone ester **9a**(70 mg, 0.18 mmol)와 cerium(III) chloride heptahydrate(134 mg, 0.36 mmol)에 MeOH (3 ml)을 넣어 녹인 후 sodium borohydride(13.6 mg, 0.36 mmol)을 가하여 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 ml)로 처리하고 EtOAc (150 ml)로 희석한 후, 물(10 ml $\times$ 2)과 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 4:1)로 정제하여 52.8 mg(75%)의 hydroxy ester **10**을 얻었다: IR (neat) 3520, 1730, 1720, 1650, 1470, 1380, 1240, 1150, 1050 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.84(m, 1H), 5.28~5.16(m, 2H), 5.23(s, 1H), 4.56(m, 2H), 4.53(m, 1H), 3.59(s, 3H), 2.68(d, *J*=3.9Hz, 1H), 2.59~0.79(m, 14H), 1.10(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.81(s, 3H); MS(EI) *m/e* 390(M<sup>+</sup>), 372, 358, 331, 279, 207, 167, 149, 121.

**1,2,3,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Dodecahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\alpha$ -allyloxycarbonyl-3-O-[(methylthio)thiocarbonyl]-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren (11)의 합성**

Hydroxy ester **10**(50 mg, 0.13 mmol)에 sodium hydride(60% dispersion in mineral oil, 25.7 mg,

0.64 mmol), imidazole(8.73 mg, 0.13 mmol) 및 THF (2 ml)를 넣고 교반하면서 carbon disulfide(488 mg, 6.41 mmol)를 가하여 2시간 동안 환류시킨 후 methyl iodide(364 mg, 2.56 mmol)를 가하고 한 시간 더 환류시켰다. 반응 혼합물을 물(1 ml)로 처리하고 ether (100 ml)로 희석한 후, 물(10 ml)과 포화식염수로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 10:1)로 정제하여 53 mg(88%)의 xanthate **11**을 얻었다: IR(neat) 1730, 1640, 1460, 1385, 1220, 1150, 1100, 980, 840 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.21(d, *J*=10.8Hz, 1H), 5.90(d, *J*=10.8Hz, 1H), 5.17(dd, *J*=9.3, 1.5Hz, 1H), 4.51(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.35~0.82(m, 14H), 2.24(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.89(s, 3H).

**1,2,3,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Dodecahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\beta$ -allyloxycarbonyl-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren (12)의 합성**

Xanthate **11**(50 mg, 0.10 mmol)에 AIBN(2 mg)과 benzene(3 ml)을 넣고 환류시키면서 tributyltin hydride(152 mg, 0.52 mmol)을 적가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거하고 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane  $\rightarrow$  hexane : EtOAc, 15:1)로 정제하여 30.4 mg(78%)의 allyl ester **12**를 얻었다: IR(neat) 1730, 1650, 1465, 1380, 1225, 1150, 1150, 1120, 985, 930 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.85(m, 1H), 5.28~5.13(m, 3H), 4.51(dd, *J*=5.4, 1.0Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 2.42~0.91(m, 16H), 1.10(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.78(s, 3H), MS(EI) *m/e* 374(M<sup>+</sup>), 359, 333, 315, 288, 273, 229, 213, 121, 107.

**1,2,3,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Dodecahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\beta$ -carboxy-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren (13)의 합성**

Allyl ester **12**(159 mg, 0.04 mmol)에 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(4.6 mg, 0.004 mmol)과 THF(1 ml)를 넣고 morpholine(35 mg, 0.40 mmol)을 가하여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(benzene : THF : formic acid, 100:5:1)로 정제하여

12.8 mg(96%)의 acid **13**을 얻었다: IR(neat) 3430, 1730, 1700, 1470, 1380, 1240, 1155, 760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.29(d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.59(s, 3H), 2.43~0.89(m, 16H), 1.11(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.79(s, 3H); MS(EI)  $m/e$  334( $\text{M}^+$ ), 319, 290, 288, 275, 213, 205, 149, 121, 105.

#### 1,2,3,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Dodecahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\beta$ -carboxy-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren (**14**)의 합성

Acid **13**(10 mg, 0.03 mmol)에 THF(1 ml)와 triethylamine(30 mg, 0.30 mmol)을 가하고 0°C에서 ethyl chloroformate(32 mg, 0.30 mmol)를 천천히 적가하여 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 침전물을 제거하면서 THF로 수회 세척하였다. 여과액에 sodium borohydride(3.4 mg, 0.09 mmol)를 한 번에 넣고 MeOH(1적)을 천천히 가하여 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 물(1적)로 처리하고 EtOAc(50 ml)로 희석한 후 물(5 ml)과 포화식염수로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc, 15:1)로 정제하여 9.5 mg (100%)의 alcohol **14**를 얻었다: IR(neat) 3400, 1735, 1475, 1240, 1195, 1155, 1045, 980  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.29(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.25(d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 2H), 2.27(m, 1H), 2.11(dd,  $J=13.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 1.93~0.81(m, 14H), 1.10(s, 3H), 0.79(s, 3H), 0.76(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.97, 148.81, 134.00, 73.68, 55.05, 51.17, 44.44, 39.53, 39.38, 38.26, 37.72, 36.44, 34.45, 33.76, 30.97, 28.75, 23.62, 19.79, 19.74, 19.59; MS(EI)  $m/e$  320( $\text{M}^+$ ), 305, 289, 279, 260, 229, 167, 149, 113, 71.

#### 1,2,3,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-Dodecahydro-8 $\alpha$ -carbomethoxy-2 $\beta$ -formyl-2 $\alpha$ ,4b $\alpha$ ,8 $\beta$ -trimethylphenanthren (**15**)의 합성

Alcohol **14**(7 mg, 0.02 mmol)에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 ml)를 가하고 pyridinium chlorochromate(22 mg, 0.10 mmol)를 넣고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ether(15 ml $\times$ 3)로 희석하고 Florsil을 통과시켜 여과한 후, 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 10:1)로 정제하여 6.3 mg

(90%)의 aldehyde **15**를 얻었다: IR(neat) 1735, 1470, 1380, 1335, 1240, 1155, 980, 910  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40(s, 1H), 5.32(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.23~0.91(m, 16H), 1.10(s, 3H), 0.79(s, 3H); MS(EI)  $m/e$  318( $\text{M}^+$ ), 303, 289, 275, 259, 231, 215, 161, 135, 121, 107.

#### Methyl isopimara-9(11),15-dien-19-oate (**16**)의 합성

Methyltriphenylphosphonium bromide(25 mg, 0.07 mmol)와 sodium hydride(60% dispersion in mineral oil, 2.5 mg, 0.06 mmol)에 THF(1 ml)를 넣고 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 THF(1 ml)에 용해한 aldehyde **15**(5.0 mg, 0.02 mmol)를 가하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1적)로 처리하고 ether(30 ml)로 희석한 후, 물(5 ml)로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 30:1)로 정제하여 4.5mg (90%)의 isopimaradiene **16**을 얻었다: IR (neat) 1735, 1640, 1515, 1465, 1380, 1270, 1225, 1155, 1090, 915, 820  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75(dd,  $J=17.5, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 5.29(td,  $J=6.0, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.86(dd,  $J=17.5, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 4.80(dd,  $J=10.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.58(s, 3H), 2.18(m, 1H), 2.11(br d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 1.98(td,  $J=17.5, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 1.87~1.79(m, 4H), 1.69~1.63(m, 2H), 1.50(br d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 1H), 1.43(ddd,  $J=12.9, 5.9, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 1.32(dt,  $J=13.5, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 1.12(dd,  $J=9.0, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 1.10(s, 3H), 1.03(dd,  $J=12.8, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 0.95(dt,  $J=13.5, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 0.89~0.81(m, 1H), 0.84(s, 3H), 0.79(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.96, 150.20, 148.49, 114.20, 109.23, 55.08, 51.14, 44.45, 42.38, 39.49, 38.27, 37.69, 37.47, 36.32, 34.64, 31.38, 28.75, 23.65, 21.92, 19.74, 19.49; MS(EI)  $m/e$  316( $\text{M}^+$ ), 301, 257, 248, 241, 189, 188, 173, 161, 147, 133, 119, 107, 91, 80.

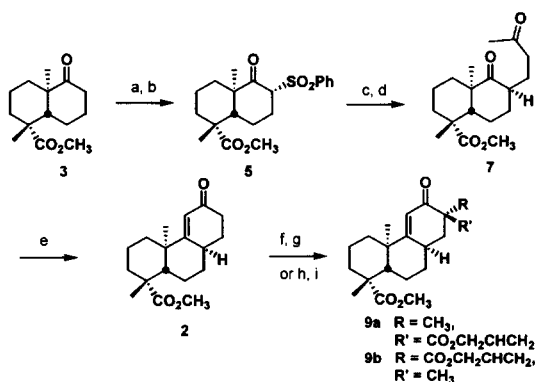
#### 9(11),15-Isopimaradien-19-ol (**1**)의 합성

Ester **16**(4.0 mg, 0.013 mmol)의 무수 ether (1 ml) 용액에 0°C에서 LAH(2.0 mg, 0.051 mmol)를 가하고 같은 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에

MeOH(1 ml)을 가하여 반응을 종결하고, 10% aq. potassium sodium tartrate(2 ml)과 EtOAc(10 ml)를 넣고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3 ml)로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 다음 감압 농축하여 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(hexane : EtOAc, 4:1)로 정제하여 3.5 mg(95%)의 9(11),15-Isopimaradien-19-ol (1)을 얻었다: IR(neat) 3380, 1645 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75(dd, *J*=17.6, 10.7Hz, 1H), 5.23(d, *J*=5.9Hz, 1H), 4.86(dd, *J*=17.6, 1.5Hz, 1H), 4.80(dd, *J*=10.7, 1.5Hz, 1H), 3.74(d, *J*=10.7Hz, 1H), 3.39(d, *J*=10.7Hz, 1H), 2.17(brs, 1H), 1.99~0.76(m, 15H), 0.94(s, 3H), 0.88(s, 3H), 0.84(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 149.4, 112.8, 109.2, 65.3, 54.3, 42.5, 39.2, 38.9, 37.6, 37.2, 36.4, 35.5, 34.7, 31.1, 29.7, 26.8, 21.9, 21.8, 18.7; MS(EI) *m/e* 288(M<sup>+</sup>); HRMS(EI) Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O 288.2453, found 288.2462.

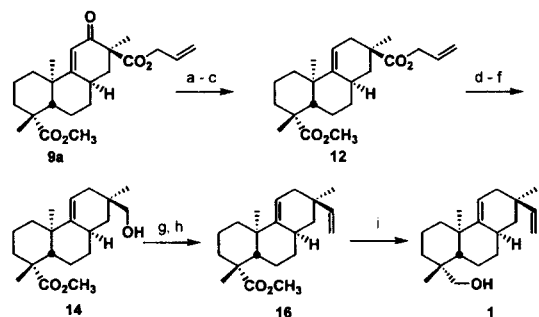
### 실험결과 및 고찰

Scheme 2에서와 같이 이미 알려진 화합물 decalone 3을<sup>6)</sup> pyridinium bromide perbromide으로 처리하여 열역학적으로 안정한 α-bromoketone 4를 얻은 후,<sup>7)</sup> PhSO<sub>2</sub>Na과 반응시켜 Michael 부가반응에 효과적이며



Reaction conditions: a) Pyridine-HBr-Br<sub>2</sub>, AcOH, rt, 95% b) PhSO<sub>2</sub>Na, DMF, rt, 95% c) MVK, NaOMe, MeOH, rt, 77% d) 6% Na/Hg, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, THF/MeOH, -78°C, 98% e) NaH, DME, 80°C, 93% f) LDA, ClCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, THE, -78°C, 72%, g) KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>I, benzene, rt, 80%, h) LDA, CH<sub>3</sub>I, THF, -78°C, 75%, i) KO<sup>t</sup>Bu, ClCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>3</sub>, benzene, rt, 82%

Scheme 2



Reaction conditions: a) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>, MeOH, rt, 75% b) NaH, CS<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>I, benzene, reflux, 88% c) *n*Bu<sub>3</sub>SnH, benzene, reflux, 93% d) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, morpholine, THF, rt, 96% e) ClCO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, THF, 0°C f) NaBH<sub>4</sub>, THF/MeOH, rt, 100% g) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 90% h) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>Br, NaH, THF, rt, 90% i) LAH, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 95%

Scheme 3

추후 제거가 용이한 sulfone 5로 전환하였다. β-Ketosulfone 5를 methyl vinyl ketone과 Michael 부가반응을 통해서 diketone 6을 얻은 후, 6% Na/Hg으로 탈설폰화하였다. 얻어진 환화 반응의 전구체인 ketone 7은 sodium hydride로 처리하고 가열하여 Aldol 반응과 함께 탈수가 진행됨으로써 tricyclic enone 2가 얻어졌다. 이 때 C-8의 stereochemistry는 반응 중에 epimerization됨으로써 열역학적으로 안정한 8αH-isomer만이 얻어짐을 <sup>1</sup>H-NMR 및 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼을 통하여 확인할 수 있었다.

C-13에 대한 입체 선택적인 4급 탄소의 도입은 enone에 대한 연속적인 alkylation에 의해 이루어졌다. Enone 2를 LDA로 처리하여 얻어진 lithium enolate를 allyl chloroformate와 반응시킴으로서 allylcarboxylate 8a를 얻고,<sup>8)</sup> 이를 potassium *t*-butoxide와 methyl iodide로 처리하여 8:1의 diastereomeric mixture로 원하는 α-methyl isomer 9a를 주성분으로 얻을 수 있었다. 이 methylation의 입체 선택성은 입체전자효과<sup>9)</sup>에 의한 것으로 axial alkylation이 우세하게 진행됨에 의한 것으로 보인다.<sup>4)</sup> 따라서 13번 탄소의 stereochemistry가 반대인 pimarane 유도체 9b는 alkylation의 순서를 바꿈으로서 간단히 합성될 수 있었다. 이러한 선택적 alkylation 방법에 따라서 C-13의 4급 탄소에 원하는 stereochemistry를 용이하게 도입할 수 있는 효율적인 합성 경로로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

Enone **9a**의 carbonyl에 대한 환원은 Luche 조건에 따라서 cerium chloride의 존재하에 sodium borohydride와 반응하여 이루어졌고,<sup>10)</sup> 탈산소화를 위해 alcohol을 xanthate로 변환한 후 AIBN 존재 하에 tributyltin hydride로 처리하여 ester **12**을 얻었다. Allyl ester **12**는 tetrakis(triphenylphosphine)palladium으로 처리하여 acid **13**으로 전환하였고,<sup>11)</sup> 분자 내에 ester의 존재하에 acid를 ethyl chloroformate와의 반응하여 mixed anhydride로 전환시킨 후 sodium borohydride로 처리하여 선택적으로 환원된 alcohol **14**를 좋은 수율로 얻을 수 있었다. 계속하여, 얻어진 alcohol **14**를 PCC로 산화하여 aldehyde **15**로 전환한 후 Wittig methylenation에 의하여 C-13 위치에 vinyl 기를 도입하였으며, 마지막으로 methyl ester를 LAH로 처리하여 환원함으로써 목적하는 isopimarol diterpene **1**의 전합성을 완결할 수 있었다. 합성된 isopimarol diterpene **1**은 천연에서 얻은 authentic sample과 비교하였을 때 모든 기기분석(<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, HRMS)이 동일함을 확인하였다.

## 결 론

Isopimarane diterpene의 합성에 있어서 주요 연구 과제가 되어온 입체 선택적인 4급 탄소의 효율적인 도입이 연속적인 alkylation에 의해 이루어질 수 있음과 함께 이의 stereoisomer 합성에 대한 응용이 검토되었다. 또한 decalone **3**으로부터 용이하게 얻어질 수 있는 tricyclic enone **2**를 주요 중간체로 하여, 입체 선택적인 4급 탄소의 도입과 관능기의 단계적 전환을 통한 *ent*-isopimara-9(11),15-diene-19-ol의 전합성이 수행되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 99 산학협력과제 연구비 지원에 의해서 이루어졌음을 감사드립니다.

## 문 헌

1) Apsimon, J. : *The Total Synthesis of Natural Products*,

- John Wiley & Sons Inc., New York, 3, pp. 34 (1992).
- 2) Suh, Y.-G., Park, H.-J. and Jun, L.-O. : An Efficient Synthesis of B,C-ring Moiety of Pimara-diterpenes Isolated from *Acanthopanax koreanum*. *Arch. Pharm. Res.* **18**, 217 (1995).
  - 3) Suh, Y.-G., Kim, H.-S., Kumar, P. Raja, Choi, N.-S. and Jung, J.-K. : Practical and Versatile Syntheses of Angular Hydroxymethylated Decalones. *Tetrahedron.* **54**, 15161 (1998).
  - 4) Suh, Y.-G., Jun, R.-O., Jung, J.-K. and Ryu, J.-S. : Stereoselective Construction of C-13 Quaternary Carbon Unit of Isopimarane Diterpene and Its Synthetic Application to Isopimarol Diterpene. *Synthetic Communications* **27**, 587 (1997).
  - 5) Chamy, M. C., Piovano, M., Garbarino, J. A., Miranda, C. and Gambaro, V. : Diterpenoids from *Calceolaria* Species 5. Diterpenes from *Calceolaria-Lepida*. *Phytochemistry* **29**, 2943 (1990).
  - 6) Pelletier, S. W., Chappell, R. L. and Prabhakar, S. : A Stereoselective Synthesis of Racemic Andrographolide Lactone. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2889 (1968).
  - 7) Ihara, M., Toyota, M., Fukumoto, K. and Kametani, T. : Intramolecular Double Michael Reaction III. Stereoselective Chiral Synthesis of Atisiran-15-one. *Tetrahedron Lett.* **26**, 1537 (1985).
  - 8) Mander, L. N. and Sethi, P. : Regioselective Synthesis of  $\beta$ -Ketoesters from Lithium Enolates and Methyl Cyanoformate. *Tetrahedron Lett.* **24**, 5425 (1983).
  - 9) Morrison, J. D. : *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Inc. New York, **3**, 50 (1984).
  - 10) Gemal, A. L. and Luche, J. L. : Lanthanoids in Organic Synthesis 6. The Reduction of  $\alpha$ -Enone by Sodium Borohydride in the Presence of Lanthanoid Chloride : Synthetic and Mechanistic Aspects. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 5454 (1981).
  - 11) Friedrich-Bochnitschek, S., Waldmann, H. and Kunz, H. : Allyl Esters as Carboxy Protecting Groups in the Synthesis of O-Glycopeptides. *J. Org. Chem.* **54**, 751 (1989).