(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월25일
(11) 등록번호 10-1739728
(24) 등록일자 2017년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/80 (2006.01) *A01N 43/02* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61K 36/605* (2006.01)
C07D 307/83 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/80 (2013.01)
A01N 43/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0035654
(22) 출원일자 2016년03월25일
심사청구일자 2016년03월25일
(56) 선행기술조사문헌
논문1(한림대학교,2015)*
KR1020130060656 A*
논문2(BULLETIN OF THE KOREAN CHEMICAL SOCIETY,2014)*
J. Am. Chem. Soc. 94, 6190-6191(1972)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전종갑
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)
윤소라
강원도 춘천시 봉의산길22번길 29(옥천동, 한림대학교 화학과)
(74) 대리인
강성혜

전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 곽희찬

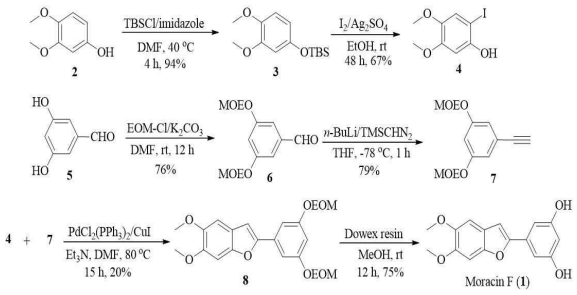
(54) 발명의 명칭 **소노가시라 커플링 반응을 이용한 모라신 F 합성방법**

(57) 요 약

해결하려는 과제: 생물학적 활성을 가진 천연 화합물 모라신 F를 합성하는 방법을 제공하는 것.

과제 해결수단: 본 발명자들은 상업적으로 입수 가능한 출발물질로부터 소노가시라 커플링 반응을 핵심 단계로 이용하여 생물학적 활성을 가진 모라신 F를 효율적으로 합성할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 31/343 (2013.01)
A61K 36/605 (2013.01)
C07D 307/83 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NRF-2009-0094071
부처명 교육과학기술부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 중점연구소사업
연구과제명 중추신경계 질환 치료를 위한 천연물 유래 신소재 개발 및 기전 연구
기 여 율 1/1
주관기관 한림대학교 산학합력단
연구기간 2013.09.01 ~ 2016.03.31
공지예외적용 : 있음

명 세 서

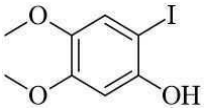
청구범위

청구항 1

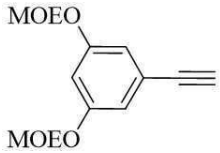
(가) 화학식 4로 표시되는 2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀 (2-Iodo-4,5-dimethoxyphenol)과 화학식 7로 표시되는 1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠 {1,3-Bis(ethoxymethoxy)-5-ethynylbenzene}에 $PdCl_2(PPh_3)_2$와 CuI를 가하고, 트리에틸아민과 무수 DMF를 넣고 80℃에서 15시간 동안 소노가시라 커플링 반응하여 화학식 8로 표시되는 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란 {2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-5,6-dimethoxybenzofuran}을 생성하는 단계; 및

(나) 상기 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란을 양이온 교환수지로 처리하여 모라신 F 화합물을 얻는 단계;를 포함하는 모라신 F 합성방법.

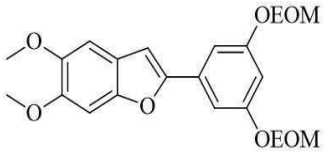
<화학식 4>



<화학식 7>



<화학식 8>



청구항 2

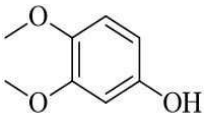
청구항 1에 있어서,

상기 2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀은

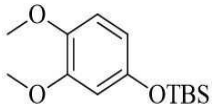
(a) TBS-Cl (*tert*-butylsilyl chloride)을 이용하여 화학식 2로 표시되는 3,4-다이메톡시페놀을 보호기화하여 화학식 3으로 표시되는 *tert*-부틸(3,4-다이메톡시페녹시)다이메틸실란 {*tert*-Butyl(3,4-dimethoxyphenoxy)dimethylsilane}을 생성하는 단계; 및

(b) $I_2/AgSO_4$를 이용하여 상기 *tert*-부틸(3,4-다이메톡시페녹시)다이메틸실란의 위치선택적 요오드화로 2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀을 생성하는 단계;를 거쳐 얻어진 것임을 특징으로 하는 모라신 F 합성방법.

<화학식 2>



<화학식 3>



청구항 3

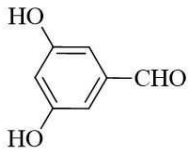
청구항 1에 있어서,

상기 1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠은

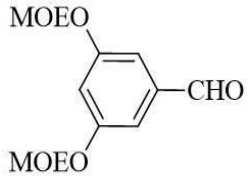
(ㄱ) 화학식 5로 표시되는 3,5-다이하이드록시벤즈알데하이드를 K_2CO_3 존재하에서 EOM-Cl (chloromethyl ethyl ether)로 처리하여 화학식 6으로 표시되는 3,5-비스(에톡시메톡시)벤즈알데하이드 {3,5-Bis(ethoxymethoxy)-benzaldehyde}를 얻는 단계; 및

(ㄴ) 상기 3,5-비스(에톡시메톡시)벤즈알데하이드를 콜빈 재배열 반응으로 1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠으로 전환하는 단계;를 거쳐 얻어진 것임을 특징으로 하는 모라신 F 합성방법.

<화학식 5>



<화학식 6>



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 천연 벤조퓨란 화합물인 모라신 F를 합성하는 방법에 관한 것으로서, 좀 더 자세히는 소노가시라 커플링 반응을 핵심 단계로 하여 모라신 F를 합성하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 헤테로사이클릭 화합물은 현존하는 유기 화합물의 절반 이상을 차지하며 의화학 및 약품 발견에서 중요한 역할을 수행할 수 있다. 융합된 헤테로사이클릭 화합물인 벤조퓨란은 수많은 천연 산물에 존재하며 의학적 및 생물학적 중요성의 관점에서 볼 때 식물 페놀 중 두드러진 위치를 차지한다 [1]. 특히, 몇몇 천연 및 비천연 2-치환 벤조퓨란은 항염증, 항산화, 항암, 항진균, 항미생물, 항혈소판 및 항바이러스 활성을 포함하여 중요한 생물학적 특성을 나타낸다 [2~8]. 또한, 어떤 유도체들은 효소 억제제 [9]로서, 그리고 알츠하이머 병에서 아밀로이드 반 (amyloid plaques)을 표적으로 하는 진단 이미지 제제 [10]로서 연구되고 있다. 어떤 벤조퓨란 화합물들은 유기 반도체 분야에서 연구되고 있다 [11]. 또한, 이 화합물들은 증백제 (brightening agent) [12]로서, 그리고 농업 분야에서 농약과 살충제 [13]로 적용 가능성을 찾고 있다.

[0003] 모러스 (*Morus*) 속은 화훼류인 모라세아에 (Moraceae)에 속하며 세계적으로 널리 분포하는 약 16종을 포함한다. 모러스 속은 의약적 가치와 경제적 가치로 인해 상당한 관심을 받고 있다 [14]. 최근의 리뷰에서, Naik 등은 모러스 속으로부터 벤조퓨란 (모라신 A-Z)의 분리를 강조하였으며, 구조체 골격을 구축하는데 이용하는 서로 다른 합성방법을 정리하였다 [15]. 모라신 F (도 1)는 *F. solani f. sp. mori*로 감염된 뽕나무 싹의 껍질 및 체관부 조직의 아세톤 추출물에서 분리되었고 [16], 그 합성에 관해서는 보고된 바 없다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0004]

(비특허문헌 0001) R. J. Nevagi, S. N. Dighe, S. N. Dighe, Eur. J. med. Chem. 2015, 97, 561-581.

(비특허문헌 0002) (a) K. M. Dawood, H. Abdel-Gawad, M. Ellithey, H. A. Mohamed, B. Hegazi, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2006, 339, 133-140 (b) Y. -S. Xie, D. Kumar, V. D. V. Bodduri, P. S. Tarani, B. -X. Zhao, J. -Y. Miao, K. Jang, D. -S, Shin, Tetrahedron Lett. 2014, 55, 2796-2800.

(비특허문헌 0003) (a) J. Rangaswamy, H. Vijaykumar, S. T. Harini, N. Naik, J. Heterocyclic Chem. 2015, 52, 938-943. (b) Y. Chen, X. Wei, H. Xie, H. Deng, J. Nat. Prod. 2008, 71, 929-932.

(비특허문헌 0004) (a) O. M. Abdelhafez, K. M. Amin, H. I. Ali, M. M. Abdalla, E. Y. Ahmed, RSC Adv. 2014, 4, 11569-11579. (b) M. Choi, H. Jo, H. J. Park, A. S. Kumar, J. Lee, J. Yun, Y. Kim, S. B. Han, J. K. Jung, J. Cho, K. Lee, J. H. Kwak, H. Lee, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25, 2545-2549.

(비특허문헌 0005) M. Masubuchi, H. Ebiike, K. Kawasaki, S. Sogabe, K. Morikami, Y. Shiratori, S. Tsujii, T. Fujii, K. Sakata, M. Hayase, H. Shindoh, Y. Aoki, T. Ohtsuka, N. Shimma, Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 4463-4478.

(비특허문헌 0006) H. Hiremathad, M. R. Patil, K. R. Chethana, K. Chand, M. A. Santos, R. S. Keri, RSC Adv. 2015, 5, 96809-96828.

(비특허문헌 0007) M. Ohno, M. Miyamoto, K. Hoshi, T. Takeda, N. Yamada, A. Ohtake, J. Med. Chem. 2005, 48, 5279-5294.

(비특허문헌 0008) W. -J. Wang, L. Wang, Z. Liu, R. -W. Jiang, Z. -W. Liu, M. -M. Li, Q. -W. Zhang, Y. Dai, Y. -L. Li, X. -Q. Zhang, W. -C. Ye, Phytochemistry 2016, 122, 238-245.

(비특허문헌 0009) (a) D. G. McGarry, J. R. Regan, F. A. Volz, C. Hulme, K. J. Moriarty, S. W. Djuric, J. E. Souness, B. E. Miller, J. J. Travis, D. M. Sweeney, Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1131-1139. (b) J. S. Lazo, R. Nunes, J. J. Skoko, P. E. Q. de Oliveira, A. Vogt, P. Wipf. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5643-5640.

(비특허문헌 0010) M. Ono, H. Saji, Med. Chem. Commun. 2015, 6, 391-402.

(비특허문헌 0011) (a) J. -X. Qiu, Y. -X. Li, X. -F. Yang, Y. Nie, Z. -W. Zhang, Z. -H. Chen, G. -X. Sun, J. Mater. Chem. C, 2014, 2, 5954-5962. (b) X. H. Yang, S. J. Zheng, H. S. Chae, S. Li, A. Mochizuki, G. E. Jabbour, Org. Electron. 2013, 14, 2023-2028. (c) Z. Tang, B. Liu, A. Melianas, J. Bergqvist, W. Tress, Q. Bao, D. Qian, O. Ingan?s, F. Zhang, Adv. Mater. 2015, 27, 1900-1907.

(비특허문헌 0012) J. Habermann, S. V. Ley, R. Smits, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1999, 2421-2423.

(비특허문헌 0013) J. A. Findlay, S. Buthelezi, G. Li, M. Seveck, J. Nat. Prod. 1997, 60, 1214-1215.

(비특허문헌 0014) S. Priya, J. Pharm. Res. 2012, 5, 3588-3596.

(비특허문헌 0015) R. Naik, D. S. Harmalkar, X. Xu, K. Jang, K. Lee, Eur. J. Med. Chem. 2015, 90, 379-393.

(비특허문헌 0016) M. Takasugi, S. Nagao, T. Masamune, A. Shirata, K. Takahashi. Tetrahedron Lett. 1978, 48, 4675-4678.

(비특허문헌 0017) (a) J. J. Lee, S. -R. Yun, J. -G. Jun, Bull. Korean Chem. Soc. 2014, 35, 3453-3458. (b) C. G. Kim, J. -G. Jun, Bull. Korean Chem. Soc. 2015, 36, 2278-2283. (c) H. -H. Yoon, J. -K. Kim, J. -G. Jun, Bull. Korean Chem. Soc. 2015, 36, 571-577. (d) K. Damodar, J. -K. Kim, J. -G. Jun, Tetrahedron Lett. 2016, 57, 1183-1186.

(비특허문헌 0018) (a) E. W. Colvin, B. J. Hamill, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 151-152. (b) D. Habrant, V. Rauhala, A. M. P. Koskinen, Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 2007-2017.

(비특허문헌 0019) M. Ono, H. Kawashima, A. Nonaka, T. Kawai, M. Haratake, H. Mori, M. -P. Kung, H. F. Kung, H. Saji, M. Nakayama, J. Med. Chem. 2006, 49, 2725-2730.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 위와 같이 생물학적 활성을 가진 천연 화합물 모라신 F를 합성하는 방법을 제공하는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 항염증제로서 벤조퓨란 [17]의 합성 및 생물학적 평가에 대한 관심을 지속하면서, 본 발명자들은 천연 벤조퓨란인 모라신 F를 소노가시라 커플링 반응 (Sonogashira coupling), 스즈키 커플링 반응 (Suzuki coupling), Al_2O_3 매개 원환화 및 분자내 위티그 반응을 주요 단계로 이용하는 다양한 방법으로 합성하는 방법을 발명하였다.

[0007] 핵심 반응으로서 소노가시라 커플링 반응 [17a]을 이용하여 화합물 1을 합성하는 방법은 TBDMS-Cl (*tert*-butyldimethylsilyl chloride)를 이용하여 3,4-다이메톡시페놀 (화합물 2)을 보호기화하는 것으로 시작한다 (도 2). $I_2/AgSO_4$ 시스템을 이용한 화합물 3의 위치선택적 요오드화는 TBS가 없는 요오드 화합물 4를 제공한다. 3,5-다이하이드록시벤즈알데하이드 (화합물 5)는 K_2CO_3 존재하에서 EOM-Cl (chloromethyl ethyl ether)로 처리하였고 그 결과 얻어진 EOM기로 보호되는 알데하이드 화합물은 콜빈 재배열 [18]에 의해 동족의 알킨으로 전환되었다. 다음으로, 화합물 4와 화합물 7 간의 소노가시라 커플링으로 EOM기로 보호되는 벤조퓨란 화합물 8이 생성되었는데, 이것을 Dowex® 수지로 처리하여 목표 화합물인 모라신 F (화합물 1)를 얻었다.

[0008] 다음으로, 중성 Al_2O_3 매개 원환화를 주요 단계 [17c]로 이용하는 모라신 F의 합성은 3,5-다이하이드록시아세토페논 (화합물 9)의 TBS-보호기화로 시작하였다 (도 3). 얻어진 화합물 10은 브롬화구리 (copper bromide; $CuBr_2$)를 이용하여 해당 페나실 브로마이드 화합물 11로 전환되었다.

[0009] 화합물 11로 화합물 2를 위치선택적 원환화하는 것은 중성 Al_2O_3를 가하여 용이해졌으며, 그리하여 TBS로 보호되는 벤조퓨란 화합물 12가 생성되는데, 이것을 1.0M TBAF (tetrabutylammonium fluoride) (THF 용액)으로 처리하여 화합물 1을 높은 수율로 얻었다.

[0010] 천연 벤조퓨란 화합물 1의 합성은 또한 도 3에 개시된 다른 접근법으로도 가능하였다. 벤조퓨란 골격 형성에서 핵심 단계는 트리페닐포스포늄염 화합물 18과 3,5-비스(알릴옥시)벤조일클로라이드 화합물 15 간의 분자 내 위티그 반응으로 달성되었다 (도 4). 바람직한 위티그 시약 화합물 18은 PPh_3.HBr (triphenylphosphine hydrobromide)과 벤질 알콜 화합물 17로부터 제조되었으며, 화합물 17은 해당 알데하이드 화합물을 환원하여 얻어진 것이다. 염화산 (acid chloride) 화합물 15는 3,5-다이하이드록시벤조산 화합물 13을 알릴 보호기화-에스테르화, 에스테르 가수분해 및 염소화와 같은 순서에 따라 반응시켜 제조하였다. 위티그 반응으로 알릴기로 보호된 벤조퓨란 화합물 19가 생성되며, 이것에 K_2CO_3 및 촉매 $Pd(PPh_3)_4$를 가하여 86% 수율로 목표 화합물 1을 얻었다.

[0011] 최종적으로 본 발명자들은 화합물 1 합성에 스즈키 커플링 접근 [17d]을 확인하였다. 이 방법은 알데하이드 화합물 16의 라미레즈 젬-다이브로모올레핀화 반응으로 시작하였다 (도 5). 이 반응으로 얻은 젬-다이브로모올레핀 화합물 20은 무수 K_3PO_4/CuI 시스템을 이용한 분자내 교차 커플링으로 2-브로모벤조퓨란 화합물 21을 생성하였다. 해당 보론 에스테르 커플링 시약 23은 시판하는 5-브로모에소르시놀 (5-bromoresorcinol) 화합물 22로부터 얻었다 [17b]. 밀봉된 튜브 안에서 $(PPh_3)_4$ (10 mmol%)와 염기로서 수용성 2.0 M K_2CO_3 용액 및 용매로서 THF를 이용하여 100℃에서 화합물 21과 화합물 23 간의 스즈키 커플링을 수행하여 벤조퓨란 화합물을 수율 10%로 얻었다. 다음으로, 밀봉된 튜브 안에서 DMF (*N*,*N*-dimethylformamide) 용매 내에서 $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (5

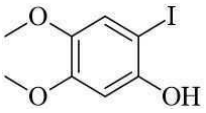
mmol%)와 염기로서 무수 K_3PO_4를 가하여 120℃에서 반응시켜 벤조퓨란 화합물 8을 35% 수율로 얻었으며, 화합물 8로부터 도 1과 같이 화합물 1을 얻었다.

[0012] 결론적으로, 본 발명자들은 주요 단계로서 스즈키 커플링, 소노가시라 커플링, 중성 Al_2O_3 매개 원환화 및 세포 내 위티그 반응을 채용하는 네 가지 다른 접근방법을 이용하여 천연 2-아릴벤조퓨란 화합물인 모라신 F (moracin F) 를 합성하였다. 모든 접근방법은 상업적으로 입수 가능한 출발물질로부터 시작하였고 다른 접근법에 비해 스즈키 커플링 접근방법이 실행 가능한 가장 효율적인 방법임을 알게 되었다.

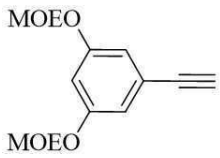
[0014] 본 발명은 (가) 화학식 4로 표시되는 2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀 (2-Iodo-4,5-dimethoxyphenol)과 화학식 7로 표시되는 1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠 {1,3-Bis(ethoxymethoxy)-5-ethynylbenzene}을 소노가시라 커플링 반응하여 화학식 8로 표시되는 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란 {2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-5,6-dimethoxybenzofuran}을 생성하는 단계; 및

[0015] (나) 상기 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란을 양이온 교환수지로 처리하여 모라신 F 화합물을 얻는 단계;를 포함하는 모라신 F 합성방법에 관한 것이다.

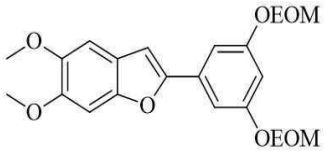
[0016] <화학식 4>

[0017] 

[0018] <화학식 7>

[0019] 

[0020] <화학식 8>

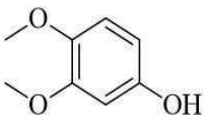
[0021] 

[0022] 또한, 본 발명은 상기 2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀이

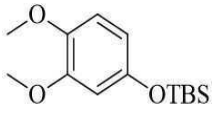
[0023] (a) TBS-Cl (*tert*-butylsilyl chloride)을 이용하여 화학식 2로 표시되는 3,4-다이메톡시페놀을 보호기화하여 화학식 3으로 표시되는 *tert*-부틸(3,4-다이메톡시페녹시)다이메틸실란 {*tert*-Butyl(3,4-dimethoxyphenoxy)dimethylsilane}을 생성하는 단계; 및

[0024] (b) $I_2/AgSO_4$를 이용하여 상기 *tert*-부틸(3,4-다이메톡시페녹시)다이메틸실란의 위치선택적 요오드화로 2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀을 생성하는 단계;를 거쳐 얻어진 것임을 특징으로 하는 모라신 F 합성방법에 관한 것이다.

[0025] <화학식 2>

[0026] 

[0027] <화학식 3>

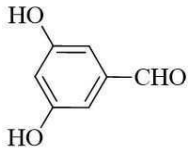
[0028] 

[0029] 또한, 본 발명은 상기 1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠이

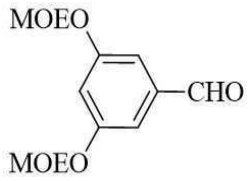
[0030] (ㄱ) 화학식 5로 표시되는 3,5-다이하이드록시벤즈알데하이드를 K_2CO_3 존재하에서 EOM-Cl (chloromethyl ethyl ether)로 처리하여 화학식 6으로 표시되는 3,5-비스(에톡시메톡시)벤즈알데하이드 {3,5-Bis(ethoxymethoxy)-benzaldehyde}를 얻는 단계; 및

[0031] (ㄴ) 상기 3,5-비스(에톡시메톡시)벤즈알데하이드를 콜빈 재배열 반응으로 1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠으로 전환하는 단계;를 거쳐 얻어진 것임을 특징으로 하는 모라신 F 합성방법에 관한 것이다.

[0032] <화학식 5>

[0033] 

[0034] <화학식 6>

[0035] 

발명의 효과

[0036] 본 발명에 따르면, 상업적으로 입수 가능한 출발물질로부터 소노가시라 커플링 반응을 이용하여 생물학적 활성을 가진 모라신 F를 효율적으로 합성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은 모라신 F의 화학구조식이다.

도 2는 소노가시라 커플링 반응을 핵심 단계로 하는 모라신 F 합성방법의 일 실시예를 도시한 화학반응식이다.

도 3은 Al_2O_3 매개 원환화를 핵심 단계로 하는 모라신 F 합성방법의 일 실시예를 도시한 화학반응식이다.

도 4는 세포내 위티그 반응을 핵심 단계로 하는 모라신 F 합성방법의 일 실시예를 도시한 화학반응식이다.

도 5는 스즈키 커플링 반응을 핵심 단계로 하는 모라신 F 합성방법의 일 실시예를 도시한 화학반응식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재에만 한정된 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0040] 모든 화학제품은 특별한 언급이 없는 한 구입한 그대로 정제하지 않고 사용하였다. 반응에 사용된 모든 용매는 질소 가스 하에서 적절한 탈수제로 증류하였다. 크로마토그래피에 사용한 모든 용매는 구입하여 별도의 정제 없이 바로 사용하였다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury에 300 MHz FT-NMR 및 ^{13}C에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 ppm (parts per million)으로 나타내었고, $CDCl_3$/CD_3OD/CD_3COCD_3는 용매 및 내부 스탠다드로 이용하였다. 질량 스펙트럼은 Agilent-5977E spectrometer를 이용하여 기록하였다. 녹는점은 MEL-TEMP Ⅱ 장치에서 측정하고, 보정하지 않았다. 박막 크로마토그래피 (TLC)는 DC-Plastikfolien 60, F_{254} (Merck, 층 두께 0.2 mm) 플라스틱 판에 실리카젤을 입힌 플레이트를 이용하였고, UV (254 nm)를 이용하여 관찰하거나 또는 *p*-아니스알데하이드와 포스포몰리브딕산 (PMA)으로 염색하여 관찰하였다. 크로마토그래피 정제는 Kieselgel 60 (60-120 mesh, Merck)을 이용하여 수행하였다.

[0042] ***tert*-부틸(3,4-다이메톡시페녹시)다이메틸실란 {*tert*-Butyl(3,4-dimethoxyphenoxy)dimethylsilane} (화합물 3)**

[0043] 무수 DMF (1.5 mL) 내의 TBSCl (0.294 g, 1.95 mmol)에 3,4-다이메톡시페놀 (화합물 **2**) (0.2 g, 1.30 mmol)과 이미다졸 (0.221 g, 3.25 mmol)을 무수 DMF (6 mL)에 넣고 교반한 용액을 가하였다. 반응 혼합물은 40℃에서 네 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 에테르 (20 mL)로 희석하고, 물 (3 × 25 mL), 식염수 (3 × 25 mL)로 씻은 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAC/Hexane=1/15)로 정제하여 무색 액체인 순수한 화합물 3 (0.33g, 94%)을 얻었다. R_f= 0.48 (EtOAc/hexane=1/15); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.35 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 0.98 (9H, s), 0.18 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6, 149.3, 143.5, 111.6, 110.5, 104.8, 56.3, 55.8, 25.8, 18.3, -4.3

[0045] **2-아이오도-4,5-다이메톡시페놀 (2-Iodo-4,5-dimethoxyphenol) (화합물 4)**

[0046] 화합물 **3** (0.2 g, 0.76 mmol)을 에탄올 (6 mL)에 넣고 교반한 용액에 분자 요오드 (0.208 g, 0.84 mmol)와 황산은 (0.236 g, 0.84 mmol)을 가하였다. 반응 혼합액은 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 포화 티오황산나트륨 (sodium thiosulphate) 용액으로 희석하고 에탄올 용매를 진공에서 제거하였다. 화합물은 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 30 mL)로 씻고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAC/Hexane=1/6)로 정제하여 갈색 액체인 순수한 화합물 4를 얻었다. R_f= 0.28 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (1H, s), 6.59 (1H, s), 5.25 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.0, 149.8, 144.1, 119.9, 99.6, 71.8, 56.9, 56.3.

[0048] **3,5-비스(에톡시메톡시)벤즈알데하이드 {3,5-Bis(ethoxymethoxy)- benzaldehyde} (화합물 6)**

[0049] 3,5-다이하이드록시벤즈알데하이드 (0.138 g, 1.0 mmol)를 무수 DMF (7 mL)에 넣고 교반한 용액에 질소 분위기 하 상온에서 K_2CO_3 (0.553 g, 4.0 mmol)를 가하였다. 15분 동안 교반한 다음, 클로로메틸에틸에테르 (0.28 mL, 3.0 mmol)를 한 방울씩 가하고 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후 물 (10 mL)로 희석하고 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 물 (3 x 30 mL)과 식염수 (3 x 30 mL)로 연이어 씻고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/6)로 정제하여 무색 액체인 순수한 화합물 6을 얻었다 (0.193 g, 76%). R_f = 0.54 (EtOAc/hexane = 1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (1H, s), 7.19 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.98 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 5.24 (4H, s), 3.73 (4H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.23 (6H, t, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.8, 159.0, 138.6, 111.4, 110.6, 93.5, 64.8, 15.5

[0051] **1,3-비스(에톡시메톡시)-5-에티닐벤젠 {1,3-Bis(ethoxymethoxy)-5-ethynylbenzene} (화합물 7)**

[0052] (트리메틸실릴)다이아조메탄 (다이에틸에테르에 녹인 2.0 M 용액, 0.75 mL, 1.5 mmol)을 무수 THF (3 mL) 내에서 -78℃로 교반한 용액에 *n*-BuLi (2.0 M 사이클로헥산 용액, 1.5 ml, 1.5 mmol)를 한 방울씩 가하고 30분간 교반하였다. 여기에 화합물 **6** (0.127 g, 0.5 mmol)의 무수 THF (3 ml) 용액을 한 방울씩 가하고 한 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 NH_4Cl 포화 수용액 (1 mL)을 서서히 가하고, 반응 혼합물의 온도를 상온으로 올렸다. 반응 혼합물은 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 15 mL)로 씻고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:8)로 정제하여 순수한 화합물 7 (0.099 g, 79%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.75 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 5.20 (4H, s), 3.73 (4H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.06 (1H, s), 1.25 (6H, t, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.0, 123.3, 113.2, 106.2, 93.1, 83.3, 64.4, 15.2.

[0054] **2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란 {2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-5,6-dimethoxybenzofuran} (화합물 8)**

[0055] 화합물 4 (0.072 g, 0.26 mmol), 화합물 7 (0.080 g, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.78 mmol)을 밀봉된 튜브 안에 넣고 무수 DMF를 가하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (0.011 g, 0.02 mmol)와 CuI (0.003 g, 0.02 mmol)를 혼합물에 가하고 2분간 가스를 제거하였다. 반응 혼합물은 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 상온

으로 식히고 용매는 감압하여 제거하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAC/Hexane=1/8)로 정제하여 갈색 액체인 순수한 화합물 **8** (0.026 g, 20%)을 얻었다. R_f= 0.28 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (2H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.11, (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.72 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 5.26 (4H, s), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.76 (4H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.25 (6H, t, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.5, 154.4, 149.5, 148.0, 146.4, 132.4, 120.8, 105.6, 104.5, 102.0, 95.2, 93.2, 93.1, 64.4, 56.3, 56.2, 15.2 [주: 화합물 **8**은 $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2/anhyd.K_3PO_4 시스템을 이용하여 스즈키 커플링 반응[17b]으로 화합물 21과 화합물 23으로부터도 합성할 수 있다.]

[0057] **5-(5,6-다이메톡시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올 {5-(5,6-Dimethoxy benzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol} (모라신 F) (화합물 1)**

[0058] 화합물 **8** (0.025 g, 0.06 mmol)을 무수 메탄올 (2 mL)에 넣고 교반한 용액에 질소 분위기에서 Dowex® 50X2-100 수지 (0.025 g)를 가하였다. 혼합물은 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 수지를 여과하고 EtOAc (15 mL)로 씻었다. 여과액은 진공농축하였다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/1)로 정제하여 백색 고체인 순수한 화합물 1 (0.013 g, 75%)을 얻었다. R_f= 0.32 (EtOAc/hexane=1/1); mp 186-188 ℃; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.74 (2H, d, *J* = 1.2 Hz), 6.21 (1H, t, *J* = 1.2 Hz), 3.88 (3H, s), 3.86 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 158.7, 155.4, 149.7, 148.4, 146.9, 132.5, 121.5, 103.0, 102.7, 102.3, 101.3, 95.4, 55.9, 55.7; EI-MS *m/z* 286 (M^+, base), 271, 257.

[0060] **1-(3,5-비스((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)페닐)에타논 {1-(3,5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethanone} (화합물 10)**

[0061] 3,5-다이하이드록시아세토페논 (0.076 g, 0.5 mmol), TBSCl (0.226 g, 1.5 mmol) 및 이미다졸 (0.17 g, 2.5 mmol)을 무수 DMF (6 mL) 내에서 4.5시간 동안 반응시킨 후 화합물 3 합성방법과 같은 방법으로 무색 액체인 화합물 10을 합성하였다. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (2H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.51 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 2.53 (3H, s), 0.98 (18H, s), 0.21 (12H, s); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 197.7, 156.8, 139.2, 117.0, 113.5, 27.1, 26.0, 18.6, -4.0.

[0063] **1-(3,5-비스((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)페닐)-2-브로모에타논 {1-(3,5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-bromoethanone} (화합물 11)**

[0064] 치환된 아세토페논 화합물 **10** (0.19 g, 0.5 mmol)을 EtOAc (5 mL)에서 교반한 용액에 브롬화 구리(Ⅱ) (0.279 g, 1.25 mmol)를 상온에서 가하고, 혼합물은 2.5시간 동안 환류하였다. 상온으로 식힌 후 혼합물은 Celite® 패드로 여과하고 EtOAc (10 mL)로 씻었다. 여과액은 진공농축하였다. 조화합물을 짧은 컬럼 (EtOAc/hexane=1/15)으로 정제하여 연황색 액체인 순수한 화합물 11 (0.2 g, 87%)을 얻었다. *Rf*= 0.64 (EtOAc/Hexane = 1/10); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (2H, s), 6.56 (1H, s), 4.37 (2H, s), 0.98 (18H, s), 0.22 (12H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.1, 160.8, 133.8, 114.2, 110.9, 34.7, 25.3, 14.3, -4.20.

[0066] **((5-(5,6-다이메톡시벤조퓨란-2-일)-1,3-페닐렌)비스(옥시))비스(*tert*-부틸다이메틸실란) {((5-(5,6-Dimethoxybenzofuran-2-yl)-1,3-phenylene)bis (oxy))bis(*tert*-butyldimethylsilane)} (화합물 12)**

[0067] 화합물 **2** (0.068 g, 0.44 mmol), α-브로모아세토페논 화합물 **11** (0.2 g, 0.44 mmol) 및 중성 산화알루미늄 (0.156 g, 1.53 mmol)의 혼합물을 48시간 동안 자일렌 (3 mL) 내에서 환류하였다. 반응물은 Celite® 패드로 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 실리카젤 상에서 에틸 아세테이트/헥산을 용출액으로 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 액체인 해당 벤조퓨란 (0.018 mg, 8%)을 얻었다. R_f= 0.22 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.89 (2H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (1H, s), 6.28 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 1.00 (18H, s), 0.23 (12H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.0, 154.9, 149.8, 148.2, 146.7, 132.5, 121.2, 112.1, 109.8, 102.3, 102.0, 95.5, 56.6, 56.5, 26.1, 18.6,

-3.9.

[0069] **5-(5,6-다이메톡시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올 {5-(5,6-Dimethoxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol} (모라신 F) (화합물 1)**

[0070] TBS-보호기화된 벤조퓨란 화합물 **12** (0.015 g, 0.029 mmol)를 무수 THF에 넣고 교반한 용액에 1.0 M TBAF (0.07 mL, 0.07 mmol)를 가하고 상온에서 네 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 용매는 진공으로 제거하였다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/1)로 정제하여 백색 고체인 순수한 화합물 1 (0.008 g, 90%)을 얻었다.

[0072] **3,5-비스(알릴옥시)벤조산 {3,5-Bis(allyloxy)benzoic acid} (화합물 14)**

[0073] 3,5-다이하이드록시벤조산 (화합물 **13**) (0.2 g, 1.298 mmol)과 K_2CO_3 (0.897 g, 6.489 mmol)를 무수 DMF (8 mL)에서 교반한 현탁액에 알릴 브로마이드 (0.34 mL, 3.793 mmol)를 질소 분위기에서 상온으로 서서히 가하였다. 반응 혼합물은 세 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 Celite® 패드로 여과하고 에테르 (30 mL)로 씻었다. 여과액은 물 (3 x 15 mL)과 식염수 (3 x 15 mL)로 씻고, 무수 Na_2SO_4로 건조하여 진공농축하였다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/2)로 정제하여 무색 액체인 알릴 3,5-비스(알릴옥시)벤조에이트 (0.327 g, 92%)를 얻었다. R_f=0.80 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.68 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 6.02 (3H, m), 5.40 (3H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.28 (3H, dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz), 4.80 (2H, dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 4.54 (4H, dt, *J* = 4.8, 1.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 159.7, 133.0, 132.3, 132.1, 118.4, 118.1 108.5, 107.3, 69.4, 66.0. 상기 에스테르 (0.175 g, 0.638 mmol)를 메탄올 (5 mL)에 넣고 교반한 용액에 1.0 N NaOH (1.91 mL)를 가하고 두 시간 동안 환류하였다. 상온으로 식히고, 용매는 감압하여 제거하였다. 1N HCl로 대략의 pH를 2로 맞추고, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조한 후 진공농축하였다. 정제되지 않은 백색 고체인 산 화합물 **14** (0.127 g, 85 %)을 얻었고, 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 녹는점 64-66 ℃; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.70 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 6.06 (2H, m), 5.44 (2H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.32 (2H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.58 (4H, dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 159.6, 132.7, 131.0, 118.1, 108.6, 108.0, 69.1

[0075] **2-(하이드록시메틸)-4,5-다이메톡시페놀 {2-(Hydroxymethyl)-4,5-dimethoxyphenol} (화합물 17)**

[0076] 2-하이드록시-4,5-다이메톡시벤즈알데하이드 (화합물 **16**) (0.1 g, 0.54 mmol)을 에탄올 (3 mL)에 넣고 교반한 용액에 수소화 붕소나트륨 (sodium borohydride) (0.021 g, 0.55 mmol)을 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물은 상온에서 한 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후 수용성 1N HCl 용액 (4 mL)을 잔여물에 가하고 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기용매층은 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하여 맑은 액체인 알콜 화합물 **17** (0.09 g, 90%)을 얻었다. R_f= 0.20 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (1H, s), 5.93 (1H, s), 5.82 (1H, br s), 4.58 (2H, br d, *J* = 4.5 Hz), 4.15 (1H, br s), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 159.0, 147.9, 129.4, 108.2, 107.3, 60.0, 59.0, 56.8

[0078] **2-((브로모트리페닐포스포라닐)메틸)-4,5-다이메톡시페놀 {2-((Bromotriphenylphosphoranyl)methyl)-4,5-dimethoxyphenol} (화합물 18)**

[0079] 화합물 **17** (0.076 g, 0.41 mmol)을 아세토나이트릴 (3 mL)에 넣고 교반한 용액에 트리페닐포스파인 하이드로브로마이드 (triphenylphosphine hydrobromide) (0.145 g, 0.41 mmol)를 가하고, 혼합물을 한 시간 동안 환류하였다. 반응 완료 후, 상온으로 식히고 여과한 후 아세토나이트릴(8 mL)로 씻고 건조하여 고체 화합물 **18** (0.2 g, 95%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.39 (15H, m), 6.89 (1H, s), 6.37 (1H, s), 5.39 (1H, s), 4.49 (2H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.71 (3H, s), 3.68 (3H, s).

[0081] **2-(3,5-비스(알릴옥시)페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란 {2-(3,5-Bis(allyloxy)phenyl)-5,6-dimethoxybenzofuran} (화합물 19)**

[0082] 티오닐 클로라이드 (0.07 mL, 0.96 mmol)를 상기 산 화합물 14 (0.150 g, 0.64 mmol)에 가하고 두 시간 동안 환류하였다. 상온으로 식히고 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하여 제거하고 염화 산 (acid chloride) 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (2H, d, J = 2.1 Hz), 6.77 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.03 (2H, m), 5.42 (2H, dd, J = 17.1, 0.9 Hz), 5.31 (2H, dd, J = 10.8, 0.9 Hz), 4.56 (4H, d, J = 5.4 Hz) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9, 159.5, 134.7, 132.2, 118.2, 109.8, 109.1, 69.2. 상기 염화 산에 위티그 염 (Wittig salt) 화합물 18 (0.3 g, 0.58 mmol), 트리메틸아민 (0.25 mL)과 톨루엔 (10 mL)을 가하고 세 시간 동안 환류하였다. 상온으로 식히고 침전물은 여과하고 EtOAc (10 mL)로 세척하였다. 여과액은 진공농축하였다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/7)로 정제하여 맑은 액체인 순수한 벤조퓨란 화합물 19 (0.033 g, 15%)를 얻었다. R_f= 0.28 (EtOAc/hexane=1/4); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.96 (2H, d, J = 2.1 Hz), 6.88 (1H, s), 6.46 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.07 (2H, m), 5.44 (2H, dd, J = 17.1, 1.2 Hz), 5.31 (2H, dd, J = 10.2, 1.2 Hz), 4.58 (4H, dt, J = 5.4 Hz), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 154.5, 149.3, 147.3, 146.3, 132.8, 132.2, 120.7, 117.6, 103.2, 101.9, 101.7, 101.5, 95.0, 68.8, 56.2, 56.1

[0084] **5-(5,6-다이메톡시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올 {5-(5,6-Dimethoxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol} (모라신 F) (화합물 1)**

[0085] $Pd(PPh_3)_3$ (0.002 g, 2 mmol%)를 화합물 19 (0.025 g, 0.068 mmol)와 K_2CO_3 (0.056 g 0.408 mmol)를 메탄올 (3 mL)에 넣고 교반한 현탁액에 질소 분위기에서 가했다. 혼합물은 60℃에서 세 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 ㅎ후 용매는 감압하여 제거하였다. 조화합물은 1N HCl로 중화하고 CH_2Cl_2 (2 x 15 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 10 mL)로 씻고, 무수 Na_2SO_4 하에서 건조하고 진공농축하였다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/2)로 정제하여 백색 고체인 순수한 벤조퓨란 화합물 1 (0.017 g, 86%)을 얻었다.

[0087] **2-(2,2-다이브로모비닐)-4,5-다이메톡시페놀 {2-(2,2-Dibromovinyl)-4,5-dimethoxyphenol} (화합물 20)**

[0088] 화합물 20은 참고문헌 17b에 기재된 방법대로 화합물 16으로부터 제조하였다.[17b] 수율: 49%; 갈색 액체; R_f= 0.23 (EtOAc/hexane=1/1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.43 (1H, s), 4.80 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.4, 147.3, 143.0, 132.0, 113.8, 111.5, 100.6, 90.7, 56.7

[0090] **2-브로모-5,6-다이메톡시벤조퓨란 (2-Bromo-5,6-dimethoxybenzofuran) (화합물 21)**

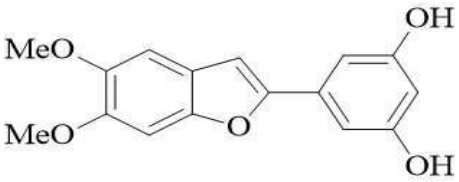
[0091] 화합물 21은 참고문헌 17b에 기재된 방법대로 화합물 20으로부터 제조하였다.[17b] 수율: 81%; 갈색 액체; R_f= 0.64 (EtOAc/hexane=1/1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.60 (1H, s), 3.90 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.3, 150.3, 146.7, 125.2, 120.5, 108.0, 101.2, 95.0, 56.4, 56.2

[0093] **2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 {2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane} (화합물 23)**

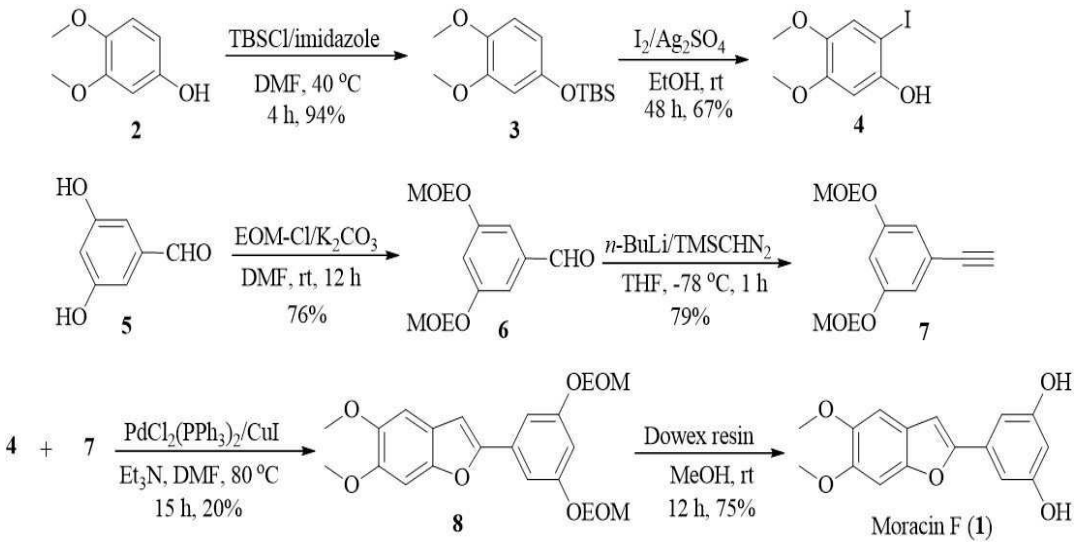
[0094] 화합물 23은 참고문헌 17b에 기재된 방법대로 화합물 22로부터 제조하였다.[17b] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.21 (4H, s), 3.72 (4H, q, J = 6.9 Hz), 1.32 (12H, s) 1.22 (6H, t, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8, 115.3, 108.2, 93.1, 83.8, 64.3, 24.9, 15.2.

도면

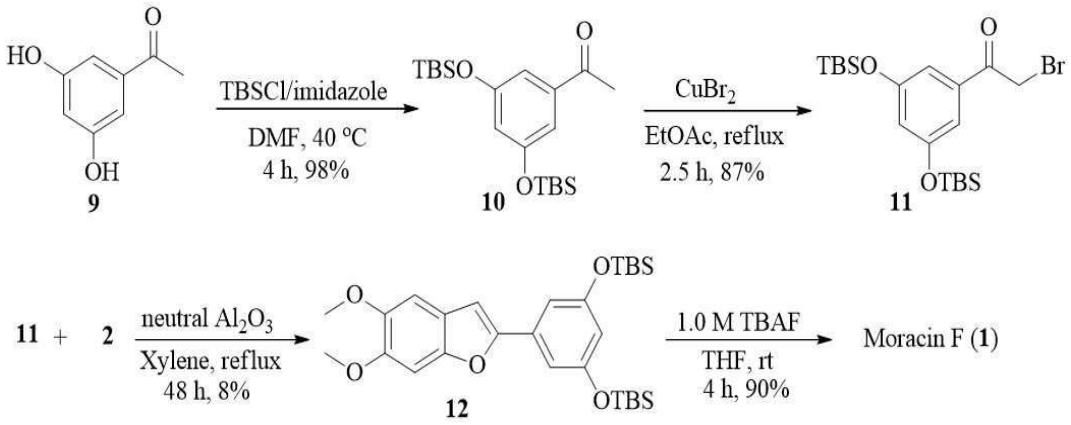
도면1



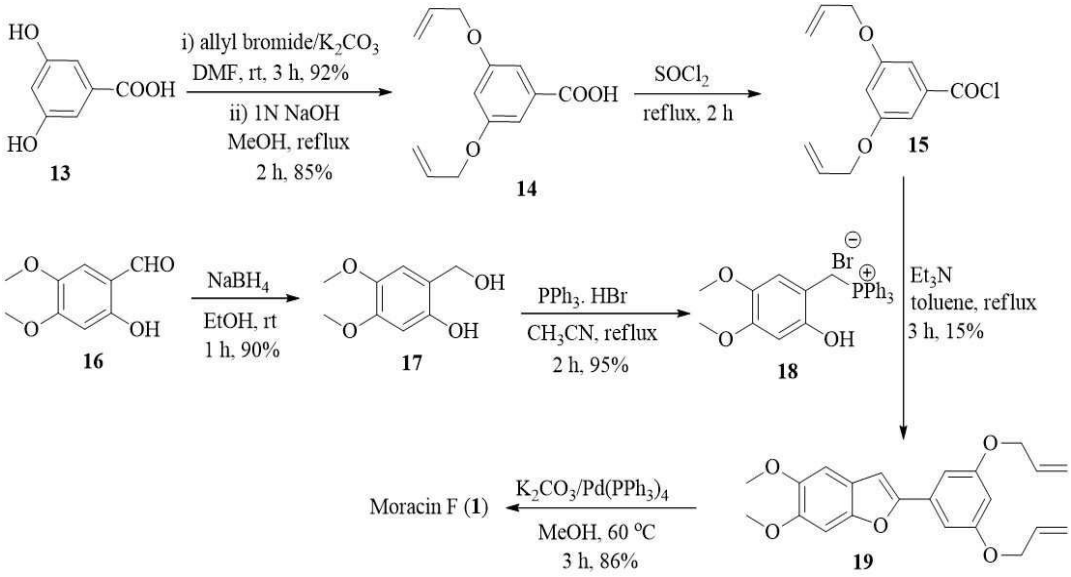
도면2



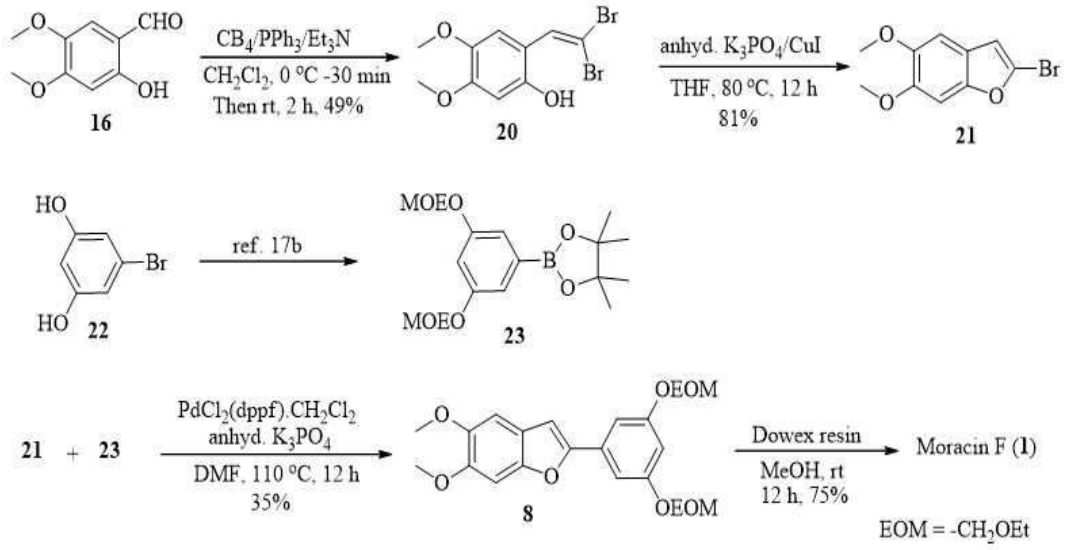
도면3



도면4


HO
COOH
HO
13
i) allyl bromide/K2CO3
DMF, rt, 3 h, 92%
ii) 1N NaOH
MeOH, reflux
2 h, 85%
COOH
14
SOCl2
reflux, 2 h
COCl
15
CHO
OH
16
NaBH4
EtOH, rt
1 h, 90%
OH
17
PPh3. HBr
CH3CN, reflux
2 h, 95%
Br
PPh3
18
Et3N
toluene, reflux
3 h, 15%
19
K2CO3/Pd(PPh3)4
MeOH, 60 °C
3 h, 86%
Moracin F (1)

도면5


CHO
OH
16
CB4/PPh3/Et3N
CH2Cl2, 0 °C -30 min
Then rt, 2 h, 49%
Br
Br
OH
20
anhyd. K3PO4/CuI
THF, 80 °C, 12 h
81%
Br
21
HO
Br
HO
22
ref. 17b
MOEO
MOEO
23
21 + 23
PdCl2(dppf).CH2Cl2
anhyd. K3PO4
DMF, 110 °C, 12 h
35%
OEOM
OEOM
8
Dowex resin
MeOH, rt
12 h, 75%
Moracin F (1)
EOM = -CH2OEt