



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0108964
(43) 공개일자 2016년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/80 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07D 307/78 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/80 (2013.01)
A61K 31/343 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0032469
(22) 출원일자 2015년03월09일
심사청구일자 2015년03월09일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전종갑
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)
김철기
강원도 동해시 임향로 55, 1007호 (부곡동, 삼정 2차 아파트)
(74) 대리인
강성혜

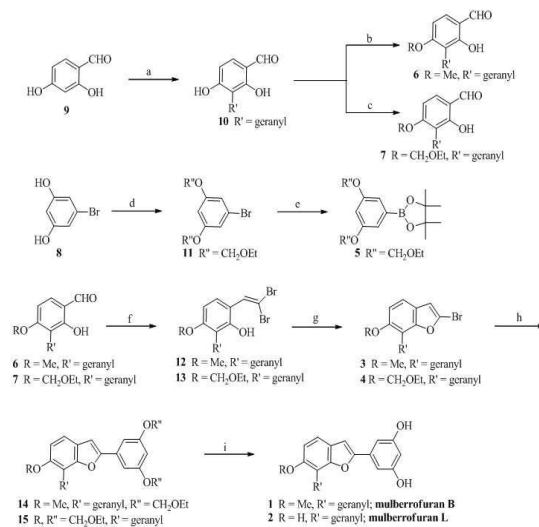
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 멀베로퓨란 B와 멀베로퓨란 L 합성방법

(57) 요약

2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드와 5-브로모레소르시놀로부터 멀베로퓨란 B와 L을 합성하는 효과적인 방법을 발명하였다. 주요 합성 단계는 중성 Al_2O_3 -매개 부위선택적 제라닐화, 라미레즈 켄-다이브로모올레핀화 및 스즈키 커플링이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C07D 307/78 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012H1B8A2026036

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 지역혁신인력양성사업

연구과제명 천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성

기 여 율 1/2

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2012.05.01 ~ 2015.03.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2009-0094071

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학중점연구소지원사업

연구과제명 중추신경계 질환 치료를 위한 천연물 유래 신소재 개발 및 기전 연구

기 여 율 1/2

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2013.09.01 ~ 2016.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

(가) 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(화학식 9로 표시되는 화합물 9)와 1-브로모-3-메틸-2-부텐을 중성 알루미나(Al_2O_3) 존재 하에 부위선택적 제라닐화 반응으로 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde} (화학식 10으로 표시되는 화합물 10)를 생성하는 단계;

(나) 상기 화합물 10과 메틸 아이오다이드(methyl iodide)를 반응시켜 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2-하이드록시-4-메톡시벤즈알데하이드 {3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde} (화학식 6으로 표시되는 화합물 6)를 생성하는 단계;

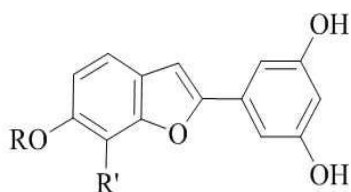
(다) PPh_3 (Triphenylphosphine (IUPAC name: triphenylphosphane))에 CBr_4 용액을 가한 후, NEt_3 (Triethylamine)를 가하여 반응시킨 다음 화합물 6 용액을 가하여 반응시켜 6-(2,2-다이브로모비닐)-2-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-3-메톡시페놀{6-(2,2-Dibromovinyl)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-methoxyphenol} (화합물 12)를 생성하는 단계;

(라) 상기 화합물 12, CuI 및 K_3PO_4 를 반응시켜 2-브로모-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란{2-Bromo-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran} (화합물 3)을 생성하는 단계;

(마) 상기 화합물 3, 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} (화학식 5로 표시되는 화합물 5)과 K_2CO_3 를 반응시켜 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란{2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran} (화합물 14)을 생성하는 단계; 및

(바) 화합물 14를 탈보호기화하여 5-(7-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol(멀베로퓨란 B; 화합물 1)을 생성하는 단계;를 포함하는 멀베로퓨란 B 합성방법.

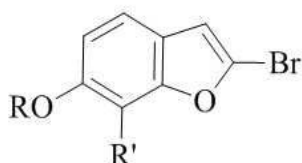
<화학식 1>



1 R = Me, R' = geranyl; **mulberrofuran B**

2 R = H, R' = geranyl; **mulberrofuran L**

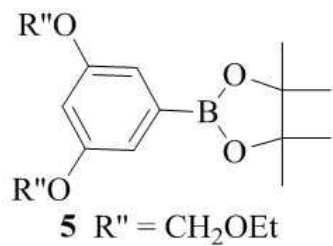
<화학식 3>



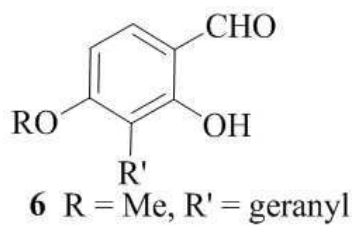
3 R = Me, R' = geranyl

4 R = CH_2OEt , R' = geranyl

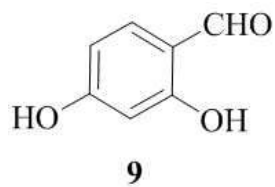
<화학식 5>



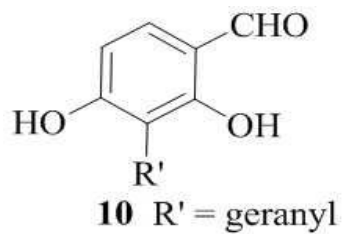
<화학식 6>



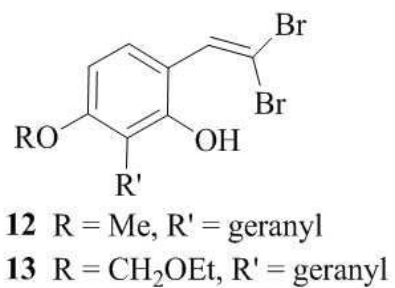
<화학식 9>



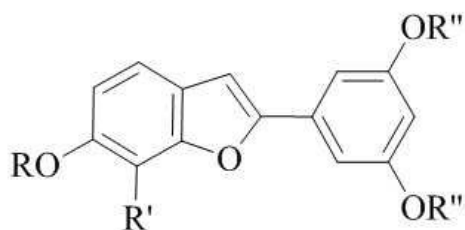
<화학식 10>



<화학식 12>



<화학식 14>



14 R = Me, R' = geranyl, R'' = CH₂OEt

15 R, R'' = CH₂OEt, R' = geranyl

청구항 2

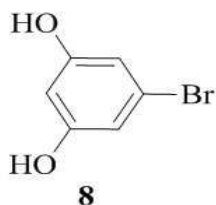
청구항 1에 있어서,

상기 화합물 5는

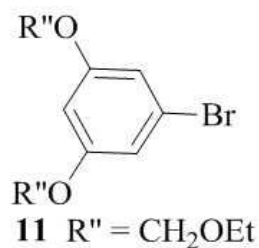
(a) 5-브로모레소시놀(5-bromoresocinol)(화학식 8로 표시되는 화합물 8)을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(*N,N*-diisopropylethylamine)에 가하여 반응시킨 후 클로로메틸에틸에테르(Chloromethyl ethyl ether)를 가하고 반응시켜 1-브로모-3,5-비스(에톡시메톡시)벤젠{1-Bromo-3,5-bis(ethoxymethoxy) benzene} (화학식 11로 표시되는 화합물 11)을 생성하는 단계; 및

(b) 화합물 11, 비스(피나콜레이토)다이보론{bis(pinacolato)diboron}, KOAc, 1,4-다이옥산을 혼합하고 PdCl₂(dppf)를 촉매로 하여 반응시켜 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 5)을 생성하는 단계;를 포함하는 방법으로 생성되는 것임을 특징으로 하는 멀베로푸란 B 합성방법.

<화학식 8>



<화학식 11>



청구항 3

청구항 1에 있어서,

(바) 단계의 탈보호기화는 이온교환수지를 이용함을 특징으로 하는 멀베로퓨란 B 합성방법.

청구항 4

(가) 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(화학식 9로 표시되는 화합물 9)와 1-브로모-3-메틸-2-부텐을 중성 알루미늄(Al_2O_3) 존재 하에 부위선택적 제라닐화 반응으로 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-1-yl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde} (화학식 10으로 표시되는 화합물 10)를 생성하는 단계;

(나) 상기 화합물 10과 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (tetrabutylammonium iodide; TBAI)를 반응시켜 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-4-(에톡시메톡시)-2-하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-(ethoxymethoxy)-2-hydroxybenzaldehyde} (화학식 7로 표시되는 화합물 7)를 생성하는 단계;

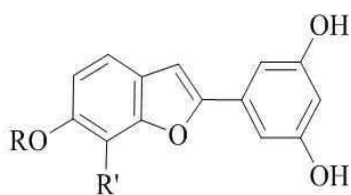
(다) PPh_3 (Triphenylphosphine (IUPAC name: triphenylphosphane))에 CBr_4 용액을 가한 후, NEt_3 (Triethylamine)를 한 방울씩 가하고 반응시킨 다음 화합물 7 용액을 한 방울씩 가하여 반응시켜 6-(2,2-다이브로모비닐)-2-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-3-(에톡시메톡시)페놀{6-(2,2-Dibromovinyl)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-(ethoxymethoxy)phenol} (화학식 12로 표시되는 화합물 13)을 생성하는 단계;

(라) 상기 화합물 13, CuI 및 K_3PO_4 를 반응시켜 2-브로모-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-(에톡시메톡시)벤조퓨란{2-Bromo-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(ethoxymethoxy)benzofuran} (화학식 3으로 표시되는 화합물 4)을 생성하는 단계;

(마) 상기 화합물 4, 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} (화학식 5로 표시되는 화합물 5)과 K_2CO_3 를 반응시켜 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-(에톡시메톡시)벤조퓨란{2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(ethoxymethoxy)benzofuran} (화학식 14로 표시되는 화합물 15)을 생성하는 단계; 및

(바) 화합물 15를 이온교환수지에 가하여 탈보호기화하여 5-(7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-하이드록시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올{5-(7-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol}; 멀베로퓨란 L(mulberrofuran L) (화학식 1로 표시되는 화합물 2)을 생성하는 단계;를 포함하는 멀베로퓨란 L 합성방법.

<화학식 1>



1 R = Me, R' = geranyl; **mulberrofuran B**

2 R = H, R' = geranyl; **mulberrofuran L**

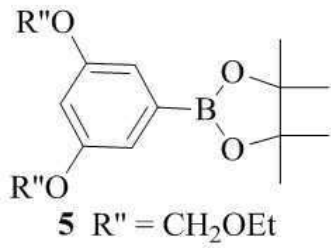
<화학식 3>



3 R = Me, R' = geranyl

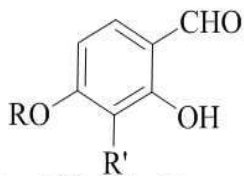
4 R = CH₂OEt, R' = geranyl

<화학식 5>



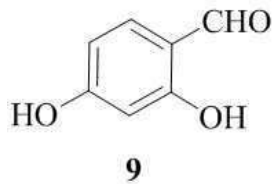
5 R'' = CH₂OEt

<화학식 7>



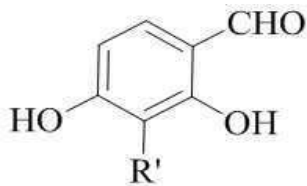
7 R = CH₂OEt, R' = geranyl

<화학식 9>



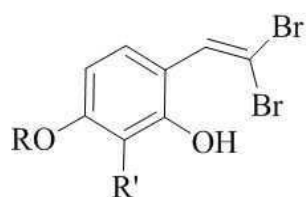
9

<화학식 10>



10 R' = geranyl

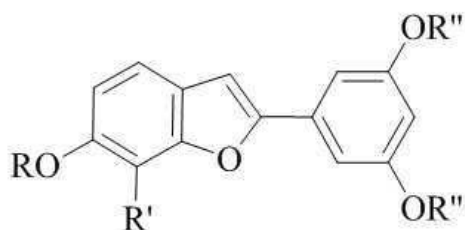
<화학식 12>



12 R = Me, R' = geranyl

13 R = CH₂OEt, R' = geranyl

<화학식 14>



14 R = Me, R' = geranyl, R'' = CH₂OEt

15 R, R'' = CH₂OEt, R' = geranyl

청구항 5

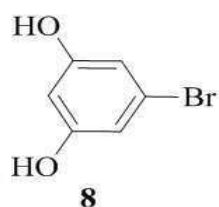
청구항 3에 있어서,

상기 화합물 5는

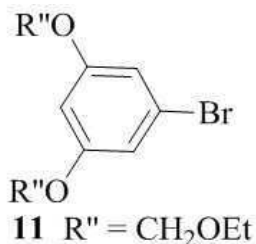
(a) 5-브로모레소시놀(5-bromoresocinol)(화학식 8로 표시되는 화합물 8)을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine)에 가하여 반응시킨 후 클로로메틸에틸에테르(Chloromethyl ethyl ether)를 한 방울씩 가하고 반응시켜 교반하여 1-브로모-3,5-비스(에톡시메톡시)벤젠{1-Bromo-3,5-bis(ethoxymethoxy)benzene} (화학식 11로 표시되는 화합물 11)을 생성하는 단계; 및

(b) 화합물 11, 비스(피나콜레이트)다이보론{bis(pinacolato)diboron}, KOAc 및 1,4-다이옥산을 혼합하고 PdCl₂(dppf)를 촉매로 하여 반응시켜 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 5)을 생성하는 단계;를 포함하는 방법으로 생성되는 것임을 특징으로 하는 멀베로푸란 L 합성방법.

<화학식 8>



<화학식 11>



청구항 6

청구항 4에 있어서,

(바) 단계의 탈보호기화는 이온교환수지를 이용함을 특징으로 하는 멀베로퓨란 L 합성방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드와 5-브로모페소르시놀로부터 멀베로퓨란 B와 L을 합성하는 효과적인 방법에 관한 것이다. 본 발명의 주요 합성 단계는 중성 Al_2O_3 -매개 부위선택적 제라닐화, 라미레즈 켄-다이브 로모올레핀화 및 스즈키 커플링이다.

배경 기술

[0002] 헤테로사이클 구조는 약제의 생물학적 활성에서 중요한 역할을 한다. 특히 벤조퓨란과 그 유도체들은 신약 개발에서 중요한 구조물이 된다[1]. 몇몇 천연 및 비천연 2-치환 벤조퓨란이 항곰팡이제, 항산화제, 항염증제, 항생제, PPAR-길항제, 항-HIV제, 항암제 및 항응고제로 연구되고 있다[2-7]. 어떤 벤조퓨란은 농약 및 살충 활성을 나타내었다[8]. 초분자 화학(supramolecular chemistry)에서, 벤조퓨란의 연장된 분자 구조는 그릇 모양의 호스트로서 유용하다[9]. 최근, 양전자 방사 단층촬영(positron emission tomography; PET) 및 단일광자방출 단층촬영(single photon emission computed tomography; SPECT)을 이용하여 알츠하이머병에서 베타-아밀로이드반(β -amyloid plaques)을 관찰하기 위하여 ^{18}F and ^{99m}Tc 로 표지된 벤조퓨란 유도체들을 시험하였다[10]. 광범위한 생물학적 및 약학적 특성들은 이러한 중요한 헤테로사이클 화합물의 합성을 위한 광범위하고 지속적인 노력을 촉발하였다.

[0003] 재배된 뽕나무(*Morus lhou* (ser.) koidz.의 재배된 변종, 일본 이름으로 'Roso') 뿌리껍질에서 분리한 2-아틸벤조퓨란 유도체인 멀베로퓨란 B와 L(도 1)은 심지어 많은 세포독성을 나타내었다[11]. 이에 앞서 Mann 등은 크롬과 독성 주석 시약을 이용한 멀베로퓨란 B 합성방법을 개발하였다[12].

선행기술문헌

비특허문헌

[0004] (비특허문헌 0001) (a) Keay, B. A.; Dibble, P. W. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier: Oxford, U.K., 1996; Vol. 2, p 395. (b) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Wong, H. N. C. Prog. Heterocycl. Chem. 2002, 14, 139-179.

(비특허문헌 0002) (a) Zacchino, S.; Rodriguez, G.; Pezzinati, G.; Orellana, G.; Enriz, R.; Gonzalez, S. M. J. Nat. Prod. 1997, 60, 659-662. (b) Sogabe, S.; Masubuchi, M.; Sakata, K.; Fukami, T. A.; Morikami, K.; Shiratori, Y.; Ebiike, H.; Kawasaki, K.; Aoki, Y.; Shimma, N.; D'Arcy, A.; Winkler, F. K.; Banner, D. W.; Ohtsuka, T. Chem. Biol. 2002, 9, 1119-1128.

- (비특허문헌 0003) Silva, D. H. S.; Pereira, F. C.; Zandoni, M. V. B.; Yoshida, M. *Phytochemistry* 2001, 57, 437-442.
- (비특허문헌 0004) Day, S. H.; Chiu, N. Y.; Tsao, L. T.; Wang, J. P.; Lin, C. N. J. *Nat. Prod.* 2000, 63, 1560-1562.
- (비특허문헌 0005) Basawaraj, R.; Parameshwarappa, G.; Sangapure, S. S. *Indian Drugs* 2007, 44, 8-12.
- (비특허문헌 0006) Filzen, G. F.; Bratton, L.; Cheng, X. M.; Erasga, N.; Geyer, A.; Lee, C.; Lu, G.; Pulaski, J.; Sorenson, R. J.; Unangst, P. C.; Trivedi, B. K.; Xu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 13, 3630-3635.
- (비특허문헌 0007) (a) Vang, T.; Xie, Y.; Liu, W. H.; Vidovic, D.; Liu, Y.; Wu, S.; Smith, D. H.; Rinderspacher, A.; Chung, C.; Gong, G.; Mustelin, T.; Landry, D. W.; Rickert, R. C.; Schurer, S. C.; Deng, S. X.; Tautz, L. J. *Med. Chem.* 2011, 54, 562-571. (b) Song, W. J.; Yang, X. D.; Zeng, X. H.; Xu, X. L.; Zhang, G. L.; Zhang, H. B. *RSC Adv.* 2012, 2, 4612.
- (비특허문헌 0008) Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Li, G.; Seveck, M. J. *Nat. Prod.* 1997, 60, 1214-1215.
- (비특허문헌 0009) Wang, T.; Li, Z.-Y.; Xie, A.-L.; Yao, X.-J.; Cao, X.-P.; Kuck, D. J. *Org. Chem.* 2011, 76, 3231-3238.
- (비특허문헌 0010) (a) Ono, M.; Cheng, Y.; Kimura, H.; Cui, M.; Kagawa, S.; Nishii, R.; Saji, H. J. *Med. Chem.* 2011, 54, 2971-2979. (b) Cheng, Y.; Ono, M.; Kimura, H.; Ueda, M.; Saji, H. J. *Med. Chem.* 2012, 55, 2279-2286.
- (비특허문헌 0011) (a) Fukai, T.; Fujimoto, T.; Hano, Y.; Nomura, T.; Uzawa, J. *Heterocycles* 1984, 22, 2805-14. (b) Shi, Y.-Q.; Fukai, T.; Sakagami, H.; Chang, W.-J.; Yang, P.-Q.; Wang, F.-P.; Nomura, T. *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 181-188.
- (비특허문헌 0012) Mann, I. S.; Widdowson, D. A.; Clough, J. M. *Tetrahedron* 1991, 47, 7991-8000.
- (비특허문헌 0013) (a) Kim, S.-J.; Lee, J. J.; Yoon, H.-H.; Jun, J.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2013, 34, 2815-2818. (b) Seo, Y. H.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, 24, 5727-5730.
- (비특허문헌 0014) Kim, C. G.; Jeon, J.-H.; Seo, Y. H.; Jun, J.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2014, 35, 1996-1998.
- (비특허문헌 0015) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508-7510.
- (비특허문헌 0016) Desai, N. B.; McKelvie, N.; Ramirez, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1745-1747.
- (비특허문헌 0017) Newman, S. G.; Aureggi, V.; Bryan, C. S.; Lautens, M. *Chem. Commun.* 2009, 5236-5238.
- (비특허문헌 0018) (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483. (b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 412-443.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 멀베로퓨란 B와 L을 간단하고 효율적으로 합성하는 방법을 제공하려는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자는 Al_2O_3 -매개 위치선택적 제라닐화(regioselective geranylation), 라미레즈 겐-다이브로모올레핀화(Ramirez *gem*-dibromoolefination) 및 스즈키 커플링(Suzuki coupling)을 주요 단계로 이용하여 멀베로퓨란 B

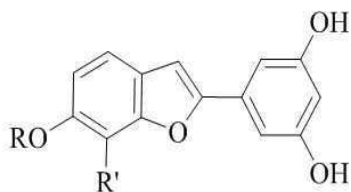
와 L의 간단한 합성방법을 제시한다.

- [0007] 멀베로퓨란 B와 L 합성에 대한 역합성적 분석은 도 2에 나타내었다. 우리는 표적 분자를 스즈키 커플링 반응에 의해 중간체 화합물 3, 4 및 5로부터 얻을 수 있음을 예상하였고, 화합물 3과 4는 2, 4-다이하이드록시벤즈알데하이드의 부위선택적 제라닐화 이후 라미레즈 켄-다이브로모올레핀화 및 분자 내 원환화에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 중간체 화합물 5는 미야우라 보릴레이션(Miyaura borylation)에 의해 5-브로모레소르시놀로부터 얻을 수 있다.
- [0008] 따라서, 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(화합물 9)로부터 합성을 시작하였다. 도 3과 같이, 화합물 9와 1-브로모-3-메틸-2-부텐의 중성 알루미늄(Al_2O_3)-매개 부위 선택적 제라닐화로 제라닐화 알데하이드인 화합물 10이 만들어졌다[14]. 절반 정도의 화합물 10을 MeI로 처리하고, 다른 절반은 K_2CO_3 존재 하에 클로로메틸에틸에테르 아세톤 용액과 반응시켜 각각 고수율로 화합물 6과 화합물 7을 제조하였다. 5-브로모레소르시놀(화합물 8)은 DIEA(*N,N*-diisopropylethylamine) 존재 하에 클로로메틸에틸에테르를 이용하여 수율 79%로 그것의 에톡시메틸렌에테르(화합물 11)로서 보호되었다. 비스(피나콜레이트)다이보론{bis(pinacolato)diboron}, KOAc 및 촉매량의 $PdCl_2(dppf)$ 를 이용한 화합물 11의 미야우라 보릴레이션[15]은 95% 수율로 화합물 5를 생성하였는데, 이는 멀베로퓨란 B와 L의 합성에서 공통적으로 중요한 중간체이다.
- [0009] 다음으로, 화합물 6과 화합물 7은 라미레즈 켄-다이브로모올레핀화[16]되었다. 활성화 PPh_3CBr_2 의 예비형성은 CH_2Cl_2 용액 내의 PPh_3 와 CBr_4 로부터 0°C에서 반응시키고, 그 다음에는 NEt_3 와 알데하이드 화합물 6을 서서히 가하여 켄-다이브로모올레핀(화합물 12)이 얻어졌고, 반면, 알데하이드 화합물 7을 가하면 해당 켄-다이브로모올레핀(화합물 13)이 얻어졌다. 온화하고 리간드가 없는 화합물 12와 화합물 13의 구리-촉매성 교차 커플링 이후 2-브로모벤조퓨란 화합물 3과 화합물 4를 각각 89% 및 85%로 얻었다[17]. 화합물 3과 4는 그 후 염기로서 K_2CO_3 (2.0 M 수용액)와 촉매성 $Pd(PPh_3)_4$ 가 함유된 THF 용액을 이용하여 화합물 5와 스즈키 커플링 반응하여 각각 2-아릴벤조퓨란(화합물 14와 화합물 15)을 얻었다. 마지막으로, 상온에서 메탄올에 넣은 Dowex 수지를 이용하여 2-아릴벤조퓨란 화합물 14와 화합물 15를 탈보호기화하여 표적 분자인 멀베로퓨란 B(화합물 1)와 L(화합물 2)를 각각 67%와 77% 수율로 얻었다.
- [0010] 결론적으로, 본 발명자들은 멀베로퓨란 B와 L을 합성하는 효과적인 방법을 발명하였다. 중성 Al_2O_3 -매개 부위특이적 제라닐화, 라미레즈 켄-다이브로모올레핀화 및 스즈키 커플링이 본 발명의 주요 전환반응이다.
- [0011] 본 발명은
- [0012] (가) 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(화학식 9로 표시되는 화합물 9)와 1-브로모-3-메틸-2-부텐을 중성 알루미늄(Al_2O_3) 존재 하에 부위선택적 제라닐화 반응으로 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-1-yl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde} (화학식 10으로 표시되는 화합물 10)를 생성하는 단계;
- [0013] (나) 상기 화합물 10과 메틸 아이오다이드(methyl iodide)를 반응시켜 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2-하이드록시-4-메톡시벤즈알데하이드 {3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde} (화학식 6으로 표시되는 화합물 6)를 생성하는 단계;
- [0014] (다) PPh_3 (Triphenylphosphine (IUPAC name: triphenylphosphane))에 CBr_4 용액을 가한 후, NEt_3 (Triethylamine)를 가하여 반응시킨 다음 화합물 6 용액을 가하여 반응시켜 6-(2,2-다이브로모비닐)-2-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-3-메톡시페놀{6-(2,2-Dibromovinyl)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-methoxyphenol} (화합물 12)를 생성하는 단계;
- [0015] (라) 상기 화합물 12, CuI 및 K_3PO_4 를 반응시켜 2-브로모-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란{2-Bromo-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran} (화합물 3)을 생성하는 단계;
- [0016] (마) 상기 화합물 3, 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} (화학식 5로 표시되는 화합물 5)과 K_2CO_3 를 반응시켜 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란{2-

(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran} (화합물 14)을 생성하는 단계; 및

[0017] (바) 화합물 14를 탈보호기화하여 5-(7-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol(멀베로푸란 B; 화합물 1)을 생성하는 단계;를 포함하는 멀베로푸란 B 합성방법을 제공한다.

[0018] <화학식 1>

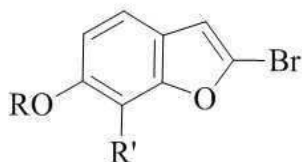


1 R = Me, R' = geranyl; **mulberrofuran B**

2 R = H, R' = geranyl; **mulberrofuran L**

[0019]

[0020] <화학식 3>

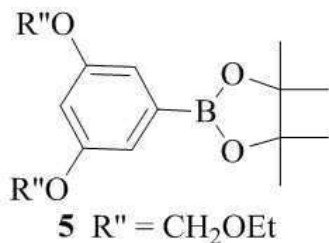


3 R = Me, R' = geranyl

4 R = CH₂OEt, R' = geranyl

[0021]

[0022] <화학식 5>



[0023]

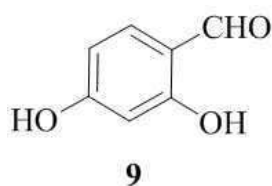
[0024] <화학식 6>



6 R = Me, R' = geranyl

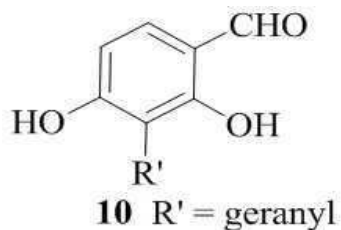
[0025]

[0026] <화학식 9>



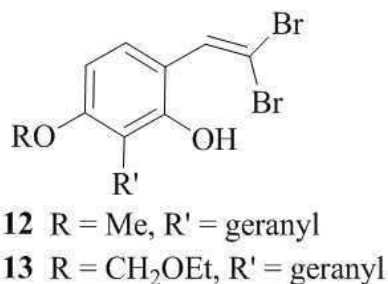
[0027]

[0028] <화학식 10>



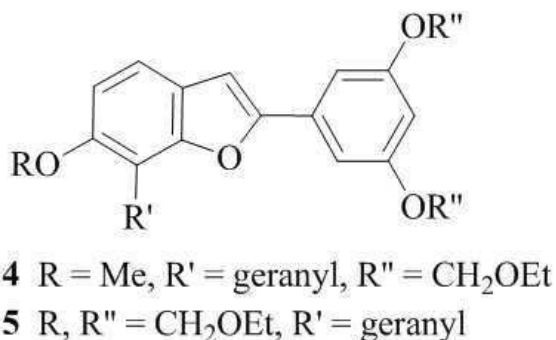
[0029]

[0030] <화학식 12>



[0031]

[0032] <화학식 14>



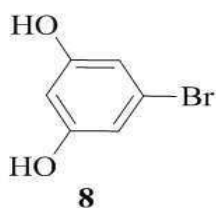
[0033]

[0034] 또한, 본 발명은 상기 화합물 5가

[0035] (a) 5-브로모레소시놀(5-bromoresocinol)(화학식 8로 표시되는 화합물 8)을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine)에 가하여 반응시킨 후 클로로메틸에틸에테르(Chloromethyl ethyl ether)를 가하고 반응시켜 1-브로모-3,5-비스(에톡시메톡시)벤젠{1-Bromo-3,5-bis(ethoxymethoxy) benzene} (화학식 11로 표시되는 화합물 11)을 생성하는 단계; 및

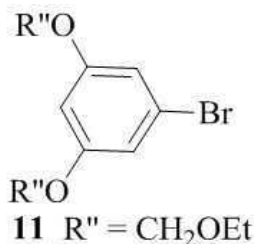
[0036] (b) 화합물 11, 비스(피나콜레이토)다이보론{bis(pinacolato)diboron}, KOAc, 1,4-다이옥산을 혼합하고 PdCl₂(dppf)를 촉매로 하여 반응시켜 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란{2-(3,5-bis(ethoxymethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane} (화합물 5)을 생성하는 단계;를 포함하는 방법으로 생성되는 것임을 특징으로 한다.

[0037] <화학식 8>



[0038]

[0039] <화학식 11>



[0040]

[0041] 또한, 본 발명은 (바) 단계의 탈보호기화가 이온교환수지를 이용하여 수행됨을 특징으로 한다.

[0042] 또한, 본 발명은

[0043] (가) 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(화학식 9로 표시되는 화합물 9)와 1-브로모-3-메틸-2-부텐을 중성 알루미늄(Al_2O_3) 존재 하에 부위선택적 제라닐화 반응으로 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde} (화학식 10으로 표시되는 화합물 10)를 생성하는 단계;

[0044] (나) 상기 화합물 10과 테트라부틸암모늄 아이오다이드(tetrabutylammonium iodide; TBAI)를 반응시켜 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-4-(에톡시메톡시)-2-하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-(ethoxymethoxy)-2-hydroxybenzaldehyde} (화학식 7로 표시되는 화합물 7)를 생성하는 단계;

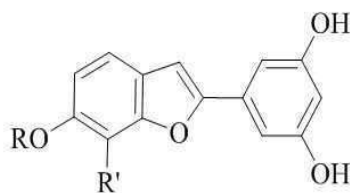
[0045] (다) PPh_3 (Triphenylphosphine (IUPAC name: triphenylphosphane))에 CBr_4 용액을 가한 후, NEt_3 (Triethylamine)를 한 방울씩 가하고 반응시킨 다음 화합물 7 용액을 한 방울씩 가하여 반응시켜 6-(2,2-다이브로모비닐)-2-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-3-(에톡시메톡시)페놀{6-(2,2-Dibromovinyl)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-(ethoxymethoxy)phenol} (화학식 12로 표시되는 화합물 13)을 생성하는 단계;

[0046] (라) 상기 화합물 13, CuI 및 K_3PO_4 를 반응시켜 2-브로모-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-(에톡시메톡시)벤조퓨란{2-Bromo-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(ethoxymethoxy)benzofuran} (화학식 3으로 표시되는 화합물 4)을 생성하는 단계;

[0047] (마) 상기 화합물 4, 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} (화학식 5로 표시되는 화합물 5)과 K_2CO_3 를 반응시켜 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-(에톡시메톡시)벤조퓨란{2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(ethoxymethoxy)benzofuran} (화학식 14로 표시되는 화합물 15)을 생성하는 단계; 및

[0048] (바) 화합물 15를 이온교환수지에 가하여 탈보호기화하여 5-(7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-하이드록시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올{5-(7-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol}; 멀베로퓨란 L(mulberrofuran L) (화학식 1로 표시되는 화합물 2)을 생성하는 단계;를 포함하는 멀베로퓨란 L 합성방법을 제공한다.

[0049] <화학식 1>



1 $R = Me, R' = geranyl$; **mulberrofuran B**
2 $R = H, R' = geranyl$; **mulberrofuran L**

[0050]

[0051] <화학식 3>

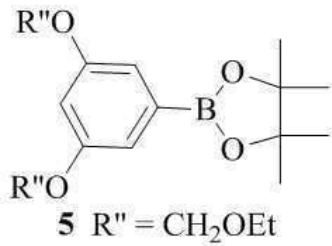


3 R = Me, R' = geranyl

4 R = CH₂OEt, R' = geranyl

[0052]

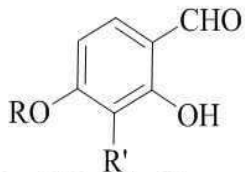
[0053] <화학식 5>



5 R'' = CH₂OEt

[0054]

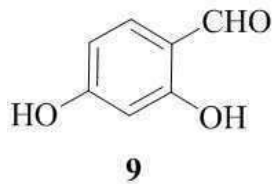
[0055] <화학식 7>



7 R = CH₂OEt, R' = geranyl

[0056]

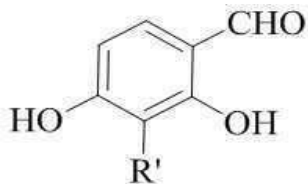
[0057] <화학식 9>



9

[0058]

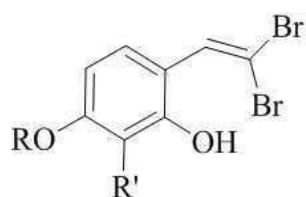
[0059] <화학식 10>



10 R' = geranyl

[0060]

[0061] <화학식 12>

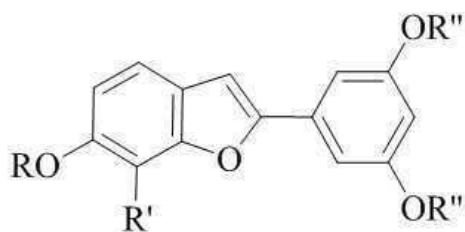


12 R = Me, R' = geranyl

13 R = CH₂OEt, R' = geranyl

[0062]

[0063] <화학식 14>



14 R = Me, R' = geranyl, R'' = CH₂OEt

15 R, R'' = CH₂OEt, R' = geranyl

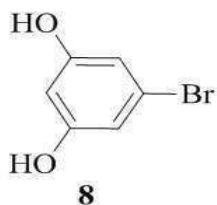
[0064]

[0065] 또한, 본 발명에서 상기 화합물 5는

[0066] (a) 5-브로모레소시놀(5-bromoresocinol)(화학식 8로 표시되는 화합물 8)을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(*N,N*-diisopropylethylamine)에 가하여 반응시킨 후 클로로메틸에틸에테르(Chloromethyl ethyl ether)를 한 방울씩 가하고 반응시켜 교반하여 1-브로모-3,5-비스(에톡시메톡시)벤젠{1-Bromo-3,5-bis(ethoxymethoxy)benzene}(화학식 11로 표시되는 화합물 11)을 생성하는 단계; 및

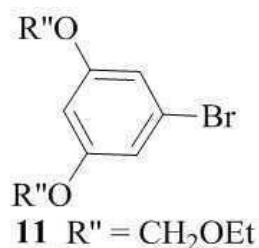
[0067] (b) 화합물 11, 비스(피나콜레이트)다이보론{bis(pinacolato)diboron}, KOAc 및 1,4-다이옥산을 혼합하고 PdCl₂(dppf)를 촉매로 하여 반응시켜 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란{2-(3,5-bis(ethoxymethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane}(화합물 5)을 생성하는 단계;를 포함하는 방법으로 생성되는 것임을 특징으로 한다.

[0068] <화학식 8>



[0069]

[0070] <화학식 11>



[0071]

[0072] 또한, 본 발명은 상기 (바) 단계의 탈보호기화가 이온교환수지를 이용하여 수행됨을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0073] 본 발명의 방법에 의하면 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드와 5-브로모레소르시놀로부터 중성 Al_2O_3 -매개 부위 선택적 제라닐화, 라미레즈 켄-다이브로모올레핀화 및 스즈키 커플링 반응을 주요 단계로 하여 멀베로퓨란 B와 L을 높은 수율로 간단한 방법으로 효과적으로 합성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0074] 도 1은 멀베로퓨란 B("화합물 1")와 멀베로퓨란 L("화합물 2")의 화학구조를 나타낸다.

도 2는 멀베로퓨란 B("화합물 1")와 멀베로퓨란 L("화합물 2")의 합성을 위해 역합성 분석한 것이다.

도 3은 본 발명의 멀베로퓨란 B("화합물 1")와 멀베로퓨란 L("화합물 2") 합성방법을 도시한 것이다. 각 시약과 조건 등은 다음과 같다: (a) 제라닐 브로마이드(geranyl bromide), 중성 Al_2O_3 , 에테르, 상온, 72 h, 35% (b) MeI, K_2CO_3 , 아세톤, 상온, 8 h, 94% (c) 클로로메틸에틸에테르(chloromethyl ethyl ether), K_2CO_3 , TBAI, 아세톤, 상온, 오버나이트, 72% (d) 클로로메틸에틸에테르(chloromethyl ethyl ether), DIEA(*N,N*-diisopropylethylamine), CH_2Cl_2 , 상온, 6 h, 79% (e) 비스(피나콜레이트)다이보론{bis(pinacolato)diboron}, KOAc, $PdCl_2(dppf)$, 1,4-다이옥산, $80^\circ C$, 11 h, 95% (f) CBr_4 , PPh_3 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ -30분, 이후 상온-1 h, 45% (화합물 12), 46% (화합물 13) (g) K_3PO_4 , CuI, THF, $80^\circ C$, 11 h, 89% (화합물 3), 85% (화합물 4) (h) 화합물 5, K_2CO_3 (2.0 M 수용액), $Pd(PPh_3)_4$, THF, $80^\circ C$, 48 h, 50% (화합물 14), 60% (화합물 15) (i) Dowex 수지, MeOH, 상온, 3일, 67% (화합물 1), 77% (화합물 2).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재에 의하여 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0076] 모든 화학시약은 Sigma-Aldrich Chemicals에서 구입하였고, 다른 언급이 없는 경우 별도의 정제과정 없이 사용하였다. 1H -NMR 스펙트럼은 Varian Mercury에 300 MHz FT-NMR 및 ^{13}C 에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 ppm (parts per million)로 나타내었고, 커플링 상수 (J)는 Hz로 인용하였다. $CDCl_3$ 는 용매 및 내부 스탠다드로 이용하였다. 질량 스펙트럼은 JMS-700 (JEOL) spectrometer를 이용하여 기록하였다. 녹는점은 MEL-TEMP II 장치에서 측정하고, 보정하지 않았다. TLC (Thin-layer chromatography)는 DC-Plastikfolien 60, F_{254} (Merck, layer thickness 0.2 mm) 플라스틱을 덴 실리카 젤 플레이트 상에서 수행하였고, UV (254 nm)를 조사하거나 또는 *p*-아니스알데하이드 (*p*-anisaldehyde)로 염색하였다.

[0077] 3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde} (화합물 10)

[0078] 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드(2,4-dihydroxybenzaldehyde)(화합물 9 (0.2 g, 1.45 mmol))와 중성 Al_2O_3 (10.0 g)의 다이에틸에테르 교반 현탁액(100 ml)을 질소 분위기 하에서 1-브로모-3-메틸-2-부텐(1-bromo-3-methyl-2-butene)에 가하여 현탁액은 상온에서 3일간 교반하였다. Al_2O_3 는 여과하여 버리고, 에테르(50 ml)로 세척한 후 여과된 것은 진공농축하였다. 잔여물은 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/hexane=1/5)로 정제하여 백색 고체상 화합물 10 (0.138 g, 35%)을 얻었다. R_f =0.32 (EtOAc/hexane=1/3); mp $119-121^\circ C$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.75 (1H, s), 9.65 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.35 (1H, s),

5.25 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.45 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.08 (4H, br s), 1.81 (3H, s), 1.66 (3H, m), 1.58 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.4, 162.5, 161.5, 139.9, 133.4, 132.1, 123.5, 120.5, 115.0, 113.5, 109.0, 39.7, 26.4, 25.8, 21.4, 17.8, 16.4.

[0079] **3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-2-하이드록시-4-메톡시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde} (화합물 6)**

[0080] 화합물 10 (0.465 g, 1.69 mmol)과 K_2CO_3 (0.281 g, 2.03 mmol)을 교반한 아세톤 현탁액(15ml)에 메틸 아이오다이드(methyl iodide) (0.13 ml, 2.03 mmol)를 질소 분위기 하, 실온에서 가하였다. 현탁액은 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 규조토 패드를 통과시켜 여과하였고, 아세톤(30 ml)으로 세척하고, 여과물은 진공농축하였다. EtOAc (30 ml) 및 H_2O (20 ml)는 잔여물에 가하고 두 층은 분리하였다. 수용액층은 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수(2 x 40 ml)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하여 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/hexane=1/6)로 정제하여 무색 액상의 화합물 6(0.459 g, 94%)을 얻었다. R_f = 0.52 (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.40 (1H, s), 9.69 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.17 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.04 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.34 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.03-1.98 (4H, m), 1.77 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.56(3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 163.9, 160.6, 135.4, 133.5, 131.1, 124.2, 121.3, 117.1, 115.5, 103.0, 55.9, 39.8, 26.7, 25.7, 21.4, 17.7, 16.2.

[0081] **3-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-4-(에톡시메톡시)-2-하이드록시벤즈알데하이드{3-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-(ethoxymethoxy)-2-hydroxybenzaldehyde} (화합물 7)**

[0082] 화합물 10 (0.5 g, 1.82 mmol)과 K_2CO_3 (0.655 g, 4.74 mmol)를 교반한 아세톤 현탁액 (20 ml)에 클로로메틸에틸에테르(chloromethyl ethyl ether)(0.21 ml, 2.19 mmol)와 테트라부틸암모늄 아이오다이드(tetrabutylammonium iodide; TBAI) (0.034 g, 0.09 mmol)를 상온, 질소 분위기 하에서 가하였다. 현탁액은 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물은 규조토 패드를 통해 여과하고 아세톤 (40 ml)으로 세척한 후 여과물은 진공농축하였다. EtOAc (30 ml) 및 H_2O (20 ml)를 잔여물에 가하고 두 개의 층은 분리하였다. 수용액 층은 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출하였다. 혼합 유기물 층은 식염수 (2 x 40 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/hexane=1/8)로 정제하여 무색 액상의 화합물 7 (0.436 g, 72%)을 얻었다. R_f =0.42 (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (1H, s), 9.69 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.31 (2H, s), 5.18 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.04 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.71 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.36 (6H, s), 2.20-1.88 (4H, m), 1.78 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.56(3H, s), 1.21(2H, t, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 161.6, 160.9, 135.4, 133.1, 131.2, 124.2, 121.3, 117.8, 115.8, 105.8, 92.6, 64.7, 39.8, 26.7, 25.8, 21.6, 17.7, 16.2, 15.2.

[0083] **1-브로모-3,5-비스(에톡시메톡시)벤젠{1-Bromo-3,5-bis(ethoxymethoxy) benzene} (화합물 11)**

[0084] 5-브로모레소시놀(5-bromoresocinol)(화합물 8) (0.809 g, 4.28 mmol)을 교반한 CH_2Cl_2 (15 ml) 현탁액을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (*N,N*-diisopropylethylamine)(2.98ml, 17.12 mmol)에 상온, 질소 분위기 하에서 가하였다. 15분 교반한 후 클로로메틸에틸에테르(Chloromethyl ethyl ether) (0.21 ml, 2.19 mmol)를 한 방울씩 가하고 혼합물은 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 H_2O (10 ml)를 가하여 두 개의 층을 분리하였다. 수용액 층은 CH_2Cl_2 (2 x 40 ml)로 추출하였다. 혼합 유기용매 층은 식염수 (2 x 30 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/hexane=1/6)로 정제하여 무색 액상의 화합

물 11 (1.03 g, 79%)을 얻었다. $R_f=0.7$ (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, 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.

[0085] **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 5)**

[0086] 자석막대를 넣은 15 ml 용량의 밀폐된 튜브에 화합물 11(0.1 g, 0.33 mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론{bis(pinacolato)diboron} (0.125 g, 0.49 mmol), KOAc (0.096 g, 0.98 mmol) 및 1,4-다이옥산 (2 ml)을 가하고 혼합물에서 3분간 가스를 제거하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.026 g, 0.04 mmol)를 혼합물에 가하고 다시 3분간 가스를 제거하였다. 반응 혼합물은 80°C에서 11시간 동안 교반하였다. 감압하여 용매를 제거하고 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/7)로 정제하여 무색 액상의 화합물 5 (0.109 g, 95%)를 얻었다. $R_f = 0.65$ (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, 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.

[0087] **6-(2,2-다이브로모비닐)-2-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-3-메톡시페놀{6-(2,2-Dibromovinyl)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-methoxyphenol} (화합물 12)**

[0088] PPh_3 (2.281 g, 8.7 mmol)를 교반한 CH_2Cl_2 현탁액(8.7 ml)에 0°C에서 CBr_4 (1.443 g, 4.35 mmol) CH_2Cl_2 (4.5 ml) 용액을 가하였다. 10분 후, NEt_3 (1.21 ml, 8.7 mmol)를 한 방울씩 가하고 5분간 교반한 후 화합물 6 (0.417 g, 1.45 mmol)의 CH_2Cl_2 (1.5 ml) 용액을 한 방울씩 10분 이상 가하였다. 내부 온도는 모든 시약을 가할 때까지 10°C 이하로 유지했다. 반응 용기는 0°C로 30분 이상 교반하였고, 그 다음에는 상온이 되도록 따뜻하게 유지하고, 한 시간 더 교반하였다. 반응은 수용성 포화 NH_4Cl 용액을 가하여 중지시켰다. 그런 다음 상을 분리하여 수용액 층은 CH_2Cl_2 (2 x 40 ml)로 추출하였다. 혼합 유기용매 층은 식염수 (2 x 30 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/5)로 정제하여 연한 오렌지색 액상인 화합물 12 (0.289 g, 45%)를 얻었다. $R_f=0.59$ (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.53 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.70 (1H, s), 5.20 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.43 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.17-2.04 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.60 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 153.3, 139.5, 132.2, 132.1, 126.9, 123.5, 121.2, 116.4, 114.4, 102.5, 88.2, 55.7, 39.7, 26.3, 25.8, 22.4, 17.8, 16.2

[0089] **6-(2,2-다이브로모비닐)-2-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-3-(에톡시메톡시)페놀{6-(2,2-Dibromovinyl)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-3-(ethoxymethoxy)phenol} (화합물 13)**

[0090] 상기 화합물 12 제조에 이용한 절차를 따라 하되, 여기서는 화합물 6 대신 화합물 7 (222 mg, 0.67 mmol)을 사용하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane =1/5)로 정제하여 연한 오렌지색 액상인 화합물 12 (0.15 g, 46%)를 얻었다. $R_f = 0.55$ (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.67 (1H, s), 5.23 (2H, s), 5.21 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.72 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.45 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.17-1.99 (4H, m), 1.82 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 153.2, 139.5, 132.2, 132.1, 126.9, 123.4, 121.2, 117.1, 115.5, 106.1, 93.4, 88.7, 64.5, 39.7, 26.3, 25.8,

22.7, 17.8, 16.2, 15.2.

- [0091] 2-브로모-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란{2-Bromo-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran} (화합물 3)
- [0092] 자석막대를 넣은 15 ml 용량의 밀폐된 튜브에 *gem*-다이브로모올레핀 (*gem*-dibromooolefin) (화합물 12) (0.222 g, 0.50 mmol), CuI (0.004 g, 0.02 mmol) 및 K₃PO₄ (0.212 g, 1.00 mmol)를 가하였다. 튜브는 3분간 질소 가스로 씻어낸 후 THF (2.5 ml)를 상온에서 가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물은 11시간 동안 80℃에서 교반하였고, 상온이 되도록 식혔다. 내용물은 규조토 패드로 여과하고 충분한 양의 물로 세척하였다. 여과물은 감압 농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane =1/8)로 정제하여 무색 액상의 화합물 3 (0.161 g, 89 %)을 얻었다. R_f =0.59 (EtOAc/hexane=1/10); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.60 (1H, s), 5.29 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 5.04 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.86 (3H, s), 3.56 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.09-1.92 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.56 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 154.6, 135.6, 131.2, 126.4, 124.2, 122.3, 121.4, 116.8, 113.8, 108.1, 108.0, 56.7, 39.8, 26.7, 25.7, 22.7, 17.7, 16.2.
- [0093] 2-브로모-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-(에톡시메톡시)벤조퓨란{2-Bromo-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(ethoxymethoxy)benzofuran} (화합물 4)
- [0094] 상기 화합물 3 제조에 이용한 절차를 따라 하되, 여기서는 화합물 12 대신 화합물 13 (0.19 g, 0.39 mmol)을 사용하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane =1/8)로 정제하여 무색 액상의 화합물 4 (0.135 g, 85%)를 얻었다. R_f =0.65 (EtOAc/hexane=1/10); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.61 (1H, s), 5.28 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.23 (2H, s), 5.03 (1H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.74 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.57 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.10-1.92 (4H, m), 1.82 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.23 (3H, t, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 152.3, 135.6, 131.2, 126.6, 124.1, 123.0, 121.4, 116.9, 114.9, 111.8, 108.1, 94.2, 64.3, 39.8, 26.7, 25.7, 23.0, 17.7, 16.2, 15.2.
- [0095] 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란{2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran} (화합물 14)
- [0096] 자석막대를 넣은 15 ml 용량의 밀폐된 튜브에 화합물 3 (0.033 g, 0.09 mmol), 화합물 5 (0.044 g, 0.12 mmol), 2.0 M K₂CO₃ 수용액 (0.13 ml) 및 THF (1 ml)를 가하고, 반응 혼합물은 3분간 가스를 제거하였다. Pd(PPh₃)₄ (0.01 g, 0.01 mmol)를 가하고 다시 3분간 가스를 제거한 후 반응 혼합물은 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하여 제거하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/8)로 정제하여 무색 액상의 화합물 14 (0.023 g, 50 %)를 얻었다. R_f =0.51 (EtOAc/hexane=1/5); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.16 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.92 (1H, s), 6.85 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.72 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 5.40 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.28 (4H, s), 5.07 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.79 (4H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.68 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.12-1.97 (4H, m), 1.93 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.28 (6H, t, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 155.0, 154.6, 154.1, 135.2, 132.6, 131.1, 124.3, 122.7, 121.8, 117.7, 113.8, 108.0, 106.0, 104.5, 101.9, 93.2, 64.4, 56.7, 39.8, 26.8, 25.7, 22.9, 17.7, 16.3, 15.2.
- [0097] 2-(3,5-비스(에톡시메톡시)페닐)-7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-(에톡시메톡시)벤조퓨란{2-(3,5-Bis(ethoxymethoxy)phenyl)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-(ethoxymethoxy)benzofuran} (화합물 15)

[0098] 상기 화합물 14 제조에 이용한 절차를 따라 하되, 여기서는 화합물 3 대신 화합물 4 (0.03 g, 0.07 mmol)를 사용하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/8)로 정제하여 무색 액상의 화합물 15 (0.024 g, 60%)를 얻었다. R_f =0.57 (EtOAc/hexane=1/5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, s), 6.71 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.37 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.26 (2H, s), 5.25 (4H, s), 5.03 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.75 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.74 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.66 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.09-1.93 (4H, m), 1.89 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.25 (9H, t, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 154.8, 154.0, 152.6, 135.3, 132.5, 131.2, 124.2, 123.4, 121.7, 117.9, 114.8, 111.6, 106.0, 104.6, 102.0, 94.3, 93.2, 64.4, 39.8, 26.7, 25.7, 23.1, 17.7, 16.4, 15.2.

[0099] 5-(7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-메톡시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올(5-(7-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-methoxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol); 멀베로퓨란 B(mulberrofuran B) (화합물 1)

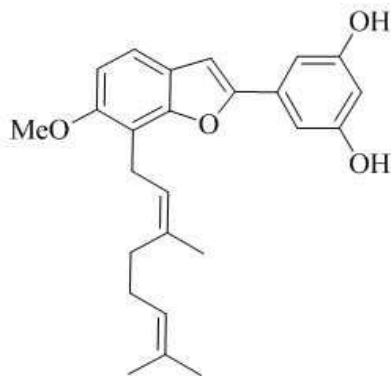
[0100] 화합물 14 (0.014 g, 0.03 mmol)를 교반한 MeOH 용액 (2 mL)을 질소 분위기 하에서 Dowex 수지 (40 mg)에 가하고, 혼합물은 3일간 상온에서 교반하였다. 수지를 여과한 후 EtOAc (10 mL)로 세척하고, 여과물은 진공 농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane =1/3)로 정제하여 백색 고체상인 화합물 1 (0.007 g, 67%)을 얻었다. R_f =0.15 (EtOAc/hexane=1/5); mp 65-67 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89(1H, s), 6.88 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.31 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.38 (1H, t, J = 6.9 Hz), 5.04 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.89 (3H, s), 3.64 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.09-1.93 (4H, m), 1.88 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.54 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 155.0, 154.2, 154.1, 135.3, 133.0, 131.3, 124.2, 122.6, 121.8, 117.8, 113.7, 108.0, 104.1, 102.5, 102.0, 56.8, 39.8, 26.7, 25.7, 23.1, 17.8, 12.4; EI-MS m/z 392 (M^+ , base) 269, 207, 165, 123.

[0101] 5-(7-(3,7-다이메틸옥타-2,6-다이엔-1-일)-6-하이드록시벤조퓨란-2-일)벤젠-1,3-다이올(5-(7-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-6-hydroxybenzofuran-2-yl)benzene-1,3-diol); 멀베로퓨란 L(mulberrofuran L) (화합물 2)

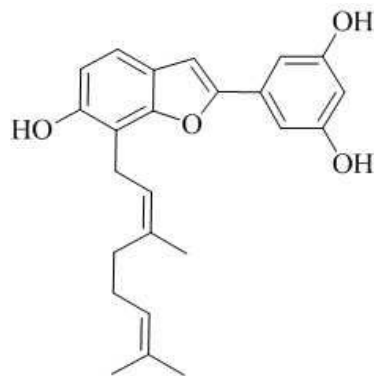
[0102] 상기 화합물 1 제조에 이용한 절차를 따라 하되, 여기서는 화합물 14 대신 화합물 15 (0.02 g, 0.04 mmol)를 사용하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane =1/5)로 정제하여 백색 고체상 화합물 2 (0.01 g, 77%)를 얻었다. R_f =0.12 (EtOAc/hexane=1/5); mp 148-151 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.84 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.32 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.40 (4H, br s), 5.04 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.71 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.17-2.02 (4H, m), 1.87 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.57 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 154.0, 153.8, 152.4, 139.1, 133.0, 132.0, 123.6, 122.1, 120.8, 118.6, 112.9, 110.2, 104.1, 102.6, 102.3, 39.7, 26.5, 25.8, 23.2, 17.8, 16.4; EI-MS m/z 378 (M^+ , base) 293, 254, 207, 123.

도면

도면1

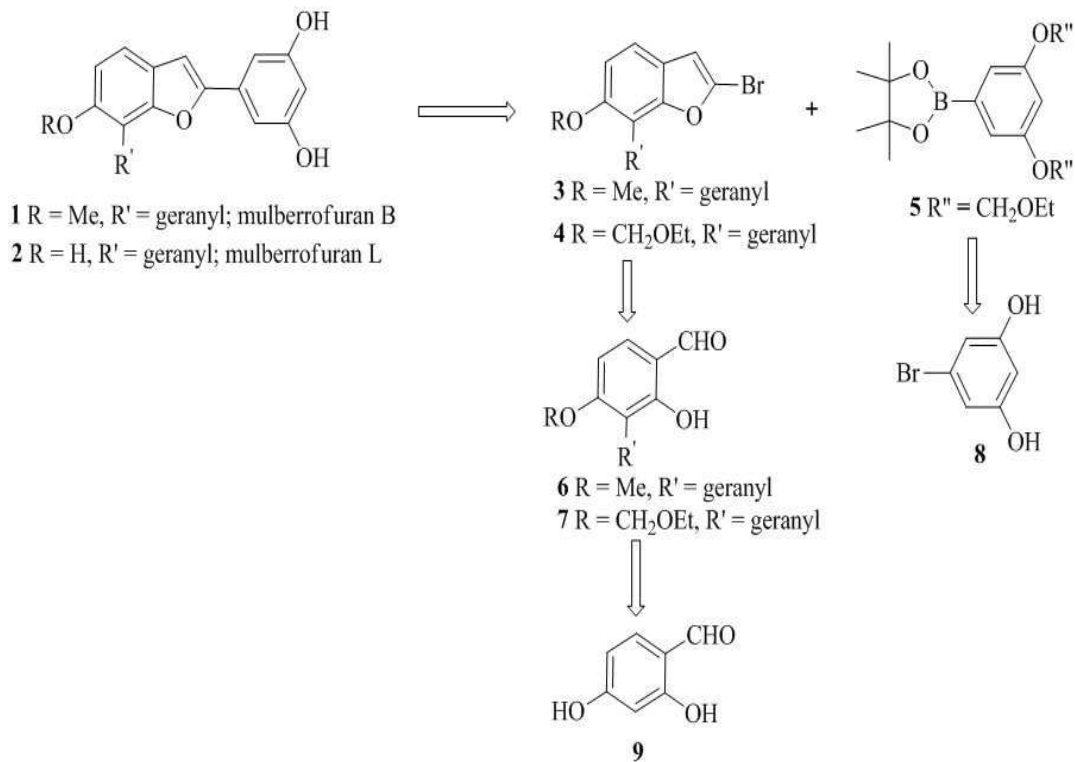


mulberrofuran B (1)



mulberrofuran L (2)

도면2



도면3

