



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0033554
(43) 공개일자 2016년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 307/78 (2006.01) C07D 307/77 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0124651

(22) 출원일자 2014년09월18일

심사청구일자 2014년09월18일

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

전종갑

강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)

윤현호

강원도 춘천시 한림대학길 1 한림대학교 화학과

(74) 대리인

특허법인 천지

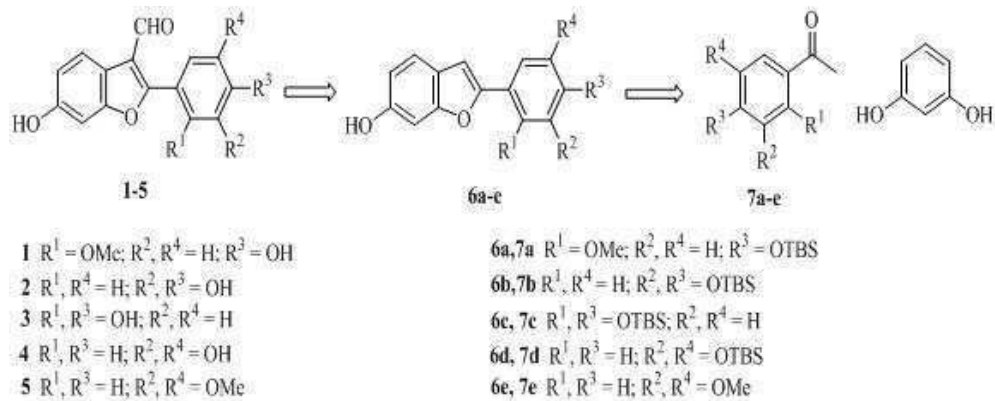
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 푸에라리아푸란의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 다양한 생리활성을 가지고 있는 갈근으로부터 분리되는 푸에라리아푸란(Puerariafuran) 및 그 유도체의 화학적 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은 푸에라리아푸란 및 그 유도체를 알파-브로모아세토펜은 치환체(substituted α -bromoacetophenone) 및 레조시놀(resorcinol)을 반응시켜 2-아릴벤조푸란(2-arylbenzo[b]furans)을 제조하는 단계 및 상기 2-아릴벤조푸란을 빌스마이어-헤크(Vilsmeier-Haack) 반응에 의해 알데하이드화하는 단계를 포함하는 것일 수 있다. 본 발명은 다양한 생리활성을 가지는 푸에라리아푸란 및 그 유도체를 화학적으로 합성할 수 있는 전합성 공정을 제공하는 것이므로, 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 다양한 연구 및 산업적 이용이 다양하게 이바지할 수 있다.

대표도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012H1B8A2026036

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 지역혁신창의인력양성사업

연구과제명 천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성

기 여 율 1/2

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2012.05.01 ~ 2015.04.30이 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 1/2

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2013.09.01 ~ 2016.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

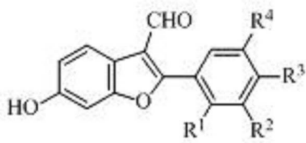
화학식 3의 화합물을 브롬화시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;

상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 화학식 2의 화합물을 포르밀화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계

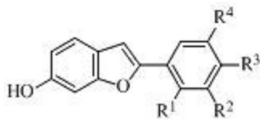
를 포함하는 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법.

[화학식 1]



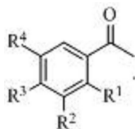
상기 R₁은 H, OMe 또는 OH이고, R₂는 H, OMe 또는 OH이며, R₃는 H 또는 OH이고, R₄는 H, OMe 또는 OH이다.

[화학식 2]



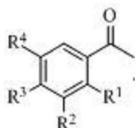
상기 R₁은 H, OMe 또는 OTBS이고, R₂는 H, OMe 또는 OTBS이며, R₃는 H, OMe 또는 OTBS이고, R₄는 H, OMe 또는 OTBS이다.

[화학식 3]



상기 R₁은 H, OMe 또는 OTBS이고, R₂는 H, OMe 또는 OTBS이며, R₃는 H, OMe 또는 OTBS이고, R₄는 H, OMe 또는 OTBS이다.

[화학식 4]



상기 R₁은 H, OMe 또는 OTBS이고, R₂는 H, OMe 또는 OTBS이며, R₃는 H, OMe 또는 OTBS이고, R₄는 H, OMe 또는 OTBS이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계는 알루미나(alumina, Al_2O_3) 촉매 하에 상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시키는 방법으로 수행하는 것이고,

상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계는 빌스마이어-헤크(Vilsmeier-Haack) 반응에 의해 포르밀화하는 것이 특징인

푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법.

청구항 3

화학식 5의 화합물을 이미다졸 및 TBSCl과 반응시켜, 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;

상기 화학식 6의 화합물에 메틸마그네슘클로라이드를 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계;

상기 화학식 7의 화합물에 PCC(pyridinium chlorochromate)를 반응시켜 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;

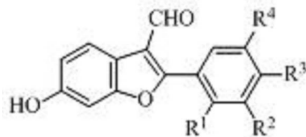
상기 화학식 3의 화합물을 브롬화시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;

상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 화학식 2의 화합물을 포르밀화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계

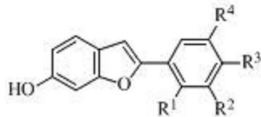
를 포함하는 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법.

[화학식 1]



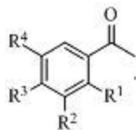
상기 R_1 은 OMe 또는 OH이고, R_2 는 H이며, R_3 는 OH이고, R_4 는 H이다.

[화학식 2]



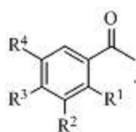
상기 R_1 은 H 또는 OMe이고, R_2 는 H이며, R_3 는 OTBS이고, R_4 는 H 또는 OTBS이다.

[화학식 3]



상기 R_1 은 H 또는 OMe이고, R_2 는 H이며, R_3 는 OTBS이고, R_4 는 H 또는 OTBS이다.

[화학식 4]



상기 R_1 은 H 또는 OMe이고, R_2 는 H이며, R_3 는 OTBS이고, R_4 는 H 또는 OTBS이다.

[화학식 5]



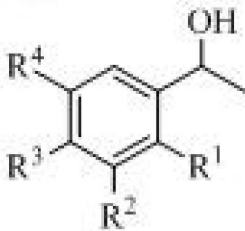
상기 R₁은 H 또는 OMe일 수 있고, R₂는 H 또는 OH일 수 있으며, R₃는 OH일 수 있고, R₄는 H일 수 있다.

[화학식 6]



상기 R₁은 H 또는 OMe일 수 있고, R₂는 H 또는 OTBS일 수 있으며, R₃는 H 또는 OTBS일 수 있고, R₄는 H일 수 있다.

[화학식 7]



상기 R₁은 H 또는 OMe일 수 있고, R₂는 H 또는 OTBS일 수 있으며, R₃는 H 또는 OTBS일 수 있고, R₄는 H일 수 있다.

청구항 4

화학식 8의 화합물을 이미다졸 및 TBDMSCl과 반응시켜, 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;

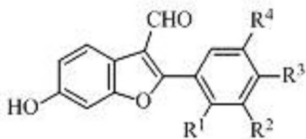
상기 3의 화합물을 브롬화시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;

상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 화학식 2의 화합물을 포르밀화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계

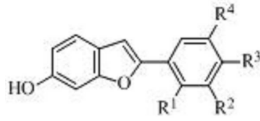
를 포함하는 푸에라리아푸란 유도체의 제조방법.

[화학식 1]



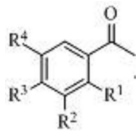
상기 R₁은 H이고, R₂는 OH이며, R₃는 H 또는 OH이고, R₄는 H 또는 OH이다.

[화학식 2]



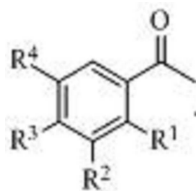
상기 R₁은 H 또는 OTBS이고, R₂는 H 또는 OTBS이며, R₃는 H 또는 OTBS이고, R₄는 H 또는 OTBS이다.

[화학식 3]



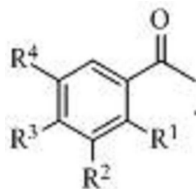
상기 R₁은 H 또는 OTBS이고, R₂는 H 또는 OTBS이며, R₃는 H 또는 OTBS이고, R₄는 H, OMe 또는 OTBS이다.

[화학식 4]



상기 R₁은 H 또는 OTBS이고, R₂는 H 또는 OTBS이며, R₃는 H 또는 OTBS이고, R₄는 H 또는 OTBS이다.

[화학식 8]



상기 R₁은 H 또는 OH일 수 있고, R₂는 H 또는 OH일 수 있으며, R₃는 H 또는 OH 일 수 있고, R₄는 H 또는 OH일 수 있다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 쉼의 뿌리인 갈근에 존재하는 해열 및 진통 효과를 갖는 물질인 푸에라리아푸란의 제조방법, 구체적으로 상기 푸에라리아푸란의 신규한 전합성(total synthesis) 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 약리적 활성을 갖는 벤조푸란 스캐폴드(Benzofuran scaffold)는 여러 천연물로부터 분리되고 있다(*Curr. Med. Chem.*, 16, 1(2009); *Drugs Future*, 28, 143(2003)).

[0003] 일 예로, 2-아릴벤조푸란 구조(2-arylbenzo[b]furan moiety)를 갖는 천연 화합물 및 그 합성 유도체는 항염(anti-inflammatory) 효과(*J. Nat. Prod.*, 63, 1560(2000)), 살충(pesticidal and insecticidal) 효과(*J. Nat. Prod.*, 60, 1214(1997)), 항균(anti-inflammatory) 효과(*Indian Drugs*, 44, 8(2007)), 항산화(anti-inflammatory) 효과(*Phytochemistry*, 57, 437(2001)), 항진균(anti-inflammatory) 효과(*J. Nat. Prod.*, 60, 659(1997)), PPAR-δ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor delta) agonist(*Bioorg. Med. Chem.*

Lett., 13, 3630(2007)), 항 HIV(anti-HIV) 효과, 항암(anti-tumor) 효과 및 항 혈소판(anti-platelet) 활성 (*H. B. RSC Adv.*, 2, 4612(2012)) 등의 다양한 약리학적 활성 및 생물학적 활성을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0004] 따라서, 다양한 생리활성을 가지고 있는 벤조푸란을 합성하기 위한 요구는 증가하고 있으며, 실제로 벤조푸란 스캐폴드에 대한 여러 합성 경로가 연구되어 있다.

[0005] 푸에라리아푸란(Puerariafuran)은 칩의 뿌리 즉, 갈근(roots of *Pueraria lobata* Ohwi(Leguminosae))으로부터 분리된 2-아릴벤조푸란(2-arylbenzo[b]furan)이다. 상기 갈근은 예로부터 다양한 생리활성을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 특히, 해열제(antipyretic agent), 편두통 등의 두통 치료제(anti-migraine agent) 및 진정제(antispasmodic agent)로 널리 사용되고 있다. 또한, 상기 갈근의 구성성분은 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)의 형성을 억제하여 대사질환에서의 신장 손상 등에 관한 증상을 완화할 수 있는 것으로 알려져 있다.

[0006] 그러므로, 상기와 같이 다양한 생리활성과 약리용도를 가지고 있어 그 연구필요성이 증가되고 있는 푸에라리아푸란 및 그 유도체에 대한 보다 폭 넓은 연구를 심층적으로 수행하기 위하여, 푸에라리아푸란 및 그 유도체에 대한 화학적 전합성(total synthesis process)에 대한 연구의 필요성이 증가되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) Jang, D. S.; Kim, J. M.; Lee, Y. M.; Kim, Y. S.; Kim, J.-H.; Kim, J. S. *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54, 1315.
- (비특허문헌 0002) Kinjo, J.-E.; Furusawa, J.-I.; Baba, J.; Takeshita, T.; Yamasaki, M.; Nohara, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 4846.
- (비특허문헌 0003) Ohshima, Y.; Okuyama, T.; Takahashi, K.; Takizawa, T.; Shibata, S. *Planta Med.* 1988, 54, 250.
- (비특허문헌 0004) Lee, S. J.; Baek, H. J.; Lee, C. H.; Kim, H. P. *Arch. Pharm. Res.* 1994, 17, 31.
- (비특허문헌 0005) Yasuda, T.; Endo, M.; Kon-no, T.; Kato, T.; Mitsuzuka, M.; Ohsawa, K.; *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28, 1224.
- (비특허문헌 0006) Kim, S.-J.; Kim, C. G.; Yun, S.-R.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 181-185.
- (비특허문헌 0007) Lee, N. L.; Lee, J. J.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012, 33, 1907-1912.
- (비특허문헌 0008) Jeon, J.-H.; Kim, M. R.; Jun, J.-G. *Synthesis* 2011, 370-373.197.
- (비특허문헌 0009) Yang, Z.; Liu, H. B.; Lee, C. M.; Chang, H. M.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7248.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 종래기술의 과제를 해결하기 위하여, 다양한 생리활성을 가지는 것으로 알려진 푸에라리아푸란(Puerariafuran) 및 그 유도체의 제조방법, 구체적으로 전합성(total synthesis) 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 푸에라리아푸란(Puerariafuran) 및 그 유도체 제조방법을 제공한다.

[0010] 구체적으로, 본 발명의 푸에라리아푸란 및 그 유도체 제조방법은 알파-브로모아세토펜one 치환체(substituted α -bromoacetophenone)를 포함한 아세토펜one 치환체(substituted acetophenone) 또는 아세토펜one(acetophenone)

과 레조시놀(resorcinol)을 알루미늄 산화물, 일 예로 알루미늄(alumina, Al_2O_3) 촉매 하에 반응시켜 2-아릴벤조푸란(2-arylbenzo[b]furans)을 제조하는 단계 및 상기 2-아릴벤조푸란을 빌스마이어-헤크(Vilsmeier-Haack) 반응에 의해 알데하이드화하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0011] 기타 본 발명의 구현예들의 구체적인 사항은 이하의 상세한 설명에 포함되어 있다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법은 역합성분석 접근법(retrosynthetic approach)을 통하여 도출된 최초의 전합성 방법(total synthesis process)로서, 상기 제조방법에 의해 다양한 생리활성을 가지고 있는 것으로 알려진 푸에라리아푸란 및 그 유도체를 화학적으로 생산할 수 있으므로, 기존 천연물로부터 분리한 것에 비하여 경제적인 방법으로 충분한 양의 물질을 생산할 수 있으므로, 향후 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 생리활성 및 메커니즘 연구와 이의 산업적 활용에 이바지할 수 있을 것으로 예상된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 전합성 공정 연구 대상이 되는 최종 산물인 푸에라리아푸란(Puerariafuran, 도 1a) 및 그 유도체(도 1b)의 구조를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 전합성 공정 연구 대상이 되는 최종 산물인 푸에라리아푸란 및 그 유도체 생산을 위한 역합성분석 접근법(retrosynthetic approach)에 의한 생산 개략도(scheme)를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따라 제조된 최종 산물인 푸에라리아푸란 및 그 유도체 생산의 항염 효과와 관련된 NO 생산 억제에 대한 IC_{50} 값을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0015] 본 명세서에서 특별한 언급이 없는 한, '할로' 또는 '할로겐'은 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 의미한다.

[0016] 본 명세서에서 특별한 언급이 없는 한 '알킬'은 직쇄 또는 분쇄의 탄소수 1 내지 10인 알킬기를 의미하며, 상기 알킬기는 1차 알킬기, 2차 알킬기 및 3차 알킬기를 포함한다. 상기 알킬기의 구체적인 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, t-부틸기 등을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0017] 본 명세서에서 모든 화합물 또는 치환기는 특별한 언급이 없는 한 치환되거나 비치환된 것일 수 있다. 여기서, '치환된'이란 수소가 할로겐 원자, 하이드록시기, 카르복실기, 카르보닐기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 사이오기, 메틸사이오기, 알콕시기, 나이트릴기, 알데하이드기, 에폭시기, 에테르기, 에스테르기, 에스테르기, 카르보닐기, 아세탈기, 케톤기, 알킬기, 퍼플루오로알킬기, 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 알릴기, 벤질기, 아릴기, 헤테로아릴기, 이들의 유도체 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나로 대체된 것을 의미한다.

[0018] 본 명세서에서 특별한 언급이 없는 한 '시클로알킬'은 탄소수 3 내지 10인 시클로알킬기를 의미하며, 일환식, 이환식, 삼환식 및 사환식을 포함한다. 또한, 아다만틸기, 노보닐기, 및 노보닐기를 포함하는 다환식 시클로알킬기를 포함한다.

[0019] 본 발명의 발명자들은 여러가지 생리활성을 가진 갈근으로부터 분리될 수 있는 푸에라리아푸란과 이의 유도체를 화학적으로 합성하기 위하여 연구하던 중, 도 2에 나타난 역합성분석 접근법(retrosynthetic approach)을 통하여 최초의 전합성 방법(total synthesis process)을 도출하였으며, 이로부터 아세토펜(acetophenone)과 아세토펜 치환체(substituted acetophenone)를 브롬화(α -bromination)하여 알파-브로모아세토펜 치환체

(substituted α -bromoacetophenone)를 제조한 후, 알파-브로모아세토펜은 치환체와 레조시놀(resorcinol)을 반응시켜 2-아릴벤조푸란(2-arylbenzo[b]furans)을 제조하고, 이 후 상기 2-아릴벤조푸란을 빌스마이어-해크(Vilsmeier-Haack) 반응에 의해 포르밀화(formylation)함으로써, 푸에라리아푸란과 이의 유도체를 합성할 수 있으며, 이러한 제조방법으로 제조된 푸에라리아푸란과 이의 유도체는 세포독성 실험을 통해 여전히 인체에 해롭지 않으면서도 세포실험에서 LPS에 의한 자극을 통해 염증을 유도한 경우에서, NO의 생성을 억제할 수 있다는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

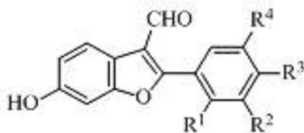
[0020] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0021] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 푸에라리아푸란(Puerariafuran) 및 그 유도체 제조방법을 제공한다.

[0022] 구체적으로, 본 발명의 푸에라리아푸란 및 그 유도체 제조방법은 알파-브로모아세토펜은 치환체(substituted α -bromoacetophenone) 및 레조시놀(resorcinol)을 알루미늄 산화물, 일 예로 알루미나(alumina, Al_2O_3) 촉매 하에 반응시켜 2-아릴벤조푸란(2-arylbenzo[b]furans)을 제조하는 단계 및 상기 2-아릴벤조푸란을 빌스마이어-해크(Vilsmeier-Haack) 반응에 의해 알데하이드화하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[0023] 보다 구체적으로, 본 발명은 화학식 3의 화합물을 브로마시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2의 화합물을 포르밀화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법일 수 있다..

[0024] [화학식 1]

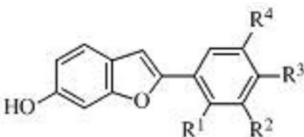


[0025]

[0026] 상기 R_1 은 H, OMe 또는 OH일 수 있고, R_2 는 H, OMe 또는 OH일 수 있으며, R_3 는 H 또는 OH일 수 있고, R_4 는 H, OMe 또는 OH일 수 있다.

[0027] 상기 화학식 1에서 화학식 1a는 상기 R_1 은 OMe이고, R_2 및 R_4 는 H이며, R_3 는 OH인 화합물 즉, 푸에라리아푸란일 수 있고, 화학식 1b는 상기 R_1 및 R_3 는 OH이고, R_2 및 R_4 는 H이며, 화학식 1c는 상기 R_1 및 R_4 는 H이고, R_2 및 R_3 는 OH인 화합물이며, 화학식 1d는 상기 R_1 및 R_3 는 H 이고, R_2 및 R_4 는 OH이며, 화학식 1e는 상기 R_1 및 R_3 는 H 이고, R_2 및 R_4 는 OMe인 화학식을 갖는 각각의 화합물이다.

[0028] [화학식 2]

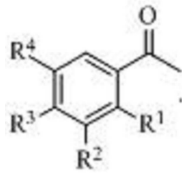


[0029]

[0030] 상기 R_1 은 H, OMe 또는 OTBS일 수 있고, R_2 는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있으며, R_3 는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있고, R_4 는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있다.

[0031] 상기 화학식 2에서 화학식 2a는 상기 R_1 은 OMe이고, R_2 및 R_4 는 H이며, R_3 는 OTBS이며, 화학식 2b는 상기 R_1 및 R_2 는 H이고, R_3 및 R_4 는 OTBS이며, 화학식 2c는 상기 R_1 및 R_3 는 OTBS이고, R_2 및 R_4 는 H인 화합물이며, 화학식 2d는 상기 R_1 및 R_3 는 H 이고, R_2 및 R_4 는 OTBS이며, 화학식 2e는 상기 R_1 및 R_3 는 H 이고, R_2 및 R_4 는 OMe인 화학식을 갖는 각각의 화합물이다.

[0032] [화학식 3]

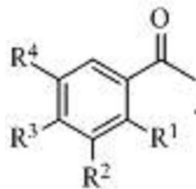


[0033]

[0034] 상기 R₁은 H, OMe 또는 OTBS일 수 있고, R₂는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있으며, R₃는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있고, R₄는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있다.

[0035] 상기 화학식 3에서 화학식 3a는 상기 R₁은 OMe이고, R₂ 및 R₄는 H이며, R₃는 OTBS이며, 화학식 3b는 상기 R₁ 및 R₂는 H이고, R₃ 및 R₄는 OTBS이며, 화학식 3c는 상기 R₁ 및 R₃은 OTBS이고, R₂ 및 R₄는 H인 화합물이며, 화학식 3d는 상기 R₁ 및 R₃는 H 이고, R₂ 및 R₄는 OTBS인 화합식을 갖는 화합물이며, 화학식 3e는 상기 R₁ 및 R₃는 H 이고, R₂ 및 R₄는 OMe인 화학식 즉, 아세트페논이다.

[0036] [화학식 4]



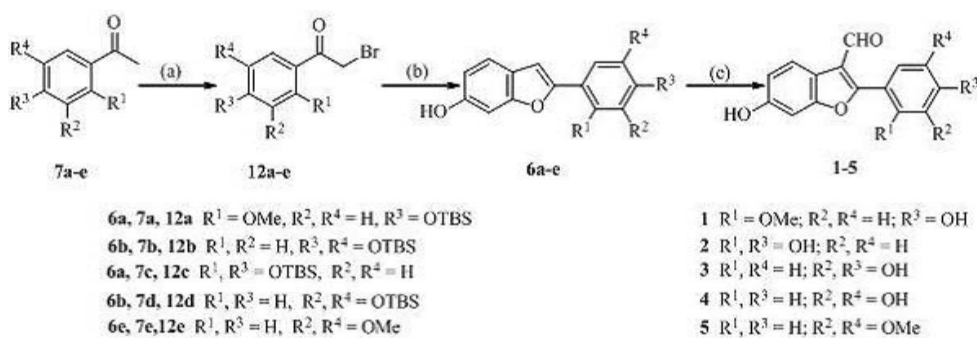
[0037]

[0038] 상기 R₁은 H, OMe 또는 OTBS일 수 있고, R₂는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있으며, R₃는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있고, R₄는 H, OMe 또는 OTBS일 수 있다.

[0039] 상기 화학식 4에서 화학식 4a는 상기 R₁은 OMe이고, R₂ 및 R₄는 H이며, R₃는 OTBS이며, 화학식 4b는 상기 R₁ 및 R₂는 H이고, R₃ 및 R₄는 OTBS이며, 화학식 4c는 상기 R₁ 및 R₃은 OTBS이고, R₂ 및 R₄는 H인 화합물이며, 화학식 4d는 상기 R₁ 및 R₃는 H 이고, R₂ 및 R₄는 OTBS이며, 화학식 4e는 상기 R₁ 및 R₃는 H 이고, R₂ 및 R₄는 OMe인 화학식을 갖는 각각의 화합물이다.

[0040] 상기 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법은 하기 반응식 1의 반응식에 의해 수행될 수 있다.

[0041] [반응식 1]



[0042]

[0043] 상기 반응식 1의 (a) 단계 즉, 상기 화학식 3의 화합물로부터 상기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계는 아세트페논 치환체의 브롬화 반응으로, 에틸아세테이트 용액에서 브롬화제이구리(CuBr₂)와 환류시키면서 반응시키는 방법으로 수행할 수 있다.

[0044] 상기 반응식 1의 (b) 단계 즉, 상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계는 크실렌 용액 및 알루미늄(alumina,

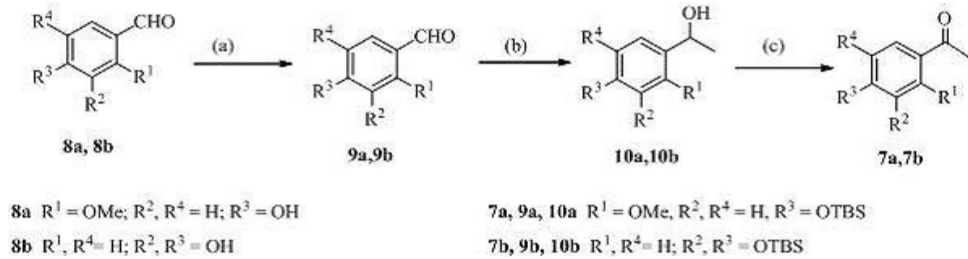
Al₂O₃) 촉매 하에 상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 환류시키면서 반응시키는 방법으로 수행할 수 있다.

[0045] 상기 반응식 1의 (c) 단계 즉, 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계는 빌스마이어-헤크(Vilsmeier-Haack) 반응에 의해 포르밀화하는 방법으로 수행할 수 있다.

[0046] 본 반응식의 반응 과정에서는 상기 화학식 1의 3번 위치가 포름화되면서 한 과정에서 desilylation되는 장점이 있다.

[0047] 더욱 구체적으로, 본 발명의 화학식 1a 및 화학식 1b를 제조하는 방법은 하기 반응식 2 및 상기 반응식 1의 방법으로 수행될 수 있다.

[반응식 2]



[0049] 상게하개는, 본 발명은 화학식 5의 화합물을 이미다졸 및 TBSCl과 반응시켜, 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 6의 화합물에 메틸마그네슘클로라이드를 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 7의 화합물에 PCC(pyridinium chlorochromate)를 반응시켜 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 3의 화합물을 브롬화시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2의 화합물을 포르밀화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법일 수 있다.

[0051] 각각의 단계는 다음과 같다.

[0052] 우선, 상기 반응식 2 (a) 단계 즉, 상기 화학식 5 화합물로부터 상기 화학식 6 화합물을 제조하는 단계는 상기 화학식 5의 화합물, 구체적으로 화학식 5a 또는 화학식 5b의 화합물을 이미다졸 및 TBDMSCl(tert-Butylchlorodimethylsilane)과 반응시켜, 화학식 6의 화합물, 구체적으로 화학식 6a 또는 화학식 6b의 화합물을 제조하는 방법으로 수행할 수 있다.

[0053] 상기 반응식 2의 (b) 단계 즉, 상기 화학식 7의 화합물, 구체적으로 화학식 7a 또는 화학식 7b의 화합물을 제조하는 단계는 그리그나트 반응으로 수행할 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 6의 화합물, 구체적으로 화학식 6a 또는 화학식 6b의 화합물을 메틸마그네슘클로라이드(MeMgCl)과 반응시켜, 화학식 7의 화합물, 구체적으로 화학식 7a 또는 화학식 7b의 화합물을 제조하는 방법으로 수행할 수 있다.

[0054] 상기 반응식 2의 (c) 단계 즉, 상기 화학식 3의 화합물, 구체적으로 화학식 3a 또는 화학식 3b의 화합물을 제조하는 단계는 PCC 산화반응으로 수행할 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 7의 화합물, 구체적으로 화학식 7a 또는 화학식 7b의 화합물을 PCC(pyridinium chlorochromate)와 반응시켜, 화학식 3의 화합물, 구체적으로 화학식 3a 또는 화학식 3b의 화합물을 제조하는 방법으로 수행할 수 있다.

[화학식 5]



[0056] 상기 R₁은 H 또는 OMe일 수 있고, R₂는 H 또는 O H 일 수 있으며, R₃는 OH 일 수 있고, R₄는 H일 수 있다.

[0058] 상기 화학식 5에서 화학식 5a는 상기 R₁은 OMe이고, R₂ 및 R₄는 H이며, R₃는 O H 이며, 화학식 5b는 상기 R₁ 및

R₄는 H이고, R₂ 및 R₃는 OH인 화학식을 갖는 각각의 화합물이다.

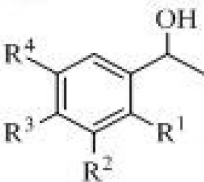
[화학식 6]



상기 R₁은 H 또는 OMe일 수 있고, R₂는 H 또는 OTBS일 수 있으며, R₃는 H 또는 OTBS일 수 있고, R₄는 H일 수 있다.

상기 화학식 6에서 화학식 6a는 상기 R₁은 OMe이고, R₂ 및 R₄는 H이며, R₃는 OTBS 이며, 화학식 6b는 상기 R₁ 및 R₄는 H이고, R₂ 및 R₃는 OTBS인 화학식을 갖는 각각의 화합물이다.

[화학식 7]

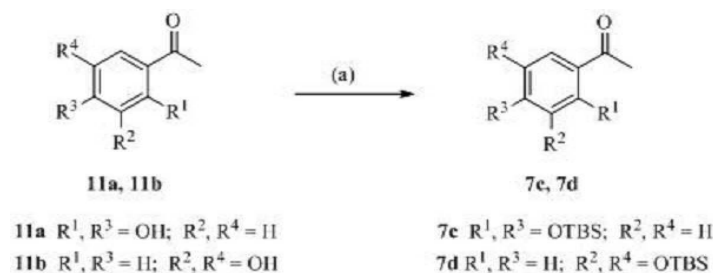


상기 R₁은 H 또는 OMe일 수 있고, R₂는 H 또는 OTBS일 수 있으며, R₃는 H 또는 OTBS일 수 있고, R₄는 H일 수 있다.

상기 화학식 7에서 화학식 7a는 상기 R₁은 OMe이고, R₂ 및 R₄는 H이며, R₃는 OTBS 이며, 화학식 7b는 상기 R₁ 및 R₄는 H이고, R₂ 및 R₃는 OTBS인 화학식을 갖는 각각의 화합물이다.

또 다른 측면에서, 구체적으로 본 발명의 화학식 1c 및 화학식 1d를 제조하는 방법은 하기 반응식 3 및 상기 반응식 1의 방법으로 수행될 수 있다.

[반응식 3]



상게하계는, 본 발명은 화학식 8의 화합물을 이미다졸 및 TBDMSCI과 반응시켜, 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 3의 화합물을 브롬화시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 4의 화합물과 레조시놀을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 2의 화합물을 포르밀화하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 푸에라리아푸란 및 그 유도체의 제조방법일 수 있다.

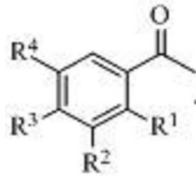
각각의 단계는 다음과 같다.

상기 반응식 3의 (a) 단계 즉, 화학식 8의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계는 화학식 8의 화합물을 이미다졸 및 TBDMSCI과 반응시켜, 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법으로 수행할 수 있다.

구체적으로, 상기 화학식 8의 화합물, 구체적으로 화학식 8a 또는 화학식 8b의 화합물을 이미다졸 및 TBDMSCI과 반응시켜, 화학식 3의 화합물, 구체적으로 화학식 3c 또는 화학식 3d의 화합물을 제조하는 방법으로 수행할 수

있다.

[화학식 8]



상기 R₁은 H 또는 OH일 수 있고, R₂는 H 또는 OH일 수 있으며, R₃는 H 또는 OH 일 수 있고, R₄는 H 또는 OH일 수 있다.

상기 화학식 8에서 화학식 8a는 상기 R₁ 및 R₃은 OH이고, R₂ 및 R₄은 H인 화합물이며, 화학식 8b는 상기 R₁ 및 R₃는 H이고, R₂ 및 R₄는 OH인 화합물이다.

기타 본 발명의 구현예들의 구체적인 사항은 이하의 본 발명의 실시예에 포함되어 있다. 이하의 본 발명의 실시예는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명되어 있으나, 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

<실시예>

모든 화합물질은 Sigma-Aldrich Chemicals(USA)로부터 구입하여 사용하였으며, 특별한 추가공정을 제외하고는 구입한 화합물질을 별도 정제과정 없이 사용하였다.

각 제조공정에서 제조된 화합물을 확인하기 위한 NMR 스펙트럼(NMR spectra)은 수소 NMR 측정을 위한 NMR 분광기(Varian Mercury-300 MHz FT-NMR) 및 탄소 NMR 측정을 위한 NMR 분광기(Varian Mercury-75 MHz FT-NMR)를 이용하였고, 용매로 CDCl₃/CD₃OD를 사용하였으며, 상기 용매의 잔류 양성자를 기초로 표시하였다. 질량 스펙트럼은 JMS-700 (JEOL) spectrometer를 이용하여 측정하였으며, 녹는점(melting point)은 MEL-TEMP II로 측정하였다.

얇은 막 크로마토그래피(Thin-layer chromatography, TLC) DC-Plastikfolien 60, F₂₅₄(Merck, layer thickness 0.2 mm) 실리카겔을 이용하였고, 254 nm에서 UV 형광을 이용하여 확인하였다.

치환된 페놀의 TBDMS protection 과정(반응식 2의 (a) 과정 및 반응식 3의 (a) 과정)

이미다졸(imidazole, 1.3 mmol) 및 TBDMSCl(tert-Butylchlorodimethylsilane, 1.4 mmol)를 용해한 DMF 용액 3 mL에 DMF 용액에 화학식 5의 5a 및 5b와 화학식 8의 8a 및 8b 화합물을 각각 1.0 mmol로 용해한 용액 1 mL를 실온에서 혼합한 후, 혼합액을 40℃에서 2.5시간 내지 4.5시간 정도 교반시켰다. 상기 교반 후에, 상기 반응액을 물과 에테르를 각 15 mL씩 첨가하여 분획하였다. 물 분획층은 물 15 mL로 2회 세척한 후, 에테르 분획층을 물 25 mL로 2회 세척하고, 식염수 25 mL로 2회 세척한 후, 무수 Na₂SO로 건조시키고, 진공속에서 농축시켰다. 상기 농축시켜 수득한 산물(crude product)을 EtOAc/Hexane(1/15 - 1/9) 혼합용매로 컬럼크로마토그래피를 수행하여, 화학식 6의 6a 및 6b와 화학식 3의 3c 및 3b 화합물과 화학식 11의 화합물을 수득하였다.

화학식 6의 6a 화합물(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methoxybenzaldehyde)

반응시간; 2.5시간, 수율; 96%

R_f = 0.53(EtOAc/Hexane = 1/15)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz),

6.38 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.87 (3H, s), 0.98 (9H, s), 0.23 (6H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.2, 159.9, 159.4, 131.3, 118.3, 114.6, 102.4, 55., 5 23.4, 20.4, -4.92.

화학식 6의 6b 화합물(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyde)

반응 시간: 4.5 시간, 수율: 92%

R_f = 0.53 (EtOAc/Hexane = 1/15)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (1H, s), 7.35-7.37 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 1.00 (18H, s), 0.25 (6H, s), 0.23 (6H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.6, 153.4, 147.7, 130.8, 125.4, 120.9, 120.6, 26.1, 26.0, 18.8, 18.7, -3.8, -3.7.

화학식 3의 3c 화합물(1-(2, 4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethanone)

반응시간: 5.5 h, 수율: 78%

R_f = 0.39 (EtOAc/Hexane = 1/15)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.56 (3H, s), 1.00 (9H, s), 0.97 (9H, s), 0.29 (6H, s), 0.21 (6H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.6, 160.1, 156.7, 131.8, 124.4, 113.5, 111.4, 31.4, 26.0, 25.7, 18.6, 18.3, -3.7, -4.2.

화학식 3의 3d 화합물(1-(3, 5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethanone)

반응시간: 4.5 h, 수율: 98%

R_f = 0.64 (EtOAc/Hexane = 1/15)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 156.8, 139.2, 117.0, 113.5, 27.1, 26.0, 18.6, -4.0.

화학식 11의 화합물 (4-Bromo-3-methoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane)

R_f = 0.5 (EtOAc/Hexane=1/9)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 3.82 (3H, s), 0.96 (9H, s), 0.19 (6H, s).

그리그나드 반응(Grignard reaction, 반응식 2의 (b) 과정)

THF 용액에 화학식 6의 6a 및 6b 화합물을 각각 1.5 mmol로 용해한 용액 6 mL를 0℃에서 교반하면서, 천천히 메틸마그네슘클로라이드(3.0 M) THF 용액 1 mL를 첨가한 후, 상온에서 30분 내지 50분 교반시켰다. 상기 교반 후

에, 미반응 메틸마그네슘클로라이드는 포화된 NH_4Cl 용액 1.5 mL를 첨가하여 제거하였다. 반응액은 Celite pad를 이용하여 여과한 후, 에틸아세테이트 15 mL로 세척하였다. 여과물에 에틸아세테이트 15 mL를 2회 첨가하여 이용하여 추출한 후, 추출물은 식염수 25 mL로 2회 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공속에서 농축시켰다. 상기 농축시킨 반응물을 EtOAc/Hexane(1/15 - 1/2) 혼합용매로 컬럼크로마토그래피를 수행하여, 화학식 7의 7a 및 7b의 화합물을 수득하였다.

화학식 7의 7a 화합물(1-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methoxyphenyl)ethanol)

반응시간: 30 min, 수율: 86%

$R_f = 0.23$ (EtOAc/Hexane = 1/2)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.00-5.03 (1H, m), 3.80 (3H, s), 1.48 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.98 (9H, s), 0.20 (6H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 156.1, 126.7, 126.5, 111.7, 103.7, 66.3, 55.5, 26.0, 23.0, 18.5, -3.96.

화학식 7의 7b 화합물(1-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethanol)

반응시간: 50 min, 수율: 92%

$R_f = 0.5$ (EtOAc/Hexane=1/15)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.76 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.99 (9H, s), 0.98 (9H, s), 0.20 (6H, s), 0.19 (6H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.9, 146.3, 139.3, 121.0, 118.6, 70.3, 26.3, 25.3, 21.4, 18.8, 14.6, -3.7.

벤질알코올의 PCC 산화 반응(PCC oxidation of benzyl alcohols, 반응식 2의 (c) 과정)

CH_2Cl_2 에 화학식 7의 7a 및 7b 화합물을 각각 1 mmol로 용해한 용액 15 mL를 0℃에서 교반하면서 PCC(pyridinium chlorochromate) 2.5mmol을 첨가한 후, 상온에서 3시간 내지 4시간 교반시켰다. 상기 교반 후에, Celite pad를 이용하여 여과한 후, 에테르 15 mL로 세척하였다. 세척 후, 여과물은 진공에서 농축시켰다. 상기 농축시킨 반응물을 EtOAc/Hexane(1/15 - 1/15) 혼합용매로 컬럼크로마토그래피를 수행하여, 화학식 3의 3a 및 3b의 화합물을 수득하였다.

화학식 3의 3a 화합물(1-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methoxyphenyl)ethanone)

반응시간: 4.0 h, 수율: 86%;

$R_f = 0.25$ (EtOAc/Hexane = 1/15)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.86 (3H, s), 2.56 (3H, s), 0.98 (9H, s), 0.24 (6H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 181.9, 160.9, 160.8, 132.2, 121.5, 112.0, 103.5, 55.4, 31.8, 25.7, 18.3, -4.18.

- [0128] **화학식 3의 3b 화합물(1-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethanone)**
- [0129] 반응시간: 3.0 h, 수율: 75%
- [0130] $R_f = 0.5$ (EtOAc/Hexane = 1/15)
- [0131] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.45 (2H, m) 6.84 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.51 (3H, s), 1.00 (9H, s), 0.99 (9H, s), 0.23 (6H, s), 0.22 (6H, s)
- [0132] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 152.1, 147.0, 131.3, 123.0, 121.0, 120.6, 26.6, 26.3, 26.2, 18.9, 18.8, -3.7, -3.6.
- [0133] **아세트펜 치환체의 브롬화반응(bromination of substituted acetophenones, 반응식 1의 (a) 과정)**
- [0134] 에틸아세테이트에 화학식 3의 3a 내지 3e 화합물을 각각 0.5 mmol로 용해한 용액 5 mL를 0℃에서 교반하면서 copper(II) bromide 1.25 mmol을 첨가한 후, 상온에서 1.25시간 내지 2.5시간 환류시켰다. 상기 환류 후, 실온으로 냉각하고, Celite pad를 이용하여 여과한 후, 에틸아세테이트 10 mL로 세척하였다. 세척 후, 여과물은 진공에서 농축시켰다. 상기 농축시킨 반응물을 EtOAc/Hexane(1/15 - 1/15) 혼합용매로 컬럼크로마토그래피를 수행하여, 화학식 4의 4a 내지 4e 화합물을 각각 수득하였다.
- [0135] **화학식 4의 4a 화합물(2-Bromo-1-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methoxyphenyl)ethanone)**
- [0136] 반응시간: 1.25 h, 수율: 81%
- [0137] $R_f = 0.41$ (EtOAc/Hexane = 1/15)
- [0138] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.58 (2H, s), 3.89 (3H, s), 0.99 (9H, s), 0.25 (6H, s)
- [0139] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 161.0, 160.7 133.6 ,113.4, 112.9, 103.7, 55.9, 38.2, 25.9, 18.6, -3.88.
- [0140] **화학식 4의 4b 화합물(1-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-bromoethanone)**
- [0141] 반응시간: 2.5 h, 수율: 82%
- [0142] $R_f = 0.32$ (EtOAc/Hexane = 1/15)
- [0143] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.48 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.34 (2H, s), 0.97 (18H, s), 0.20 (12H, s)
- [0144] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 149.3, 148.9, 126.8, 123.3, 120.9, 113.3, 31.7, 28.1, 20.1, -4.10.
- [0145]
- [0146] **화학식 4의 4c 화합물(1-(2,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-bromoethanone)**
- [0147] 반응시간: 2.25 h, 수율: 82%
- [0148] $R_f = 0.5$ (EtOAc/Hexane = 1/10)
- [0149] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.38-6.41 (2H, m), 4.36 (2H, s), 0.98 (18H, s), 0.26 (12H, s)

- [0150] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.2, 161.9, 154.6, 128.8, 122.0, 117.1, 115.0, 34.1, 21.4, 20.6, -3.82.
- [0151] **화학식 4의 4d 화합물(1-(3,5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-bromoethanone)**
- [0152] 반응시간: 2.5 h, 수율: 87%
- [0153] R_f = 0.64 (EtOAc/Hexane = 1/10)
- [0154] ^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)
- [0155] ^{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.
- [0156] **화학식 4의 4e 화합물(2-Bromo-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethanone)**
- [0157] 반응시간: 2.5 h, 수율: 76%
- [0158] R_f = 0.55 (EtOAc/Hexane = 1/3)
- [0159] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (2H, d, J = 1.8 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.22 (2H, s), 3.83 (6H, s)
- [0160] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.1, 160.1, 138.5, 107.5, 107.4, 55.4, 31.7.
- [0161] **2-아릴 벤조푸란 제조반응 (procedure for synthesis of 2-aryl benzo[b]furans from α -bromoacetophenone and resorcinol, 반응식 1의 (b) 과정)**
- [0162] 크실렌 12 mL에 레조시놀(resorcinol) 0.75 mmol, 상기 화학식 4의 4a 내지 4e 화합물 각 0.5 mmol 및 산화 알루미늄(neutral aluminum oxide) 7.5 mmol을 혼합한 후, 상온에서 24시간 환류시켰다. 상기 환류 후 냉각하고, Celite pad를 이용하여 진공에서 농축시켰다. 상기 농축시킨 반응물을 acetate/hexane 혼합용매로 실리카겔 컬럼을 이용하여 컬럼크로마토그래피를 수행하여, 화학식 2의 2a 내지 2e 화합물을 각각 수득하였다.
- [0163] **화학식 2의 2a 화합물(2-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methoxyphenyl) benzofuran-6-ol)**
- [0164] 수율: 21%
- [0165] R_f = 0.43 (EtOAc/Hexane= 1/10)
- [0166] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.10 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.86 (1H, br s), 3.92 (3H, s), 1.01 (9H, s), 0.25 (6H, s)
- [0167] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 156.8, 154.7, 153.2, 152.0, 127.5, 123.8, 121.0, 113.5, 112.3, 111.7, 104.3, 104.0, 98.1, 55.7, 26.0, 18.6, -3.88.
- [0168]
- [0169] **화학식 2의 2b 화합물(2-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl benzofuran-6-ol)**
- [0170] 수율: 28%, R_f = 0.17(EtOAc/Hexane = 1/15)
- [0171] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.86

(1H, dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz), 6.72-6.75 (2H, m), 4.81 (1H, br s), 1.02 (9H, s), 0.99 (9H, s), 0.25 (6H, s), 0.22 (6H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 155.1, 153.1, 147.2, 146.9, 124.2, 122.9, 121.2, 120.6, 117.9, 117.4, 111.7, 99.6, 98.2, 26.1, 26.0, 14.2, -3.92.

화학식 2의 2c 화합물(2-(2,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl benzofuran-6-ol)

수율: 24%

R_f = 0.38 (EtOAc/Hexane = 1/6)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz), 6.72-6.75 (2H, m), 4.71 (1H, br s), 1.02 (9H, s), 1.01 (9H, s), 0.24 (6H, s), 0.22 (6H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 155.2, 153.0, 147.2, 146.9, 124.1, 123.0, 121.2, 120.6, 118.0, 117.4, 111.7, 99.5, 98.2, 26.1, 26.0, 18.6, -3.92.

화학식 2의 2d 화합물(2-(3,5-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl benzofuran-6-ol)

수율: 31%, R_f = 0.29(EtOAc/Hexane = 1/10)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 6.29 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 5.17 (1H, br s), 0.98 (18H, s), 0.22 (12H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 155.6, 154.9, 153.6, 132.1, 122.7, 121.0, 112.0, 109.8, 101.4, 98.3, 25.8, 14.3, -4.2.

화학식 2의 2e 화합물(2-(3,5-Dimethoxyphenyl benzofuran-6-ol)

수율: 20%

R_f = (EtOAc/Hexane = 1/3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 6.43 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 5.06 (1H, br s), 3.84 (6H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 155.5, 154.8, 153.5, 132.2, 122.6, 121.1, 112.0, 102.7, 101.6, 100.5, 98.2, 55.5.

푸에라리아푸란 및 그 유도체 제조반응(반응식 1의 (c) 과정)

냉각된 DMF 0.2 mL에 POCl₃ 1.5 mmol을 첨가(dropwise addition)하여 빌스마이어 용액을 제조하고, 30분 동안 교반하였다.

교반 후에, DMF 0.5 mL에 상기 화학식 2의 2a 내지 2e 화합물을 각각 0.25 mmol 용해시킨 용해액에 상기 제조된 빌스마이어 용액을 첨가(dropwise addition)하고, 상온에서 유지한 후, 100℃에서 교반하면서 16시간 내지 24시간 동안 교반시키며 반응시켰다. 상기 반응 후, 혼합액을 냉각시키고, 포화된 NaOAc 용액으로 중화시켰다. 이

후, 반응물을 여과하고, ethyl acetate/hexane(1/3 - 1/1/) 혼합용매로 실리카겔 컬럼을 이용하여 컬럼크로마토 그래피를 수행하여, 화학식 1의 1a 내지 1e 화합물을 각각 수득하였다.

[0192] **화학식 1의 1a 화합물(푸에라리아푸란)**

[0193] 반응시간: 24 h, 수율: 72%

[0194] $R_f = 0.47$ (EtOAc/hexane = 1/1), yellow solid, mp 293-294°C

[0195] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.89 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 3.81 (3H, s)

[0196] ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 189.4, 165, 163.1, 160.3, 157.6, 156.9, 133.7, 123.1, 118.5, 118.4, 114.4, 110.2, 109.1, 100.6, 98.6, 56.3; MS: 284 (M^+ , base), 253, 213, 128.

[0197] **화학식 1의 1b 화합물(2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-6-hydroxy benzofuran-3-carbaldehyde)**

[0198] 반응시간: 24 h, 수율: 57%

[0199] $R_f = 0.62$ (EtOAc/Hexane = 1/1), pale yellow liquid

[0200] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 10.0 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)

[0201] ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 188.4, 180.1, 167.1, 165.4, 156.0, 147.1, 131.0, 129.6, 128.0, 123.3, 122.7, 116.9, 116.6, 114.6, 98.6; MS: 252, 207, 179.

[0202] **화학식 1의 1c 화합물(2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-6-hydroxy benzofuran-3-carbaldehyde)**

[0203] 반응시간: 16 h, 수율: 43%

[0204] $R_f = 0.62$ (EtOAc/Hexane = 1/1), pale yellow liquid

[0205] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.38 (2H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.37 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.24 (1H, s)

[0206] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.4, 174.8, 157.3, 155.5, 150.4, 143.1, 138.9, 128.6, 128.0, 123.7, 123.3, 113.7, 109.7, 104.8, 98.6; MS: 228, 183, 152.

[0207] **화학식 1의 1d 화합물(2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-6-hydroxy benzofuran-3-carbaldehyde)**

[0208] 반응시간: 24 h, 수율: 44%

[0209] $R_f = 0.43$ (EtOAc/Hexane = 1/1), pale yellow liquid

[0210] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 10.0 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.97 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

[0211] ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 182.7, 175.5, 173.5, 168.6, 162.7, 160.9, 154.9, 154.5, 137.7, 131.1, 121.4,

110.2, 97.2; MS: 207, 183, 152.

화학식 1의 1e 화합물(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-6-hydroxy benzofuran)-3-carbaldehyde)

반응시간: 16 h, 수율: 82%

$R_f = 0.43$ (EtOAc/Hexane = 1/1), pale yellow solid; decomposed while mp checking above 300°C

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 10.1 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.93 (6H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 191.1, 166.2, 164.4, 153.2, 122.7, 114.2, 113.8, 109.2, 108.2, 100.7, 99.5, 98.5, 56.6; MS : 298 (M^+ , base), 254, 211, 184.

<실험예>

상기 제조된 화학식 1의 1a 내지 1e의 화합물 즉, 푸에라리아푸란과 이의 유도체의 항염 효과를 측정하기 위하여, 염증매개체의 원인인 NO(nitric oxide) 함량을 측정하였다. 상기 NO 함량은 stimulated RAW264.7 macrophage에 lipopolysaccharides(LPS)로 염증반응을 유도한 후, NO 생성 함량을 측정하는 방법으로 수행하였다. 또한, 상기 화학식 1의 1a 내지 1e의 화합물의 안전성을 확인하기 위하여, MTT Assay를 통해 세포독성을 측정하였다.

상기 측정된 NO 생성 함량은 하기 표 1에 나타내었고, 표 1에 기재된 결과를 바탕으로 측정한 각 화합물의 IC_{50} 값은 도 3에 나타내었으며, 상기 MTT Assay를 통해 측정한 세포 증식정도는 하기 표 2에 나타내었다.

표 1

Compound	NO Production	
	1 mM(감소율 %)	10 mM(감소율 %)
Medium(MED)	9.6 $\pm$ 2.1 (91.4)	8.5 $\pm$ 2.2 (91.5)
1a	98.0 $\pm$ 3.9 (2.0)	71.7 $\pm$ 1.5 (28.3)
1b	97.1 $\pm$ 2.6 (2.9)	86.1 $\pm$ 1.8 (13.9)
1c	101.8 $\pm$ 2.5 (-1.8)	76.4 $\pm$ 4.2 (23.6)
1d	103.2 $\pm$ 4.6 (-3.2)	94.2 $\pm$ 8.2 (5.8)
1e	100.4 $\pm$ 5.4 (-0.4)	74.3 $\pm$ 2.2 (25.7)
LPS	100.0 $\pm$ 0.6 (0.0)	100.0 $\pm$ 0.6 (0.0)

표 2

Compound	Proliferation	
	1 mM(증감율 %)	10 mM(증감율 %)
Medium(MED)	101.1 $\pm$ 3.54	101.1 $\pm$ 3.54
1a	119.0 $\pm$ 5.05	119.4 $\pm$ 5.36
1b	103.3 $\pm$ 8.89	107.9 $\pm$ 7.63
1c	107.0 $\pm$ 3.99	118.6 $\pm$ 4.49
1d	113.0 $\pm$ 2.22	112.4 $\pm$ 7.75
1e	103.6 $\pm$ 6.83	107.3 $\pm$ 2.23

상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 1의 1a 내지 1e의 화합물 즉, 푸에라리아푸란과 이의 유도체는 10 μM 투여 시, 효과적인 항염효과를 갖는 것으로 확인되었다. 추가로, 도 3에 나타낸 바와 같이, GraphPad Prism 4.0 software를 이용하여 확인한 각 화합물의 IC_{50} 값은 28.93 μM , 81.97 μM , 38.64 μM , 119.4 μM 및 33.21

μM 으로, 푸에라리아푸란 화학식 1의 1c 및 1e의 화합물의 항염 효과가 우수한 것으로 알려졌다. 또한, 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 10 μM 투여 시에도 세포의 증식과 관련하여 별 다른 영향을 미치지 아니하여, 세포 독성이 없는 것으로 확인되었다.

[0223]

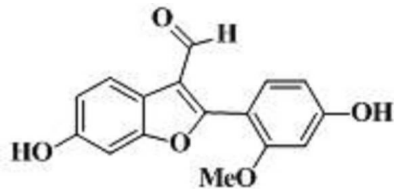
상기 결과에 의하면, 본 발명의 발명자가 제안한 방법에 의하여, 다양한 생리활성을 가진 푸에라리아푸란과 이의 유도체의 전합성이 가능하며, 상기 제조방법에 의하여 제조된 푸에라리아푸란과 이의 유도체는 세포독성이 문제되지 않으면서도 항염 효과가 우수한 것으로 확인되었다.

[0224]

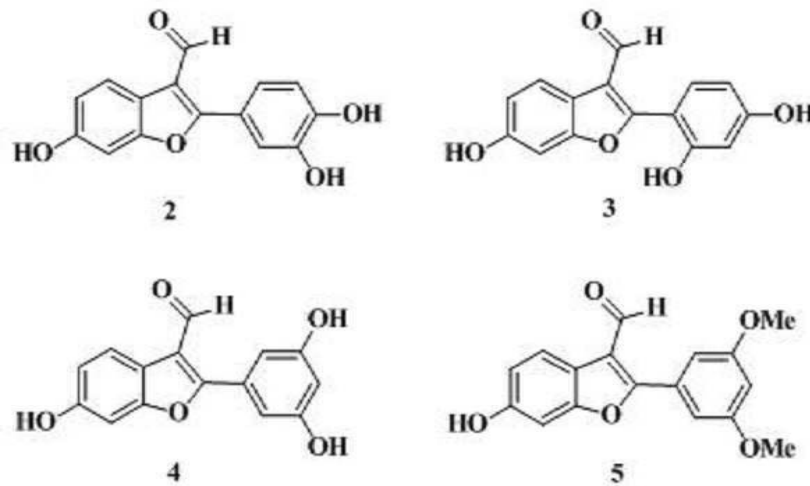
이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

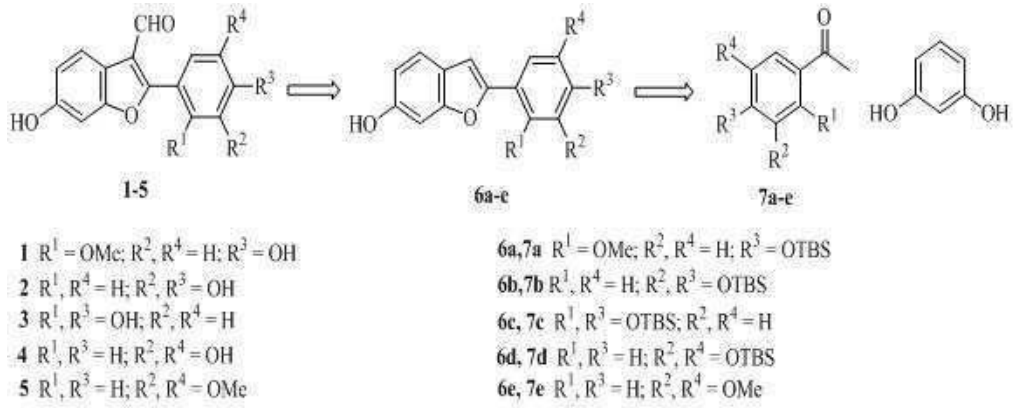
도면1a



도면1b



도면2



도면3

