



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월04일

(11) 등록번호 10-1566217

(24) 등록일자 2015년10월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

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

(21) 출원번호 10-2014-0103169

(22) 출원일자 2014년08월11일

심사청구일자 2014년08월11일

(56) 선행기술조사문헌

Tetrahedron 2014, 70, 1065-1070 (2013. 12. 22. 온라인 공개)

Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(1), 41-48

Organic Letters 2004, 6(11), 1761-1763

Organic Letters 2008, 10(19), 4211-4214

(73) 특허권자

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

전종갑

강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)

(74) 대리인

강성혜

전체 청구항 수 : 총 1 항

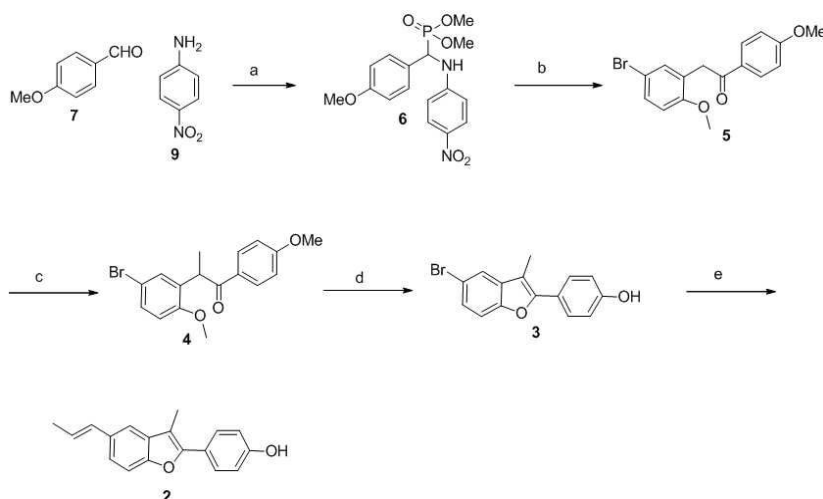
심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 유포마테노이드-6 합성방법

(57) 요약

본 발명은 호너-에몬스 타입 응축반응을 주요 단계로 하여 천연 벤조퓨란 유도체인 유포마테노이드-6를 합성하는 간단한 방법에 관한 것으로서, 알데하이드 유도체인 α -아미노포스포네이트의 극성 반전 특성을 이 반응에 효과적으로 이용하였다. 아니스알데하이드의 α -아미노포스포네이트를 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드와 호너-에몬스 타입 응축반응시키면 데옥시벤조인을 얻게 되는데, 이것은 그 후 메틸화되고 무작위 탈메틸화-사이클로디하이드레이션을 거쳐 현저한 수율로 벤조퓨란 구조체가 된다. 최종적으로 프로페닐 보론산과 스즈키 커플링 반응을 하여 총 5단계 전체수율 56.8%로 유포마테노이드-6를 얻었다.

대표도 - 도4



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 ~ 2015.03.31

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 1/2
 주관기관 한림대학교 산학협력단
 연구기간 2013.09.01 ~ 2016.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

화합물 7로 표시되는 4-메톡시벤즈알데하이드, 화합물 9로 표시되는 4-나이트로아닐린 및 다이메틸포스파이트의 케바크니크-필즈 반응 (Kebachnik-Fields reaction)으로 화합물 6으로 표시되는 다이메틸((4-메톡시페닐)((4-나이트로페닐)아미노)메틸)포스포네이트 {Dimethyl ((4-methoxyphenyl)((4-nitrophenyl)amino)methyl)phosphonate}를 얻는 단계;

화합물 6으로 표시되는 다이메틸((4-메톡시페닐)((4-나이트로페닐)아미노)메틸)포스포네이트와 화합물 8로 표시되는 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 간의 호너-에몬스 타입 응축 (Horner-Emmons type condensation)으로 엔아민 (enamine) 중간체를 생성하는 단계;

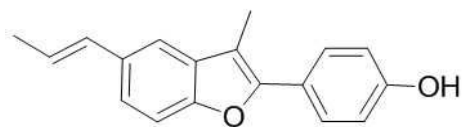
엔아민 중간체에 염기로서 세슘 카보네이트를 가하여 화합물 5로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)에탄논 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone}으로 전환하는 단계;

화합물 5로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)에탄논 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone}을 칼륨 *tert*-부톡사이드 존재 하에 메틸화하여 화합물 4로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)프로판-1-온 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one}을 얻는 단계;

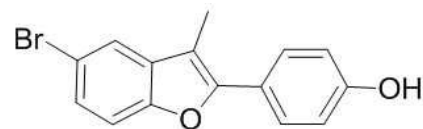
화합물 4로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)프로판-1-온 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one}을 탈메틸화-사이클로디하이드레이션 (demethylation-cyclodehydration) 반응하여 화합물 3으로 표시되는 4-(5-브로모-3-메틸벤조퓨란-2-일)페놀 {4-(5-bromo-3-methylbenzofuran-2-yl)phenol}을 얻는 단계; 및

화합물 3으로 표시되는 4-(5-브로모-3-메틸벤조퓨란-2-일)페놀 {4-(5-bromo-3-methylbenzofuran-2-yl)phenol}을 프로페닐 보론산과 커플링 반응하여 화합물 2로 표시되는 유포마테노이드-6를 얻는 단계;를 포함하는 유포마테노이드-6 합성방법.

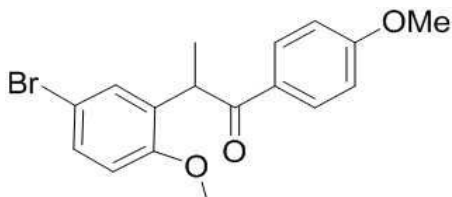
화합물 2



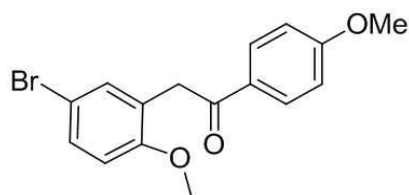
화합물 3



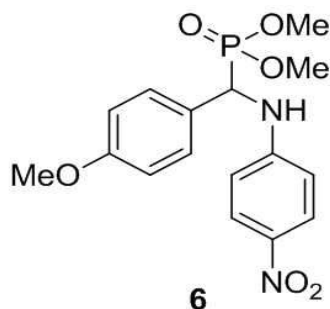
화합물 4



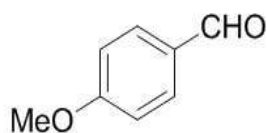
화합물 5



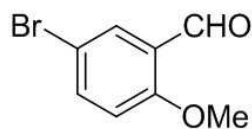
화합물 6



화합물 7



화합물 8



화합물 9



발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 호너-에몬스 타입 응축반응을 주요 단계로 하여 천연 벤조퓨란 유도체인 유포마테노이드-6를 합성하는 간단한 방법에 관한 것으로서, 알데하이드 유도체인 α-아미노포스포네이트의 극성 반전 특성을 이 반응에 효과적으로 이용하였다. 아니스알데하이드의 α-아미노포스포네이트를 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드와 호너-에몬스 타입 응축반응시키면 테옥시벤조인을 얻게 되는데, 이것은 그 후 메틸화되고 무작위 탈메틸화-사이클로 디하이드레이션을 거쳐 현저한 수율로 벤조퓨란 구조체가 된다. 최종적으로 프로페닐 보론산과 스즈키 커플링 반응을 하여 수율 56.8%로 유포마테노이드-6를 얻었다.

배경 기술

[0002]

치환된 벤조퓨란은 생리학적, 약학적 및 치료적 특성으로 인해 유기합성의 매력적인 목표물이다. 예를 들어 다양한 벤조퓨란 유도체들은 항곰팡이제, 에스트로젠 수용체 리간드, 도파민 D₃ 수용체 서브타입의 선택적 리간드, H₃ 수용체 길항제 및 메탈로프로티네이즈-13의 저해제로서 연구되어 왔다. 2-아릴벤조[b]퓨란 핵 (2-Arylbenzo[b]furan nucleus)은 피토알렉신 (phytoalexins) 및 네오리그난과 같은 천연물에 널리 존재한다. 이들의 광범위한 생물학적 및 약학적 특성들로 인하여 많은 연구자들은 이 중요한 헤테로사이클 화합물 합성에 지속적인 노력을 경주하고 있다. 2-아릴벤조[b]퓨란 합성방법은 팔라듐이 촉매작용을 하는 알카인 (alkynes)과 *o*-할로페놀(*o*-halophenols)의 교차 커플링 원환화 (cross coupling cyclization), 맥머리 커플링 (McMurry coupling)을 통한 비닐릭 페놀의 원환화, 옥심-에테르 (oxime-ethers)의 [3,3]-시그마결합 자리옮김 (sigmatropic rearrangement) 및 팔라듐이 촉매작용을 하는 엔올레이트 아릴화 (enolate arylation)를 포함한다. 최근 Dong 등은 로듐 (rhodium)이 촉매작용을 하는 비닐페놀과 킬레이트 되지 않은 알데하이드의 커플링을 보고한바 있다. 2-메톡시찰콘 에폭사이드로부터의 다른 접근방법도 보고되었다.

[0003]

유포마테노이드는 구별되는 클래스의 네오리그난이며, 속식식물 에우포마티아과 (Eupomatiaceae)에 속하는 두 종의 식물에서 분리되었다. 구조적으로 유포마테노이드 (화합물 1) (도 1)는 2-위치에서 아릴 치환기, 3-위치에서 메틸 치환기 및 5-위치에서 C₃-치환기 R로 2, 3, 5번이 치환된 패턴으로 특징지어진다. 이 화합물은 항암, 살충, 항생제 및 항산화제 특성을 나타낸다. 그리하여 이 화합물을 합성하기 위한 시도들이 많이 수행되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0004]

(비특허문헌 0001) (a) Dean, F. M.; Sargent, M. V.; Donnely, D. M. X.; Meegan, M. J.; In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A; Rees, C. W.; Bird, C. W.; Cheeseman G. W. H. Eds.; Pergamon: Oxford; 1984; Vol.4, pp.531-712. (b) Rohrkasten, R.; In Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie; 4. Aufl., Vol. E6b1, Kreher, R. P. Ed.; Thieme: Stuttgart; 1994, pp. 33-162. (c) Dell, C. B. In Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations; Thomas, E. J. Ed.; Thieme: Stuttgart; 2000; Vol. 10, pp. 11-86.

(비특허문헌 0002) (a) Kawasaki, K.; Masubuchi, M.; Morikami, K.; Sogabe, S.; Aoyama, T.; Ebiike, H.; Niizuma, S.; Hayase, M.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shidoh, H.; Stiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Stimma, N. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 87-91. (b) Khan, M. W.; Alam, M. J.; Rashid, M. A.; Chowdhury, R. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 4796-4805.

(비특허문헌 0003) (a) Crenshaw, R. R.; Jeffries, A. T.; Luke, G. M.; Cheney, L. C.; Bialy, G. J. Med. Chem. 1971, 14, 1185-1190. (b) Halabalaki, M.; Aligiannis, N.; Papoutsi, Z.; Mitakou, S.; Moutsatsou, P.; Sekeris, C.; Skaltsounis, A.-L. J. Nat. Prod. 2000, 63, 1672-1674. (c) Von Angerer, E.; Biberger, C.; Leitchtl, S. Ann. N.Y. Acad. Sci.1995, 761, 176-191. (d) Teo, C. C.; Kon, O. L.; Sim, K. Y.; Ng, S. C. J. Med. Chem. 1992, 35, 1330-1339.

(비특허문헌 0004) Hocke, C.; Prante, O.; Lober, S.; Hubener, H.; Gmeiner, P.; Kuwert, T. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3963-3966.

(비특허문헌 0005) (a) Cowart, M.; Pratt, J. K.; Stewart, A. O.; Bennani, Y. L.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 689-693. (b) Gfesser, G. A.; Faghieh, R.; Bennani, Y. L.; Curtis, M. P.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A.; Cowart, M. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2559-2563.

(비특허문헌 0006) Hu, Y.; Xiang, J. S.; Di Grandi, M. J.; Du, X.; Ipek, M.; Laakso, L. M.; Li, J.; Li, W.; Rush, T. S.; Schmid, J.; Skotnicki, J. S.; Tam, S.; Thomason, J. R.; Wang, Q.; Levin, J. I. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 6629-6644.

- (비특허문헌 0007) (a) Ward, R. S. Nat. Prod. Rep. 1997, 14, 43-74. (b) Adams, M.; Pacher, T.; Greger, H.; Bauer, R. J. Nat. Prod. 2005, 68, 83-85.
- (비특허문헌 0008) (a) Okuro, K.; Furuune, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. J. Org. Chem. 1993, 58, 4716-4721. (b) Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. Org. Lett. 2002, 4, 4727-4729. (c) Bernini, R.; Cacchi, S.; Salve, H. D.; Fabrizi, G. Synthesis 2007, 873-882. (d) Fiandanese, V.; Bottalico, D. G.; Marchese, A. P. Tetrahedron 2008, 64, 53-60. (e) Liu, J.; Chen, W.; Ji, Y.; Wang, L. Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 1585-1592. (f) Leibeling, M.; Pawliczek, M.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. Org. Lett. 2012, 14, 346-349. (g) Saha, D.; Dey, R.; Ranu, B. C. Eur. J. Org. Chem. 2010, 31, 6067-6071. (h) Zanardi, A.; Mata, J. A.; Peris, E. Organometallics 2009, 28, 4335-4339. (i) Lingam, V. S.; Vinodkumar, R.; Mukkanti, K.; Thomas, A.; Gopalan, B. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 4260-4264. (j) Csekei, M.; Novak, Z.; Kotschy, A. Tetrahedron 2008, 64, 8992-8996.
- (비특허문헌 0009) Duan, X. F.; Zeng, J.; Zhang, Z. B.; Zi, G. F. J. Org. Chem. 2007, 72, 10283-10286.
- (비특허문헌 0010) Miyata, O.; Takeda, N.; Naito, T. Org. Lett. 2004, 6, 1761-1763.
- (비특허문헌 0011) Eidamshaus, C.; Burch, J. D. Org. Lett. 2008, 10, 4211-4214.
- (비특허문헌 0012) Murphy, S. K.; Bruch, A.; Dong, V.M. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 2455-2499.
- (비특허문헌 0013) Ruan, L.; Shi, M.; Mao, S.; Yu, L.; Yang, F.; Tang, J. Tetrahedron 2014, 70, 1065-1070.
- (비특허문헌 0014) (a) Bowden, B. F.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. Austr. J. Chem. 1972, 25, 2659-2669; (b) Picker, K.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. Austr. J. Chem. 1973, 26, 1111-1119; (c) Read, R. W.; Taylor, W. C. Austr. J. Chem. 1979, 32, 2317-2321; (d) Carroll, A. R.; Taylor, W. C. Austr. J. Chem. 1991, 44, 1615-1626; (e) Carroll, A. R.; Taylor, W. C. Austr. J. Chem. 1991, 44, 627-1633.
- (비특허문헌 0015) (a) Chauret, D. C.; Bernard, C. B.; Arnason, J. T.; Durst, T.; Krishnamurty, H. G.; Sanchez-Vindas, P.; Moreno, N.; San Roman, L.; Poveda, L. J. Nat. Prod. 1996, 59, 152-155. (b) Tsai, I.-L.; Hsieh, C.-F.; Duh, C.-Y. Phytochemistry 1988, 27, 1371-1374. (c) Carini, M.; Aldini, G.; Orioli, M.; Facino, R. M. Planta Med. 2002, 68, 193-197. (d) Freixa, B.; Vila, R.; Ferro, E. A.; Adzet, T.; CaCigueral, S. Planta Med. 2001, 67, 873-875.
- (비특허문헌 0016) (a) McKittrick, B. A.; Stevenson, R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1983, 475-483. (b) Watanabe, M.; Date, M.; Kawanishi, K.; Hori, T.; Furukawa, S. Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 41-48. (c) Bach, T.; Bartels, M. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 9125-9127.
- (비특허문헌 0017) (a) Kim, S.-J.; Kim, C. G.; Yun, S.-R.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 181-185. (b) Lee, N. L.; Lee, J. J.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. Bull. Korean Chem. Soc. 2012, 33, 1907-1912. (c) Jeon, J.-H.; Kim, M. R.; Jun, J.-G. Synthesis 2011, 370-373.
- (비특허문헌 0018) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. Org. Lett. 1999, 1, 1141-1143.
- (비특허문헌 0019) (a) Journet, M.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1717-1720. (b) Jin, C. H.; Krishnaiah, M.; Sreenu, D.; Subramanyam, V. B.; Rao, K. S.; Mohan, A. V. N.; Park, C. -Y.; Son, J. -Y.; Sheen, Y. Y.; Kim, D. -K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 6049-6053.
- (비특허문헌 0020) Seemuth, P. D.; Zimmer, H. J. Org. Chem. 1978, 43, 3063-3065.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 유포마테노이드-6를 좀 더 간단한 공정으로 고수율로 합성하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자들은 주요 단계로서 호너-에몬스 타입 응축반응 (Horner-Emmons type condensation)을 거쳐 유포마테노이드-6를 간단하게 합성하는 방법을 발명하였다.

[0007] 본 발명에 따른 유포마테노이드-6 역합성 접근은 도 2에 개략적으로 도시되어 있다. 이 천연 산물은 벤조퓨란 (화합물 3)으로부터 생성되는 것으로 예측되었다. 화합물 3은 해당 중간체 화합물 4의 BBr₃ 매개 탈메틸화-사이클로디하이드레이션 (demethylation-cyclodehydration)에 의해 생성되고, 화합물 4는 핵심 중간체인 2-메톡시테옥시벤조인 (2-Methoxydeoxybenzoin) (화합물 5)으로부터 메틸화에 의해 얻어진다. 2-메톡시테옥시벤조인 (2-Methoxydeoxybenzoin) (화합물 5)은 상업적으로 판매하는 4-메톡시벤즈알데하이드 (화합물 7)의 α-아미노포스포네이트 (화합물 6)과 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 (화합물 8) 간의 호너-에몬스 타입 응축 (Horner-Emmons type condensation)에 의해 얻어질 것이다.

[0008] 유포마테노이드-6 합성은 4-메톡시벤즈알데하이드 (화합물 7), 4-나이트로아닐린 (화합물 9) 및 다이메틸포스파이트의 케바크니크-필즈 반응 (Kebachnik-Fields reaction)에 의해 개시되었다 (화학식 2). 문헌 (18)의 방법을 변형하여 α-아미노포스포네이트 (화합물 6)를 수율 93%로 얻었다. α-아미노포스포네이트를 탄소-탄소 결합 형성을 구축하기 위한 탄소 음이온 전구체로 이용하는 것은 높이 평가된다. α-아미노포스포네이트 (알데하이드 유도체)의 극성 반전 (umpolung) 특성을 이용하여 벤조퓨란 모티프를 구축하는 것은 문헌에서 매우 제한적이다. 앞서 Seemuth와 Zimmer의 참고문헌에 단 한 가지 방법만이 보고된 바 있는데, 이들은 -78 °C에서 염기로서 LDA를 이용하여 2-메톡시테옥시벤조인 합성을 위해 탄소 음이온 전구체로서 다이페닐 1-(4-나이트로아닐리노)-1-아릴메탄포스포네이트 {diphenyl 1-(4-nitroanilino)-1-arylmethanephosphonates}를 이용하였다 (20). 극성 반전 (umpolung) 화학은 그 유용성과 특별한 반응성으로 인하여 유기합성에서 연구의 초점이 되어 왔다. 상온에서 개선된 수율을 얻는 반응을 가능케 하는 보고된 방법의 변형은 매우 바람직하다. 여기에서, α-아미노포스포네이트 (화합물 6) 내의 알데하이드 (화합물 7)의 극성 반전 특성은 주요 중간체인 2-메톡시테옥시벤조인 (화합물 5)을 얻기 위하여 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드와의 반응에 효과적으로 이용되었다. 화합물 6과 화합물 8 간의 호너-에몬스 타입 응축은 염산을 가함으로써 화합물 5로 바로 전환되는 엔아민 (enamine) 중간체를 생성한다. 우리는 화합물 5를 제공하기 위하여 다양한 조건들을 확인하였고 마침내 염기로서 세슘 카보네이트를 이용하여 71% 수율을 얻었다 (표 1). 4-메톡시벤즈알데하이드 (화합물 7)의 α-아미노포스포네이트, 아닐린 및 다이페닐포스파이트로부터는 화합물 5를 수율 18%로 얻었지만 (표 1), 4-메톡시벤즈알데하이드 (화합물 7)의 α-아미노포스포네이트, 4-나이트로아닐린 및 다이페닐포스파이트로부터는 화합물 5를 29% 수율로 얻었다 (표 1). 이 실험들로부터 우리는 다이메틸포스파이트로 다이페닐포스파이트를 대체하면 입체 방해를 최소화하여 높은 수율로 결과물을 얻을 수 있음을 알 수 있다. 4-나이트로아닐린을 이용하여 벤질릭 양자 (benzylic proton)의 산도를 높이면 아닐린을 이용한 반응과 비교하여 반응을 좀 더 용이하게 만들 수 있다.

[0009] 그 후 화합물 5는 칼륨 *tert*-부톡사이드 (^tBuOK) 존재 하에 메틸 아이오다이드로 처리하여 화합물 4를 98% 수율로 얻었다. CH₂Cl₂에 용해시킨 과량의 BBr₃ (10.0 eq.)를 이용하여 36시간 동안 상온에서 화합물 4를 *O*-탈메틸화 (*O*-demethylation)하면 예상한 대로 임의의 무작위적인 분자 내 원환화가 일어나 화합물 3이 91.5% 수율로 얻어졌다. 본 발명자는 24시간 및 48시간 동안 동일한 반응을 진행하여 수율을 측정한 결과 화합물 3이 각각 76% 및 71% 수율로 얻어졌다. 화합물 3은 이후 프로페닐 보론산과 스즈키 커플링 반응을 하여 밀폐된 튜브 내에 유포마테노이드-6가 96% 수율로 얻어졌다. 이 결과물은 참고문헌의 스펙트럼 데이터와 일치하였다 (10, 14).

[0010] 결론적으로 본 발명자들은 상업적으로 입수 가능한 출발물질로부터 56.8% 수율로 유포마테노이드-6를 합성하는 실질적으로 개선된 방법을 확립하였다.

[0011] 본 발명은 화합물 7로 표시되는 4-메톡시벤즈알데하이드, 화합물 9로 표시되는 4-나이트로아닐린 및 다이메틸포스파이트의 케바크니크-필즈 반응 (Kebachnik-Fields reaction)으로 화합물 6으로 표시되는 다이메틸((4-메톡시페닐)((4-나이트로페닐)아미노)메틸)포스포네이트 {Dimethyl ((4-methoxyphenyl)((4-nitrophenyl)amino)methyl)phosphonate}를 얻는 단계;

[0012] 화합물 6으로 표시되는 다이메틸((4-메톡시페닐)((4-나이트로페닐)아미노)메틸)포스포네이트와 화합물 8로 표시되는 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 간의 호너-에몬스 타입 응축 (Horner-Emmons type condensation)으로 엔아민 (enamine) 중간체를 생성하는 단계;

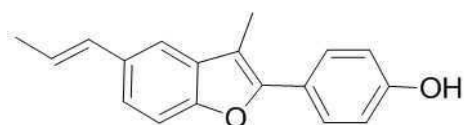
[0013] 엔아민 중간체에 염기로서 세슘 카보네이트를 가하여 화합물 5로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)에탄은 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone}으로 전환하는 단계;

[0014] 화합물 5로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)에탄은 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone}을 칼륨 *tert*-부톡사이드 존재 하에 메틸화하여 화합물 4로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)프로판-1-온 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one}을 얻는 단계;

[0015] 화합물 4로 표시되는 2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)프로판-1-온 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one}을 탈메틸화-사이클로디하이드레이션 (demethylation-cyclodehydration) 반응하여 화합물 3으로 표시되는 4-(5-브로모-3-메틸벤조퓨란-2-일)페놀 {4-(5-bromo-3-methylbenzofuran-2-yl)phenol}을 얻는 단계; 및

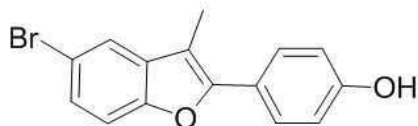
[0016] 화합물 3으로 표시되는 4-(5-브로모-3-메틸벤조퓨란-2-일)페놀 {4-(5-bromo-3-methylbenzofuran-2-yl)phenol}을 프로페닐 보론산과 커플링 반응하여 화합물 2로 표시되는 유포마테노이드-6를 얻는 단계;를 포함하는 유포마테노이드-6 합성방법에 관한 것이다.

[0017] 화합물 2



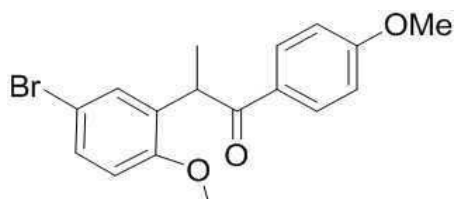
[0018]

[0019] 화합물 3



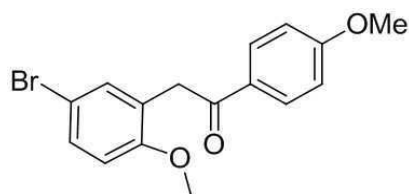
[0020]

[0021] 화합물 4



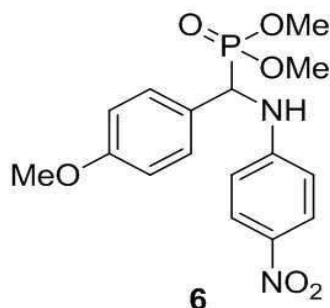
[0022]

[0023] 화합물 5



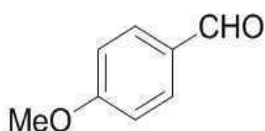
[0024]

[0025] 화합물 6



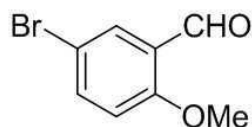
[0026]

[0027] 화합물 7



[0028]

[0029] 화합물 8



[0030]

[0031] 화합물 9



[0032]

발명의 효과

[0033] 본 발명의 방법에 따라 아리스알데하이드의 α-아미노포스포네이트를 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드와 호너-에몬스 타입 응축반응시키면 테옥시벤조인을 얻게 되는데, 이것은 그 후 메틸화되고 무작위 탈메틸화-사이클로 디하이드레이션을 거쳐 현저한 수율로 벤조퓨란 구조체가 되었다. 이것은 최종적으로 프로페닐 보론산과 스즈키 커플링 반응을 하여 높은 수율로 유포마테노이드-6를 얻었다.

[0034] 본 발명을 이용하면 생물학적 기능을 나타내는 천연 물질인 유포마테노이드-6를 간단한 방법으로 높은 수율로 합성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 유포마테노이드 일반식과 유포마테노이드-6의 화학구조를 나타낸다.

도 2는 유포마테노이드-6의 역합성과정을 나타내는 화학반응식이다.

도 3은 호너-에몬스 타입 응축반응의 최적화 조건에 관한 실험 결과를 나타낸 도면과 표이다.

도 4는 유포마테노이드-6 전합성시 반응 시약과 반응 조건을 나타낸다: (a) 다이메틸포스파이트 (dimethylphosphite), InCl_3 (10 mol%), THF, 환류, 4 h, 93% (b) (i) 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 (5-

bromo-2-methoxybenzaldehyde)(화합물 8), Cs₂CO₃, THF/IPA (4:1), 상온, 48 h (ii) 진한 HCl, 메탄올, 60 °C, 3 h, 71% (c) MeI, ^tBuOK, THF, 0 °C ~ 상온, 2 h, 98% (d) (i) 1.0 M BBr₃ in CH₂Cl₂, 상온, 36 h. (ii) H₂O, 환류, 2 h, 91.5% (e) *trans*-프로페닐 보론산, CsF, Pd(PPh₃)₄ (3 mol%), DME, 85 °C, 6 h, 96%.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 모든 화학약품은 Sigma-Aldrich Chemicals에서 구입하였고, 특별한 언급이 없는 한 더 이상 정제하지 않고 사용하였다. NMR 스펙트럼은 Varian Mercury에 300 MHz FT-NMR 및 ¹³C에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 ppm (parts per million)로 나타내었고, 커플링 상수 (*J*)는 Hz로 인용하였다. CDCl₃는 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, F₂₅₄ (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.

[0037] **다이메틸((4-메톡시페닐)((4-나이트로페닐)아미노)메틸)포스포네이트 {Dimethyl ((4-methoxyphenyl)((4-nitrophenyl)amino)methyl)phosphonate} (화합물 6)**

[0038] THF (tetrahydrofuran) (8mℓ) 내의 4-메톡시벤즈알데하이드 (4-methoxybenzaldehyde) (0.24 mL, 2.0 mmol), 4-나이트로아닐린 (4-nitroaniline) (276.0 mg, 2.0 mmol) 및 트리메틸포스파이트 (trimethylphosphite) (0.24 mL, 2.0 mmol) 혼합물 용액에 인듐 클로라이드 {indium(III) chloride} (44 mg, 0.2 mmol)를 질소 분위기 하에서 가하고 혼합물을 네 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고 물로 희석한 후 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층은 소금물 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 진공 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂=1/100 ~ 1/50)로 정제하여 연황색 고체를 얻었다.

[0039] 수율 : 681 mg (93%); R_f 0.45 (MeOH/CH₂Cl₂=1/20); 녹는점 153-155 °C.

[0040] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (2H, d, *J* = 9.3Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 8.1, 1.80.9 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.56 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.58 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 4.77 (1H, dd, *J* = 23.7, 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.76 (3H, *J* = 11.1 Hz), 3.46 (3H, d, *J* = 10.5 Hz);

[0041] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (d, *J* = 11.4 Hz), 151.6 (d, *J* = 54.6 Hz), 138.8, 128.8 (d, *J* = 21.6 Hz), 125.9 (d, *J* = 26.1 Hz), 125.8, 114.4 (d, *J* = 9.0 Hz), 112.3, 55.4 (d, *J* = 62.7 Hz), 54.2 (d, *J* = 27.3 Hz), 53.6 (d, *J* = 28.5 Hz), 53.4.

[0042] EIMS *m/z* 366 (M⁺), 257 (Base), 211.

[0043] **2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)에타논 {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone} (화합물 5)**

[0044] 교반한 화합물 6 (562 mg, 1.5 mmol)과 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 (화합물 8)(300 mg, 1.40 mmol)의 THF/IPA (4/1; 15 mL) 용액에 세슘 카보네이트 (636 mg, 1.95 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물에 메탄올 (3 mL)과 진한 염산 (1.5 mL)을 가하고 세 시간 동안 60 °C에서 교반하였다. 물 (25 mL)을 혼합물에 가하고 CH₂Cl₂ (3 x 75 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기물 층은 소금물 (2 x 50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/10 to 3/20)로 정제하여 백색 고체를 얻었다.

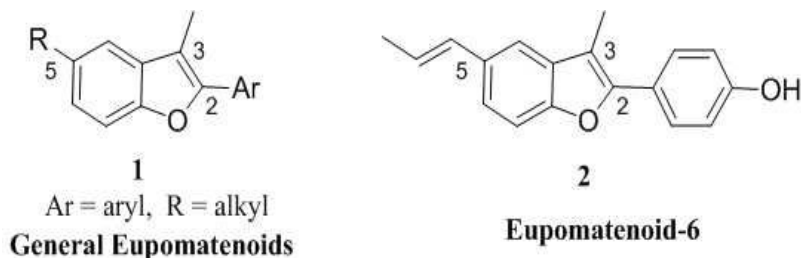
[0045] 수율 : 332 mg (71%); R_f 0.53 (EtOAc/hexane=1/3); 녹는점 118-120 °C (lit. ¹³ mp 117-118 °C).

- [0046] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.18 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.75 (3H, s);
- [0047] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.4, 163.3, 156.2, 133.6, 130.8, 130.6, 129.7, 126.2, 113.6, 112.7, 112.1, 55.7, 55.5, 39.3.
- [0048] EIMS m/z 334(M^+), 336 ($\text{M}+2$), 135 (Base).
- [0049] **2-(5-브로모-2,4-다이메톡시페닐)-1-(4-메톡시페닐)프로판-1-온** {2-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one} (화합물 4)
- [0050] 칼륨 *tert*-뷰톡사이드 (128.6 mg, 1.15 mmol) 테트라하이드로퓨란 (THF) (3 mL) 현탁액에 데옥시벤조인 (화합물 5) (320 mg, 0.96 mmol) THF 용액 (3 mL)을 0 °C에서 서서히 가하였다. 5분간 교반한 다음 아이오도메탄 (iodomethane) THF 용액 (2 mL)을 서서히 가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 25 °C로 가온하였다. 25 °C에서 두 시간 교반한 후 반응 혼합물에 2N HCl을 가하여 반응을 멈추고 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기물층은 소금물 (2 x 50 mL)로 세척한 다음 무수 Na_2SO_4 로 건조하여 진공농축하였다. 짧은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/5)로 정제하여 무색 액체를 얻었다.
- [0051] 수율 : 327 mg (98%); R_f 0.64 (EtOAc/hexane=1/3).
- [0052] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 3.3 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.00 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.84 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz);
- [0053] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 162.6, 154.3, 132.1, 130.2, 130.1, 130.0, 113.1, 112.8, 111.9, 55.3, 54.9, 39.1, 17.3.
- [0054] EIMS m/z 348 (M^+), 350 ($\text{M}+2$), 135 (Base).
- [0055] **4-(5-브로모-3-메틸벤조퓨란-2-일)페놀** {4-(5-bromo-3-methylbenzofuran-2-yl)phenol} (화합물 3)
- [0056] 2-메톡시데옥시벤조인 (2-methoxydeoxybenzoin) (화합물 4) (166.0 mg, 0.48 mmol)을 교반한 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 1.0 M $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.75 mL, 4.75 mmol)를 상온, 질소 분위기 하에서 가하였다. 반응 혼합물은 36 시간 동안 교반하고 물 (15 mL)을 가한 후 감압하여 CH_2Cl_2 를 증발시켰다. 혼합물은 두 시간 동안 환류하였다. 상온으로 냉각한 후 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 혼합 유기물층은 소금물 (2 x 50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/2)로 정제하여 무색 고체를 얻었다.
- [0057] 수율 : 126 mg (91.5%); R_f 0.48 (EtOAc/hexane=1/3); 녹는점 151-153 °C (lit.^{16c} mp 157-159 °C; lit.¹³ mp 155-156 °C).
- [0058] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 2.7 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.99 (1H, s), 2.39 (3H, s);
- [0059] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 152.4, 152.1, 133.4, 128.6, 126.8, 123.9, 121.9, 115.8, 115.5, 112.4, 109.4, 9.6.
- [0060] EIMS m/z 302 (M^+), 304 ($\text{M}+2$), 135 (Base).

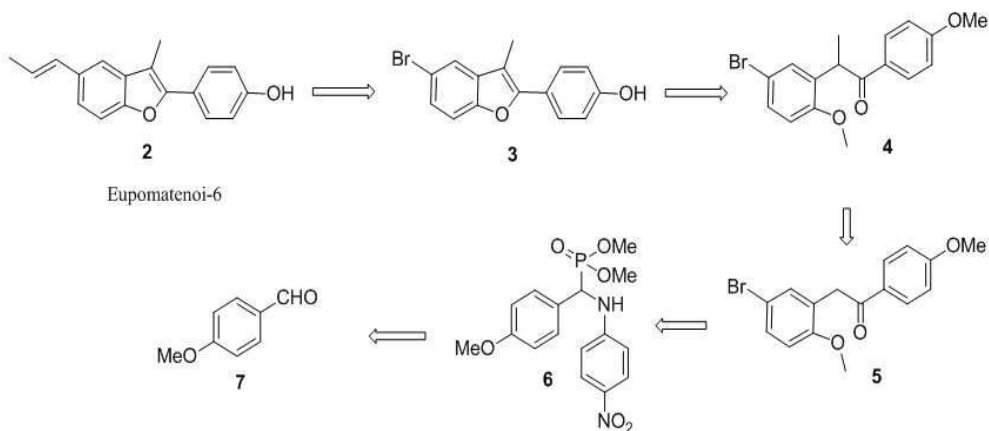
- [0061] (E)-4-(3-메틸-5-(프로프-1-엔-1-일)벤조퓨란-2-일)페놀 {(E)-4-(3-methyl-5-(prop-1-en-1-yl)benzofuran-2-yl)phenol} (유포마테노이드-6)
- [0062] 벤조퓨란 화합물 3 (80 mg, 0.28 mmol), 분말상 CsF (168 mg, 1.11 mmol) 및 트랜스-프로페닐보론산 (71 mg, 0.83 mmol)을 교반한 혼합물의 DME (1.25 mL) 용액을 밀폐된 튜브에 넣고 상온에서 Pd(PPh₃)₄ (9.6 mg, 0.03 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물은 85 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 후 반응 혼합물은 진공농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/5)로 정제하여 무색 고체를 얻었다.
- [0063] 수율 : 70 mg (96%); R_f 0.43 (EtOAc/hexane=1/4); mp 145-147 °C (lit.^{16c} mp 147.5-148 °C; lit.^{16a} mp 147.5-149 °C; lit.^{14a} mp 148-150 °C).
- [0064] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (2H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, 1.5 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.50 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.2 Hz), 6.22 (1H, m), 4.91 (1H, s), 2.42 (3H, s), 1.90 (3H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz);
- [0065] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 153.0, 151.2, 132.7, 131.6, 131.4, 128.4, 124.5, 124.3, 122.3, 116.2, 115.7, 110.8, 110.0, 18.8, 9.7.
- [0066] EIMS *m/z* 264 (M⁺), 223 (Base), 165.
- [0067] HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₆O₂ M⁺ 264.1150, found 264.1150. 분광기 데이터는 종래 보고된 것과 일치하였다.

도면

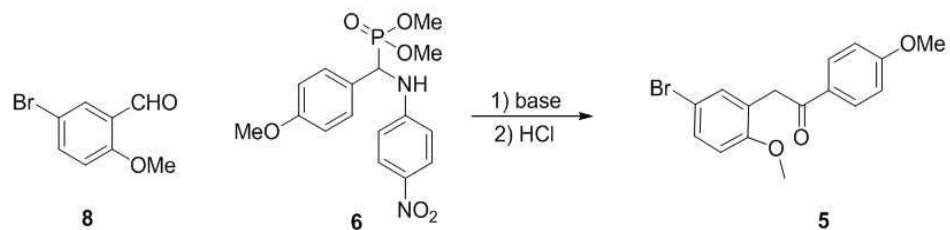
도면1



도면2



도면3



Entry	Condition	Yield ^b (%)
1	Cs ₂ CO ₃ (1.2 eq), THF/IPA (4:1), rt, overnight	53
2	NaH (1.4 eq), THF, 0 °C ~ rt, overnight	31
3	^t BuOK (1.5 eq), THF, 0 °C ~ rt, 6.5 h	39
4	Cs ₂ CO ₃ (1.3 eq), THF/IPA (4:1), rt, overnight	44
5	Cs ₂ CO ₃ (1.4 eq), THF/IPA (4:1), rt, 48 h	71
6 ^c	Cs ₂ CO ₃ (1.4 eq), THF/IPA (4:1), rt, 48 h	18
7 ^d	Cs ₂ CO ₃ (1.4 eq), THF/IPA (4:1), rt, 48 h	29

^aCompound 8 (1.0 eq), compound 6 (1.1 eq) was used.

^bYields of pure compound after column chromatography.

^c α -Aminophosphonate obtained from diphenylphosphite, 4-methoxybenzaldehyde 7 and aniline was used.

^d α -Aminophosphonate obtained from diphenylphosphite, 4-methoxybenzaldehyde 7 and 4-nitroaniline was used.

도면4

