

디아조크로마논과 보론산의 팔라듐 촉매하 결합반응을 이용한 Lespedezol A₁의 합성

한 영 태[#]

우석대학교 약학대학

(Received August 26, 2013; Revised September 22, 2013; Accepted September 23, 2013)

Formal Synthesis of Lespedezol A₁ via Versatile Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Diazochromanone with Arylboronic Acid

Young Taek Han[#]

College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju 565-701, Korea

Abstract — A formal synthesis of Lespedezol A₁ has been accomplished. The key feature of this synthesis involves an efficient and powerful palladium-catalyzed cross coupling reaction of diazocarbonyl compound with bis(benzyloxy)phenylboronic acid for the key 3-aryl-chromen-4-one intermediate, which was difficult to be prepared by Suzuki coupling reaction in the previous study. The versatile and efficient synthetic procedure would facilitate synthesis of pterocarpenes and their derivatives.

Keywords □ Lespedezol A₁, pterocarpene, diazocarbonyl, palladium, cross-coupling

테로카판류(pterocarpanoid)는 두 번째로 큰 이소플라보노이드 화합물군으로서 다양한 수산기 유도체를 갖는 벤조피란-벤조과 이란 고리가 융합된 흥미로운 구조를 갖고 있다.¹⁾ 이런 구조적인 특이성뿐만 아니라, 테로카판들은 항진균,²⁾ 반코마이신 내성 균을 비롯한 여러 균에 대한 광범위 항균³⁾ 및 항암⁴⁾ 등과 같은 다양한 생리활성으로 인해 관심의 대상이 되어 왔다.⁵⁾ 이런 이소플라보노이드 화합물들은 오랫동안 의약화학에서 신규 생리활성 물질의 설계 및 개발에 주요한 선도물질(lead compound)로 사용되어 왔기 때문에, 다양한 유도체 합성이 가능한 간결하고 효율적인 합성법이 꾸준히 요구되고 있다.

테로카판류는 크게 테로카펜(pterocarpene), 테로카판(pterocarpan) 및 코메스탄(coumestan)의 세가지 구조의 화합물을 일컫는다(Fig. 1). 이들 중 테로카펜 골격은 11a-6a번 탄소 이중결합의 환원 또는 6번 탄소의 산화를 통해 각각 테로카판 또는 코메스탄 골격으로 전환이 가능하다.⁶⁾ 따라서, 다양한 테로카판류 천연물 및 유도체의 합성을 위해서는 효율적인 테로카펜 골격의 합성법이 필요할 것으로 생각된다. 최근까지도 테

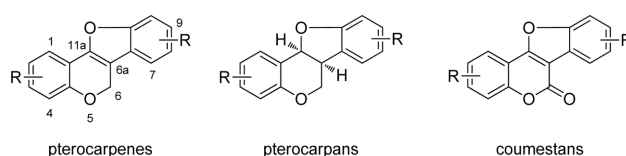


Fig. 1 – Skeletons of pterocarpanoid families.

로카펜 골격의 다양한 합성 방법들이 보고되고 있는데,⁶⁻⁸⁾ 대표적인 합성법으로는 chalcone 유도체의 산화적 전이반응 및 환원으로 생성된 3-아릴-크로마논의 분자 내 축합반응을 통한 방법이 있다.

팔라듐 촉매와 보론산을 이용한 카본-카본 결합의 생성 반응은 다양한 보론산 화합물의 상업적 구매편이성과 합성 용이성 덕분에 천연물 합성은 물론 다양한 유도체 합성에 널리 사용되고 있다. 그러나 테로카펜 합성의 경우, 3-아릴-크로마논 중간체 합성을 위해 3-브로모 크로메논과 Suzuki 반응이 시도되었으나 성공적이지 못하였다. 특히 Erhardt 등이 보고한 Lespedezol A₁(1)의 합성에서와 같이 입체장애가 큰 페닐보론산(2)과의 Suzuki 반응에서는 목적 3-아릴-크로마논(3)을 거의 얻을 수가 없었다.^{9,10)} 한편 반응성이 매우 높은 카빈(carbene)의 전구체인 α -디아조카보닐 화합물과 아릴보론산의 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응으로 α -아릴- α,β -불포화 카보닐 화합물을 합성하는 방법이 최근

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-290-1566 (팩스) 063-290-1812
(E-mail) hanyt@woosuk.ac.kr

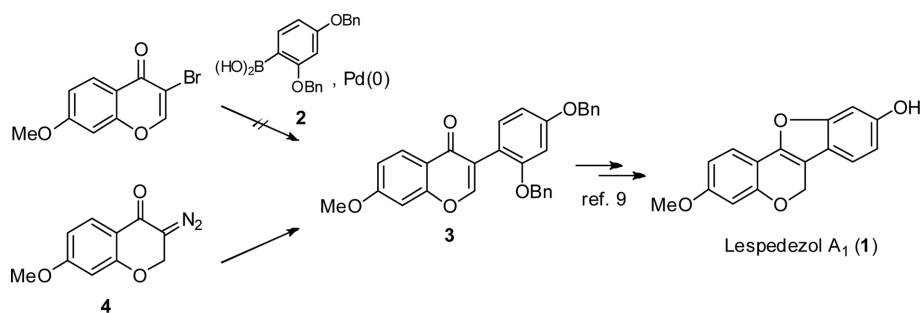


Fig. 2 – Palladium-catalyzed cross-coupling reactions toward to lespedezol A₁.

에 보고되었다.¹¹⁾ 이 α -디아조카보닐 화합물과 아릴보론산의 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응을 이용한다면, 테로카펜 합성에 주요한 중간체인 3-아릴-크로마논 골격을 용이하게 합성할 수 있을 것으로 생각되었다. 본 연구에서는 α -디아조카보닐 화합물(4)로부터 팔라듐 촉매를 이용한 커플링 반응으로 Lespedezol A₁의 중요 합성 중간체인 3-아릴-크로마논(3)을 간결하게 높은 수율로 합성할 수 있었고(Fig. 2), 향후 다양한 테로카펜류 합성에 응용할 수 있을 것으로 사료되기에 이를 보고하고자 한다.

재료 및 실험방법

¹H-NMR 및 ¹³C-NMR spectra는 JEOL JNM-LA 300 MHz Spectrometer로 측정하였으며 chemical shift는 ppm(parts per million)으로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. Low resolution mass spectra는 VG Trio-2 GC-MS를, High resolution mass spectra는 JEOL JMS-AX 505WA를 사용하여 m/z로 나타내었다. Column chromatography용 silica gel(230-400 mesh, Merk)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F₂₅₄ plate(Merk)를 사용하였다. 본 실험에서 사용한 무수 용매 중 THF(terahydrofuran)는 sodium과 benzophenone을 이용하여 증류하여 사용하였고, 언급하지 않은 시약은 부차적인 정제과정 없이 시판품을 사용하였다.

(((4-Bromo-1,3-phenylene)bis(oxy))bis(methylene))dibenzene(6)

4-Bromoresorcinol(5)(2.0 g, 10.58 mmol)의 무수 아세톤(150 ml) 용액에 K₂CO₃(7.3 g, 52.82 mmol)와 benzyl bromide(3.15 ml, 26.45 mmol)을 가한 후 24시간 동안 환류하였다. 감압 농축하여 용매를 완전히 제거한 후 EtOAc에 녹인 후 감압 여과하였다. 여액을 감압 농축하여 잔사를 컬럼크로마토그래피(EtOAc : n-hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 30 : 1)로 정제하여 흰색의 고체 3.75 g(96%)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45~7.28(m, 11H), 6.59(d, 1H, $J=2.8$ Hz), 6.46(dd, 1H, $J=2.8, 8.8$ Hz), 5.09(s, 2H), 4.99(s, 2H); LRMS(FAB) m/z 370(M+H⁺).

2-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane(7)

브로모벤젠(6)(532 mg, 1.44 mmol), bis(pinacolato)diboran(549 mg, 2.16 mmol) 및 KOAc(424 mg, 4.32 mmol)의 DMSO(6 ml) 용액에 Pd(dppf)Cl₂(53 mg, 0.072 mmol)을 가한 후, 80°C에서 24시간 교반하였다. 상온으로 냉각하여 EtOAc로 희석한 후, 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : n-hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 20 : 1)로 정제하여 흰색의 고체 401 mg(67%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.65~7.58(m, 1H), 7.41~7.28(m, 10H), 6.62~6.55(m, 2H), 5.04(s, 2H), 4.94(s, 2H), 1.53(s, 12H).

(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)boronic acid(2)

피나콜보란(7)(300 mg, 0.72 mmol)의 아세톤(5 ml) 및 물(5 ml) 용액에 NaIO₄(462 mg, 2.16 mmol) 및 NH₄Ac(122 mg, 1.58 mmol)을 가하였다. 상온에서 12시간 교반 후, 감압 농축하여 아세톤을 완전히 제거한다. EtOAc를 가하고 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : n-hexane = 1 : 5)로 정제하여 흰색의 고체 211 mg(88%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77(d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.42~7.30(m, 10H), 6.66~6.60(m, 2H), 5.55(s, 2H), 5.07(s, 4H); LRMS(FAB) m/z 335(M+H⁺).

7-Hydroxychroman-4-one(9)

레조시롤(8)(2.0 g, 18.16 mmol)과 3-브로모프로판산(2.8 g, 18.30 mmol)에 트리플로로메탄설폰산(5 ml)을 빠르게 가하였다. 온도를 천천히 올려서 50°C에서 3시간 교반하였다. 상온에서 CH₂Cl₂로 희석한 후, 천천히 물을 가하였다. 유기층을 분리한 후, 물층을 여러 번 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모든 유기층을 감압 농축하여 바로 다음 반응에 정제 없이 사용하였다. 농축한 잔사에 빠르게 2 N NaOH 수용액(150 ml)을 가하여 녹였다. 상온에서 3시간 교반한 후, 6 N 염산 수용액으로 산성화하였다. EtOAc를 가

하고 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : n-hexane=1 : 2)로 정제하여 노란색 고체 1.52 g(51%)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81(d, 1H, J=8.7 Hz), 6.51(dd, 1H, J=2.4, 8.6 Hz), 6.39(d, 1H, J=2.4 Hz), 4.89(t, 2H, J=6.4 Hz), 2.75(t, 2H, J=6.5 Hz); LRMS(FAB) m/z 165(M+H⁺).

7-Methoxychroman-4-one(10)

히드록시크로마논(9)(480 mg, 2.92 mmol)의 무수 아세톤(20 ml)용액에 K₂CO₃(1.2 g, 8.76 mmol)와 CH₃I(0.24 ml, 3.86 mmol)을 가한 후 24시간 동안 환류하였다. 감압 농축하여 용매를 완전히 제거한 후 EtOAc에 녹인 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축하여 잔사를 컬럼크로마토그래피(EtOAc : n-hexane=1 : 5)로 정제하여 흰색의 고체 510 mg(98%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81(d, 1H, J=8.9 Hz), 6.55(dd, 1H, J=2.4, 9.0 Hz), 6.38(d, 1H, J=2.4 Hz), 4.49(t, 2H, J=6.4 Hz), 3.81(s, 3H), 2.73(t, 2H, J=6.4 Hz); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 190.4, 166.00, 163.8, 128.9, 115.4, 109.9, 100.8, 67.4, 55.6, 37.5; LRMS(FAB) m/z 179(M+H⁺).

3-Diazo-7-methoxychroman-4-one(4)

-78°C의 크로마논(10)(150 mg, 0.84 mmol)의 THF(20 ml) 용액에 LHMSDS의 1 M hexane용액(1.1 ml, 1.1 mmol)을 가한 후, 동일 온도에서 30분 교반하였다. 이 용액에 2,2,2-trifluoroethyl trifluoroacetate(329 mg, 1.68 mmol)의 THF(4 ml)용액을 가하였다. 10분 후 1 N HCl 수용액(5 ml)을 가한 후 Et₂O로 희석하였다. 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 바로 다음 반응에 사용하였다. 잔사를 acetonitrile(20 ml)에 녹이고 Et₃N(0.18 ml, 1.26 mmol)과 물 한 방울을 가한다. 이 용액에 상온에서 methanesulfonyl azide(153 mg, 1.26 mmol)의 acetonitrile(5 mL)용액을 천천히 가한 후, 상온에서 6시간 교반하였다. EtOAc로 희석한 후, 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : n-hexane : Et₃N=1 : 7 : 0.1)로 정제하여 노란색 고체 99 mg(58%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.84(d, 1H, J=8.8 Hz), 6.63(dd, 1H, J=2.4, 8.8 Hz), 6.41(d, 1H, J=2.4 Hz), 5.18(s, 2H), 3.82(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ 177.9, 165.1, 164.0, 161.3, 128.1, 116.0, 110.1, 101.5, 62.7, 55.6; LRMS(FAB) m/z 205(M+H⁺).

3-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)-7-methoxy-4H-chromen-4-one(3)

디아조크로마논(4)(50 mg, 0.24 mmol), 1,4-벤조퀴논(40 mg,

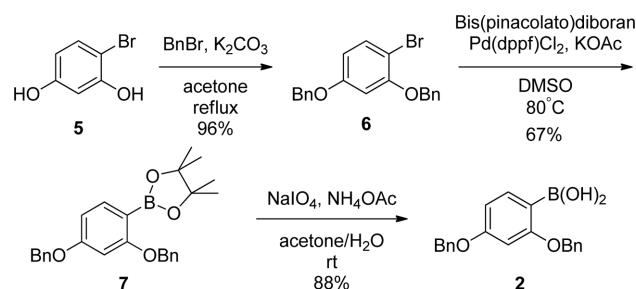
0.37 mmol) 및 보론산(2)(160 mg, 0.48 mmol)의 톨루엔(6 ml) 용액에 i-Pr₂NH(0.17 ml, 1.2 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(14 mg, 0.012 mmol)을 가하고 5시간 환류한다. 상온으로 냉각 후 EtOAc와 물을 가하였다. 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 MgSO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 잔사를 컬럼 크로마토그래피(THF : n-hexane=1 : 10~1 : 7)로 정제하여 흰색 고체 92 mg(83%)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19(d, 1H, J=9.0 Hz), 7.88(s, 1H), 7.43~7.21(m, 12H), 6.96(dd, 1H, J=2.4, 9.0 Hz), 6.82(d, 1H, J=2.4 Hz), 6.63(dd, 1H, J=8.3, 2.3 Hz), 5.05(s, 2H), 5.02(s, 2H), 3.89(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ 175.2, 163.8, 160.2, 158.0, 157.7, 153.8, 137.0, 136.9, 132.3, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 124.0, 118.8, 114.3, 106.3, 101.7, 70.8, 70.3, 55.8; LRMS(FAB) m/z 465(M+H⁺); HRMS(FAB) calcd for C₃₀H₂₅O₅(M+H⁺): 465.1697; found 465.1705.

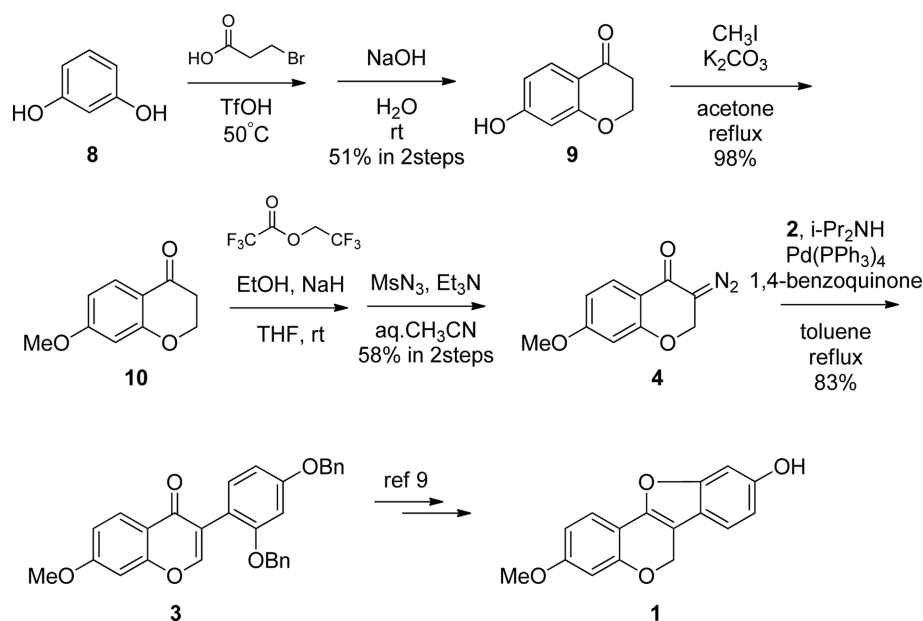
실험결과 및 고찰

보론산(2)을 합성하기 위해 4-브로모 레조시놀(5)의 페놀기를 벤질기로 보호화하여 브로모벤젠(6)을 합성하였다. 우선 브로모벤젠(6)에서 할로젠-금속치환반응을 이용한 보론산 합성법을 시도하였다. 이 경우, 자라이성질체를 포함한 다양한 부산물들이 생성되어 원하는 보론산(2)을 좋은 수율로 얻을 수 없었다.¹²⁾ 반면, Miyaura borylation 반응시 피나콜보란(7)을 경유하여 브로모벤젠(6)으로부터 원하는 보론산(2)을 위치이성질체 없이 높은 수율로 얻을 수 있었다¹³⁾(Scheme 1).

Palladium 촉매를 이용한 coupling반응에 필요한 디아조크로마논(4)를 합성하기 위해, 레조시놀(8)으로 부터 알려진 방법대로 위치선택적인 Friedel-Craft 아실화반응 및 분자내 O-알킬화 반응을 통해 크로마논(9)을 합성하였다.¹⁴⁾ 페놀에 메틸화 반응을 수행하여 메톡시크로마논(10)을 얻었다. 다음으로 메톡시크로마논(10)으로 부터 다양한 디아조 전위(diazo transfer)반응을 수행하였다. 열역학적인 조건(NaOMe 또는 KOH, 상온)에서



Scheme 1 – Synthesis of the boronic acid 2.



Scheme 2 – Formal synthesis of lespedezol A₁.

formylation를 통한 deformylative 디아조 전위 반응¹⁵⁻¹⁶)을 수행했을 때는 목적하는 디아조크로마논(4)을 얻을 수 없었다. 반면에, 속도론적인 조건(LHMDS, -78°C)에서 trifluoroacetylation을 통한 디아조 전위반응¹⁷)을 수행했을 때는 목적하는 디아조크로마논(4)을 적절한 수율로 얻을 수 있었다. 마지막으로 앞서 얻은 디아조크로마논(4)과 보론산(2)의 palladium촉매를 이용한 coupling 반응으로 목적인 lespedezol A₁ 합성의 핵심 중간체(3)를 높은 수율(83%)로 얻을 수 있었다(Scheme 2).

결론 및 고찰

Palladium 촉매를 이용한 카본-카본 결합 반응은 복잡한 천연물의 합성은 물론 신규 활성물질 도출을 위한 다양한 유도체 합성에서도 널리 이용되어 왔다. 특히 Suzuki 반응을 비롯한 보론산을 이용한 cross coupling 반응은 보론산 시약의 상업적 구매 편의성과 합성 용이성 덕분에 의약화학 분야에서 널리 사용되어 왔다. 한편, 디아조 화합물은 반응성이 높은 카빈의 전구체로서 다양한 반응에 사용되어 왔다. 이번 연구에서는 이들 디아조 화합물과 보론산의 palladium 촉매를 이용한 coupling 반응을 활용하여 대표적인 테로카펜계 천연물인 lespedezol A₁의 합성을 수행할 수 있었다. 기존의 Suzuki 반응과 같은 vinyl halide 화합물을 이용한 coupling 전략은 거의 목적화합물을 얻을 수 없었던 것에 비해, 디아조크로마논 화합물을 이용한 이번 합성에서는 높은 수율로 목적 화합물을 얻을 수 있었다. 또한 coupling에 필요한 디아조크로마논 화합물을 kinetic 조건하에서 trifluoroacetylation을 통한 디아조 전위반응으로 적절한 수율로 얻을 수 있었다. 이

와 같은 디아조크로마논 화합물과 다양한 보론산의 coupling을 활용한다면, 기존의 Claisen 축합반응을 통한 chalcone 유도체 합성 및 산화적 전이반응을 경유하는 직선적인 합성 방법에 비해, 다양한 테로카펜계 천연물 및 그 유도체를 좀더 용이하게 합성할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 2013년도 우석대학교 학술 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

참고문헌

- 1) Malik, N. and Erhardt, P. : Synthesis of 6a-hydroxypterocarpan via intramolecular benzoin condensation. *Tetrahedron Lett.* **54**, 4121 (2013).
- 2) Jimnez-Gonzalez, L., lvarez-Corral, M., Muoz-Dorado, M. and Rodriguez-Garcia, I. : Pterocarpan: Interesting natural products with antifungal activity and other biological properties. *Phytochem. Rev.* **7**, 125 (2008).
- 3) Tanaka, H., Sato, M., Oh-Uchia, R., Yamaguchi, H., Eto, H., Shimizue, H., Sako, M. and Takeuchi, H. : Antibacterial properties of a new isoflavonoid from *Erythrina poeppigiana* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine* **11**, 331 (2004).
- 4) Salvo, V. A., Boue, S. M., Fonseca, J. P., Elliott, S., Corbitt, C., Collins-Burow, B. M., Curiel, T. J., Strivastav, S. K., Shih, B. Y., Carter-Wienstjes, C. H., Wood, C. E., Erhardt, P. W., Beckman,

- B. S., McLachlan, J. A., Cleveland, T. E. and Burow, M. E. : Antiestrogenic glyceollins suppress human breast and ovarian carcinoma tumorigenesis. *Clin. Cancer Res.* **12**, 7159 (2006).
- 5) Frstner, A., Heilmann, E. K. and Davis, P. W. : Total synthesis of the antibiotic erypogin H and cognates by a PtCl₂ catalyzed cycloisomerization reaction. *Angew. Chem.* **119**, 4844 (2007).
- 6) Fowler, K. J., Ellis, J. L. and Morrow, G. W. : 6-Endo heck cyclization of 3-(2-iodophenoxy)methylbenzofurans: a useful approach to pterocarpenes. *Synthetic Commun.* **43**, 1676 (2013).
- 7) Goel, A., Kumar, A. and Raghuvanshi, A. : Synthesis, stereochemistry structural classification, and chemical reactivity of natural pterocarpenes. *Chem. Rev.* **113**, 1614 (2013).
- 8) Frstner, A., Heilmann, E. K. and Davies, P. W. : Total synthesis of the antibiotic erypogin H and cognates by a PtCl₂-catalyzed cycloisomerization reaction. *Angew. Chem.* **119**, 4844 (2007).
- 9) Khupse, R. S. and Erhardt, P. W. : Practical Synthesis of Lespedezol A₁. *J. Nat. Prod.* **71**, 275 (2008).
- 10) Luniwal, A., Khupse, R., Reese, M., Liu, J., El-Dakdouki, M., Malik, N., Fang, L. and Erhardt, P. : Multigram synthesis of glyceollin I. *Org. Process Res. Dev.* **15**, 1149 (2011).
- 11) Peng, C., Wang, Y. and Wang, J. : Palladium-catalyzed cross-coupling of α -diazocarbonyl compounds with arylboronic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 1566 (2008).
- 12) Bernet, A. and Seifert, K. : A new approach to sesquiterpene arenes of the 9,11-dimethyl type(=[(1E,2RS,4aRS,8aRS)-octahydro-2,5,5,8a-tetramethylnaphthalen-1(2H)-ylidene]methyl type). *Helv. Chim. Acta* **89**, 784 (2006).
- 13) Yu, S., Saenz, J. and Srirangam, J. K. : Facile synthesis of N-aryl-pyrroles via Cu(II)-mediated cross coupling of electron deficient pyrroles and arylboronic acids. *J. Org. Chem.* **67**, 1699 (2002).
- 14) Cube, R. V., Vernier, J.-M., Hutchinson, J. H., Gardner, M. F., James, J. K. Rowe, B. A., Schaffhauser, H., Daggett, L. and Pinkerton, A. B. : 3-(2-Ethoxy-4-{4-[3-hydroxy-2-methyl-4-(3-methylbutanoyl)phenoxy]butoxy}phenyl)propanoic acid: a brain penetrant allosteric potentiator at the metabotropic glutamate receptor 2 (mGluR2). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 2389 (2005).
- 15) Vuluga, D., Legros, J., Croussea, B. and Bonnet-Delpona, D. : Synthesis of pyrazoles through catalyst-free cycloaddition of diazo compounds to alkynes. *Green Chem.* **11**, 156 (2009).
- 16) Danheiser, R. L. and Helgason, A. L. : Total synthesis of the phenalenone diterpene salvilenone. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 9471 (1994).
- 17) Danheiser, R. L., Miller, R. F., Brisbois, R. G. and Park, S. Z. : An improved method for the synthesis of α -diazo ketones. *J. Org. Chem.* **55**, 1959 (1990).