

2-플루오로벤조산으로부터 싸이오플라바논의 새롭고 다양한 합성

이재인*

덕성여자대학교 화학과

(접수 2014. 4. 8; 게재확정 2014. 5. 20)

A New and Versatile Synthesis of Thioflavanones from 2-Fluorobenzoic Acids

Jae In Lee*

Department of Chemistry, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea.

*E-mail: jilee@duksung.ac.kr

(Received April 8, 2014; Accepted May 20, 2014)

주제어: 싸이오플라바논, 축합, 1,4-첨가, 고리화

Key words: Thioflavanones, Condensation, 1,4-Addition, Cyclization

Thioflavanones (2-phenylthiochroman-4-ones)은 flavanones의 sulfur 유사체로서 자연계에서 발견되지는 않았으나 다양한 약리작용으로 인하여 관심을 끌여 왔다.¹ Thioflavanone은 세포독성이 거의 없이 유방암 세포를 사멸하며,² 3-cinnamylidene과 3-chloromethylene 유도체는 각각 임파종 치료효과³ 및 항균작용⁴을 나타내었다. 더욱이 flavanone과는 달리 고리의 sulfur 원자가 산화된 1,1-dioxide 유도체는 이노작용 및 항종양 효과를 나타내었다.^{1,5}

Thiochroman-4-ones은 thiophenol을 α,β -불포화 카복실산에 1,4-첨가하거나 β -bromopropionic acids에 치환시켜 얻어진 3-phenylthiopropionic acids를 oxalyl chloride로 반응시켜 산 할로젠화물로 전환한 후, SnCl₄로 Friedel-Crafts 아실화하여 합성되었다.⁶ α,β -불포화 카복실산과 thiophenol을 CH₃SO₃H 하에서 가열하면 첨가 및 고리화가 한 단계로 일어나 thiochroman-4-ones이 생성되지만, diphenyl disulfide와 해당하는 enol thioethers가 부산물로 함께 얻어진다.⁷ Thioflavanones의 다른 합성법은 mercaptochalcones의 중간 화합물을 고리화하는 방법이다. 2'-(4-Methoxybenzylthio)acetophenone과 benzaldehydes를 KOH 염기 하에서 축합하여 얻어진 2'-(4-methoxybenzylthio)chalcones을 EtOH 용매에서 AgNO₃로 탈보호하여 *p*-TsOH로 고리화하면 thioflavanones이 합성되지만 반응 단계가 많다.⁸ 또한 2'-mercaptochalcones을 실리카 겔에 1 mol%로 흡착된 phosphomolybdic acid (PMA-SiO₂)로 EtOH 용매에서 가열하면 고리화가 일어나 thioflavanones이 합성된다.⁹ 더욱이 4-acetyl-5-methoxy-1,3-benzoxathio-2-ones과 benzaldehydes를 H₂SO₄ 하에서 축합하여 얻어진 benzoxathiolone chalcones을 EtOH 용매에서

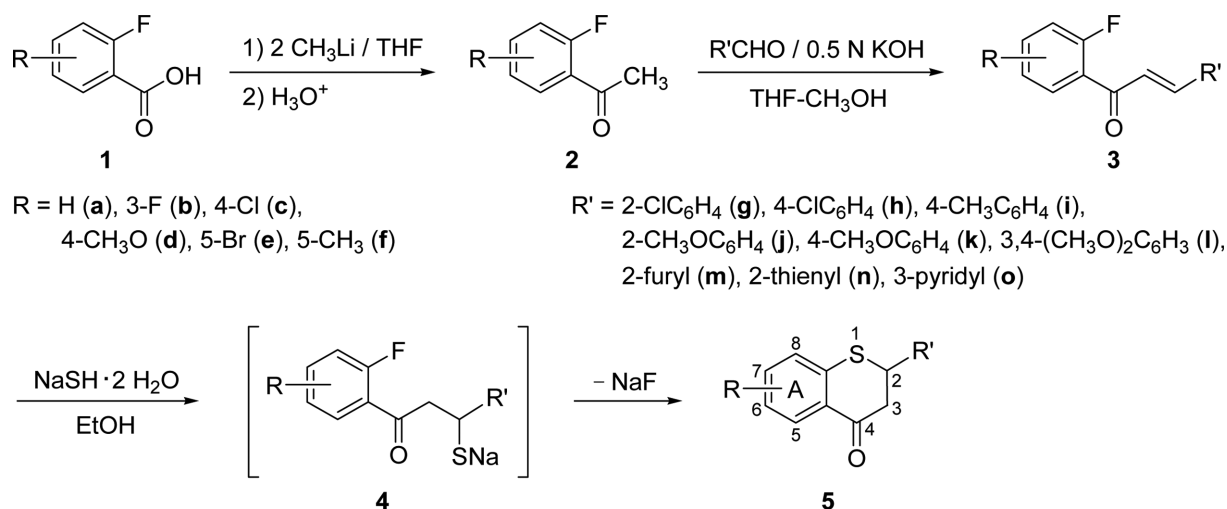
NaOH를 사용하여 가열하면 thioflavanones이 합성되지만 수율은 중간 정도이다.¹⁰ 이와는 달리 1-[2-bromo(chloro)]ethanones과 arylaldehydes를 NaOH로 축합하여 얻어진 1-[2-bromo(chloro)phenyl]-3-arylprop-2-en-1-ones을 DMF 용매에서 NaSH를 첨가하여 아르곤 하에서 가열하면 2-bromo(chloro) 기의 치환으로 생성된 2'-mercaptochalcones이 분자 내 고리화로 thioflavanones으로 전환되지만 생성물의 분리가 종종 번거롭다.¹¹

Thioflavanones은 여러 가지 약리작용을 갖는 흥미로운 헤테로고리 화합물임에도 불구하고 합성법 및 다양한 유도체가 충분히 연구되지 않았다. 이전의 우리 연구에서 2'-mercaptoacetophenone을 2당량의 LDA 염기 하에서 benzaldehydes에 첨가 및 축합시켜 thioflavanones을 합성하였지만, 출발 물질인 싸이오살리실산의 제한성으로 인하여 고리-A에 다양한 치환기가 도입된 유도체를 합성할 수 없었다.¹² 본 논문에서는 thioflavonoid에 대한 계속 연구로서 2-fluorobenzoic acids로부터 새로운 구조의 thioflavanones을 다양하게 합성하여 의약 후보물질로 개발하고자 한다.

결과 및 고찰

2'-Fluoroacetophenones (2)의 합성

2-Fluorobenzoic acids (1)를 THF에 녹인 후 2당량의 CH₃Li을 0 °C에서 서서히 첨가하여 교반하면 lithium 2-fluorobenzoates에 친핵성 첨가가 일어나면서 반응 혼합물이 옅은 오렌지 색으로 변화되었다. 15분 동안 교반하여 반



Scheme 1.

응을 완결한 후, 혼합물을 1 N HCl 수용액으로 담금질하고, 추출 후 농축한 잔유물을 Kugelrohr 장치를 사용하여 증류하면 2'-fluoroacetophenones (**2**)이 얻어졌다(Scheme 1). 그러나 2-bromobenzoic acid를 THF에 녹인 후 2당량의 CH_3Li 을 0°C 에서 첨가하여 상온으로 온도를 올리면서 24 시간 교반해도 2'-bromoacetophenone은 30% 밖에 얻어지지 않았다. 이렇게 2-haloacetophenone의 합성에서 2-fluoro 기가 2-bromo 기보다 효과적이었으며, **2**는 **1**로부터 한 단계로 합성되었다. **1**의 벤젠 고리의 3, 4, 5-위치에 F, Cl, Br와 같은 전자 끌기기 및 4, 5-위치에 CH_3 , CH_3O 와 같은 전자 주기의 종류에 관계없이 **2**가 높은 수율로 합성되었다(**2a**: 88%, **2b**: 81%, **2c**: 79%, **2d**: 87%, **2e**: 65%, **2f**: 94%).

1-(2-Fluorophenyl)-3-(hetero)aryl-2-propen-1-ones (**3**)의 합성

THF에 용해된 **2**와 (hetero)aryl aldehydes의 혼합물에 0°C 에서 메탄올에 용해된 1당량의 0.5 N KOH 용액을 첨가하고 상온으로 온도를 올리면서 4~12시간 동안 교반하면 첨가 및 축합이 일어나면서 반응 혼합물이 옅은 노란색으로 관찰되었다.¹³ 반응이 완결된 후 1 N HCl 수용액으로 중화하고 용매를 휘발시킨 후 추출하였다.

농축한 잔유물을 20% EtOAc/*n*-hexane을 용출 용매로 하여 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 혹은 5% EtOAc/*n*-hexane에서 재결정하면 1-(2-fluorophenyl)-3-(hetero)aryl-2-propen-1-ones (**3**)이 76~90%의 수율로 얻어졌다. **2**의 벤젠 고리의 3,4,5-위치에 F, Cl, Br, CH_3 , CH_3O 및 benzaldehydes의 벤젠 고리의 2,3,4-위치에 Cl, CH_3 , CH_3O 와 같은 작용기의 종류에 관계없이 **3**이 높은 수율로 합성되었다. 더욱이 2-furyl, 2-thienyl, 3-pyridyl 기를 포함하는 heteroaryl aldehydes

도 **2**와 반응하여 해당하는 **3**이 각각 90%, 86%, 82%의 수율로 합성되었다.

Thioflavones (**5**)의 합성

3으로부터 thioflavones (**5**)의 합성을 위하여 처음에 1-(2-fluoro-4-methoxy)-3-(2-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (**3dj**)을 모델 화합물로 하여 EtOH 용매에서 sodium sulfide를 첨가하여 10시간 동안 환류하였으나, 2',7-dimethoxythioflavone (**5dj**)이 35%의 낮은 수율로 얻어졌다. 그러나 **3dj**에 EtOH에 현탁된 sodium hydrosulfide를 첨가하여 10시간 동안 환류했을 때 **5dj**가 89%의 수율로 얻어졌다. Sodium hydrosulfide에 의한 thioflavone 합성의 할로젠 효과를 측정하기 위하여 1-[2-fluoro(chloro, bromo)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one을 EtOH에 녹인 후, sodium hydrosulfide를 첨가하여 80°C 에서 각각 7, 30, 36시간 동안 환류했을 때 4'-chlorothioflavone이 각각 81%, 53%, 62%의 수율로 얻어졌으며 2-fluoro 기가 치환된 **3**이 **5**의 합성에 가장 효과적이었다.

3의 **5**로의 전환은 sodium hydrosulfide가 **3**에 1,4-첨가하여 생성된 thiolate 중간체(**4**)가 곧바로 6각형 고리를 형성하면서 분자 내 친핵성 첨가를 일으키고 sodium fluoride가 이탈되면서 **5**를 생성하는 것으로 생각된다. **3**에서 1,4-첨가가 먼저 일어나는 것은 EtOH 용매에서 2'-fluoroacetophenone에 sodium hydrosulfide를 첨가하여 80°C 에서 3시간 동안 환류해도 2'-mercaptoacetophenone이 전혀 얻어지지 않는 데서 알 수 있다. 더욱이 K_2CO_3 하에서 hydrogen sulfide와 반응하여 생성된 hydrosulfide 음이온은 α, β -불포화 카보닐 화합물에 1,4-첨가하여 해당하는 β -mercapto 유도체를 생성하고,¹⁴ β, β' -dichloro vinyl 케톤을 sodium hydrosulfide로

Table 1. Preparation of 1-(2-fluorophenyl)-3-(hetero)aryl-2-propen-1-ones **3** and thioflavanones **5** from 2-fluorobenzoic acids **1**

Entry	R	R'	Reaction time, h ^a	Isolated yields, % ^b	
				3	5
ah	H	4-Cl-C ₆ H ₄	7	86	81(61)
ao	H	3-pyridyl	3	82	75(54)
bl	3-F	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	4	90	86(63)
ck	4-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3.5	77	85(52)
cn	4-Cl	2-thienyl	1.5	86	88(57)
dg	4-CH ₃ O	2-Cl-C ₆ H ₄	12	83	90(65)
dj	4-CH ₃ O	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	10	87	89(67)
dm	4-CH ₃ O	2-furyl	12	90	72(56)
ei	5-Br	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	12	76	82(41)
fk	5-CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	36	82	63(49)

^aReaction time indicates the conversion of **3** to **5**. ^bThe numbers in parentheses indicate the overall yields from 2-fluorobenzoic acids **1**.

치환하여 얻어진 β-mercapto β'-chloro vinyl 케톤은 분자 내 치환으로 thiochromen-4-ones을 생성한다는 보고¹⁵도 이러한 사실을 뒷받침한다.

반응이 완결된 후 EtOH 용매를 감압 하에서 휘발시키고 추출하여 농축한 잔유물을 10% EtOAc/*n*-hexane에서 재결정했을 때 다양한 구조의 thioflavanones이 63–90%의 수율로 얻어졌다. **5**의 특성적인 ¹H NMR 흡수 피크는 C₂의 수소가 δ 4.65–5.21에서 doublet of doublet (dd)으로, C₃의 두 수소가 δ 3.09–3.37에서 각각 doublet of doublet으로 나타났다.

Table 1에서 보듯이 다양한 구조의 thioflavanones이 2-fluorobenzoic acids로부터 3단계 총 수율 41–67%로 합성되었다. Sodium hydrosulfide에 의한 **3**에서 **5**로의 전환은 고리-A에 F, Cl과 같은 전자 끌기기가 치환된 경우가 CH₃, CH₃O와 같은 전자 주기기가 치환된 경우보다 더 빠르게 일어났다. 이것은 중간체 **4**에서 sulfur 음이온이 고리-A에 첨가하는 단계가 속도결정단계임을 시사한다. 또한 **3**에서 **5**로의 전환은 benzaldehydes의 벤젠 고리에 Cl, CH₃, CH₃O와 같은 치환체 및 2-furyl, 2-thienyl, 3-pyridyl기가 치환된 heteroaryl aldehydes에 대하여도 잘 진행되었다.

이 방법은 (i) 2-fluorobenzoic acids로부터 한 단계로 2'-fluoroacetophenones이 합성되고 (ii) sodium hydrosulfide에 의한 1-(2-halophenyl)-3-(hetero)aryl-2-propen-1-ones의 thioflavanones으로의 전환은 2-fluoro기가 가장 효과적이며 (iii) 새로운 구조의 다양한 thioflavanones이 짧은 단계로 총 수율이 높게 합성되는 장점을 나타내었다.

실 험

4'-Chloro-2'-fluoroacetophenone (**2c**)

4-Chloro-2-fluorobenzoic acid (**1c**, 873 mg, 5.0 mmol)를

THF (15 mL)에 녹인 후, 0 °C에서 CH₃Li (1.5 M in Et₂O, 7.0 mL, 10.5 mmol)을 서서히 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 옅은 오렌지색의 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액(5 mL)으로 담금질하고 감압 하에서 THF 용매를 휘발시켰다. 반응 혼합물을 0.5 N HCl 수용액(30 mL)에 부어 CH₂Cl₂ (3×20 mL)로 추출하고 무수 MgSO₄로 건조·여과하여 농축하였다. 잔유물을 Kugelrohr 장치로 진공 증류하여 순수한 **2c** (682 mg, 79%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82–7.88 (m, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 2.63 (d, *J*_{HF} = 5.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.9, 165.5 (d, *J*_{CF} = 256.5 Hz), 143.7, 135.1 (d, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 128.5 (d, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 127.7, 120.8 (d, *J*_{CF} = 27.3 Hz), 34.7 (d, *J*_{CF} = 7.0 Hz); FT-IR (film) 1667 (C=O) cm⁻¹; Ms *m/z* (%) 174 (M⁺+2, 40), 172 (M⁺, 86), 157 (100), 129 (87).

1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (**3ck**)

2c (604 mg, 3.5 mmol)와 4-methoxybenzaldehyde (477 mg, 3.5 mmol)의 혼합물을 THF (10 mL)에 녹인 후, 0 °C에서 0.5 N KOH 용액(0.5 N in CH₃OH, 7.0 mL, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 상온으로 서서히 올리면서 6시간 동안 교반한 후, 1 N HCl 수용액(4 mL)으로 중화하였다. 감압 하에서 용매를 휘발시킨 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(30 mL)에 붓고 CH₂Cl₂ (3×20 mL)로 추출하고 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조·여과하여 농축한 잔유물을 5% EtOAc/*n*-hexane에서 두 번 재결정하여 **3ck** (783 mg, 77%)를 얻었다. mp 96–97 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.80 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17–7.27 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.5, 162.0, 161.0 (d, *J*_{CF} = 254.7 Hz), 145.2, 139.0 (d, *J*_{CF} =

10.4 Hz), 131.9 (d, $J_{CF} = 3.7$ Hz), 130.4, 127.4, 125.9 (d, $J_{CF} = 54.1$ Hz), 125.0 (d, $J_{CF} = 3.4$ Hz), 123.0 (d, $J_{CF} = 6.6$ Hz), 117.2 (d, $J_{CF} = 26.9$ Hz), 114.5, 55.4; FT-IR (KBr) 1661 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 290 (M^+ , 100), 261 (32), 259 (91), 159 (21), 157 (65), 133 (56).

7-Chloro-4'-methoxythioflavanone (5ck)

Sodium hydrosulfide hydrate (~60%, 255 mg, 2.7 mmol)의 EtOH (15 mL) 현탁 용액에 EtOH (15 mL)에 용해된 **3ck** (727 mg, 2.5 mmol)를 첨가하고 80 °C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 EtOH을 휘발시킨 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(30 mL)에 붓고 CH_2Cl_2 (3×20 mL)로 추출하고 포화 NaHCO_3 수용액(30 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO_4 로 건조·여과하여 농축한 잔유물을 10% EtOAc/*n*-hexane에서 두 번 재결정하여 **5ck** (648 mg, 85%)를 얻었다. mp 110–111 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 12.7$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.4, 159.8, 143.9, 140.1, 130.5, 130.0, 128.9, 128.6, 126.6, 125.7, 114.4, 55.3, 46.6, 45.1; FT-IR (KBr) 1670 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 306 ($M^+ + 2$, 45), 304 (M^+ , 91), 172 (13), 170 (38), 134 (96), 121 (100).

4'-Chlorothioflavanone (5ah): 이 화합물의 mp, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR, FT-IR 및 Ms 데이터는 보고된 값^{12a}과 일치하였다.

2,3-Dihydro-2-(3-pyridyl)-4H-thiopyran-4-one (5ao): viscous liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.76–7.80 (m, 1H), 7.42–7.47 (m, 1H), 7.26–7.36 (m, 3H), 4.75 (dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 12.2$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.3, 149.8, 149.1, 141.1, 134.7, 134.3, 133.8, 130.4, 129.3, 127.2, 125.6, 123.6, 46.1, 42.9; FT-IR (film) 1678 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 241 (M^+ , 98), 163 (71), 136 (100), 108 (88).

3',4'-Dimethoxy-8-fluorothioflavanone (5b): mp 143–145 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.15–7.27 (m, 2H), 6.95–7.00 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 6H, overlapped), 3.31 (dd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 13.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.4, 158.2 (d, $J_{CF} = 243.1$ Hz), 149.4, 132.2, 130.6, 130.3, 130.0, 125.1 (d, $J_{CF} = 7.3$ Hz), 124.6 (d, $J_{CF} = 3.1$ Hz), 119.8, 119.6

(d, $J_{CF} = 20.8$ Hz), 111.6, 110.8, 56.0 (overlapped CH_3O), 46.5, 44.7; FT-IR (KBr) 1683 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 318 (M^+ , 96), 164 (77), 151 (100), 138 (20).

2,3-Dihydro-2-(2-thienyl)-7-chloro-4H-thiopyran-4-one (5cn): viscous liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.17 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.04–7.07 (m, 1H), 6.96 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 3.26–3.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.3, 142.7, 141.7, 140.3, 130.5, 128.9, 127.0, 126.8, 126.0 (overlapped), 125.7, 47.3, 40.8; FT-IR (film) 1682 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 282 ($M^+ + 2$, 68), 280 (M^+ , 98), 198 (21), 196 (60), 172 (50), 170 (97), 110 (100).

2'-Chloro-7-methoxythioflavanone (5dg): mp 106–107 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.40–7.43 (m, 1H), 7.23–7.30 (m, 2H), 6.73–6.77 (m, 2H), 5.21 (dd, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 163.6, 143.8, 136.2, 133.6, 131.4, 130.1, 129.4, 128.2, 127.4, 124.0, 112.9, 110.6, 55.6, 45.4, 41.7; FT-IR (KBr) 1667 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 306 ($M^+ + 2$, 41), 304 (M^+ , 94), 269 (42), 193 (45), 168 (33), 166 (100).

2',7-Dimethoxythioflavanone (5dj): mp 153–154 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.5, 163.5, 156.7, 144.8, 131.3, 129.3, 127.7, 127.1, 124.3, 120.9, 112.5, 111.0, 110.6, 55.6, 55.5, 45.7, 38.8; FT-IR (KBr) 1666 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 300 (M^+ , 100), 192 (65), 166 (96), 121 (81).

2,3-Dihydro-2-(2-furyl)-7-methoxy-4H-thiopyran-4-one (5dm): mp 93–94 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 7.36–7.38 (m, 1H), 6.70–6.75 (m, 2H), 6.28–6.31 (m, 1H), 6.23–6.25 (m, 1H), 4.74 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.23–3.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.0, 163.6, 151.8, 142.6, 131.2 (overlapped), 124.3, 112.8, 110.9, 110.5, 107.6, 55.5, 43.7, 38.6; FT-IR (KBr) 1669 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 260 (M^+ , 96), 192 (57), 166 (100), 123 (82).

6-Bromo-4'-methylthioflavanone (5ei): mp 108–109 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19

(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 12.6$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 141.1, 138.5, 136.3, 135.1, 131.8, 129.7, 128.8, 127.2 (overlapped), 118.9, 46.3, 45.2, 21.1; FT-IR (KBr) 1682 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 334 ($\text{M}^+ + 2$, 96), 332 (M^+ , 95), 242 (52), 240 (50), 216 (74), 214 (72), 118 (96), 105 (100).

4'-Methoxy-6-methylthioflavanone (5fk): mp 106–107 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.65 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 159.6, 138.9, 135.0, 134.7, 130.7, 130.3, 129.3, 128.5, 127.1, 114.3, 55.3, 47.1, 45.0, 20.7; FT-IR (KBr) 1645 (C=O) cm^{-1} ; Ms m/z (%) 284 (M^+ , 91), 176 (56), 150 (83), 134 (93), 121 (100).

Acknowledgments. 본 연구는 덕성여자대학교 2013년도 교내연구비(3000001986) 지원에 의해 수행되었습니다.

REFERENCES

- Schneller, S. W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, *18*, 59.
- Choi, E. J.; Lee, J. I.; Kim, G. H. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, *29*, 252.
- Engi, H.; Gyemant, N.; Lorand, T.; Levai, A.; Ocsovszki, I.; Molnar, J. *In Vivo* **2006**, *20*, 119.
- Zhang, X.; Ma, Z.; Yang, G.; Zheng, Y. *Modern Appl. Sci.* **2011**, *5*, 217.
- Patonay, T.; Adam, W.; Levai, A.; Kover, P.; Nemeth, M.; Peters, E.-M.; Peters, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2275.
- (a) Ponticello, G. S.; Freedman, M. B.; Habecker, C. N.; Holloway, M. K.; Amato, J. S.; Conn, R. S.; Baldwin, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 9. (b) Bates, D. K.; Li, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8662. (c) Cullen, A. Aluminium Triflate-Mediated Organic Synthesis, Ph. D. Thesis, University of Johannesburg, 2011; p 168.
- Clayton, S. E.; Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D.; Heron, B. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 939.
- Konieczny, M. T.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzba, K.; Yamada, Y.; Asao, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 359.
- Sakirolla, R.; Yaeghoobi, M.; Rahman, N. A. *Monatsh Chem.* **2012**, *143*, 797.
- (a) Konieczny, M. T.; Konieczny, W.; Sabisz, M.; Skladanowski, A.; Wakiec, R.; Augustynowicz-Kopec, E.; Zwolska, Z. *Euro. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 729. (b) Konieczny, M. T.; Konieczny, W.; Wolniewicz, S.; Wierzba, K.; Suda, Y.; Sowinski, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8648. (c) Konieczny, W.; Konieczny, M. *Synthesis* **2009**, 1811.
- Kobayashi, K.; Kobayashi, A.; Tanmatsu, M. *Heterocycles* **2012**, *85*, 919.
- (a) Lee, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1263. (b) Lee, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 1253.
- Spivey, A. C.; Martin, L. J.; Noban, C.; Jones, T. C.; Ellames, G. J.; Kohler, A. D. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 281.
- Corey, E. J.; Shimoji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1662.
- Oh, K.; Kim, H.; Cardelli, F.; Bwititi, T.; Martynow, A. *M. J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2432.