

Bis(pyronyl)acrylic Acid Ester 유도체의 합성

남승옥*** · 김동한*** · 이용섭***, #

*경희대학교 약학대학 나노의약생명과학과 의약화학실, **경희동서약학연구소
(Received March 17, 2009; Revised April 1, 2009; Accepted April 2, 2009)

Synthesis of Bis(pyronyl)acrylic Acid Ester Derivatives

Seung Ok Nam***, Dong Han Kim*** and Yong Sup Lee***, #

*Medicinal Chemistry Laboratory, Department of Life and Nanopharmaceutical Science,

**Kyung Hee East-West Pharmaceutical Research Institute, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract — Dicafeoyltartaric acid has a structural feature consisting of two caffeic acid units separated by tartaric acid linker and has been found to be a potent inhibitor of HIV-1 integrase and an antioxidant. In this study, bis(pyronyl)acrylic acid esters joined through a 5-membered ring as a linker were synthesized as the analogues of dicafeoyltartaric acid.

Keywords □ dicafeoyltartaric acid, chicoric acid, bis(pyronyl)acrylic acid, caffeic acid, antioxidant

Ferulic acid 또는 caffeic acid와 같은 hydroxylated cinnamic acid들은 phenylpropanoid 계열에 속하는 천연물로 항산화,¹⁾ 항암,²⁾ 항염증³⁾ 작용 등 다양한 효능이 보고되어 많은 연구의 관심의 대상이 되어 왔다. 이들 화합물들은 자연계에서 수식되지 않는 상태 또는 mono-ester 형태로 많이 발견되지만 dicafeoyltartaric acid(1, DCTA, L-chicoric acid)에서와 같이 두 개의 caffeic acid가 ester 결합으로 연결된 형태로도 발견되고 있다.⁴⁾ DCTA는 항산화 효과뿐만 아니라,⁵⁾ 특히 HIV integrase를 억제함으로써 HIV 증식을 억제할 수 있다고 보고된 이후 이들 화합물들의 구조를 변경한 새로운 항바이러스제를 합성하기 위한 연구가 활발하게 진행되어 오고 있다.⁶⁻⁹⁾ 본 연구팀에서도 caffeic acid가 glucose 또는 헤테로고리를 통하여 연결된 새로운 HIV integrase 저해제를 디자인하여 발표한 바가 있다.^{8,9)}

Kojic acid(5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one)는 누룩 곰팡이(*Aspergillus oryzae*)를 비롯한 각종 *Aspergillus* 균의 곰팡이의 대사 물질로서 얻어지며 항균성이 있다고 알려져 있다.¹⁰⁾ Kojic acid의 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran(이하 pyrone) 고리는 C-4 위치에 carbonyl과 C-5 위치의 hydroxyl group이 존재하므로

caffeic acid의 유사 구조로 볼 수 있다고 생각되었다. 따라서 본 연구에서는 caffeic acid의 isostere로 (pyronyl)acrylic acid 2를 디자인하고, 이를 다양한 헤테로고리 화합물에 ester 형태로 연결한 새로운 구조의 bis(pyronyl)acrylic acid ester 화합물 3을 합성하고자 하였다(Fig. 1).

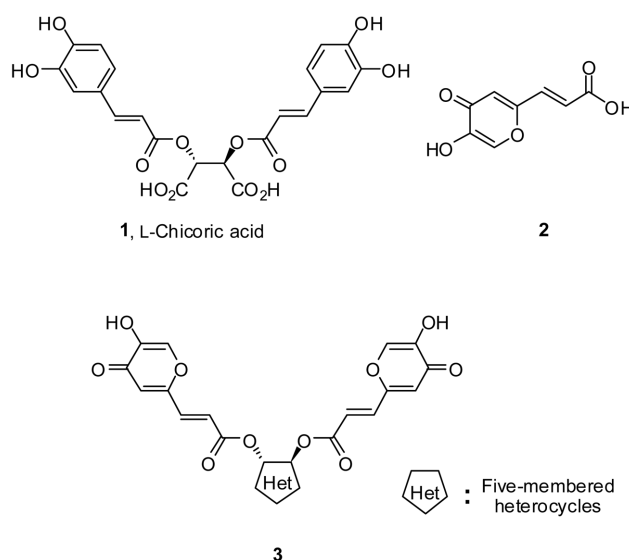


Fig. 1 – Structures of L-chicoric acid and target compounds.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로

(전화) 02-961-0370 (팩스) 02-966-3885

(E-mail) kyslee@khu.ac.kr

실험 방법

시약 및 기기

Melting point는 Thomas Hoover melting point 장치를 이용하여 보정 없이 기록하였다. ^1H - 및 ^{13}C -NMR spectrum은 Varian Gemini 300(300 MHz) 또는 Bruker Avance 300 spectrometers(300 MHz)을 사용하여 얻었으며, chemical shift는 tetramethylsilane(TMS)을 내부 표준물질로 사용하였으며 δ 값으로 표시 하였다. Optical Rotation은 Autopol III automatic polarimeter(Rudolph Reserch CO.)를 사용하여 측정하였으며, HRMS(high resolution mass spectra)는 VG70-VSEQ를 사용하여 측정하였다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 precoated silical gel(silicagel 60, F254E, 0.25 mm 두께 Merk)를 사용하였고, 화합물의 정제를 위한 flash column chromatography는 Kieselgel 60(230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. 시험에서 사용한 대부분의 시약들은 Aldrich 등에서 구입한 시약을 사용하였으며, 정제가 필요한 경우에는 기존의 알려진 방법대로 정제하여 사용하였다.

PMB-protected bis(pyronyl)acrylic acid ester들의 일반적인 합성방법(6a~6h) - 화합물 **5**(182 mg, 0.60 mmol)를 DMF (1 ml)에 녹인 후 CH_2Cl_2 (10 ml)로 희석하고 *N,N*-carbonyldiimidazole(117 mg, 0.66 mmol)을 가하였다. 반응용액을 1시간 동안 환류시킨 후 온도를 실온까지 낮추고, diol 화합물 **4a~4e**(0.2 mmol)와 촉매량의 NaNH_2 를 넣은 후 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 희석시킨 후 CH_2Cl_2 으로 3회에 걸쳐서 추출하였다. 모두 합친 유기층을 포화 NaHCO_3 과 소금물로 씻은 후 무수 MgSO_4 로 건조하고, 감압하여 농축한 후, flash column chromatography($\text{EtOAc} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 10$)로 정제하여 화합물 **6a~6e**를 얻었다.

Bis(pyronyl)acrylic acid ester들의 일반적인 합성방법(3a~3h) - 상기 화합물 **6a~6e**(0.029 mmol)를 CH_2Cl_2 (5 ml)에 녹인 후 trifluoroacetic acid(0.02 ml, 0.29 mmol)를 가하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 용매를 완전히 제거한 후, 적절한 용매에서 재결정하여 화합물 **3a~3e**를 얻었다.

(3R,4R)-Bis[3-{5-(*p*-methoxy benzyloxy)}-4-pyronylacryloyloxy]-1-methyl-pyrrolidine-2,5-dione(6a) - 연노란색 고체, 수율: 58%, mp 181~182°C, $[\alpha]_D^{24} = +30.7^\circ$ (c. 1.13, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.56(s, 2H, *pyrone*-H-6,6'), 7.31(d, 2×2H, *phenyl*-H-3,5,3',5', $J=8.5$ Hz), 7.28(d, 2×1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$, $J=15.6$ Hz), 6.89(d, 2×2H, *phenyl*-H-2,4,2',4', $J=8.5$ Hz), 6.63(d, 2×1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$, $J=15.6$ Hz), 6.52 s, 2×1H, *pyrone*-H-3,3'), 5.71(s, 2H, *pyrrolidine*-H-3,4), 5.04(s, 2×2H, *phenyl-CH}_2*-), 3.81(s, 2×3H, OCH_3), 3.15(s,

3H, $-\text{NCH}_3$), $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 174.8, 169.1, 164.3, 160.3, 157.7, 148.0, 142.4, 137.7, 130.1, 127.9, 122.8, 119.0, 114.5, 73.6, 72.3, 55.7, 25.9.

(3R,4R)-Bis[3-(5-hydroxy)-4-pyronylacryloyloxy]-1-methyl-pyrrolidine-2,5-dione(3a) - 연노란색 고체, 수율: 96%, mp 130°C(dec.), $[\alpha]_D^{24} = +105.6^\circ$ (c. 0.25, DMSO), HRMS(FAB) cald for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_{12}(\text{M}+\text{H}^+)$ 474.0673, found 474.0677, $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 8.30(s, 2H, *pyrone*-H-6,6'), 7.71(d, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2$ -, $J=15.8$ Hz), 7.09(s, 2H, *pyrone*-H-3,3'), 6.86(d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$, $J=15.8$ Hz), 6.23(s, 2H, $-\text{CH}_2$ -), 3.15(s, 3H, $-\text{CH}_3$), $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 174.6, 170.3, 164.8, 158.2, 147.6, 140.9, 138.5, 122.5, 117.6, 73.8, 25.9.

(3R,4R)-Bis[3-{5-(*p*-methoxybenzyloxy)}-4-pyronylacryloyloxy]-pyrrolidine-2,5-dione(6b) - 갈색 고체, 수율: 54%, mp 126~128°C, $[\alpha]_D^{24} = +184.1^\circ$ (c. 0.06, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.59(s, 2H, *pyrone*-H-6,6'), 7.30(m, 6H, *phenyl*-H-3,5,3',5', $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$), 6.88(d, 2×2H, *phenyl*-H-2,4,2',4' $J=7.7$ Hz), 6.63(d, 2×1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$ -, $J=16.4$ Hz), 6.57(s, 2×1H, *pyrone*-H-3), 5.67(bs, 2×1H, *pyrrolidine*-H-3,3'), 4.99(s, 2×2H, *phenyl-CH}_2*-), 3.79(s, 2×3H, OCH_3), $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 175.0, 169.0, 164.4, 160.3, 158.0, 148.1, 142.1, 137.6, 130.1, 127.8, 124.2, 118.7, 118.6, 114.5, 72.2, 55.7, 30.1.

(3R,4R)-Bis[3-(5-hydroxy)-4-pyronylacryloyloxy]-pyrrolidine-2,5-dione(3b) - 연노란색 고체, 수율: 80%, mp 133°C(dec.), $[\alpha]_D^{24} = +325.0^\circ$ (c. 0.12, CH_3OH), HRMS(FAB) cald for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}_{12}(\text{M}+\text{H}^+)$ 460.0516, found 460.0522, $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}+\text{pyridine}-d_5)$ δ 7.98 (s, 1H, *pyrone*-H-6), 7.64 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2$ -, $J=15.5$ Hz), 6.88(d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2$ -, $J=15.5$ Hz), 6.87(s, 1H, *pyrone*-H-3), 6.28(bs, 1H, *pyrrolidine*-H-3), $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 176.0, 171.4, 165.4, 159.6, 148.5, 141.2, 138.4, 123.6, 117.6, 71.8.

(3R,4S)-Bis[3-{5-(*p*-methoxy benzyloxy)}-4-pyronylacryloyloxy]-1-methyl-pyrrolidin-2-one(6c) - 연노란색 고체, 수율: 48%, mp 179~180°C, $[\alpha]_D^{24} = +185.0^\circ$ (c. 0.94, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.55(s, 2H, *pyrone*-H-6,6'), 7.31(d, 2×2H, *phenyl*-H-3,5,3',5', $J=8.4$ Hz), 7.25(d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$, $J=15.8$ Hz), 7.23(d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$, $J=15.8$ Hz), 6.89(d, 2×2H, *phenyl*-H-2,4,2',4', $J=8.4$ Hz), 6.63(d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$ -, $J=15.8$ Hz), 6.59(d, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2$ -, $J=15.8$ Hz), 6.51(s, 1H, *pyrone*-H-3), 6.50(s, 1H, *pyrone*-H-3'), 5.59(m, 1H, *pyrrolidine*-H-3), 5.49(m, 1H, *pyrrolidine*-H-4), 5.03(s, 2×2H, *phenyl-CH}_2*-), 3.90(dd, 1H, *pyrrolidine*-H-5, $J=10.5, 8.63$ Hz), 3.81(s, 2×3H, OCH_3), 3.37(dd, 1H, *pyrrolidine*-

H-5', $J=10.5$, 5.48 Hz), 2.94(s, 3H, $-NCH_3$), ^{13}C -NMR($CDCl_3$) δ 174.8, 166.8, 164.4, 160.2, 158.1, 157.9, 147.9, 142.2, 136.8, 130.1, 127.9, 123.8, 123.7, 118.7, 118.6, 114.5, 75.2, 72.3, 72.2, 55.7, 51.5, 30.4.

(3R,4S)-Bis[3-{5-(p-hydroxy)}]-4-pyronylacryloyloxy]-1-methyl-pyrrolidin-2-one(3c) – 연노란색 고체, 수율: 81%, mp 138°C(dec.), $[\alpha]_D^{24} = +200.7^\circ$ (c. 0.29, $CHCl_3/CH_3OH=1:1$), HRMS(FAB) calcd for $C_{21}H_{18}NO_{11}(M+H^+)$ 460.0880, found 460.0862, 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 7.93(s, 1H, *pyrone*-H-6), 7.92(s, 1H, *pyrone*-H-6), 7.32(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 7.29(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 6.71(s, 1H, *pyrone*-H-3), 6.69(s, 1H, *pyrone*-H-3'), 6.47(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 6.45(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 5.46(d, 1H, *pyrrolidine*-H3, $J=5.9$ Hz), 5.34(m, 1H, *pyrrolidine*-H4), 3.69(dd, 1H, *pyrrolidine*-H5, $J=10.1$, 8.2 Hz), 3.26(dd, 1H, *pyrrolidine*-H5', $J=10.1$, 5.8 Hz), 2.64(s, 3H, $-CH_3$), ^{13}C -NMR(DMSO- d_6) δ 174.1, 166.3, 164.6, 164.3, 157.9, 147.0, 140.3, 137.2, 136.9, 122.9, 122.7, 116.9, 116.8, 75.2, 72.0, 29.8.

(3R,4S)-Bis[3-{5-(p-methoxy benzyloxy)}]-4-pyronylacryloyloxy]-pyrrolidin-2-one(6d) – 연갈색 고체, 수율: 24%, mp 115~117°C, $[\alpha]_D^{24} = +150.0^\circ$ (c. 0.05, $CHCl_3$), 1H -NMR($CDCl_3$) δ 7.48(s, 2H, *pyrone*-H-6,6'), 7.31(d, $2 \times 2H$, *phenyl*-H-3,5,3',5', $J=8.4$ Hz), 7.25(d, 1H, $-CH=CH-CO_2CH_2$, $J=15.8$ Hz), 7.23(d, 1H, $-CH=CH-CO_2CH_2$, $J=15.8$ Hz), 6.89(d, $2 \times 2H$, *phenyl*-H-2,4,2',4', $J=8.4$ Hz), 6.63(d, 1H, $-CH=CH-CO_2CH-$, $J=15.8$ Hz), 6.59(d, 1H, $-CH=CH-CO_2CH-$, $J=15.8$ Hz), 6.50(s, 1H, *pyrone*-H-3), 6.50(s, 1H, *pyrone*-H-3'), 5.59(d, 1H, *pyrrolidine*-H-3), 5.49(m, 1H, *pyrrolidine*-H-4), 5.03(s, $2 \times 2H$, *phenyl*- CH_2), 3.90(dd, 1H, *pyrrolidine*-H-5, $J=10.5$, 8.6 Hz), 3.81(s, $2 \times 3H$, OCH_3), 3.37(dd, 1H, *pyrrolidine*-H-5', $J=10.5$, 5.5 Hz), 2.94(s, 3H, $-NCH_3$), ^{13}C -NMR($CDCl_3$) δ 174.5, 169.3, 164.0, 159.8, 157.6, 151.4, 147.6, 141.6, 136.5, 129.7, 127.4, 123.3, 118.3, 115.7, 114.1, 73.5, 71.8, 55.9, 55.3, 44.0.

(3R,4S)-Bis[3-(5-hydroxy)-4-pyronylacryloyloxy]-pyrrolidin-2-one(3d) – 연노란색 고체, 수율: 98%, mp 135°C(dec.), $[\alpha]_D^{24} = +231.0^\circ$ (c. 0.03, CH_3OH), HRMS(FAB) calcd for $C_{20}H_{16}NO_{11}(M+H^+)$ 446.0723, found 446.0726, 1H -NMR(CD_3OD) δ 8.00(s, 1H, *pyrone*-H-6), 7.99(s, 1H, *pyrone*-H-6'), 7.41(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 7.39(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 6.69(s, 1H, *pyrone*-H-3), 6.68(s, 1H, *pyrone*-H-3'), 6.64(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 6.60(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.9$ Hz), 5.83(d, 1H, *pyrrolidine*-H3, $J=6.7$ Hz), 5.7(m, 1H, *pyrrolidine*-H4), 3.93(m, 1H, *pyrrolidine*-

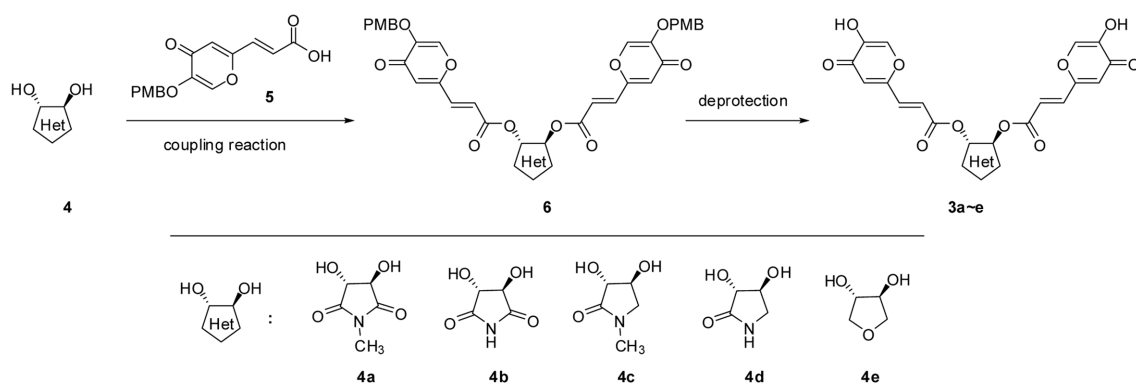
H5), 3.43(m, 1H, *pyrrolidine*-H5'), ^{13}C -NMR(CD_3OD) δ 176.6, 171.6, 166.3, 166.1, 160.3, 149.2, 141.7, 117.6, 76.5, 75.7, 45.4.

(3R,4R)-Bis[3-{5-(p-methoxy benzyloxy)}]-4-pyronylacryloyloxy]-tetrahydrofuran(6e) – 흰색 고체, 수율: 45%, mp 196~197°C, $[\alpha]_D^{24} = +113.5^\circ$ (c. 0.27, $CHCl_3$), 1H -NMR($CDCl_3$) δ 7.55(s, 2H, *pyrone*-H-6,6'), 7.32(d, $2 \times 2H$, *phenyl*-H-3,5,3',5', $J=8.4$ Hz), 7.22(d, $2 \times 1H$, $-CH=CH-CO_2CH_2$, $J=15.8$ Hz), 6.90(d, $2 \times 2H$, *phenyl*-H-2,4,2',4', $J=8.4$ Hz), 6.59(d, $2 \times 1H$, $-CH=CH-CO_2CH-$, $J=15.8$ Hz), 6.51(s, $2 \times 1H$, *pyrone*-H-3), 5.36(bs, $2 \times 1H$, *furan*-H-3,3'), 5.04(s, $2 \times 2H$, *phenyl*- CH_2), 4.20(dd, $2 \times 1H$, *furan*-H-2,5, $J=10.7$, 4.45 Hz), 3.88(d, $2 \times 1H$, *furan*-H-2,5', $J=10.7$ Hz), 3.81(s, $2 \times 3H$, OCH_3), ^{13}C -NMR($CDCl_3$) δ 174.8, 166.8, 164.4, 160.2, 158.1, 157.9, 147.9, 142.2, 136.8, 130.1, 127.9, 123.8, 123.7, 118.7, 118.6, 114.5, 75.2, 72.3, 72.2, 55.7, 51.5, 30.4.

(3R,4R)-Bis[3-(5-hydroxy)-4-pyronylacryloyloxy]-tetrahydrofuran(3e) – 연노란색 고체, 수율: 78%, mp 192°C(dec), $[\alpha]_D^{24} = +118.6^\circ$ (c. 0.14, $CHCl_3/CH_3OH=1:1$), HRMS(FAB) calcd for $C_{20}H_{17}O_{11}(M+H^+)$ 433.0771, found 433.0777, 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 8.10(s, 1H, *pyrone*-H-6), 7.47(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.8$ Hz), 6.86(s, 1H, *pyrone*-H-3), 6.62(d, 1H, $-CH=CH-CO_2-$, $J=15.8$ Hz), 5.35(bs, 1H, *furan*-H-3), 4.12(dd, 1H, *furan*-H-3, $J=10.5$, 4.4 Hz), 3.82(d, 1H, *furan*-H-3', $J=10.5$ Hz), ^{13}C -NMR(DMSO- d_6) δ 174.6, 164.8, 158.5, 147.5, 140.8, 137.1, 123.8, 117.2, 78.4, 71.9.

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 항산화 및 항바이러스 효능을 가지는 새로운 화합물을 개발하기 위한 일환으로 이들 효능이 보고된 dicaffeoyltartaric acid의 유사체로서 bis(pyronyl)acrylic acid ester 화합물들을 합성하고자 하였다. 목적 화합물 3은 Scheme 1에 나타낸 바와 같이 bis-diol을 가진 헤테로고리 화합물 4를 *pyrone* 고리의 5-위치가 PMB group으로 보호된 두 개의 (pyronyl)acrylic acid 5와 coupling 하여 화합물 6을 제조한 후, PMB 보호기를 산성조건에서 제거하여 합성하고자 하였다. Bis-diol 화합물 4는 질소 또는 산소를 가진 5원환의 헤테로고리 화합물 5종을 사용하였다. 화합물 5는 본 연구실에서 최근에 보고된 방법에 따라 kojic acid를 출발물질로 사용하여 PMB-protection, oxidation, Horner-Emmons reaction에 의한 (pyronyl)acrylic acid methyl ester의 제조에 이은 에스테르 가수분해반응에 의하여 제조하여 사용하였다.¹¹⁾ 1.5 당량의 (pyronyl)acrylic acid 5를 DMF와 CH_2Cl_2 에 녹인 후 1.5 당량의



Scheme 1

N,N'-carbonyldimidazole(CDI)를 가하여 carboxylic acid 부분을 활성화 시킨 후, 촉매량의 NaNH_2 존재 하에서 diol 화합물 4와 coupling하여¹²⁾ PMB로 보호된 화합물 6을 24~81%의 수율로 얻었다. 화합물 6의 PMB 보호기는 CH_2Cl_2 용매에서 trifluoroacetic acid로 이탈시켜 최종 화합물 3을 78~98%의 수율로 얻었다.

결론적으로 본 연구에서는 dicaffeoyltartaric acid의 유사체로서 두 개의 (pyronyl)acrylic acid가 5원환의 헤테로고리를 통하여 연결된 새로운 구조의 bis(pyronyl)acrylic acid ester 화합물들을 합성하였다. 향후, 합성된 화합물들의 항산화 및 HIV integrase 저해력을 검색하여 생리활성이 우수한 후보물질의 도출에 응용하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 경희대학교 대학원의 2008학년도 1차 우수연구논문 장학금으로 지원 받아 연구되었습니다.

참고문헌

- Cheng, J.-C., Dai, F., Zhou, B., Yang, L. and Liu, Z.-L. : Antioxidant activity of hydroxycinnamic acid derivatives in human low density lipoprotein: Mechanism and structure-activity relationship. *Food Chemistry* **104**, 132 (2007).
- Fiuza, S. M., Gomes, C., Teixeira, L. J., Girao da Cruz, M. T., Cordeiro, M. N. D. S., Milhazes, N., Borges, F and Marques, M. P. M. : Phenolic acid derivatives with potential anticancer properties-a structure-activity relationship study. Part 1: methyl, propyl and octyl esters of caffeic and gallic acids. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 3581 (2004).
- Uwai, K., Osanai, Y., Imaizumi, T., Kanno, S.-i., Takeshita, M. and Ishikawa, M. : Inhibitory effect of the alkyl side chain of caffeic acid analogues on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW264.7 macrophages. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 7795 (2008).
- Scarpati, M. L. and Oriente, G. : Chicoric acid (dicaffeoyltartaric acid): Its Isolation from chicory (*Chicorium intybus*) and synthesis. *Tetrahedron* **4**, 43 (1958).
- Thygesen, L., Thulin, J., Mortensen, A., Skibsted, L. H. and Molgaard, P. : Antioxidant activity of cichoric acid and alkamides from *Echinacea purpurea*, alone and in combination. *Food Chemistry* **101**, 74 (2006).
- Charvat, T. T., Lee, D. J., Robinson, W. E. and Chamberlin, A. R. : Design, synthesis, and biological evaluation of chicoric acid analogs as inhibitors of HIV-1 integrase. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 4552 (2006).
- King, P. J., Ma, G., Miao, W., Jia, Q., McDougall, B. R., Reinecke, M. G., Cornell, C., Kuan, J., Kim, T. R. and Robinson, W. E. Jr. : Structure-Activity Relationships: Analogs of the Dicaffeoylquinic and Dicaffeoyltartaric Acids as Potent Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase and Replication. *J. Med. Chem.* **42**, 497 (1999).
- Hwang, D. J., Kim, S. N., Choi, J. H. and Lee, Y. S. : Dicaffeoyl- or digalloyl pyrrolidine and furan derivatives as HIV integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 1429 (2001).
- Kim, S. N., Lee, J. Y., Kim, H. J., Shin, C. G., Park, H. and Lee, Y. S. : Synthesis and HIV-1 integrase inhibitory activities of caffeoylglucosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 1879-82 (2000).
- Bringmann, G., Gunther, C. and Jumbam, D. N. : Isolation of 4-O- β -D-glucopyranosylcaffeic acid and gallic acid from *Cyathea dregei* KUNZE (Cyatheaceae). *Pharmaceutical and Pharmacological Letters* **9**, 41 (1999).
- Kang, S. S., Kim, H. J., Jin, C. and Lee, Y. S. : Synthesis of tyrosinase inhibitory (4-oxo-4H-pyran-2-yl)acrylic acid ester derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 188 (2009).
- Ohta, S., Shimabayashi, A., Aono, M. and Okamoto, M. : A general convenient one-pot procedure for the conversion of carboxylic acids into their tert-butyl esters which is also applicable to aliphatic carboxylic acids. *Synthesis* 833 (1982).