(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0098792
(43) 공개일자 2015년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 49/86 (2006.01) *C07C 49/825* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0020105
(22) 출원일자 2014년02월21일
심사청구일자 2014년02월21일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전종갑
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)
김철기
강원도 동해시 임항로 55, 1007호 (부곡동, 삼정 2차 아파트)
(74) 대리인
강성혜

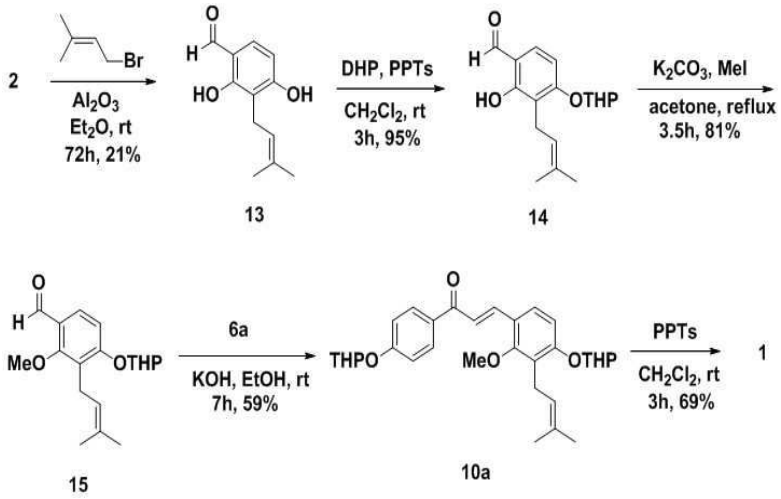
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **리코찰콘 C 합성방법**

(57) 요 약

본 발명자들은 Al_2O_3를 이용한 *C*-프레닐화 방법, 위치선택적 보호기화 및 메틸화, 그 이후에 염기 조건 하에서 통상적인 클라이젠-슈미트 응축반응을 수행하여 리코찰콘 C를 제조하였다. 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응은 분해 문제로 인하여 리코찰콘 C 합성에 적용할 수 없었으나, 본 발명자들은 Al_2O_3를 이용한 위치선택적 *C*-프레닐화가 리코찰콘 C를 합성하는 새로운 방법임을 밝혔다.

대 표 도 - 도8



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012H1B8A2026036
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 지역혁신인력양성사업
연구과제명 천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성
기 여 율 1/2
주관기관 한림대학교 산학협력단
연구기간 2012.05.01 ~ 2015.03.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NRF-2009-0094071
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 대학중점연구소지원사업
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

특허청구의 범위

청구항 1

가) Al_2O_3 존재 하에 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드를 *C*-프레닐화하여 프레닐화 벤즈알데하이드를 수득하는 단계;

나) 상기 프레닐화 벤즈알데하이드를 위치선택적 보호기화하는 단계;

다) 보호기화된 프레닐화 벤즈알데하이드를 메틸화하여 메틸화 벤즈알데하이드를 수득하는 단계;

라) 상기 메틸화 벤즈알데하이드로부터 염기-매개 클라이젠-슈미트 응축반응으로 찰콘을 수득하는 단계; 및

마) 찰콘을 탈보호기화하여 리코찰콘 C를 수득하는 단계;를 포함하는 리코찰콘 C 합성방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 가) 단계에서 프레닐 브로마이드를 가하여 *C*-프레닐화함을 특징으로 하는 리코찰콘 C 합성방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 나) 위치선택적 보호기화하는 단계는 PPTs (pyridium p-toluenesulfonate)를 가하여 수행함을 특징으로 하는 리코찰콘 C 합성방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 다) 메틸화 단계는 MeI (Methyl iodide)을 이용하여 수행함을 특징으로 하는, 리코찰콘 C 합성방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 라) 클라이젠-슈미트 응축반응은 아세토페논을 가하여 수행함을 특징으로 하는, 리코찰콘 C 합성방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 마) 탈보호기화 단계는 PPTs (pyridium p-toluenesulfonate)를 가하여 수행함을 특징으로 하는 리코찰콘 C 합성방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 리코찰콘 C의 화학적 합성방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 창과감초 (*Glycyrrhiza inflata*)는 감초 속의 주요 종이며, 항균 활성, 항암 활성, 항염 활성 및 항산화 활성을 포함하여 다양한 생물학적 특성을 나타내는 리코찰콘들을 함유한다. 이들 중 리코찰콘 C는 수퍼옥사이드 라디칼 생산을 감소시켜 결과적으로 NF-κB (nuclear factor kappa B) 활성 저해를 통해 iNOS (inducible nitric oxide synthase) 활성을 감소시키는 결과에 근거하여 항산화제로 알려져 있다. 리코찰콘 C는 또한 PTP1B 효소에 대한 강력한 저해제로 알려져 있다. 그러나, 리코찰콘 C의 생물학적 활성에 대한 연구는 창과감초 분말 2kg으로부터 낮은 수율 (15 mg)로만 수득할 수 있기 때문에 충분히 밝혀지지 않았다. 또한, 리코찰콘 C 화학합성에 관한 문헌은 두 개만 보고되었는데, 하나는 상업적으로 입수 불가능한 개시물질을 이용한 방법이고, 다른 합성 방법은 총 수율이 매우 낮다 (4단계, 6%).

[0003] 본 발명자들은 리코찰콘 A 합성에서 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응 (Sigmatropic rearrangement reaction)을 소개하였고, 리코찰콘 D와 리코찰콘 E의 합성에 도 1과 같이 이를 이용하였다. 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응은 원하지 않는 탈프레닐화 (deprenylation) 및 비정상적으로 자리옮김된 부산물을 생성하지 않고 프레닐기를 리코찰콘에 도입할 수 있다는 장점을 보여주었다. 생물학적 연구에 많은 양의 리코찰콘 C가 필요하기 때문에 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응을 이용하여 합성하려고 시도해 왔다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0004] (비특허문헌 0001) Kwon, H. S.; Park, J. H.; Kim, D. H.; Kim, Y. H.; Park, J. H.; Shin, H. K.; Kim, J. K. J. Mol. Med. (Berl) 2008, 86, 1287.

(비특허문헌 0002) Yoon, G.; Jung, Y. D.; Cheon, S. H. Chem. Pharm. Bull. 2005, 53, 694.

(비특허문헌 0003) Cho, Y.-C.; Lee, S. H.; Yoon, G.; Kim, H.-S.; Na, J. Y.; Choi, H. J.; Cho, C.-W.; Cheon, S. H.; Kang, B. Y. Int. Immunopharmacol. 2010, 10, 1119.

(비특허문헌 0004) Haraguchi, H.; Ishikawa, H.; Mizutani, K.; Tamura, Y.; Kinoshita, T. Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 339.

(비특허문헌 0005) Franceschelli, S.; Pesce, M.; Vinciguerra, I.; Ferrone, A.; Riccioni, G.; Patruno, A.; Grilli, A.; Felaco, M.; Speranza, L. Molecules 2011, 16, 5270.

(비특허문헌 0006) Yoon, G.; Lee, W.; Kim, S. N.; Cheon, S. H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5155.

(비특허문헌 0007) Nielsen, S. F.; Chen, M.; Theander, T. G.; Kharazmi, A.; Christensen, S. B. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 449.

(비특허문헌 0008) Wang, Z.; Cao, Y.; Paudel, S.; Yoon, G.; Cheon, S. H. Arch. Pharm. Res. 2013, 36, 1432.

(비특허문헌 0009) Jeon, J.-H.; Kim, M. R.; Jun, J.-G. Synthesis 2011, 43, 370.

(비특허문헌 0010) Kim, S.-J.; Jun, J.-G. Bull. Korean Chem. Soc., 2013, 34, 54.

(비특허문헌 0011) Jeon, J.-H.; Kim, M. R.; Kwon, E. M.; Lee, N. R.; Jun, J.-G. Bull. Korean Chem. Soc., 2011, 32, 1059.

(비특허문헌 0012) Simas, A.B.C.; Coelho, A. Synthesis, 1999, 6, 1017.

(비특허문헌 0013) Lee, Y. R.; Li, X.; Lee, W.L.; Yong, C. S.; Hwang, M. R.; Lyoo, W. S. Bull. Korean Chem. Soc. 2008, 29, 1205.

(비특허문헌 0014) (1) Glusenkamp, K.; Buchi, G. J. Org. Chem. 1986, 51, 4483. (2) Liu, Z.; Lee, W.; Kim, S.-N.; Yoon, G.; Cheon, S. H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 3755.

(비특허문헌 0015) Helesbeux, J.-J.; Duval, O.; Ruilet, D.; Seraphin, D.; Rondeau, D. Tetrahedron 2003, 59, 5091.

(비특허문헌 0016) Rao, G. V.; Swamy, B. N.; Chandregowda, V.; Reddy, G. C. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 2239.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 따라서, 본 발명은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하고, 입수 가능한 개시 물질로부터 높은 수율로 리코찰콘 C를 제조하는 방법을 제공하려는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응을 리코찰콘 C 합성에 도입하기 위해서 도 2와 같이 합성을 설계하였는데, 여기에는 보호기화, 프로파길화 (propargylation), 클라이젠-슈미트 응축 (Claisen-Schmidt condensation), 환원, [3,3]-시그마결합 자리옮김, 메틸화 및 탈보호기 단계가 포함되어 있다. 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드 (2,4-dihydroxybenzaldehyde)의 위치선택적 보호기화는 주요 단계 중 하나이고, 다른 바라지 않은 위치이성체 (regioisomer)는 도 3에 나타난 시그마결합 자리옮김의 산물이다. 찰콘 11의 [3,3]-시그마결합 자리옮김은 도 1과 같이 리코찰콘 A 합성에서 이미 나타낸 산물 12를 생산할 수 있는데, 이는 원하는 위치산물 (regioproduct) 9에는 중간산물 8이 필수적임을 가리킨다.

[0007] 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드 (2)의 위치선택적 보호기화는 순조롭게 진행되어 이웃하는 알데하이드 사이의 2-수산화기의 분자내 수소결합에 의해 위치이성체 3a를 높은 수율 (95%)로 얻을 수 있으며, 이것은 그 후 *O*-프로파길화되고 염기성 클라이젠-슈미트 응축에서 아세토페논 6a와 반응하여 7a를 생성한다. 프로파길화 7a의 알릴 8a로의 환원, 그리고 그 후의 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응은 분해된 산물들만을 생성하였다. 보호기를 THP에서 벤질기로 바꾸었으나, 여전히 자리옮김 단계에서 동일한 문제점을 나타내었다. TBDMS 보호기 화합물 4c조차도 클라이젠-슈미트 응축 단계에서 분해되는 문제점을 나타내었다. 그리하여 본 발명자들은 최종적으로 보호기를 MOE로 바꾼 결과 10d에 이르기까지는 반응이 아무런 문제 없이 진행되었으나, 최종 탈보호기화 단계에서 동일한 문제에 맞닥뜨렸다. 리코찰콘 C 합성은 다른 리코찰콘 합성과 비교할 때 반응이 매우 복잡하여 이해하기가 어렵다.

[0008] 리코찰콘 C 합성에서 페놀의 위치선택적 *C*-프레닐화가 주요 단계이며, 표 1에서와 같은 다양한 조건에서 프레닐화제들 (도 6)을 가지고 도 5와 같이 개시 페놀에 대하여 시그마결합 자리옮김을 대신할 몇 가지 시도가 적용되었다. 리튬과 반응시키는 방법 (Lithiation) (표 1의 1, 2, 3) 또는 DBU 조건 (표 1의 4, 5)으로는 원하는 산물을 얻을 수 없었으나, 산화알루미늄에 의해 촉진되는 프레닐화 (표 1의 7~17)는 낮은 수율로 산물 (도 7)을 얻을 수 있었다. 루이스 산을 이용한 프라이델-크라프트 반응 (표 1의 25~28) 또한 프레닐화를 생성하지 못하였다. KOH를 이용한 강염기 조건에서는 좀 더 많은 프레닐화 수율이 얻어졌지만, 원하지 않는 위치이성체만 얻을 수 있었다. 본 발명자들은 Al_2O_3를 이용하여 개시물질로서 보호된 페놀 (protected phenol)을 사용한 경우 원하지 않는 위치이성체만을 26% 수율로 생성할 수 있음을 발견하였다.

[0009] 본 발명자들은 도 8과 같은 합성에 표 1의 7과 같이 Al_2O_3를 이용한 *C*-프레닐화 방법을 적용하여 다이하이드록시페놀 (화합물 2)가 Al_2O_3에서 프레닐 브로마이드와 반응하여 화합물 13을 21% 수율로 얻었다. 프레닐화 벤즈알데하이드 (화합물 13)의 화합물 14로의 위치선택적 보호기화 이후 MeI (Methyl iodide)와 K_2CO_3를 이용한 메틸화에 의해 벤즈알데하이드 (화합물 15)가 81% 수율로 얻어졌으며, 염기-매개 클라이젠-슈미트 응축을 통해 찰콘 (화합물 10a)이 59% 수율로 생산되었다. 최종적으로, PPTs (pyridium p-toluenesulfonate)-매개 탈보호기화에 의해 69% 수율로 리코찰콘 C를 얻었으며, 분해 문제도 없었다. 황색 침상으로 합성된 리코찰콘 C는 녹는점 197-

199℃를 나타내었으며, 이는 종래 연구에서는 보고된바 없었다. 비록 산물의 ^{1}H-NMR 데이타가 참고자료와 잘 매치되었지만, ^{13}C-NMR 데이타는 알려진 단 하나의 보고와는 전혀 달랐다. 참고자료에는 5개의 sp^3 탄소와 14개의 sp^2 탄소가 보고되어 있었으나, 본 발명에서는 ^{13}C-NMR 데이타에 4개의 sp^3 탄소와 15개의 sp^2 탄소가 발견되었다.

[0010] 요약하자면, 본 발명자들은 Al_2O_3를 이용한 *C*-프레닐화 방법, 위치선택적 보호기화 및 메틸화, 그 이후에 염기 조건 하에서 통상적인 클라이젠-슈미트 응축반응을 수행하여 리코찰콘 C를 제조하였다. 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응은 분해 문제로 인하여 리코찰콘 C 합성에 적용할 수 없었으나, 본 발명자들은 Al_2O_3를 이용한 위치선택적 *C*-프레닐화가 리코찰콘 C를 합성하는 새로운 방법임을 밝혔다.

[0011] 본 발명은

[0012] 가) Al_2O_3 존재 하에 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드를 *C*-프레닐화하여 프레닐화 벤즈알데하이드를 수득하는 단계;

[0013] 나) 상기 프레닐화 벤즈알데하이드를 위치선택적 보호기화하는 단계;

[0014] 다) 보호기화된 프레닐화 벤즈알데하이드를 메틸화하여 메틸화 벤즈알데하이드를 수득하는 단계;

[0015] 라) 상기 메틸화 벤즈알데하이드로부터 염기-매개 클라이젠-슈미트 응축반응으로 찰콘을 수득하는 단계; 및

[0016] 마) 찰콘을 탈보호기화하여 리코찰콘 C를 수득하는 단계;를 포함하는 리코찰콘 C 합성방법을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 가) 단계에서 프레닐 브로마이드를 가하여 *C*-프레닐화함을 특징으로 하는 리코찰콘 C 합성방법을 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 상기 나) 위치선택적 보호기화하는 단계가 PPTs (pyridium p-toluenesulfonate)를 가하여 수행됨을 특징으로 한다.

[0019] 또한, 본 발명은 상기 다) 메틸화 단계가 MeI (Methyl iodide)을 이용하여 수행됨을 특징으로 한다.

[0020] 또한, 본 발명은 상기 라) 클라이젠-슈미트 응축반응이 아세토페논을 가하여 수행됨을 특징으로 한다.

[0021] 또한, 본 발명은 상기 마) 탈보호기화 단계가 PPTs (pyridium p-toluenesulfonate)를 가하여 수행됨을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명의 방법에 따르면 Al_2O_3를 이용한 *C*-프레닐화 방법, 위치선택적 보호기화 및 메틸화, 그 이후에 염기 조건 하에서 통상적인 클라이젠-슈미트 응축반응을 수행함으로써 높은 수율로 리코찰콘 C를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 리코찰콘 C의 화학구조식이다.

도 2는 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응을 이용하여 리코찰콘을 합성하는 방법을 도시한 것이다.

도 3은 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응을 이용하여 리코찰콘 C (화합물 1)을 합성하는 방법을 디자인한 것이다.

도 4는 [3,3]-시그마결합 자리옮김반응의 위치선택성을 도시한 것이다.

도 5는 리코찰콘 C 합성시 개시 물질로서 페놀의 종류를 도시한 것이다.

도 6은 리코찰콘 C 합성시 사용되는 프레닐화제를 도시한 것이다.

도 7은 *C*-프레닐화 반응의 산물을 도시한 것이다.

도 8은 본 발명에 의한 리코촬콘 C의 합성방법을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 아래에서는 구체적인 실시예 및 실험예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재범위 내로 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0025] 본 실험에 사용된 모든 화학시료들은 Sigma-Aldrich Chemicals에서 구입하였고, 다른 언급이 없는 경우 더 이상 정제 없이 그대로 사용하였다. NMR 스펙트럼은 Varian Mercury에 300 MHz FT-NMR 및 ^{13}C에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 ppm (parts per million)로 나타내었고, 커플링 상수 (*J*)는 Hz로 인용하였다. $CDCl_3$는 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, F_{254} (Merck, layer thickness 0.2 mm) 플라스틱을 댄 실리카 젤 플레이트 상에서 수행하였고, UV (254 nm)를 조사하거나 또는 *p*-아니스알데하이드 (*p*-anisaldehyde)로 염색하였다.

[0026] **2,4-다이하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)벤즈알데하이드 {2,4-Dihydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzaldehyde} (화합물 13)**

[0027] 다이에틸 에테르 (diethyl ether) (50 mL) 내의 2,4-다이하이드록시벤즈알데하이드 (화합물 **2**) (100 mg, 0.66 mmol), Al_2O_3 (5 g, 49 mmol)를 질소 분위기 하에서 실온에서 72시간 동안 교반하며 1-브로모-3-메틸-2-부텐 (1-bromo-3-methyl-2-butene)에 가하였다. Al_2O_3는 글라스 필터로 여과하였다. 반응 혼합물은 CH_2Cl_2로 추출하여 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축한 다음, 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 (*silica* gel flash column chromatography) (EtOAc/hexane=1/5)로 정제하여 깨끗한 백색 결정을 얻었다 (30 mg, 21%). R_f 0.42 (EtOAc/hexane=1/3); 녹는점 119-121℃; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.70 (1H, s), 9.64 (1H, s), 7.28 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.65 (1H, br s), 6.47 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.25 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.42 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.82 (3H, s), 1.75 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 194.4, 162.3, 161.6, 135.5, 133.4, 120.7, 115.0, 114.0, 108.8, 25.8, 21.5, 18.0.

[0028] **2-하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]벤즈알데하이드 {2-Hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]benzaldehyde} (화합물 14)**

[0029] 2,4-다이하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)벤즈알데하이드 (화합물 **13**) (34 mg, 0.16 mmol), PPTs (4 mg, 0.02 mmol)가 들어있는 CH_2Cl_2 (3 mL)에 질소 분위기 하에서 실온으로 네 시간 동안 교반하며 서서히 DHP (16 mg, 0.19 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물은 CH_2Cl_2,로 추출하였고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 진공 농축한 다음, 실리카젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/3)로 정제하여 황색 고체 (47 mg, 95%)를 얻었다. R_f 0.70 (EtOAc/hexane=1/3); mp 40℃; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.45 (1H, s), 9.68 (1H, s), 7.30 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.23 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 4.94 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.81 (1H, d, t, *J* = 11.1, 2.7 Hz), 3.61 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.39 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 1.78 (3H, s), 1.71 (6H, m), 1.67 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 194.6, 161.3, 160.9, 133.0, 131.6, 121.8, 117.7, 115.7, 106.4, 95.8, 61.9, 30.1, 25.8, 25.1, 21.8, 18.4, 17.9.

[0030] **2-메톡시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]벤즈알데하이드 {2-Methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]benzaldehyde} (화합물 15)**

[0031] 2-하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]벤즈알데하이드 (화합물 **14**) (540 mg , 1.86 mmol)를 함유한 아세톤 (15 mL)에 질소 분위기 하에서 실온으로 10분간 교반하며 K_2CO_3 (514 mg, 3.72 mmol)를 서서히 가하였다. 이 반응 혼합물에 MeI (0.13 mL, 2.23 mmol)를 서서히 가하고 실온에서 세 시간 반 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매는 증발시켰다. 반응 혼합물은 CH_2Cl_2로 추출하여 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 진공 농축한 다음 실리카젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/7)로 정제하여 황색 액체 (459 mg, 81%)를 얻었다. R_f 0.70 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (1H, s), 7.69 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.19 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 4.94 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.63 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.49 (3H, m), 1.79 (3H, s), 1.73 (5H, m), 1.69 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 188.9, 162.3, 161.0, 131.5, 128.3, 124.3, 123.2, 122.5, 110.3, 95.9, 62.9, 62.0, 30.7, 25.5, 25.1, 22.8, 18.5, 18.0.

[0032] **3-{2-메톡시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]페닐}-1-{4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]페닐}프로프-2-엔-1-온 {3-{2-Methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenyl}-1-{4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenyl}prop-2-en-1-one} (화합물 10a)**

[0033] 2-메톡시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]벤즈알데하이드 **(화합물 15)** (80 mg, 0.26 mmol), 1-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)페닐]에탄온 (화합물 **6a**) (64 mg, 0.31 mmol)이 함유된 에탄올 (5 mL)에 KOH (59 mg, 1.05 mmol)를 가하고 상온에서 여섯 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 용매를 증발시켰다. 반응 혼합물은 CH_2Cl_2로 추출하여 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 진공 농축한 다음, 실리카젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/4)로 정제하여 황색 액체 (75.5 mg, 59%)를 얻었다. R_f 0.73 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 7.10 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.52 (1H, t, *J* = 3.0 Hz), 5.49 (1H, t, *J* = 3.0 Hz), 5.21 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.85 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.61 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.41 (2H, m), 1.89 (6H, m), 1.79 (3H, s), 1.72 (6H, m), 1.68 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.0, 160.5, 158.9, 157.7, 139.6, 132.0, 131.1, 130.4, 126.8, 124.7 123.0, 121.9, 120.9, 115.9, 110.4, 96.0, 95.9, 62.3, 62.0, 61.9, 30.3, 30.2, 25.8, 25.3, 25.1, 23.3, 18.6, 18.0.

[0034] **3-[4-하이드록시-2-메톡시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐]-1-(4-하이드록시페닐)프로프-2-엔-1-온 {3-[4-Hydroxy-2-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl]-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one} ; 리코찰콘 C (화합물 1)**

[0035] 3-{2-메톡시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]페닐}-1-{4-[(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시]페닐}프로프-2-엔-1-온 (화합물 **10a**) (40 mg, 0.08 mmol)가 함유된 메탄올 (1 mL)에 PPTs (16 mg, 0.04 mmol)를 가하고 상온에서 세 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 용매를 증발시키고, 반응 혼합물은 CH_2Cl_2로 추출하여 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 농축한 다음 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane=1/3)로 정제하여 황색 침상 화합물 (18 mg, 69%)을 얻었다. R_f 0.28 (EtOAc/hexane=1/1); mp 197-199?; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-b), 7.97 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-a), 7.46 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.06 (2H, br s, two OHs), 5.22 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.44 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.83 (3H, s), 1.75 (3H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6, 160.3, 159.0, 158.3, 140.0, 135.4, 131.1, 130.9, 127.1, 121.3, 121.0, 120.9, 120.2, 115.4, 112.7, 62.6, 25.9, 23.2, 18.1; EIMS *m/z* 338 (M^+), 323

(base), 308, 252, 121, 93, 65. HRMS (EI) calcd for $C_{21}H_{22}O_4$ M^+ 338.1518, found 338.1519 .

[0036] 아래 표 1은 페놀의 C-프레닐화 반응에 관한 것이다.

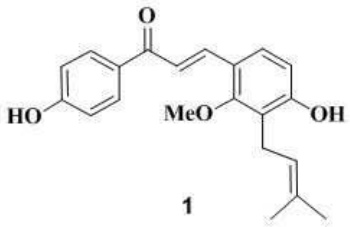
표 1

Entry	SP	Conditions with PR		Solvent	Temp(time)	Product (%yield)
1	**A**	*n*-BuLi	**a**	cyclohexane → Et_2O	rt(1h)→reflux (3h)	-
2	**B**	*n*-BuLi	**a**	cyclohexane → Et_2O	rt(1h)→reflux (3h)	-
3	**D**	*n*-BuLi	**a**	cyclohexane → Et_2O	rt(1h)→reflux (2h)	-
4	**A**	DBU	**a**	THF	rt (48h)	-
5	**B**	DBU	**a**	THF	rt (48h)	-
6	**B**	NaH, $ZnCl_2$	**a**	THF→xylene	rt(1h)→reflux(5h)	-
7	**A**	Al_2O_3	**a**	Et_2O	rt (72h)	**G**(21%)
8	**C**	Al_2O_3	**a**	Et_2O	rt (72h)	**H**(26%)
9	**A**	BaO-Al_2O_3(1:1)	**a**	Et_2O	rt (72h)	**G**(20%)
10	**A**	BaO-Al_2O_3(1:2)	**a**	Et_2O	rt (72h)	**G**(18%)
11	**A**	BaO-Al_2O_3(2:1)	**a**	Et_2O	rt (72h)	**G**(19%)
12	**A**	BaO-Al_2O_3(3:1)	**a**	Et_2O	rt (72h)	**G**(19%)
13	**A**	BaO-Al_2O_3(1:3)	**a**	Et_2O	rt (72h)	**G**(20%)
14	**A**	BaO-Al_2O_3(1:1)	**a**	Et_2O-hexane(1:1)	rt (72h)	**G**(18%)
15	**A**	BaO-Al_2O_3(1:1)	**a**	Et_2O-hexane(1:3)	rt (72h)	**G**(19%)
16	**A**	BaO-Al_2O_3(3:2)	**a**	CH_2Cl_2	rt (72h)	**G**(17%)
17	**A**	ZnO-Al_2O_3(1:1)	**a**	Et_2O-hexane(1:3)	rt (72h)	**G**(18%)
18	**A**	$ZnCl_2$	**a**	CH_2Cl_2	rt (20h)	-
19	**A**	$TiCl_4$	**a**	CH_2Cl_2	rt (20h)	-
20	**A**	$SnCl_2$	**a**	CH_2Cl_2	rt (20h)	-
21	**A**	BF_3Et_2O	**b**	1,4-dioxane	rt (2h)	-
22	**A**	BF_3Et_2O	**b**	1,4-dioxane	reflux (2h)	-
23	**C**	BF_3Et_2O	**b**	1,4-dioxane	rt (2h)	-
24	**C**	BF_3Et_2O	**b**	1,4-dioxane	reflux (2h)	-
25	**A**	KOH	**a**	H_2O	rt (4h)	**I**(30%)
26	**E**	KOH	**a**	H_2O	rt (4h)	**J**(25%)
27	**F**	KOH	**a**	H_2O	rt (4h)	**K**(22%)
28	**A**	KOH	**a**	MeOH	rt (24h)	-

[0037]

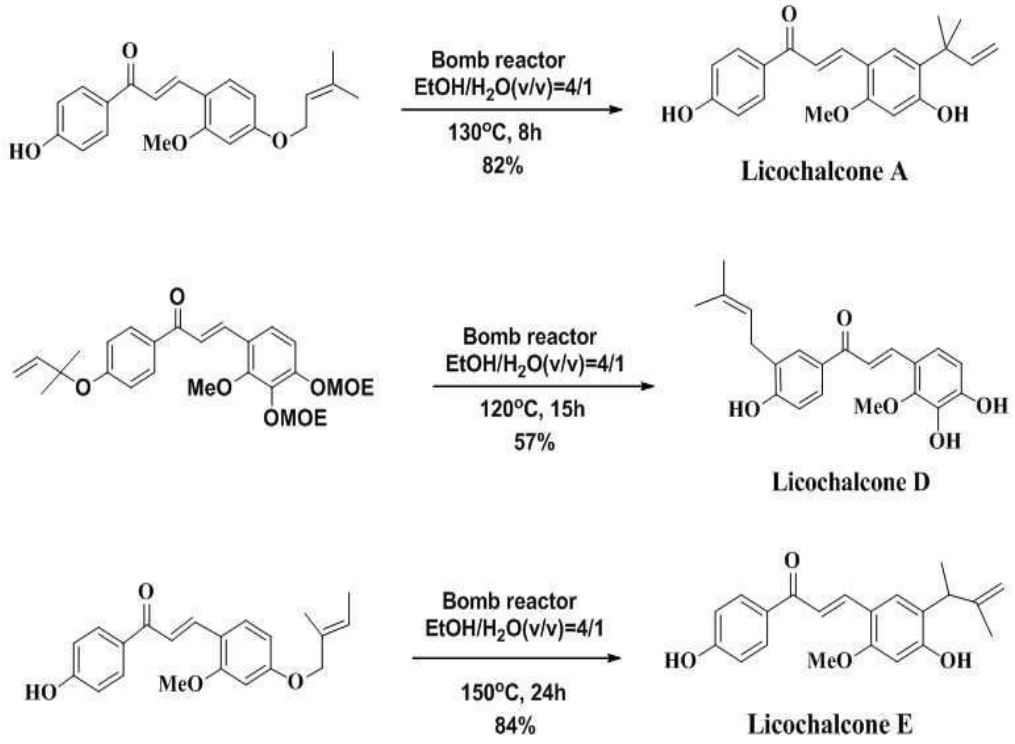
도면

도면1

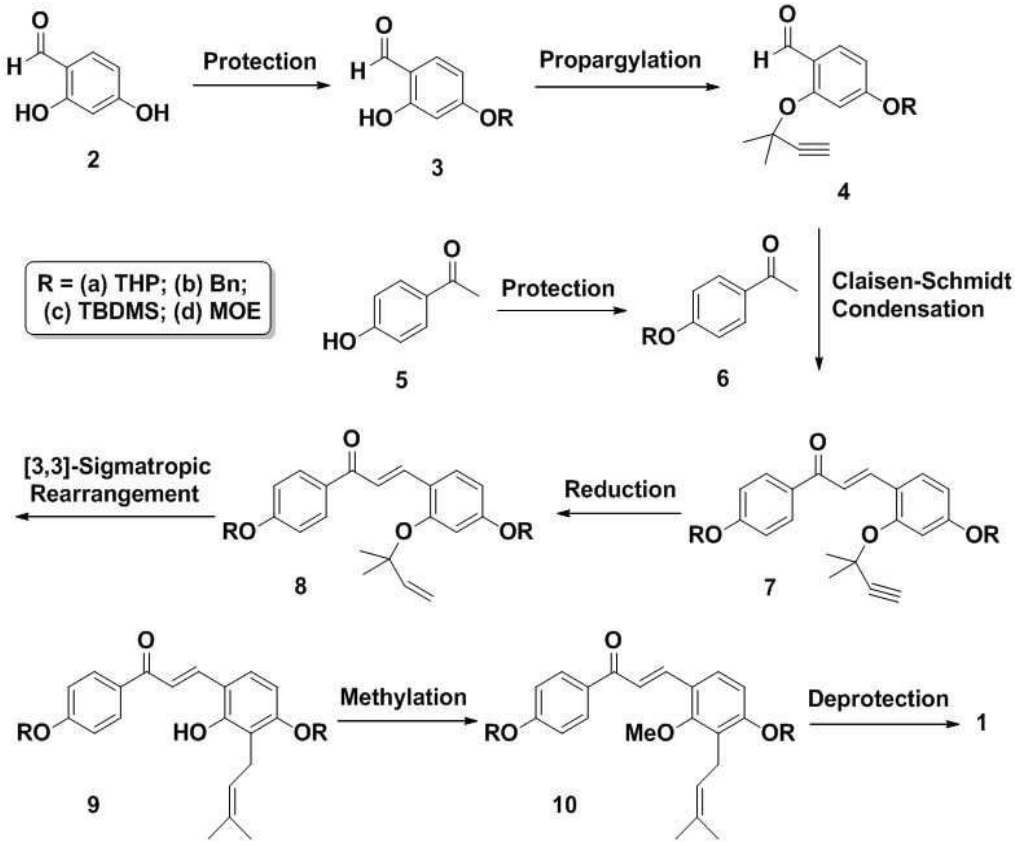


1

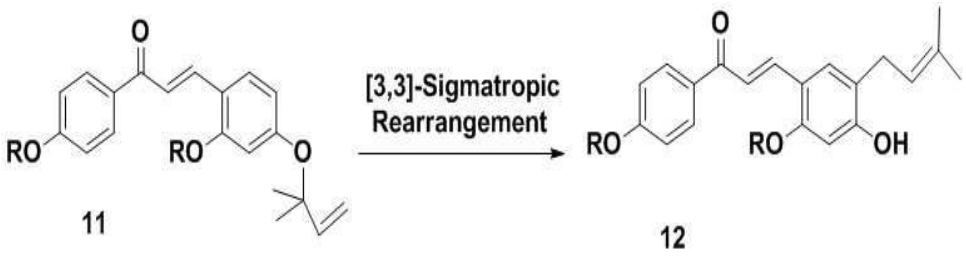
도면2


Bomb reactor
EtOH/H2O(v/v)=4/1
130°C, 8h
82%
Licochalcone A
Bomb reactor
EtOH/H2O(v/v)=4/1
120°C, 15h
57%
Licochalcone D
Bomb reactor
EtOH/H2O(v/v)=4/1
150°C, 24h
84%
Licochalcone E

도면3

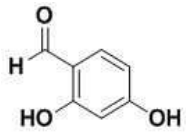

Protection
Propargylation
2
3
4
R = (a) THP; (b) Bn;
(c) TBDMS; (d) MOE
Protection
Claisen-Schmidt
Condensation
5
6
[3,3]-Sigmatropic
Rearrangement
Reduction
8
7
Methylation
Deprotection
1
9
10

도면4

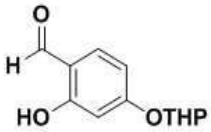


11 12

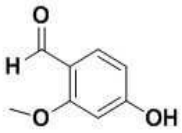
도면5



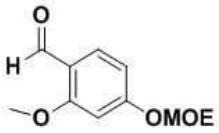
A



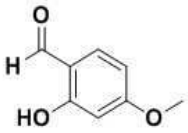
B



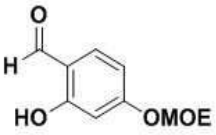
C



D

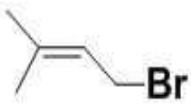


E

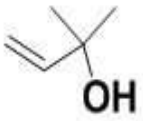


F

도면6

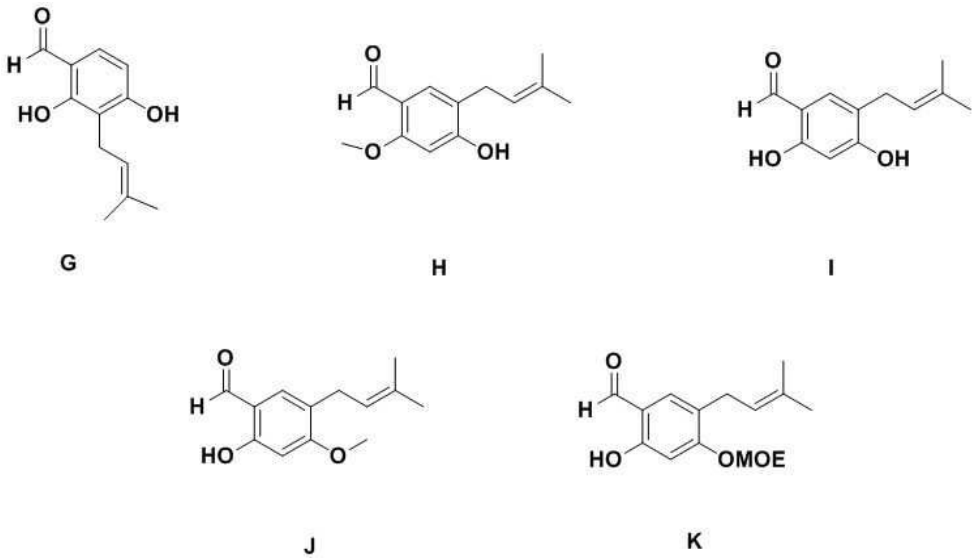


(a)

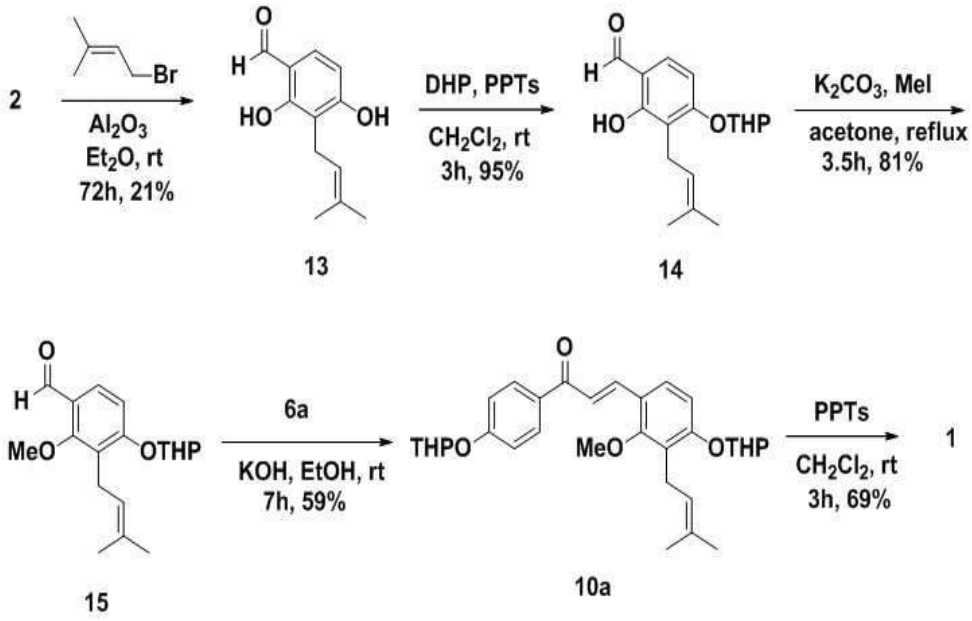


(b)

도면7


G
H
I
J
K

도면8


2
Al2O3
Et2O, rt
72h, 21%
13
DHP, PPTs
CH2Cl2, rt
3h, 95%
14
K2CO3, MeI
acetone, reflux
3.5h, 81%
15
6a
KOH, EtOH, rt
7h, 59%
10a
PPTs
CH2Cl2, rt
3h, 69%
1