(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0130897
(43) 공개일자 2014년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 45/61 (2006.01) *C07C 45/78* (2006.01)
C07C 49/796 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0049442
(22) 출원일자 2013년05월02일
심사청구일자 2013년05월02일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전종갑
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)
김시준
강원도 춘천시 효평길 17-1
(74) 대리인
강성혜

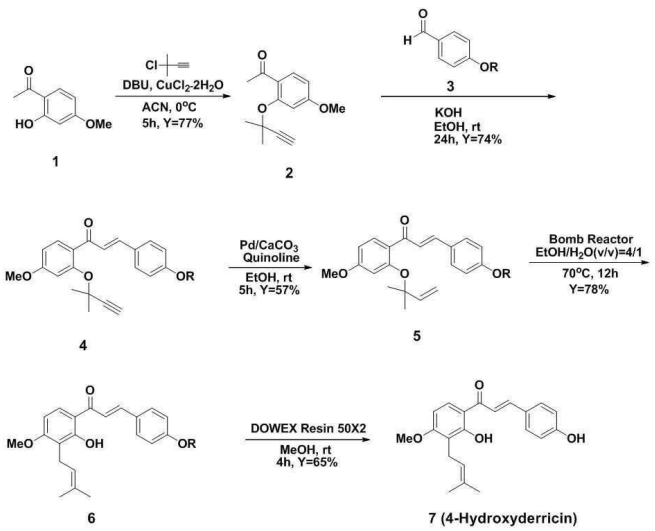
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **4-하이드록시데리신 합성방법**

(57) 요 약

본 발명은 4-하이드록시데리신 합성방법에 관한 것으로서, 좀더 자세히는 다양한 생리활성을 나타내어 건강식품 및 한약재료로 이용되고 있는 신선초의 주요 활성성분 4-하이드록시데리신을 기존의 비효율적인 [1,3]-시그마결합 재배열 (sigmatropic rearrangement) 반응 대신 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열 (water accelerated [3,3]-sigmatropic rearrangement) 반응을 통하여 효율적으로 전합성하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012H1B8A2026036
부처명 교육과학기술부
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 B0008864
부처명 지식경제부
연구관리전문기관 한국산업기술진흥원
연구사업명 지역혁신센터사업(RIC)
연구과제명 천연물 및 합성 유도체를 이용한 HCV Inhibitor 개발
기 여 율 1/2
주관기관 한림대학교 산학협력단
연구기간 2012.03.01 ~ 2014.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1로 표시되는 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논으로부터 화학식 7로 표시되는 4-하이드록시데리신을 합성하는 방법에 있어서,

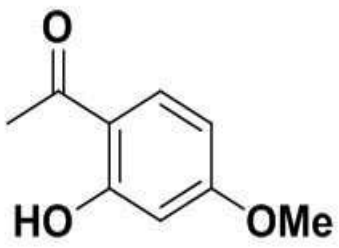
(a) 화학식 1로 표시되는 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논을 에테르화하여 화학식 2로 표시되는 화합물인 4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)아세토페논을 생성하는 단계;

(b) 상기 (a) 단계에서 생성된 화학식 2로 표시되는 화합물인 4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)아세토페논과 화학식 3으로 표시되는 화합물인 4-(에톡시메톡시)벤즈알데하이드의 클라이젠-슈미트 응축반응으로 화학식 4로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propynyloxy)] prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계;

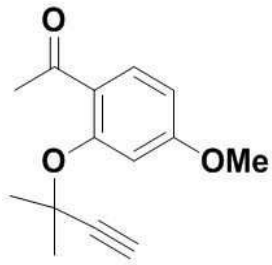
(c) 상기 (b) 단계에서 합성된 화학식 4로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온으로부터 린드라 촉매 (Lindlar catalyst)를 이용한 수소화 환원반응으로 화학식 5로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계; 및

(d) 상기 (c) 단계에서 합성된 화학식 5로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one}을 재배열 및 탈보호기화하여 화학식 7로 표시되는 4-하이드록시데리신을 합성하는 방법.

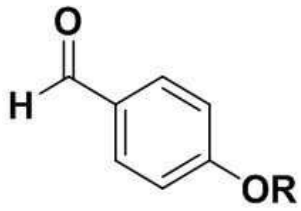
<화학식 1>



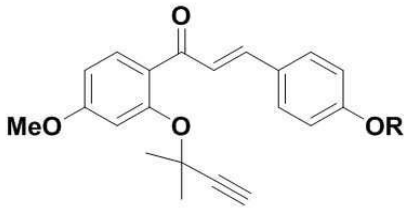
<화학식 2>



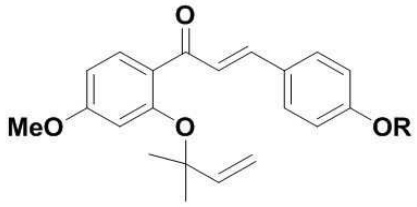
<화학식 3>



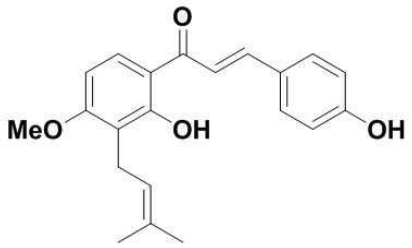
<화학식 4>



<화학식 5>



<화학식 7>



{단, 상기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5에서 상기 R은 알킬기, 시클로알킬기, 벤질기, 테트라하이드록시피라닐 (tetrahydropyranyl; THP)기, 메톡시메틸 (methoxymethyl; MOM)기, 에톡시메틸 (ethoxymethyl; EOM)기, t-부틸다이메틸실릴 (t-buthyldimethylsilyl; TBDMS)기 또는 트리메틸실릴 (trimethylsilyl; TMS)기이다.}

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 (d) 단계에서 화학식 5로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one}의 재배열은 물을 첨가한 혼합용매 시스템 (에탄올/물)에서 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열 반응임을 특징으로 하는 4-하이드록시데리신 합성방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 물을 첨가한 혼합용매는 에탄올/물 = 4/1 (v/v) 비율인 것임을 특징으로 하는 4-하이드록시데리신 합성방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 4-하이드록시데리신 합성방법에 관한 것으로서, 좀더 자세히는 다양한 생리활성을 나타내어 건강식품 및 한약재료로 이용되고 있는 신선초의 주요 활성성분 4-하이드록시데리신을 기존의 비효율적인 [1,3]-시그마결합 재배열 (sigmatropic rearrangement) 반응 대신 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열 (water accelerated [3,3]-sigmatropic rearrangement) 반응을 통하여 효율적으로 전합성하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 4-하이드록시데리신은 항암, 항박테리아, 항알러지, 항비만, 항산화, 항곰팡이, 항바이러스등 다양한 생리활성을 나타내는 물질로서 신선초 (*Angelica keiskei*)의 주요활성성분이다 [*J. Oleo Sci.*, **2011**, *60*, 71-77]. 신선초에는 찰콘 (chalcone), 플라바논 (flavanon), 쿠마린 (coumarin) 등의 활성성분들이 존재하며, 찰콘의 종류도 10여 가지가 발견되고 있지만 이중 4-하이드록시데리신이 가장 활성이 뛰어난 것으로 알려져 있다. 4-하이드록시데리신의 중요한 활성이 계속 밝혀지고 있음에도 불구하고 현재까지는 한 가지 전합성 방법만 보고되어 있다 [*Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6639-6641]. 이 방법의 핵심반응은 몬모릴로나이트 (montmorillonite) K10을 이용한 찰콘 에테르 (chalcone ether)의 [1,3]-시그마결합 재배열 (sigmatropic rearrangement) 반응으로서 46%의 낮은 수율을 나타내고 있을 뿐만 아니라, 탈프레닐화 (deprenylation)로 인한 부생성물도 얻어지는 문제점을 나타낸다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 따라서, 본 발명의 과제는 종래 4-하이드록시데리신 합성방법의 비효율성을 극복하고 효율적 전합성방법을 제공하려는 것이다.

과제의 해결 수단

[0004] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명에서는 클라이젠-슈미트 응축 (Claisen-Schmidt condensation) 반응으로 보호된 찰콘 (protected chalcone) 화합물을 합성한 후 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 bomb reactor 하에 반응시켜 [3,3]-시그마결합 재배열 반응으로 4-하이드록시데리신만을 합성하는 방법을 제공한다. 클라이젠-슈미트 응축 반응 전에 [3,3]-시그마결합 재배열 반응을 하게 되면 선택성이 떨어져 혼합물이 발생하게 된다.

[0005] 4-하이드록시데리신의 전합성은 상업적으로 쉽게 구할 수 있는 4-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (4-hydroxy-4-methoxyacetophenone) (화학식 1)을 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (3-chloro-3-methyl-1-butyne)과 염기를 이용한 에테르화 (etherification) 반응으로 아릴 부티닐 에테르 (aryl butynyl ether) (화학식 2)를 합성한 후 4-(에톡시메톡시)벤즈알데하이드 {4-(ethoxymethoxy)benzaldehyde} (화학식 3)와 KOH, EtOH을 이용한 Claisen-Schmidt 응축반응을 시켜 에톡시메틸 (EOM)기로 보호된 찰콘 (EOM protected chalcone) (화학식 4)을 합성한다. 합성된 부티닐찰콘 (butynylchalcone) (화학식 4)은 Lindlar 촉매를 이용한 수소환원반응으로 부테닐찰콘 (butenylchalcone) (화학식 5)으로 환원시킨다. 전체 반응의 가장 핵심적인 Claisen-type의 [3,3]-시그마결합 반응은 밤 반응기 (bomb reactor)를 이용하여 EtOH/water (4/1, v/v), 70℃, 12 시간 반응시켜 재배열된 찰콘 (화학식 6)을 합성하고 에톡시메틸기의 탈보호 (deprotection)는 메탄올 용매에서 DOWEX 수지 50x2를 이용

하여 최종물질인 4-하이드록시데리신 (화학식 7)을 얻는다.

[0006] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논으로부터 화학식 7로 표시되는 4-하이드록시데리신을 합성하는 방법에 있어서,

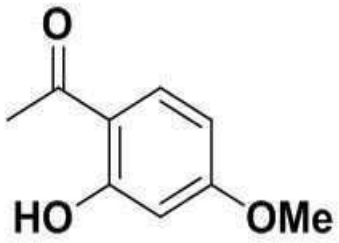
[0007] (a) 화학식 1로 표시되는 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논을 에테르화하여 화학식 2로 표시되는 화합물인 4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)아세토페논을 생성하는 단계;

[0008] (b) 상기 (a) 단계에서 생성된 화학식 2로 표시되는 화합물인 4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)아세토페논과 화학식 3으로 표시되는 화합물인 4-(에톡시메톡시)벤즈알데하이드의 클라이젠-슈미트 응축반응으로 화학식 4로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propynyloxy)] prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계;

[0009] (c) 상기 (b) 단계에서 합성된 화학식 4로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온으로부터 린드라 촉매 (Lindlar catalyst)를 이용한 수소화 환원반응으로 화학식 5로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계; 및

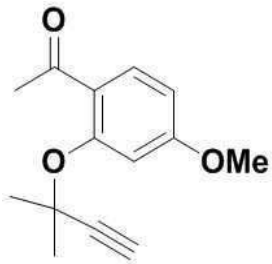
[0010] (d) 상기 (c) 단계에서 합성된 화학식 5로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one}을 재배열 및 탈보호기화하여 화학식 7로 표시되는 4-하이드록시데리신을 합성하는 방법에 관한 것이다.

[0011] <화학식 1>



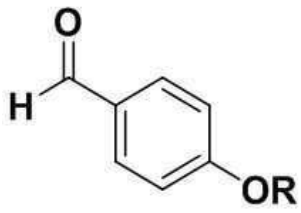
[0012]

[0013] <화학식 2>



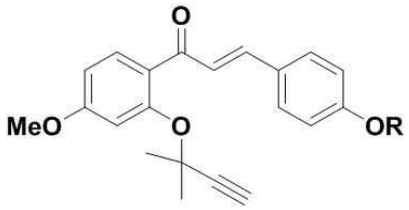
[0014]

[0015] <화학식 3>



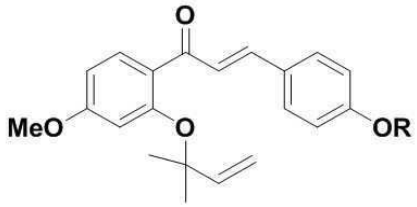
[0016]

[0017] <화학식 4>



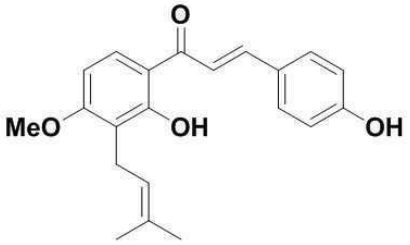
[0018]

[0019] <화학식 5>



[0020]

[0021] <화학식 7>



[0022]

[0023] {단, 상기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5에서 상기 R은 알킬기, 시클로알킬기, 벤질기, 테트라하이드록시피라닐 (tetrahydropyranyl; THP)기, 메톡시메틸 (methoxymethyl; MOM)기, 에톡시메틸 (ethoxymethyl; EOM)기, t-부틸다이메틸실릴 (t-buthyldimethylsilyl; TBDMS)기 또는 트리메틸실릴 (trimethylsilyl; TMS)기이다.}

[0024] 또한, 본 발명은 상기 (d) 단계에서 화학식 5로 표시되는 화합물인 (*E*)-3-[4-에톡시메톡시페닐]-1-[4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로페닐옥시)] 프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one}의 재배열은 물을 첨가한 혼합용매 시스템 (에탄올/물)에서 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열 반응임을 특징으로 하는 4-하이드록시데리신 합성방법에 관한 것이다. 이때 에탄올/물 혼합용매는 3~5/1 범위가 바람직하다. 에탄올이 너무 적으면 용해도의 문제로 반응이 거의 일어나지 않으며, 물이 너무 적게 되면 반응시간이 아주 길어지게 되는 문제점이 야기되는 동시에 원하지 않는 부반응으로서 비정상 재배열 (abnormal rearrangement) 반응도 일어난다.

[0025] 뿐만 아니라, 본 발명은 상기 물을 첨가한 혼합용매가 에탄올/물 = 4/1 (v/v) 비율인 것임을 특징으로 하는 4-하이드록시데리신 합성방법에 관한 것이다. 혼합용매의 비율이 위와 같을 때 반응이 최적화된다.

발명의 효과

[0026] 본 발명은 상업적으로 쉽게 구할 수 있는 화학식 1 화합물로부터 화학식 7의 4-하이드록시데리신을 제조하는데 있어 화학식 2와 화학식 3의 클라이젠-슈미트 응축반응을 거쳐 부티닐찰콘 (butynylchalcone) (화학식 4)을 합성한 후, 이를 부테닐찰콘 (butenylchalcone) (화학식 5)으로 환원하고, 여기에 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 밤 반응기 (bomb reactor) 하에 반응시켜 [3,3]-시그마결합 재배열반응만 선택적으로 일어나게 하는 4-하이드록시데리신의 효율적 전합성 방법이므로, 수율이 높고, 부생성물이 적다.

도면의 간단한 설명

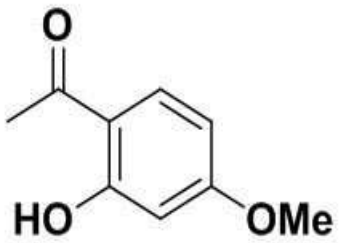
[0027] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 의한 반응식을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하 구체적인 실시예 및 데이타를 들어 본 발명을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재에 의하여 한정되는 것이 아니며, 실시예의 기재는 본 발명의 구성을 구체화하기 위한 예시임은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

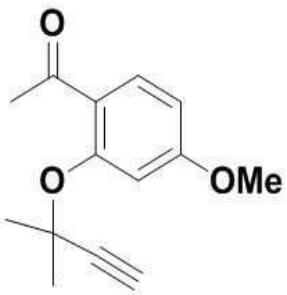
[0029] 본 발명에서 출발물질로 사용되는 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논은 하기 화학식 1로 표시된다:

화학식 1

[0030] 

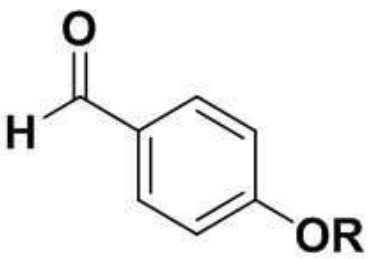
[0031] 상기 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (화학식 1)은 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 아세토나이트릴 (acetonitrile) 용매에 녹여서 사용한다.

화학식 2

[0032] 

[0033] 상기 화학식 2의 4-메톡시-2-(1,1-다이메틸-2-프로피닐옥시)아세토페논은 출발물질 (화학식 1)로부터 염기를 이용한 에테르화 (etherification) 반응으로 얻어진다.

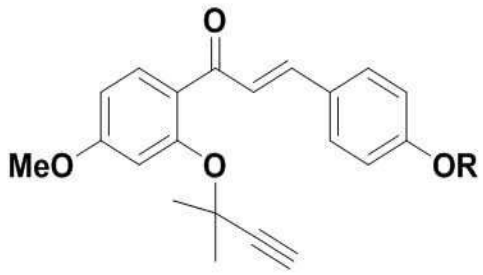
화학식 3

[0034] 

[0035] 상기 화학식 3의 4-(에톡시메톡시)벤즈알데하이드는 4-하이드록시벤즈알데하이드로부터 에테르화 반응으로 얻어

진다. 상기 R은 알킬, 시클로알킬, 벤질, 테트라하이드로피라닐 (tetrahydropyranyl; THP), 메톡시메틸 (methoxymethyl; MOM), 에톡시메틸 (ethoxymethyl; EOM), t-부틸다이메틸실릴 (t-buthyldimethylsilyl; TBDMS) 또는 트리메틸실릴 (trimethylsilyl; TMS)기 중 선택된 1종일 수 있다.

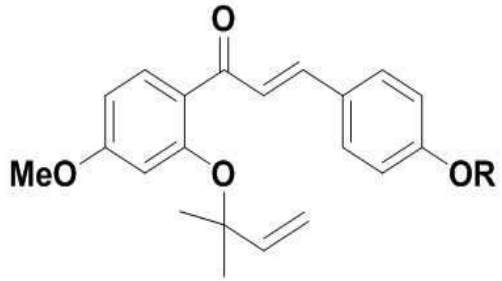
화학식 4



[0036]

[0037] 상기 식에서, (*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propynyloxy)] prop-2-en-1-one은 화학식 2와 화학식 3의 클라이젠-슈미트 응축반응으로 얻어진다. 상기 R은 알킬, 시클로알킬, 벤질, THP (tetrahydropyranyl), MOM (methoxymethyl), EOM (ethoxymethyl), TBDMS (t-buthyldimethylsilyl) 또는 TMS (trimethylsilyl)기 중 선택된 1종일 수 있다.

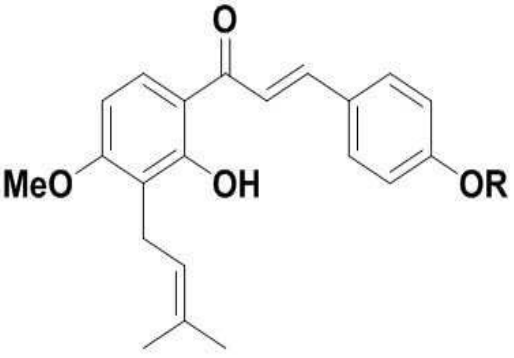
화학식 5



[0038]

[0039] 상기식에서 (*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[4-methoxy-2-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)] prop-2-en-1-one은 화학식 4의 Lindlar 촉매를 이용한 수소화 환원반응으로 얻어진다. 상기 R은 알킬, 시클로알킬, 벤질, THP (tetrahydropyranyl), MOM (methoxymethyl), EOM (ethoxymethyl), TBDMS (t-buthyldimethylsilyl) 또는 TMS (trimethylsilyl)일 수 있다.

화학식 6

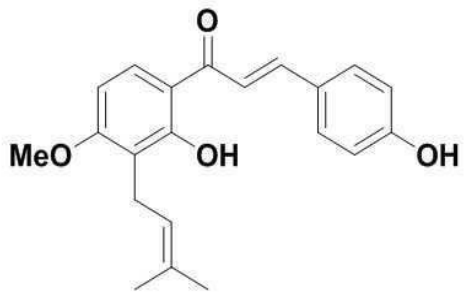


[0040]

[0041] 상기 식에서 (*E*)-3-[4-ethoxymethoxyphenyl]-1-[2-hydroxy-4-methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)] prop-2-en-1-

one은 화학식 5에 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 bomb reactor, 에탄올/물 (4/1, v/v) 하에 반응시킨 [3,3]-시그마결합 재배열반응으로 얻어진다. 상기 R은 알킬, 시클로알킬, 벤질, THP (tetrahydropyranyl), MOM (methoxymethyl), EOM (ethoxymethyl), TBDMS (t-buthyldimethylsilyl) 또는 TMS (trimethylsilyl)일 수 있다.

화학식 7

[0042] 

[0043] 상기 화학식 7로 표시되는 화합물인 4-하이드록시데리신은 화학식 6의 DOWEX 수지 50x2를 이용한 탈보호기화 (deprotection) 반응으로 얻어진다.

[0044] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 실시예의 기재범위 내로 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0045] <실시예 1: 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (화학식 1)으로부터 화학식 2의 합성>

[0046] Two-neck flask에 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (500 mg, 3.01 mmol)과 $CuCl_2 2H_2O$ (5 mg, 0.03 mmol)을 넣어주고 질소를 채운 후 아세토나이트릴 (10 mℓ)에 녹였다. 거기에 1,8-다이아자바이사이클로운덱-7-엔 (1,8-diazabicycloundec-7-ene) (0.49 mℓ, 3.31 mmol)을 넣고 10분간 교반시켜주었다. 그 후 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (3-chloro-3-methyl-1-butyne) (0.37 mℓ, 3.31 mmol)을 용매에 희석해서 천천히 넣어주었다. 0 ℃에서 5시간 교반 후 용매를 감압 증류시키고 CH_2Cl_2로 추출하였다. Na_2SO_4로 건조시켜 필터하여 에틸아세테이트/헥산 = 1/10 으로 실리카겔 컬럼분리하여 노란색 고체인 화학식 2 화합물을 얻었다.

[0047] 수율 : 535 mg, 77%

[0048] R_f= 0.42 (EtOAc/Hexane = 1/4). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 3.83 (3H, s), 2.67 (1H, s), 2.57 (3H, s), 1.75 (6H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 198.3, 163.1, 156.8, 132.0, 124.6, 107.3, 104.9, 85.3, 75.1, 75.0, 73.1, 55.5, 31.9, 29.7.

[0049] <실시예 2: 화학식 2와 화학식 3으로부터 화학식 4의 합성>

[0050] Two-neck flask에 화학식 2 (250 mg, 1.08 mmol), 화학식 3 (213 mg, 1.18 mmol)와 수산화칼륨 (121 mg, 2.15 mmol)을 에탄올 (10 mℓ)에 녹이고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류시키고 에틸아세테이트로 추출하고 포화 간수로 한 번 씻어주었다. Na_2SO_4로 건조시켜 필터 후 에틸아세테이트/헥산 = 1/8 로 실리카겔 컬럼분리하여 노란색 액체인 화학식 4 화합물을 얻었다.

[0051] 수율 : 315 mg, 74%

[0052] R_f= 0.25 (EtOAc/Hexane = 1/6). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.69 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.67 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 5.24 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.73 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.63 (1H, s), 1.62 (6H, s), 1.23 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 191.1, 162.8, 158.9, 156.0, 141.2, 132.0, 129.7, 128.9, 126.8, 125.7, 116.4, 108.5, 106.7, 93.0, 85.7, 74.7, 73.9, 64.5, 55.5, 29.6, 15.2.

[0053] <실시예 3: 화학식 4로부터 화학식 5의 합성>

[0054] Two-neck flask에 화학식 4 (188 mg, 0.48 mmol)와 무게비 5%의 Pd-$CaCO_3$ (10 mg), 퀴놀린 (2.0 mg, 0.02 mmol)을 에탄올 (5 ㎖)에 넣고 수소를 충전한 후 실온에서 5시간 동안 교반시켜주었다. 반응이 끝나면 팔라듐을 메탄올로 씻어 셀라이트 필터 (Celite filter)로 걸러준 후 감압증류 시키고, 에틸아세테이트/헥산 = 1/10 으로 실리카겔 컬럼분리하여 노란색 액체인 화학식 5 화합물을 얻었다.

[0055] 수율 : 107 mg, 57%

[0056] R_f= 0.29 (EtOAc/Hexane = 1/4). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.67 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 2.4 Hz). 6.59 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz), 6.14 (1H, dd, *J* = 17.7, 10.8 Hz), 5.24 (2H, s), 5.19 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.79 (3H, s), 3.73 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.46 (6H, s), 1.23 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 191.4, 162.7, 158.8, 156.8, 143.8, 140.9, 132.0, 129.7, 129.0, 126.5, 125.8, 116.4, 113.9, 107.5, 106.6, 93.0, 81.4, 64.5, 55.4, 27.0, 15.2.

[0057] <실시예 4: 화학식 5로부터 화학식 6의 합성>

[0058] 밤 반응기(Bomb reactor)에 화학식 5 (59 mg, 0.15 mmol)를 넣고 에탄올/H_2O(v/v) = 4/1 혼합용매 4 ㎖를 가하여 70 ℃에서 12시간 동안 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열반응을 진행하였다. 반응이 끝나면 용매를 감압증류 시키고 에틸아세테이트로 추출 후 Na_2SO_4로 건조시켜 에틸아세테이트/헥산 = 1/9로 실리카겔 컬럼분리하여 노란색 액체인 화학식 6 화합물을 얻었다.

[0059] 수율 : 46 mg, 78%

[0060] R_f= 0.53 (EtOAc/Hexane = 1/4). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 13.47 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 15 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 15 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.26 (2H, s), 5.22 (1H, br t, *J* = 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.73 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.38 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.80 (3H, br s), 1.68 (3H, br s), 1.23 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 192.0, 163.1, 162.9, 159.3, 143.7, 131.7, 130.0, 129.0, 128.5, 122.0, 118.5, 117.5, 116.5, 114.6, 102.0, 92.9, 64.5, 55.8, 25.9, 21.8, 17.9, 15.2.

[0061] <실시예 5: 화학식 6으로부터 화학식 7의 합성>

[0062] Two-neck flask에 화학식 6 (27 mg, 0.07 mmol)을 메탄올 (3 ㎖)에 녹여 넣어주고 활성화시킨 DOWEX 수지 50X2 (10 mg)를 넣어주고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응이 종결되면 수지를 여과한 후 에틸아세테이트/헥산 = 1/3 으로 실리카겔 컬럼분리하여 노란색 액체인 화학식 7 화합물을 얻었다.

[0063] 수율 : 15 mg, 65%

[0064] R_f= 0.15 (EtOAc/Hexane = 1/4). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 13.43 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.77

(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.90 (1H, br s), 5.22 (1H, br t, J = 7.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 1.79 (3H, br s), 1.68 (3H, br s). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 192.2, 163.1, 162.8, 157.9, 143.9, 131.8, 130.4, 129.0, 127.7, 122.0, 118.1, 117.5, 115.9, 114.6, 102.1, 55.8, 25.9, 21.8, 17.9

도면

도면1

