

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0061223 (43) 공개일자 2012년06월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 45/61 (2006.01) C07C 49/84 (2006.01) A61K 31/125 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-0122426 (22) 출원일자 2010년12월03일 심사청구일자 2010년12월03일 기술이전 희망 : , 실시권허여, 기술지도		(71) 출원인 한림대학교 산학협력단 강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동) (72) 발명자 전종갑 강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교) 전제호 서울특별시 성동구 금호동4가 157번지 3통 2반 김미란 경기도 남양주시 오남읍 진건오남로884번길 22-48, 성호아파트 102동 607호

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 L i c o c h a l c o n e E의 효율적 합성

(57) 요 약

본 발명은 감초에 극소량 존재하지만 주요 활성성분으로서 매우 강한 항암 및 항산화효과를 나타내는 Licochalcone E의 합성을 benzaldehyde 유도체 화합물로부터 water-accelerated Claisen rearrangement 반응을 이용하여 효율적, 선택적으로 합성하는 방법의 개발에 관한 것으로, 기존 합성법에서 문제가 되는 abnormal Claisen rearrangement 와의 선택성 문제 및 부수적으로 발생하는 deallylation을 억제하여 효율적으로 Licochalcone E를 합성하는 방법의 개발을 포함하는 것을 특징으로 한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

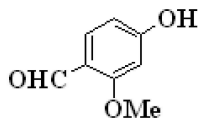
과제고유번호	4R09-0301-003-S000100
부처명	교육과학기술부
연구사업명	지역혁신인력양성사업
연구과제명	천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성
주관기관	한림대학교 산학협력단
연구기간	2009.05.01 ~ 2012.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	B0008864
부처명	지식경제부
연구사업명	지역혁신센터사업(RIC)
연구과제명	천연물 및 합성 유도체를 이용한 Protein Kinase Inhibitor 개발
주관기관	한림대학교 산학협력단
연구기간	2010.03.01 ~ 2011.02.28

특허청구의 범위

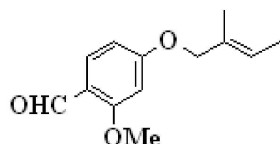
청구항 1

화학식 1로 표시되는 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde로부터 화학식 6으로 표시되는 Licochalcone E를 합성하는 방법에 있어서 화학식 2와 화학식 3의 Claisen-Schmidt condensation 반응으로 합성한 화학식 4로 표시되는 protected chalcone을 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

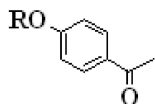
화학식 1



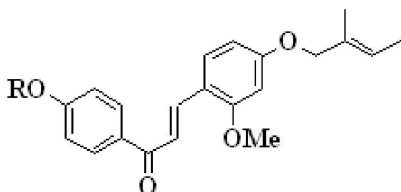
화학식 2



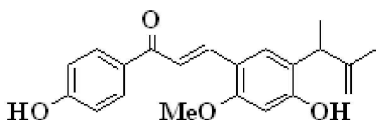
화학식 3



화학식 4



화학식 6



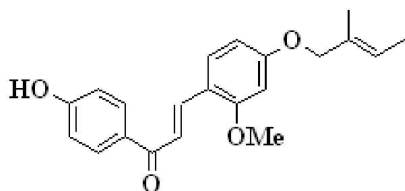
상기 화학식 3과 화학식 4에서,

상기 R은 각각 독립적으로 알킬 또는 실릴로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 상기 알킬은 알킬 또는 시클로 알킬일 수 있고, 바람직하게는 methyl, benzyl, tetrahydropyranyl (THP), methoxymethyl (MOM), ethoxymethyl (EOM) 일 수 있으며, 상기 실릴은 t-butyldimethylsilyl (TBDMS), trimethylsilyl (TMS) 일 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 6 화합물을 합성하는 방법에 있어서 상기 화학식 4와 1N HCl/MeOH을 이용한 탈보호기와 반응으로 화학식 5로 표시되는 chalcone ether 화합물을 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

화학식 5



청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 화학식 6 화합물을 합성하는 방법에 있어서 상기 화학식 5에 물을 첨가한 혼합용매 시스템 (EtOH/Water, 4/1, v/v)에서 반응시키는 제조단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

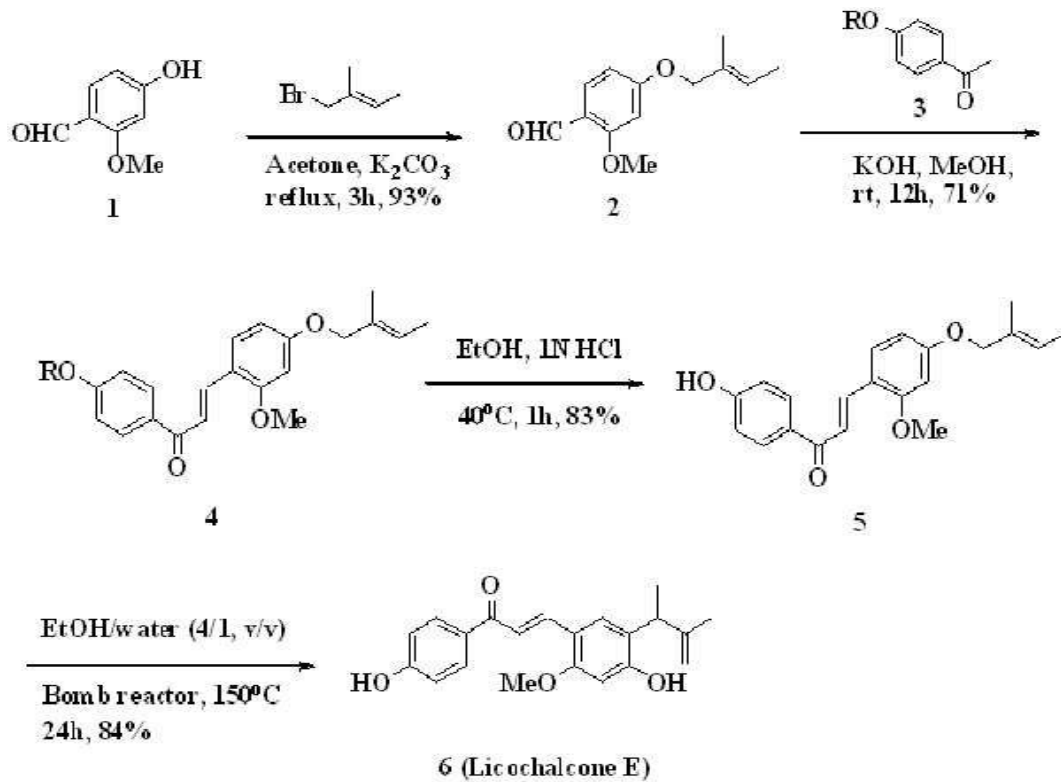
[0001] 본 발명은 매우강한 항산화 및 항암효과를 나타내는 감초의 주요 활성성분 Licochalcone E의 효율적 합성법으로 benzaldehyde 유도체 화합물로부터 Claisen-Schmidt Condensation, [3,3]-sigmatropic 전이반응을 포함한 4단계의 반응으로 선택적으로 Licochalcone E를 전합성 하는 방법의 개발에 관한 것이다.

배경기술

[0002] Licochalcone E는 매우 강한 항암작용 [Chem. Pharm. Bull. **2005**, 53, 694] 을 나타내는 물질로서 감초 (*Glycyrrhiza inflata*)의 주요 활성성분이다 [Phytochemistry, **1992**, 31, 3229]. 그러나 감초에서 추출시 1kg 의 건조된 뿌리에서 유효성분 5mg정도 밖에 얻어내지 못하는 아주 귀한 물질이다 [J. Pharmacy and Pharmacology **2005**, 57, 1661]. 또한 기존의 합성방법들은 21단계의 총 5% 수율 [Tetrahedron **2010**, 66, 3165] 이나 abnormal-Claisen rearrangement 반응을 이용한 3단계 총 20% [Synlett **2010**, 2289] 반응으로 긴 반응단계 및 낮은 수율과 함께 원하지 않는 deallylated된 생성물도 함께 생성되는 단점을 갖는다. Licochalcone E는 자연에서 분리하기도 어렵고 합성하기도 어려운 물질로서 아직까지 활성연구가 제대로 되어 있지 않은 물질로서 licochalcone A보다 훨씬 강력한 활성을 갖고 있다고 알려져 있어 효율적 합성법의 개발은 매우 중요한 의미를 갖는다.

[0003] 다음의 반응식 1은 상기 반응을 도식적으로 표시한 것이다.

[0004] 반응식 1



[0005]

[0006]

Licochalcone E의 합성은 상업적으로 구할 수 있는 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde (화학식 1)을 (E)-2-methyl-2-butenyl bromide와 염기를 이용한 alkylation 반응으로 allyl aryl ether (화학식 2)를 합성하고 4-tetrahydropyranyl acetophenone (화학식 3)와 KOH, MeOH을 이용한 Claisen-Schmidt condensation 반응을 시켜 THP protected chalcone (화학식 4)을 합성한다. 여기에 1N HCl/EtOH 을 사용한 탈보호기화 반응으로 chalcone ether (화학식 5)를 합성한 후 stainless steel bomb reactor에서 EtOH/water (4/1, v/v), 150°C, 24 시간 반응시켜 [3,3]-sigmatropic 전이반응으로 Licochalcone E (화학식 6)를 합성한다. 기존의 Claisen-coupling 반응은 [1,3]-와 [3,3]-sigmatropic 전이반응으로 얻어지는 혼합물이 생성되며 원하지 않는 deallylated된 물질도 함께 생성되는 문제점을 갖고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

따라서, 본 발명은 이러한 문제점을 해결하고자 Claisen-Schmidt condensation 반응을 이용해 protected chalcone 화합물 (화학식 4)을 합성 후 탈보호기화 반응으로 chalcone ether 화합물 (화학식 5)로 전환시킨 다음, 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 stainless steel bomb reactor 하에 반응시키는 방법을 개발하여 반응 속도를 가속화시킴으로 원하지 않는 [1,3]-sigmatropic 전이반응과 deallylation 반응없이 선택적으로 [3,3]-sigmatropic 전이반응만 일어나 Licochalcone E (화학식 6) 합성의 선택성 및 효율성을 높이는 합성방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0008]

상기 목적에 따라, 본 발명에서는 Claisen-Schmidt condensation 반응으로 protected chalcone 화합물을 합성하고 탈보호기화 반응을 통해 chalcone ether 화합물로 전환시킨 후 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 stainless steel bomb reactor 하에 반응시켜 [3,3]-sigmatropic 선택반응으로 Licochalcone A만을 합성하는 방법을 제공한다. 탈보호기화 반응전에 [3,3]-sigmatropic 전이반응을 하게 되면 선택성이 떨어져 혼합물이 발생하므로 반응순서 역시 Licochalcone E의 선택적, 효율적 합성에 매우 중요하다.

발명의 효과

[0009]

화학식 1의 화합물로부터 화학식 6의 Licochalcone E를 제조하는데 있어 화학식 2, 화학식 4, 화학식 5를 거치는 4단계의 합성방법으로 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 stainless steel bomb reactor 하에 반응시켜

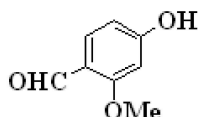
[3,3]-sigmatropic 전이반응만 선택적으로 일어나게 하는 신규한 Licochalcone E의 합성방법이다 (전체수율 46%). 특히, 가장 문제가 되고 있는 [3,3]-sigmatropic 전이반응의 입체선택성 (100%)과 수율 (84%)을 크게 높이고 반응시간 (24시간)은 줄였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

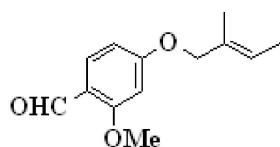
본 발명에서 출발물질로 사용되는 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde는 하기 화학식 1로 표시된다:

화학식 1



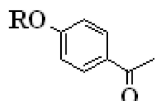
상기 식에서, 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde는 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 아세톤 용매에 녹여서 사용한다.

화학식 2



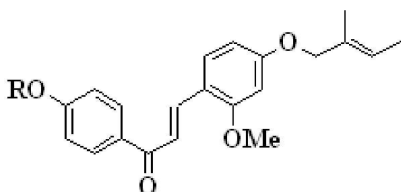
상기식에서 (E)-2-methoxy-4-(2-methylbut-2-enyloxy)benzaldehyde는 출발물질 (화학식 1)로부터 염기를 이용한 allylation반응으로 얻어진다.

화학식 3



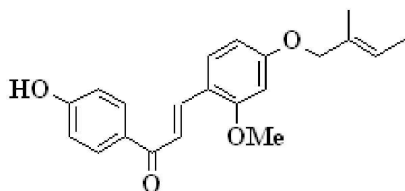
상기식에서 4-tetrahydropyranyl acetophenone은 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있는 4-hydroxyacetophenone 으로부터 염기를 이용한 alkylation 또는 silylation반응으로 얻어진다. 상기 R은 각각 독립적으로 알킬 또는 실릴로 이루어진 군중에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 상기 알킬은 알킬 또는 시클로 알킬일 수 있고, 바람직하게는 methyl, benzyl, tetrahydropyranyl (THP), methoxymethyl (MOM), ethoxymethyl (EOM) 일 수 있으며, 상기 실릴은 t-butyldimethylsilyl (TBDMS), trimethylsilyl (TMS) 일 수 있다.

화학식 4



상기식에서 (E)-3-[2-methoxy-4-(2-methylbut-2-enyloxy)phenyl]-1-[4-(tetrahydropyranyloxy) phenyl]prop-2-en-1-one은 화학식 2와 화학식 3, KOH, MeOH/water을 이용한 Claisen-Schmidt condensation 반응으로 얻어진다.

화학식 5



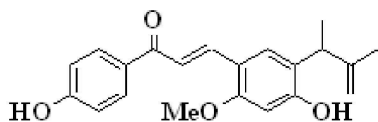
[0025]

[0026]

상기식에서 (E)-3-[2-methoxy-4-(2-methylbut-2-enyloxy)phenyl]-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one은 화학식 4의 탈보호기화 반응으로 얻어진다.

[0027]

화학식 6



[0028]

[0029]

상기식에서 Licochalcone E는 화학식 5에 물을 첨가한 혼합용매 시스템을 stainless steel bomb reactor 하에 반응시켜 얻어진다.

[0030]

이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0031]

실시예

[0032]

실시예 1

[0033]

4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde (화학식 1)으로부터 화학식 2의 합성방법

[0034]

[0035]

질소 분위기하에서, 2구 플라스크에 아세톤 (10mL)과 4-hydroxy-2-methoxy benzaldehyde (화학식 1; 50mg, 0.33mmol), 무수 탄산칼륨 (91mg, 0.39mmol), (E)-2-methyl-2-butenylbromide (74mg, 0.49mmol)을 넣고 약 3 시간 동안 가열하며 환류 교반하였다. 반응의 진척도를 TLC로 확인 후 실온으로 천천히 식히고 녹지않는 고체를 여과한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:7)로 분리하여 액체인 목적화합물 **2**를 얻었다.

[0036]

수율 : 67mg, 93%

[0037]

R_f 0.3 (EtOAc:Hexane=1:3); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H, CHO), 7.70 (dd, $J=8.7, 4.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 188.3, 165.8, 163.7, 131.1, 130.7, 124.5, 119.1, 106.8, 98.8, 74.6, 55.8, 13.9, 13.7.

[0038]

실시예 2

[0039]

화학식 3의 합성방법

[0040]

2구 플라스크에 질소 분위기 하에서, pyridinium p-toluenesulfonate (222mg, 0.882mmol, 3 mol%), 4-hydroxyacetophenone (4.0g, 29.4mmol)를 methylene chloride 용액 (50 mL)에 30분간 상온으로 교반 후 3,4-dihydropyranose (13.84g, 0.14 mmol, 5.6 equiv.)를 천천히 넣어준 후 overnight stirring 시킨다. 유기용매 층을 brine로 씻어준 후 무수 $NaSO_4$ 로 건조하고 여과 한다. 용매를 제거하면 비교적 순수한 흰색 고체인 목적

화합물 3을 얻었다.

[0041] 수율 : 5.30g, 82%

[0042] $R_f=0.7$ (EtOAc:Hexane=1:5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.50 (bs, 1H), 4.00–3.80 (m, 2H), 3.70–3.40 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.10–1.60 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 197.1, 163.0, 129.8, 129.0, 114.1, 103.0, 63.1, 32.5, 27.8, 22.9, 18.8.

[0043] 실시예 3

[0044] 화학식 2로부터 화학식 4의 합성방법

[0045] 화학식 2의 화합물 (170mg, 0.77mmol)을 4-tetrahydropyranyl acetophenone (화학식 3; 217mg, 0.93mmol)과 MeOH (5mL)에 용해시킨다. 여기에 KOH (130mg, 2.32mmol)를 천천히 넣은 준 후 상온에서 12시간 교반 시켜준다. MeOH을 vacume으로 제거시킨 후 EtOAc 로 추출한다. 유기용매 층을 brine로 씻어준 후 무수 NaSO_4 로 건조하고 여과 한다. 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:9)로 분리 하여 액체인 목적 화합물 4를 얻었다.

[0046] 수율 : 232mg, 71%

[0047] R_f 0.29 (EtOAc:Hexane=1:6); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.03 (d, $J=15.6\text{Hz}$, H_b), 8.00 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=15.6\text{Hz}$, H_a), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.54 (dd, $J=8.4$, 2.7Hz, 1H), 6.51 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.07–1.57 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.63 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 189.7, 162.4, 160.6, 160.4, 139.9, 132.5, 131.5, 131.0, 130.7, 124.3, 120.4, 117.4, 116.1, 106.4, 99.4, 74.6, 62.3, 55.9, 30.5, 25.4, 18.9, 13.7, 13.6.

[0048] 실시예 4

[0049] 화학식 4로부터 화학식 5의 합성방법

[0050] 화학식 4의 화합물 (232mg, 0.55mmol)을 EtOH (5mL)에 용해한 후 1N HCl (1mL)를 넣고 1시간 40°C에서 교반 시켜준다. 포화 NaHCO_3 용액을 넣어 중화시킨 후 EtOAc 로 추출한다. 유기용매 층을 물과 brine으로 씻어준 후 무수 NaSO_4 로 건조하고 여과 한다. 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:5) 로 분리 하여 액체인 목적 화합물 5를 얻었다.

[0051] 수율 : 154mg, 83%

[0052] R_f 0.27 (EtOAc:Hexane=1:1); ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d 8.04 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H, H- β), 7.95 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1 H, H-a), 7.51 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.52 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.68 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.25 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 190.5, 162.6, 160.8, 160.5, 140.6, 131.8, 131.3, 131.2, 124.8, 120.2, 117.3, 115.8, 106.5, 99.4, 74.6, 55.8, 30.1, 14.1, 13.8.

[0053] 실시예 5

[0054] 화학식 5로부터 화학식 6의 합성방법

[0055] 화학식 5의 화합물 (19mg, 0.056mmol)을 EtOH/Water (3mL, 4/1, v/v)에 용해한 후 stainless steel bomb reactor에 넣고 24시간 150°C에서 반응시킨다. 반응후 실온으로 냉각시키고 용매인 EtOH을 진공하에서 제거하고, EtOAc로 추출한 후 유기용매 층을 brine으로 씻고 무수 NaSO₄로 건조하여 여과 한다. 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:10) 로 분리하여 오렌지색 침상고체인 Licochalcone E (화합물 6)를 얻었다.

[0056] 수율 : 16mg, 84%

[0057] R_f 0.4 (EtOAc:Hexane=1:5); ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ 8.00 (d, *J*=15.9Hz, 1H, H-β, 7.97 (d, *J*=8.7Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=15.6Hz, 1H, H-α), 7.51 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=8.1Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.89 (d, *J*=6Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (d, *J*=6.9Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ 187.6, 161.5, 158.8, 158.5, 149.1, 139.1, 130.8, 128.6, 124.2, 118.8, 115.8, 115.3, 109.4, 99.0, 55.4, 38.1, 21.7, 19.0.