



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0057382
(43) 공개일자 2010년05월31일

(51) Int. Cl.

C07F 15/06 (2006.01) C07F 15/02 (2006.01)

C07F 15/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0116406

(22) 출원일자 2008년11월21일

심사청구일자 2008년11월21일

(71) 출원인

세종대학교산학협력단

서울 광진구 군자동 98 세종대학교

(72) 발명자

임동렬

서울 양천구 신정동 청구아파트 105-701

박원철

인천 부평구 부평1동 동아2단지아파트 22-803

(74) 대리인

리엔목특허법인

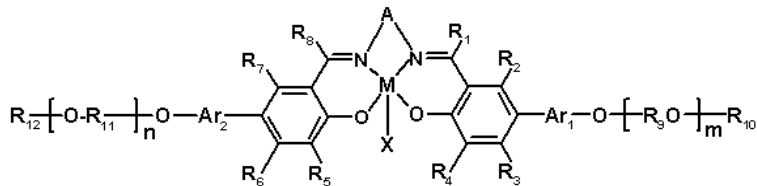
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 살렌 전이금속 착화합물, 및 그 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 <화학식 1>의 살렌 전이금속 착화합물을 개시한다:

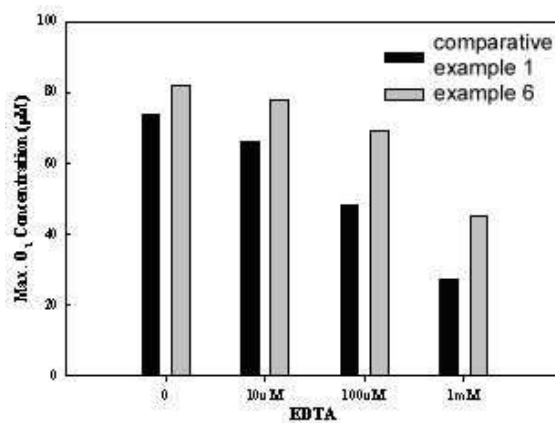
<화학식 1>



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, Ar₁, Ar₂, A, M, X, m 및 n은 발명의 상세한 설명을 참조한다.

대표도 - 도1

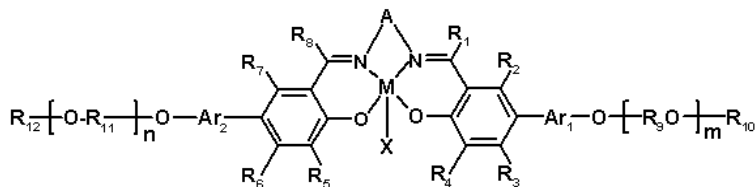


특허청구의 범위

청구항 1

하기 <화학식 1>의 살렌 전이금속 착화합물:

<화학식 1>



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, 및 R₈ 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 실릴기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기, 탄소수 6 내지 20의 아릴옥시기 또는 탄소수 7 내지 30의 아릴알킬기이며,

Ar₁ 및 Ar₂는 서로 독립적으로 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

R₉ 및 R₁₁은 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기이며,

R₁₀ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며,

A는 탄소수 2 내지 10의 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 사이클로알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni이며,

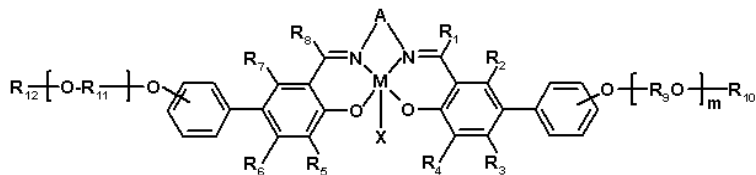
X는 할로젠 음이온이며,

m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 20의 실수이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 착화합물이 하기 <화학식 2>로 표시되는 것을 특징으로 하는 살렌 전이금속 착화합물:

<화학식 2>



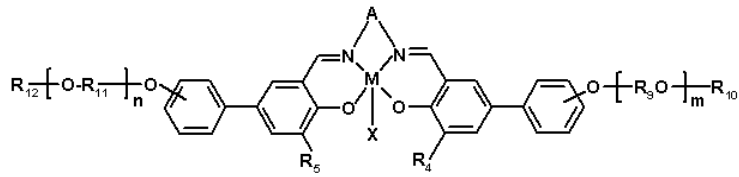
상기 식에서,

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, A, M, X, m$ 및 n 은 상기에 정의된 대로이다.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 착화합물이 하기 <화학식 3>으로 표시되는 것을 특징으로 하는 살렌 전이금속 착화합물:

<화학식 3>



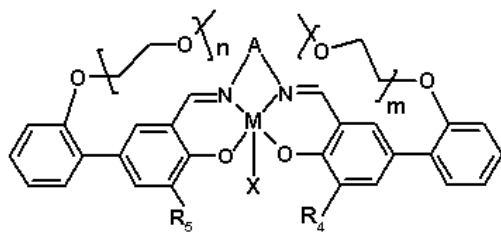
상기 식에서,

R₄, R₅, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, A, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 착화합물이 하기 <화학식 4>로 표시되는 것을 특징으로 하는 살렌 전이금속 착화합물:

<화학식 4>



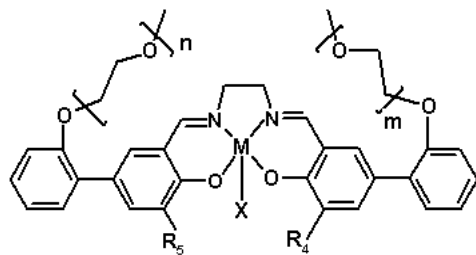
상기 식에서,

R₄, R₅, A, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

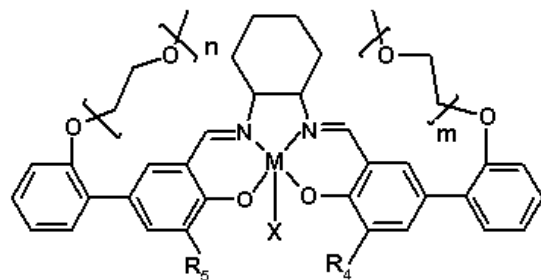
청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 착화합물이 하기 <화학식 5> 내지 <화학식 7>로 표시되는 화합물 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 살렌 전이금속 착화합물:

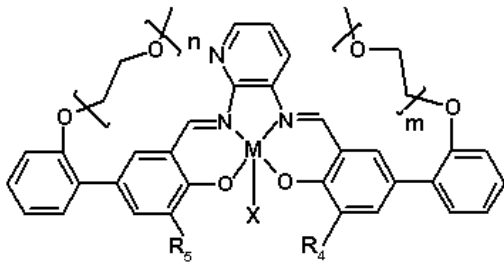
<화학식 5>



<화학식 6>



<화학식 7>



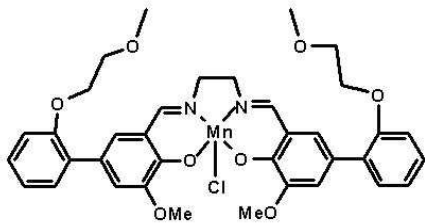
상기 식에서,

R₄, R₅, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

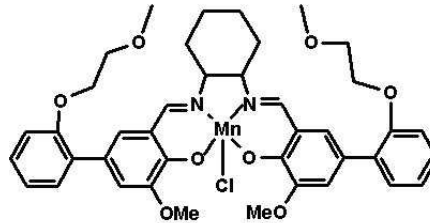
청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 착화합물이 하기 <화학식 8> 내지 <화학식 31>로 표시되는 화합물 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 살렌 전이금속 착화합물:

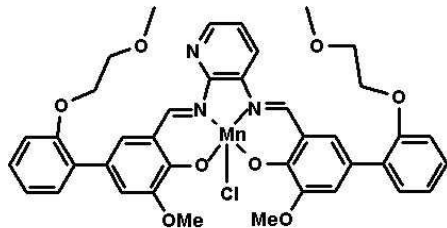
<화학식 8>



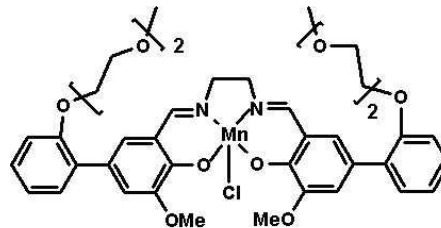
<화학식 9>



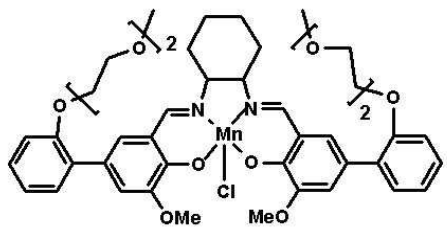
<화학식 10>



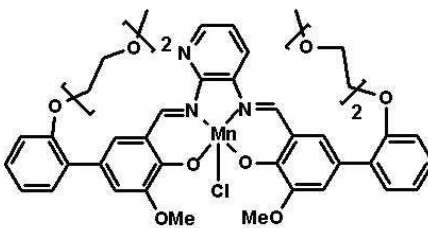
<화학식 11>



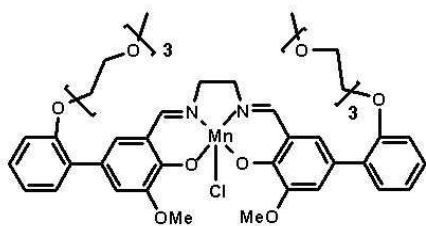
<화학식 12>



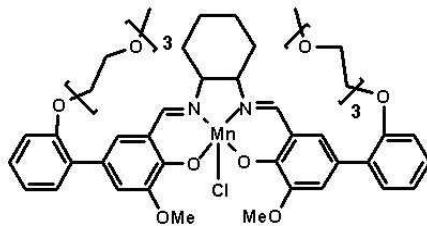
<화학식 13>



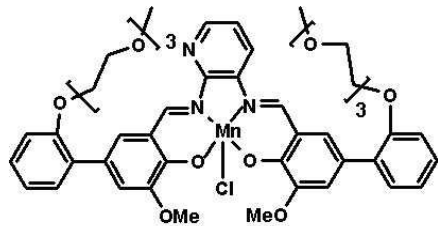
<화학식 14>



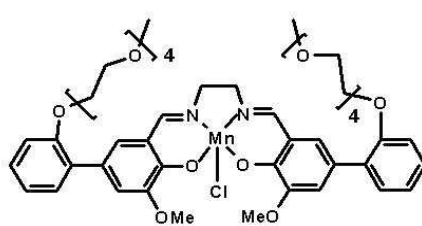
<화학식 15>



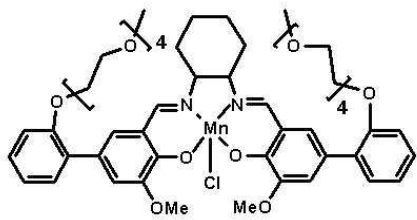
<화학식 16>



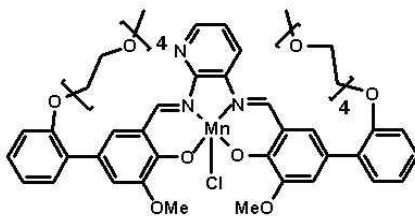
<화학식 17>



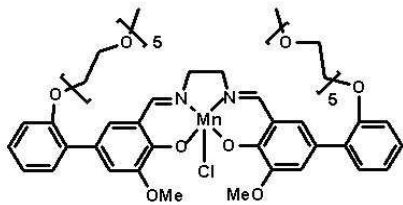
<화학식 18>



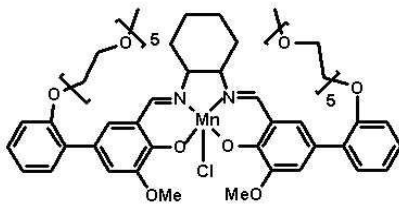
<화학식 19>



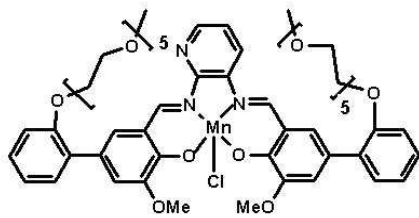
<화학식 20>



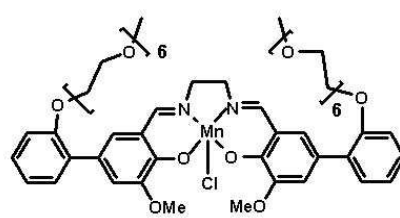
<화학식 21>



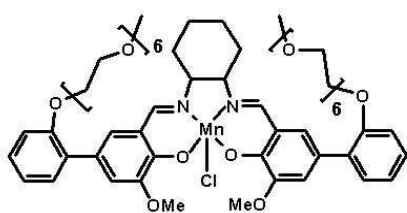
<화학식 22>



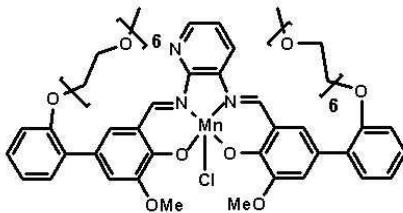
<화학식 23>



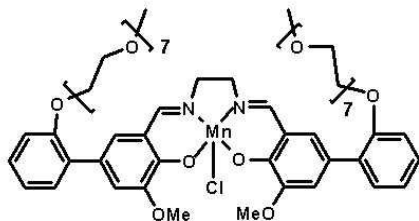
<화학식 24>



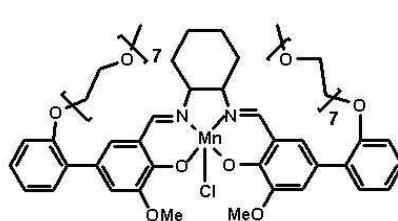
<화학식 25>



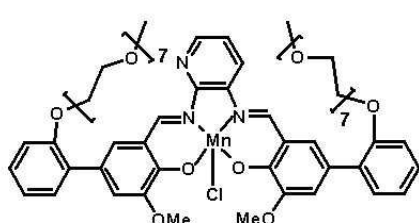
<화학식 26>



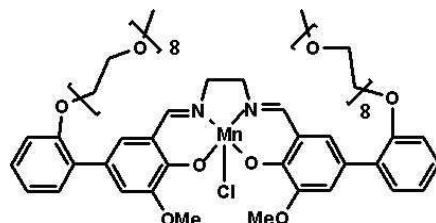
<화학식 27>



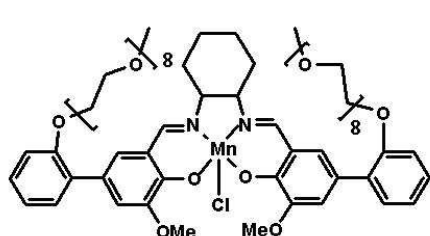
<화학식 28>



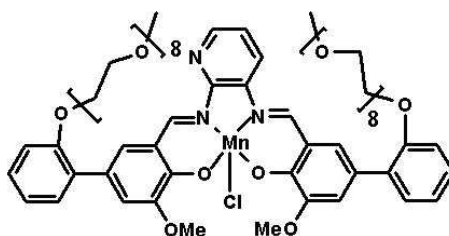
<화학식 29>



<화학식 30>



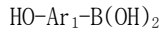
<화학식 31>



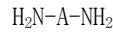
청구항 7

- 하기 <화학식 32>로 표시되는 보론산 화합물과 하기 <화학식 33>으로 표시되는 벤질기로 보호된 벤즈알데하이드 화합물을 Suzuki 크로스-커플링 방법으로 반응시켜 하기 <화학식 34>로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 하기 <화학식 34>로 표시되는 화합물과 토실화된 알킬렌 글리콜 모노알킬에테르($\text{TsO}-(\text{R}_9\text{O})_m-\text{R}_{10}$, R_9 는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기, R_{10} 탄소수 1 내지 5의 알킬기, m 은 1 내지 20의 실수, Ts는 토실기)를 반응시켜 하기 <화학식 35>의 화합물을 제조하는 단계;
- 하기 <화학식 35>로 표시되는 화합물에서 벤질기를 제거하여 하기 <화학식 36>으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- 하기 <화학식 36>으로 표시되는 화합물과 하기 <화학식 37>로 표시되는 화합물을 할로젠 원자를 포함하는 염의 존재하에서 ML_2 (M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni; L은 음이온성 리간드)로 표시되는 전이금속 화합물과 반응시켜 하기 <화학식 1a>로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 살렌 전이금속 착화합물 제조 방법;

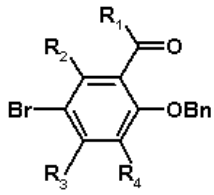
<화학식 32>



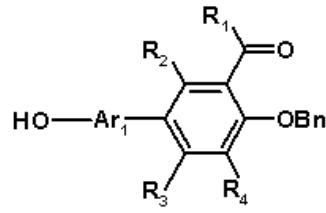
<화학식 37>



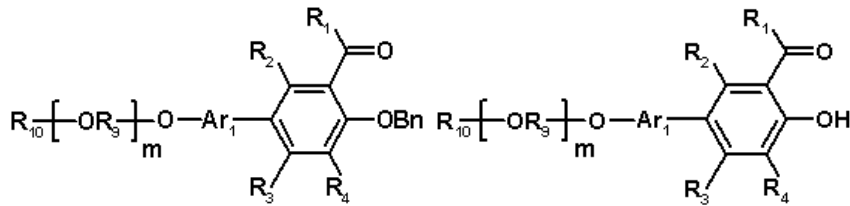
<화학식 33>



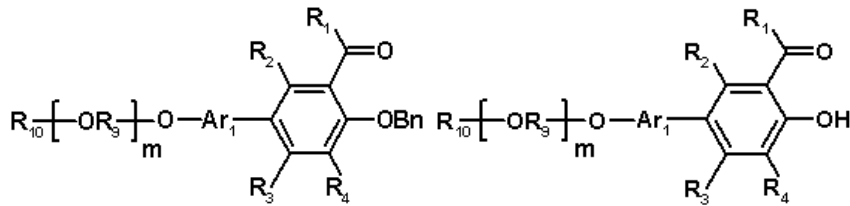
<화학식 34>



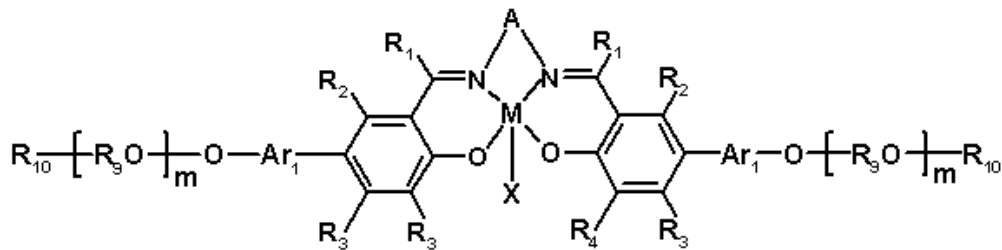
<화학식 35>



<화학식 36>



<화학식 1a>



상기 식들에서,

R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 실릴기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기, 탄소수 6 내지 20의 아릴옥시기 또는 탄소수 7 내지 30의 아릴알킬기이며,

Ar_1 은 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

R_9 는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기이며,

R_{10} 은 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며,

A는 탄소수 2 내지 10의 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 사이클로알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni이며,

X는 할로젠 음이온이며,

m 은 1 내지 20의 실수이다.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 에틸렌 글리콜기가 도입된 새로운 살렌 전이금속 착화합물, 및 이의 제조 방법에 관한 것으로서 보다 구체적으로는 에틸렌 글리콜기가 도입되어 항산화 활성(antioxidant activity)이 향상된 새로운 살렌 전이금속 착화합물, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 과산화물 라디칼 음이온(O_2^-) 및 과산화수소(H_2O_2)와 같은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)은 호기성(aerobic) 유기체의 세포 신진대사에서 불가피하게 생성된다. 통상적인 환경에서, 이러한 ROS들은 다양한 항산화 효소들에 의해 엄격히 제어된다. 그러나, 산화제와 항산화제의 불균형이 많은 질병과 산화성 스트레스에서 발견되고, 과량의 ROS가 DNA, 단백질 등과 같은 다양한 세포 성분들을 산화시켜 세포와 섬유에 다양한 형태의 피해를 일으킨다. 그러므로, 항산화 처방이 관절염, 뇌졸중, 파킨슨병 등의 다양한 병에 대하여 연구되며, 여기서 ROS가 주요한 역할을 한다.

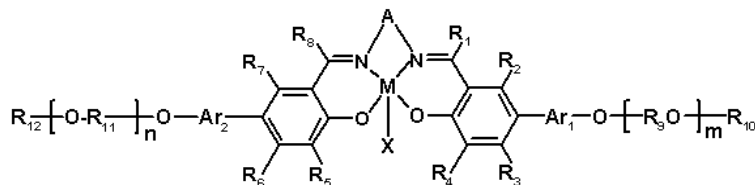
[0003] 그러나, SOD(superoxide dismutase), 카탈라아제(catalase)와 같은 외부 항산화 효소의 체내 투여와 체내에서 전달의 어려움 때문에, SOD와 유사한 활성을 가지는 다른 많은 형태의 작은 분자들이 개발되고 생체내(in vivo)에서 시험된다. 예를 들어, 망간(II) 및 철(II) 포피린 착화합물, 망간(III) 살렌 착화합물, 및 테트라-아자[14]에놀렌-철(III) 착화합물 등이다. 이들 중에서, 살렌 착화합물은 두가지 중요한 항산화 특성을 가진다. 즉, 과산화물 라디칼 음이온 및 과산화수소 모두를 촉매반응으로 제거한다. 따라서, 많은 살렌 착화합물들이 SOD 모방물질로서 제조되었다. 이러한 화합물들이 *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4549 등에 개시된다.

[0004] 그러나, 살렌 착화합물의 활성은, 예를 들어, 카탈라아제 시험 조건에서 수분내에 소멸된다. 그러므로, 살렌 착화합물이 생체 조건에서 약물로서 유용하기 위하여는 활성 및 안정성이 더욱 향상되는 것이 요구된다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 하기 <화학식 1>의 살렌 전이금속 착화합물을 제공한다:

[0006] <화학식 1>



[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , 및 R_8 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 실릴기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기, 탄소수 6 내지 20의 아릴옥시기 또는 탄소수 7 내지 30의 아릴알킬기이며,

[0010] Ar_1 및 Ar_2 는 서로 독립적으로 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

[0011] R_9 및 R_{11} 은 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기이며,

[0012] R_{10} 및 R_{12} 는 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며,

[0013] A는 탄소수 2 내지 10의 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 사이클로알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

[0014] M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni이며,

[0015] X는 할로젠 음이온이며,

[0016] m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 20의 실수이다.

[0017] 또한, 본 발명은

[0018] a) 하기 <화학식 32>로 표시되는 보론산 화합물과 하기 <화학식 33>으로 표시되는 벤질기로 보호된 벤즈알데하

이드 화합물을 Suzuki 크로스-커플링 방법으로 반응시켜 하기 <화학식 34>로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0019] b) 하기 <화학식 34>로 표시되는 화합물과 토실화된 알킬렌 글리콜 모노알킬에테르($\text{TsO}-(\text{R}_9\text{O})_m-\text{R}_{10}$, R_9 는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기, R_{10} 탄소수 1 내지 5의 알킬기, m 은 1 내지 20의 실수, Ts는 토실기)를 반응시켜 하기 <화학식 35>의 화합물을 제조하는 단계;

[0020] c) 하기 <화학식 35>로 표시되는 화합물에서 벤질기를 제거하여 하기 <화학식 36>으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0021] d) 하기 <화학식 36>으로 표시되는 화합물과 하기 <화학식 37>로 표시되는 화합물을 할로젠 원자를 포함하는 염의 존재하에서 ML_2 (M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni; L은 음이온성 리간드)로 표시되는 전이금속 화합물과 반응시켜 하기 <화학식 1a>로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0022] 를 포함하는 살렌 전이금속 착화합물 제조 방법을 제공한다:

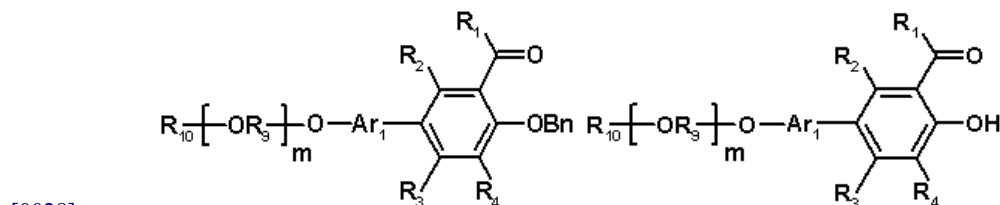
[0023] <화학식 32> <화학식 37>

[0024] $\text{HO}-\text{Ar}_1-\text{B}(\text{OH})_2$ $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{NH}_2$

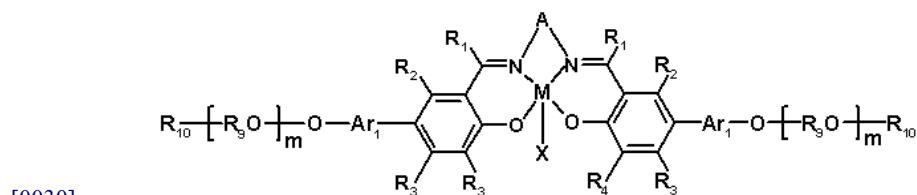
[0025] <화학식 33> <화학식 34>



[0027] <화학식 35> <화학식 36>



[0029] <화학식 1a>



[0031] 상기 식들에서,

[0032] R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 실릴기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기, 탄소수 6 내지 20의 아릴옥시기 또는 탄소수 7 내지 30의 아릴알킬기이며,

[0033] Ar_1 은 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

[0034] R_9 는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기이며,

[0035] R_{10} 은 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며,

[0036] A는 탄소수 2 내지 10의 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 사이클로알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는

탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며,

[0037] M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni이며,

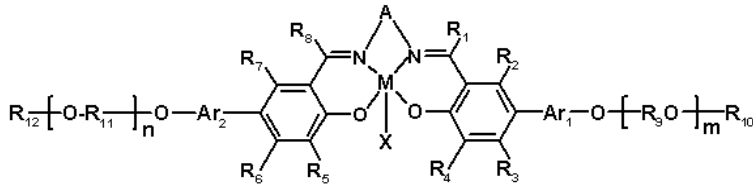
[0038] X는 할로젠 음이온이며,

[0039] m 은 1 내지 20의 실수이다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0040] 본 발명은 하기 <화학식 1>의 살렌 전이금속 착화합물을 제공한다:

[0041] <화학식 1>



[0042]

[0043] 상기 식에서,

[0044] R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, 및 R₈ 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 실릴기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기, 탄소수 6 내지 20의 아릴옥시기 또는 탄소수 7 내지 30의 아릴알킬기이며, Ar₁ 및 Ar₂는 서로 독립적으로 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며, R₉ 및 R₁₁은 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기이며, R₁₀ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며, A는 탄소수 2 내지 10의 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 사이클로알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며, M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni이며, X는 할로젠 음이온이며, m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 20의 실수이다.

[0045] 상기 화학식 1의 살렌 전이금속 착화합물은 살렌 리간드에 상기 알킬렌글리콜 치환기가 치환됨에 의하여 종래의 일반적인 살렌 착화합물에 비하여 유사-SOD(superoxide dismutase like) 활성(평가에 1 참조)이 향상된다. 또한, 상기 화학식 1의 살렌 전이금속 착화합물의 안정성도 증가하여 종래의 일반적인 살렌 착화합물에 비하여 상대적으로 많은 양의 하이드로젠퍼옥사이드를 상대적으로 오랫동안 산소로 분해할 수 있다. 또한, 다른 킬레이트제의 존재 하에서도, 종래의 살렌 착화합물에 비하여 유사-카탈라아제(Catalase-like) 활성이 높다. 그러므로, 생체내(in vivo) 항산화제 물질로 적용하기에 보다 적합하다.

[0046] 바람직하게는, 상기 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, 및 R₈ 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 이소-부틸기, tert-부틸기, 페닐기, 나프틸기, 안트릴기, 메톡시기, 에톡시기, 부톡시기, 페녹시기, 또는 페닐메틸기이다.

[0047] 바람직하게는 상기 R₁ 과 R₈, R₂ 와 R₇, R₃ 과 R₆, 및 R₄ 와 R₅는 각각 서로 동일하다. 더욱 바람직하게는, 상기 R₄ 및 R₅는 메톡시기이다.

[0048] 바람직하게는, 상기 Ar₁ 및 Ar₂는 서로 동일하며, 페닐렌기, 나프틸렌기, 안트릴렌기, 피롤렌기, 이미다졸렌기, 또는 피리디닐렌기이며, 더욱 바람직하게는 페닐렌기이다.

[0049] 바람직하게는, 상기 R₉ 및 R₁₁은 에틸렌기이며, 상기 R₁₀ 및 R₁₂는 서로 동일하며 메틸기 또는 에틸기이다.

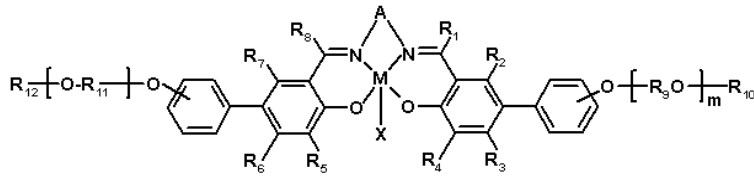
[0050] 바람직하게는 상기 A는 탄소수 에틸렌기, 프로필렌기, 부틸렌기, 시클로헥실렌기, 페닐렌기, 비페닐렌기, 피리디닐렌기, 또는 이미다졸렌기이며, 가장 바람직하게는 에틸렌기이다.

[0051] 바람직하게는 상기 M은 Mn이며, 상기 X는 염소 이온이다.

[0052] 바람직하게는 상기 m 및 n은 서로 동일하면서 1 내지 10의 실수이며, 더욱 바람직하게는 1 내지 8의 실수이며, 가장 바람직하게는 3 내지 8의 실수이다.

[0053] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 살렌 전이금속 착화합물이 하기 <화학식 2>로 표시되는 것이 바람직하다:

[0054] <화학식 2>

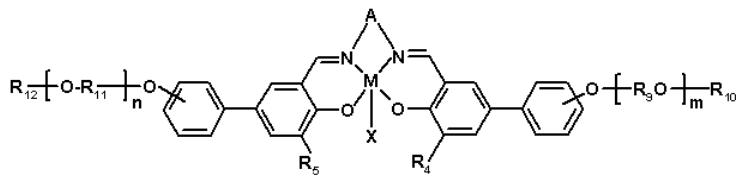


[0055]

[0056] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, A, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

[0057] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 살렌 전이금속 착화합물이 하기 <화학식 3>으로 표시되는 것이 바람직하다.

[0058] <화학식 3>

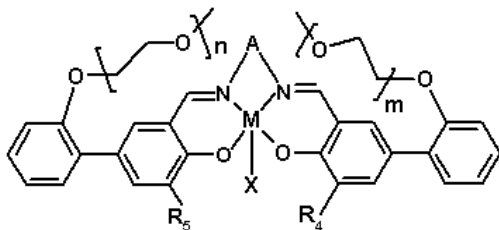


[0059]

[0060] 상기 식에서, R₄, R₅, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, A, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

[0061] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 살렌 전이금속 착화합물이 하기 <화학식 4>로 표시되는 것이 바람직하다:

[0062] <화학식 4>

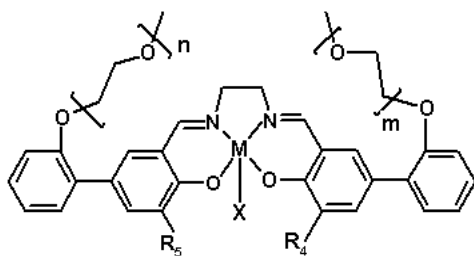


[0063]

[0064] 상기 식에서, R₄, R₅, A, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

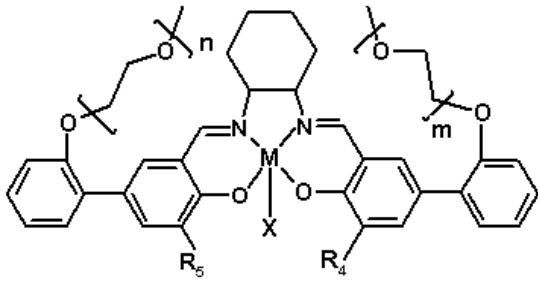
[0065] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 살렌 전이금속 착화합물이 하기 <화학식 5> 내지 <화학식 7>로 표시되는 화합물 중 어느 하나인 것이 바람직하다:

[0066] <화학식 5>



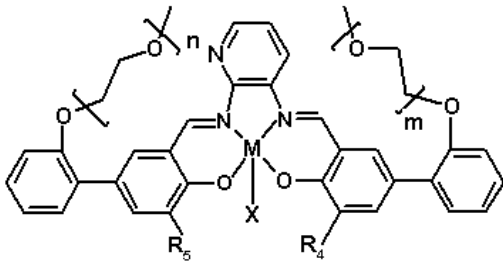
[0067]

[0068] <화학식 6>



[0069]

[0070] <화학식 7>

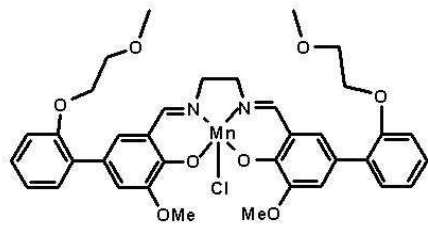


[0071]

[0072] 상기 식에서, R₄, R₅, M, X, m 및 n은 상기에 정의된 대로이다.

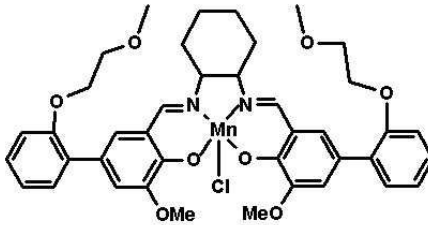
[0073] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 살렌 전이금속 착화합물이 하기 <화학식 8> 내지 <화학식 31>로 표시되는 화합물 중 어느 하나인 것이 바람직하다:

[0074] <화학식 8>

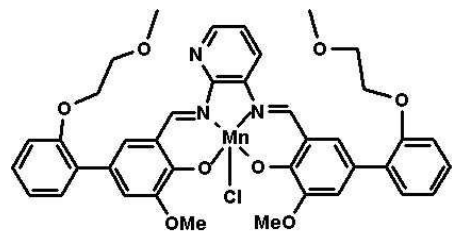


[0075]

<화학식 9>

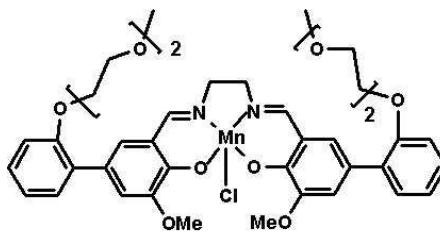


[0076] <화학식 10>

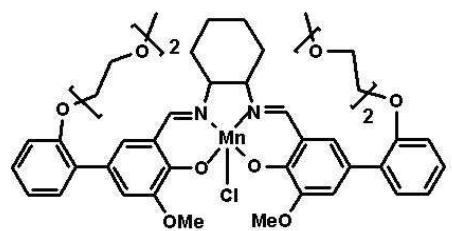


[0077]

<화학식 11>

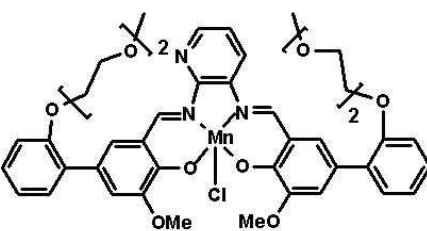


[0078] <화학식 12>

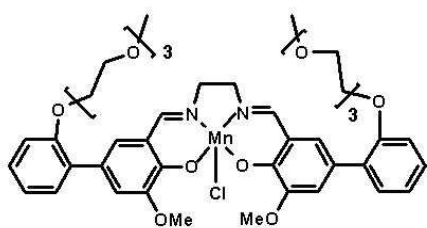


[0079]

<화학식 13>

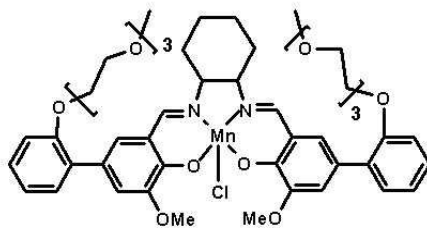


[0080] <화학식 14>

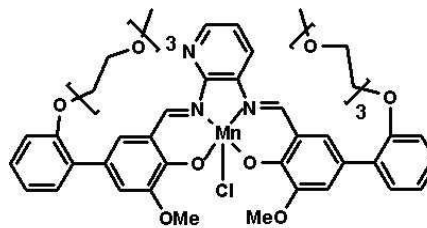


[0081]

<화학식 15>

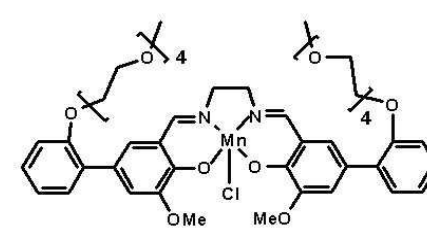


[0082] <화학식 16>

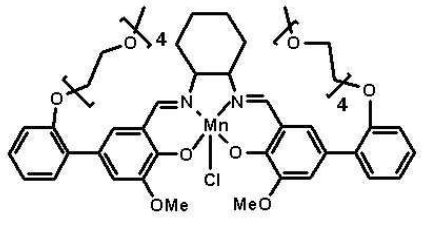


[0083]

<화학식 17>

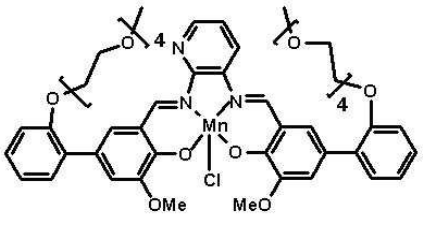


[0084] <화학식 18>

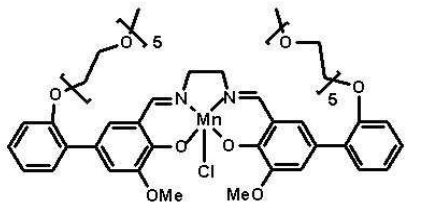


[0085]

<화학식 19>

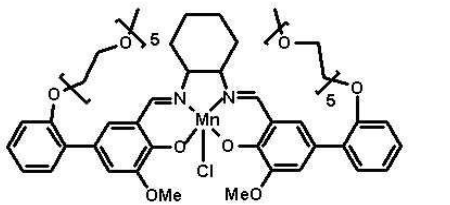


[0086] <화학식 20>

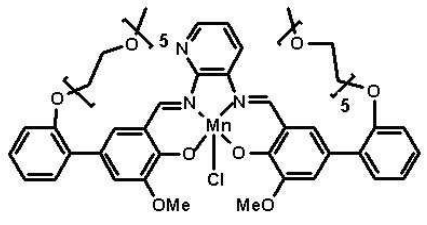


[0087]

<화학식 21>

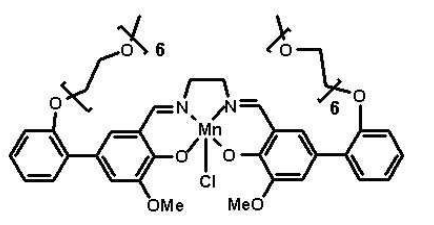


[0088] <화학식 22>

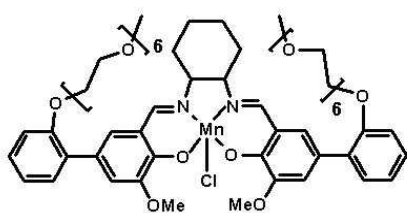


[0089]

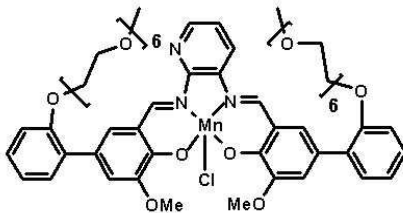
<화학식 23>



[0090] <화학식 24>

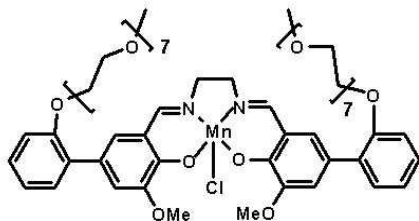


<화학식 25>

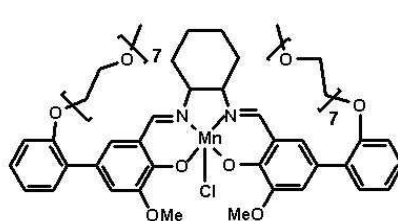


[0091]

[0092] <화학식 26>

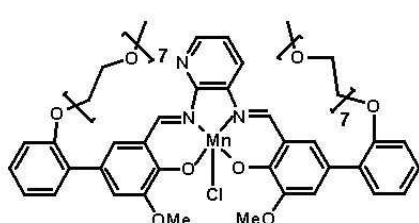


<화학식 27>

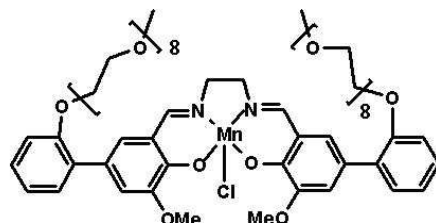


[0093]

[0094] <화학식 28>

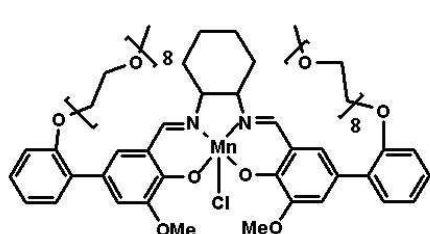


<화학식 29>

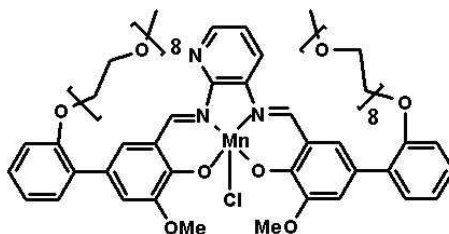


[0095]

[0096] <화학식 30>



<화학식 31>



[0097]

[0098] 본 명세서에서 알킬렌기, 사이클로알킬렌기, 아릴렌기, 및 헤테로아릴렌기는 각각 알킬기, 사이클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기의 탄소원자로부터 하나의 수소가 추가적으로 제거되어 형성되는 2가 작용기를 의미한다.

[0099] 본 발명의 다른 구현예에 따르면,

[0100] a) 하기 <화학식 32>로 표시되는 보론산 화합물과 하기 <화학식 33>으로 표시되는 벤질기로 보호된 벤즈알데하이드 화합물을 Suzuki 크로스-커플링 방법으로 반응시켜 하기 <화학식 34>로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0101] b) 하기 <화학식 34>로 표시되는 화합물과 토실화된 알킬렌 글리콜 모노알킬에테르($\text{TsO}-(\text{R}_9\text{O})_m-\text{R}_{10}$, R_9 는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기, R_{10} 탄소수 1 내지 5의 알킬기, m 은 1 내지 20의 실수, Ts 는 토실기)를 반응시켜 하기 <화학식 35>의 화합물을 제조하는 단계;

[0102] c) 하기 <화학식 35>로 표시되는 화합물에서 벤질기를 제거하여 하기 <화학식 36>으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0103] d) 하기 <화학식 36>으로 표시되는 화합물과 하기 <화학식 37>로 표시되는 화합물을 할로젠 원자를 포함하는 염의 존재하에서 ML_2 (M 은 Mn , Co , Fe , V , Cr , 또는 Ni ; L 은 음이온성 리간드)로 표시되는 전이금속 화합물과 반응

시켜 하기 <화학식 1a>로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 살렌 전이금속 착화합물 제조 방법이 제공된다:

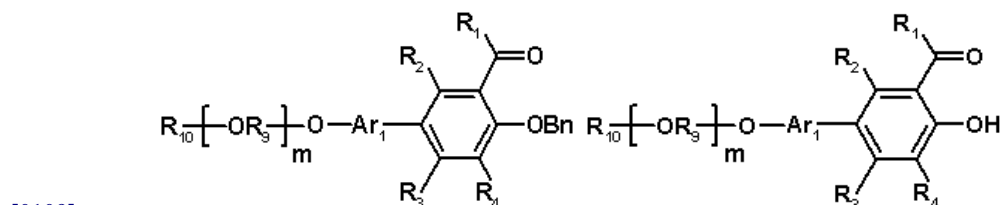
[0104] <화학식 32> <화학식 37>

[0105] $\text{HO-Ar}_1\text{-B(OH)}_2$ $\text{H}_2\text{N-A-NH}_2$

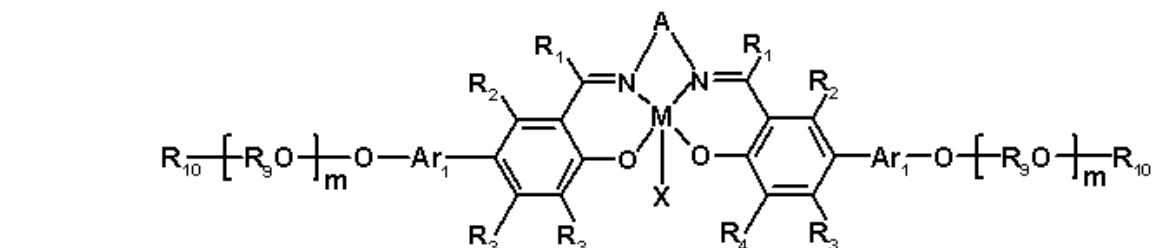
[0106] <화학식 33> <화학식 34>



[0108] <화학식 35> <화학식 36>



[0110] <화학식 1a>



[0112] 상기 식들에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄ 가 서로 독립적으로 수소 원자; 할로젠기, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 실릴기, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 20의 아릴기, 탄소수 1 내지 20의 알콕시기, 탄소수 6 내지 20의 아릴옥시기 또는 탄소수 7 내지 30의 아릴알킬기이며, Ar₁ 은 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며, R₉ 는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기이며, R₁₀ 은 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 5의 알킬기이며, A는 탄소수 2 내지 10의 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 사이클로알킬렌기, 탄소수 6 내지 20의 아릴렌기, 또는 탄소수 2 내지 20의 헤테로아릴렌기이며, M은 Mn, Co, Fe, V, Cr, 또는 Ni이며, X는 할로젠 음이온이며, m 은 1 내지 20의 실수이다.

[0113] 상기 a) 단계에서 Suzuki 크로스-커플링 방법에 대하여는 *Chem. Review.* **1995**, *95*, 2457에 보다 자세히 설명된다. 상기 제조 방법에 관하여 보다 구체적인 사항은 실시예를 참고한다. 상기 제조 방법에 의하여 알킬렌글리콜 치환기가 치환된 살렌 전이금속 착화합물을 95% 이상의 높은 순도로 제조할 수 있다.

[0114] 이하 하기 실시예에 의거하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명이 이들 만으로 한정되는 것은 아니다.

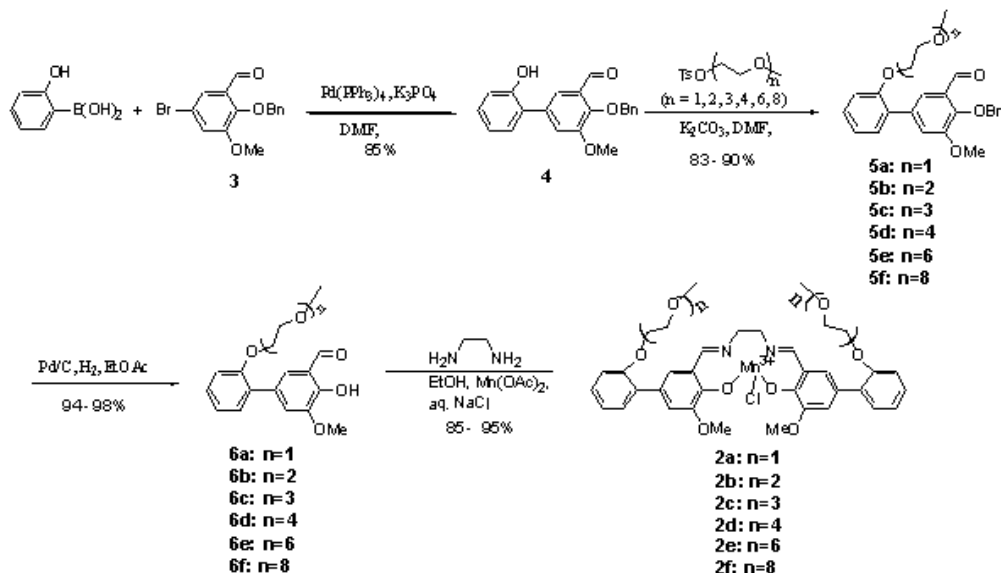
[0115] 리간드 및 금속 화합물의 합성

[0116] 모든 유기 시약 및 용매는 상업적으로 판매되는 제품을 입수하였고 다르게 기재되지 않으면 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼을 얻기 위하여 500.1 MHz 및 125.7 MHz에서 Bruker UI500 핵자기 공명기를 사용하였다. LRMS(ESI) 및 HRMS(ESI) 스펙트럼을 얻기 위하여 Agilent 1100 LC/MSD 및 Micromass LCT를 각각 사용하였다. HPLC 분석은 kromasil 100-5C 18(150×4.6mm) 역상 컬럼을 사용하여 1mL/min.의 속도

로 수행하였다. 215 및 245nm UV 탐지를 위하여 각각 0.5% TFA를 포함하는 아세트나이트릴-물 용매를 사용하였다.

[0117] 하기 실시예에서 제조되는 살렌 전이금속 착화합물들의 합성 경로는 하기 반응식 1을 참고하여 설명된다. 반응식 1에서 화합물의 명칭은 화합물 3은 3으로, 화합물 4는 4 등으로 화합물에 해당하는 번호로 표시된다.

[0118] <반응식 1>



[0119]

[0120] 실시예 1 : Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2a)의 제조

[0121] 4-벤질옥시-2'-하이드록시-5-메톡시-비페닐-3-카르발데히드(4-Benzyloxy-2'-hydroxy-5-methoxy-biphenyl-3-carbaldehyde(화합물 4))의 제조 단계

[0122] 질소 분위기에서 DMF(20ml)에 용해된 2-하이드록시페닐보로산(0.70 g, 5.06 mmole)과 K₃PO₄의 혼합물에 상기 화합물 3 (1.35 g, 4.22 mmole)을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (0.24 g, 0.21 mmole) 촉매가 첨가되고 90℃에서 6시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 진공에서 용매를 제거하고 잔류물은 CH₂Cl₂ (50 mL)과 H₂O (20 mL)의 혼합물에 용해시키고 층분리하였다. 메틸렌클로라이드 용액은 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 용매는 진공에서 제거하고 결과물은 실리카 겔 크로마토그래피(2:1 v/v hexane/EtOAc(헥산/에틸아세테이트))로 정제하여 연노란색 고체를 얻었다. 수율: 1.20 g (85%)

[0123] ¹H-NMR (500.13MHz, CDCl₃): δ 10.29(s, 1H), 7.54-7.31(m, 8H), 7.03(t, 1H, J=7.5Hz), 6.99(dd, 1H, J=8.2Hz), 5.21(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.82(s, 3H). ¹³C-NMR (125.76MHz, CDCl₃): δ 190.27, 156.33, 152.35, 150.26, 136.64, 134.81, 130.70, 129.74, 129.22, 129.12, 128.62, 128.59, 128.47, 120.97, 120.01, 119.84, 111.33, 76.46, 56.21, 55.63.

[0124] 4-벤질옥시-5-메톡시-2'-(2-메톡시-에톡시)-비페닐-3-카르발데히드(4-Benzyloxy-5-methoxy-2'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 5a))의 제조 단계

[0125] DMF (5 mL)에 화합물 4(100 mg, 0.3 mmole)가 용해된 교반중인 용액에 토실화된 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르(76 mg, 0.33 mmole)를 첨가하고, 결과 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 진공에서 상기 혼합물을 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(2:1 hexane/EtOAc)로 정제하여 백색 고체를 얻었다. 수율: 100 mg (83%)

[0126] ¹H-NMR (500.13MHz, CDCl₃): δ 10.28(s, 1H), 7.58(d, 1H, J=2.1Hz), 7.56(d, 1H, J=2.1Hz), 7.43-7.28(m,

7H), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.97(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 5.21(s, 2H), 4.12(t, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.96(s, 3H), 3.68(t, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.34(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 190.21, 155.57, 152.21, 150.08, 136.63, 134.71, 130.70, 129.74, 129.40, 129.07, 128.61, 128.49, 121.42, 120.12, 119.83, 112.81, 76.39, 71.00, 67.90, 59.07, 56.08. LRMS (ESI): $m/z = 415.3[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0127] 4-하이드록시-5-메톡시-2'-(2-메톡시-에톡시)-비페닐-3-카르알데히드(4-Hydroxy-5-methoxy-2'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 6a))의 제조 단계

[0128] MeOH (메탄올, 5 mL)에 화합물 5a (70 mg, 0.18 mmole)가 용해된 교반 중인 용액을 탄소에 담지된 10% 팔라듐 (7 mg)으로 처리하고, 상온에서 30분동안 풍선(balloon) 압력에서 수소화(hydrogenated)시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 여과액은 진공에서 농축하여 연노란색의 점성 오일을 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 다음 반응 단계에 사용하였다. 수율: 98% (53 mg)

[0129] HPLC retention time: 17.75 min

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 11.09(s, 1H), 9.92(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.35(d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.31(t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.04(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.13(t, 2H, $J=4.1\text{Hz}$), 3.95(s, 3H), 3.67(t, 2H, $J=4.1\text{Hz}$), 3.35(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 196.81, 155.58, 150.58, 147.55, 130.55, 130.21, 129.20, 128.91, 125.37, 121.45, 120.51, 120.12, 112.82, 71.01, 67.81, 59.02, 56.25. LRMS (ESI): $m/z = 325.3[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0131] Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2a)의 제조 단계

[0132] 화합물 6a (50 mg, 0.17 mmole)를 10 mL EtOH(에탄올)에 용해하고, 결과물인 용액에 연속적으로 에틸렌디아민 (5.3 μL , 0.08 mmole) 및 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ (14 mg, 0.08 mmole, OAc : 아세테이트 리간드)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 용액에 30분 동안 공기를 불어넣었다. 반응 혼합물을 5mL로 농축시키고, NaCl 포화용액(brine (10mL))으로 처리하고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 용매는 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 진공에서 건조시킨 후, 착화합물 5a를 53 mg (92%) 암갈색 고체로서 얻었다.

[0133] HPLC retention time: 15.52 min; UV: $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$.

[0134] HRMS (Micromass LCT) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{MnN}_2\text{O}_8$ m/z 681.2008, found 681.2003 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

[0135] 실시예 2 : Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2b)의 제조

[0136] 4-벤질옥시-2'-하이드록시-5-메톡시-비페닐-3-카르알데히드(4-Benzylloxy-2'-hydroxy-5-methoxy-biphenyl-3-carbaldehyde(화합물 4))의 제조 단계

[0137] 상기 실시예 1에서와 동일한 방법으로 화합물 4를 제조하였다.

[0138] 4-벤질옥시-5-메톡시-2'-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-비페닐-3-카르알데히드(4-Benzylloxy-5-methoxy-2'-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 5b))의 제조 단계

[0139] 화합물 5b가 화합물 5a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 90%

[0140] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 10.28(s, 1H), 7.56(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.51(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.43-7.28(m, 7H), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.97(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.21(s, 2H), 4.14(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.96(s, 3H),

3.79(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.60-3.58(m, 2H), 3.49-3.47(m, 2H), 3.33(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 190.21, 155.57, 152.25, 150.08, 136.61, 134.76, 130.65, 129.68, 129.09, 128.63, 128.62, 128.49, 121.32, 120.07, 119.96, 112.75, 76.41, 71.94, 70.73, 69.71, 68.09, 59.01, 56.22. LRMS (ESI): $m/z = 459.4[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0141] 4-하이드록시-5-메톡시-2'-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-비페닐-3-카르보알데히드(4-Hydroxy-5-methoxy-2'-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 6b))의 제조 단계

[0142] 화합물 6b가 화합물 6a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 98%

[0143] HPLC retention time: 17.55 min

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 11.10(s, 1H), 9.94(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.31(t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.05(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.15(t, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.95(s, 3H), 3.79(t, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.59(t, 2H, $J=4.6\text{Hz}$), 3.49-3.48(m, 2H), 3.34(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 196.99, 155.59, 150.57, 147.60, 130.35, 130.23, 129.21, 128.91, 125.55, 121.36, 120.49, 120.11, 112.76, 71.92, 70.71, 69.71, 67.94, 59.02, 56.40. LRMS (ESI): $m/z = 369.3[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0145] Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2b)의 제조 단계

[0146] 화합물 2b가 화합물 2a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 95%

[0147] HPLC retention time: 15.45min

[0148] HRMS (Micromass LCT) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{MnN}_2\text{O}_{10}$ m/z 769.2532, found 769.1661[M-C1] $^+$

[0149] 실시예 3 : Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2c)의 제조

[0150] 4-벤질옥시-2'-하이드록시-5-메톡시-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzylloxy-2'-hydroxy-5-methoxy-biphenyl-3-carbaldehyde(화합물 4))의 제조 단계

[0151] 상기 실시예 1에서와 동일한 방법으로 화합물 4를 제조하였다.

[0152] 4-벤질옥시-5-메톡시-2'-[2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시]-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzylloxy-5-methoxy-2'-[2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 5c))의 제조 단계

[0153] 화합물 5c가 화합물 5a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 88%

[0154] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 10.28(s, 1H), 7.56(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.53(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.43-7.34(m, 7H), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.97(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.21(s, 2H), 4.13(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.96(s, 3H), 3.79(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.62-3.58(m, 6H), 3.51-3.49(m, 2H), 3.34(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 190.18, 155.58, 152.24, 150.09, 136.63, 134.75, 130.65, 129.69, 129.38, 129.08, 128.61, 128.48, 121.33, 120.08, 119.92, 112.80, 76.39, 71.90, 70.75, 70.51, 69.67, 68.05, 58.99, 56.23. LRMS (ESI): $m/z = 503.4[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0155] 4-하이드록시-5-메톡시-2'-[2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시]-비페닐-3-카르보알데히드(4-Hydroxy-5-

methoxy-2'-(2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 6c))의 제조 단계

[0156] 화합물 6c가 화합물 6a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 96%

[0157] HPLC retention time: 17.30min

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 11.04(s, 1H), 9.91(s, 1H), 7.40(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.37(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27(t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.05(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.95(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.11(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.90(s, 3H), 3.74(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.59-3.54(m, 6H), 3.47-3.45(m, 2H), 3.30(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 196.98, 155.60, 150.56, 147.58, 130.34, 130.22, 129.20, 128.91, 125.52, 121.36, 120.50, 120.12, 112.80, 71.89, 70.72, 70.64, 70.55, 69.68, 67.94, 58.98, 56.42. LRMS (ESI): m/z = 413.4[M + Na] $^+$

[0159] Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2c)의 제조 단계

[0160] 화합물 2c가 화합물 2a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 90%

[0161] HPLC retention time: 15.35min

[0162] HRMS (Micromass LCT) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{MnN}_2\text{O}_{12}$ m/z 857.3057, found 857.3052[M-C1] $^+$

[0163] 실시예 4 : Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2d)의 제조

[0164] 4-벤질옥시-2'-하이드록시-5-메톡시-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzylloxy-2'-hydroxy-5-methoxy-biphenyl-3-carbaldehyde(화합물 4))의 제조 단계

[0165] 상기 실시예 1에서와 동일한 방법으로 화합물 4를 제조하였다.

[0166] 4-벤질옥시-5-메톡시-2'-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzylloxy-5-methoxy-2'-(2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 5d))의 제조 단계

[0167] 화합물 5d가 화합물 5a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 85%

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 10.28(s, 1H), 7.56(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.53(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.43-7.28(m, 7H), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.21(s, 2H), 4.13(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.96(s, 3H), 3.79(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.61-3.59(m, 10H), 3.52-3.50(m, 2H), 3.34(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 190.17, 155.58, 152.24, 150.08, 136.62, 134.74, 130.65, 129.68, 129.36, 129.08, 128.61, 128.48, 121.32, 120.08, 119.91, 112.79, 76.39, 71.92, 70.75, 70.61, 70.57, 70.50, 69.66, 68.05, 59.00, 56.24. LRMS (ESI): m/z = 547.4[M + Na] $^+$

[0169] 4-하이드록시-5-메톡시-2'-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-비페닐-3-카르보알데히드(4-Hydroxy-5-methoxy-2'-(2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 6d))의 제조 단계

[0170] 화합물 6d가 화합물 6a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 98%

[0171] HPLC retention time: 17.10 min

- [0172] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 11.10(s, 1H), 9.95(s, 1H), 7.44(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.42(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.34(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.31(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.99(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.14(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.94(s, 3H), 3.79(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.62-3.58(m, 10H), 3.52-3.50(m, 2H), 3.35(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 196.99, 155.59, 150.57, 147.57, 130.33, 130.21, 129.18, 128.90, 125.52, 121.36, 120.50, 120.12, 112.79, 71.90, 70.72, 70.60, 70.58, 70.55, 70.48, 69.67, 67.94, 58.98, 56.42. LRMS (ESI): $m/z = 457.4[\text{M} + \text{Na}]^+$
- [0173] Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2d)의 제조 단계
- [0174] 화합물 2d가 화합물 2a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 88%
- [0175] HPLC retention time: 17.30min
- [0176] HRMS (Micromass LCT) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{MnN}_2\text{O}_{14}$ m/z 945.3582, found 945.3586 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$
- [0177] 실시예 5 : Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2e)의 제조
- [0178] 4-벤질옥시-2'-하이드록시-5-메톡시-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzyloxy-2'-hydroxy-5-methoxy-biphenyl-3-carbaldehyde(화합물 4))의 제조 단계
- [0179] 상기 실시예 1에서와 동일한 방법으로 화합물 4를 제조하였다.
- [0180] 4-벤질옥시-5-메톡시-2'-{2-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzyloxy-5-methoxy-2'-{2-[2-(2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 5e))의 제조 단계
- [0181] 화합물 5e가 화합물 5a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 86%
- [0182] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 10.28(s, 1H), 7.56(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.55(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.43-7.29(m, 7H), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 5.21(s, 2H), 4.14(t, 2H, $J=4.7\text{Hz}$), 3.96(s, 3H), 3.79(t, 2H, $J=4.7\text{Hz}$), 3.63-3.61(m, 18H), 3.54-3.52(m, 2H), 3.36(s, 2H).
- [0183] $^{13}\text{C-NMR}$ (125.76MHz, CDCl_3): δ 190.17, 155.56, 152.22, 150.06, 136.59, 134.72, 130.63, 129.66, 129.35, 129.06, 128.60, 128.46, 121.31, 120.04, 119.90, 112.78, 76.37, 71.91, 70.74, 70.58, 70.54, 70.51, 70.49, 69.64, 68.02, 59.00, 56.22. LRMS (ESI): $m/z = 635.7[\text{M} + \text{Na}]^+$
- [0184] 4-하이드록시-5-메톡시-2'-{2-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-비페닐-3-카르보알데히드(4-Hydroxy-5-methoxy-2'-{2-[2-(2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 6e))의 제조 단계
- [0185] 화합물 6e가 화합물 6a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 98%
- [0186] HPLC retention time: 16.69 min
- [0187] $^1\text{H-NMR}$ (500.13MHz, CDCl_3): δ 11.08(s, 1H), 9.94(s, 1H), 7.43(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.40(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.33(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.13(t, 2H, $J=4.77\text{Hz}$), 3.93(s, 3H), 3.77(t, 2H, $J=4.77\text{Hz}$), 3.62-3.59(m, 18H), 3.53-3.51(m, 2H), 3.35(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$

NMR (125.76MHz, CDCl_3): δ 196.97, 155.57, 150.52, 147.55, 130.30, 130.18, 129.16, 128.88, 125.49, 121.34, 120.48, 120.09, 112.77, 71.905, 70.70, 70.57, 70.52, 70.50, 70.47, 69.65, 67.92, 58.98, 56.39.
 . LRMS (ESI): m/z = 545.5[M + Na]⁺

[0188] Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2e)의 제조 단계

[0189] 화합물 2e가 화합물 2a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 90%

[0190] HPLC retention time: 15.23min

[0191] HRMS (Micromass LCT) calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{78}\text{MnN}_2\text{O}_{18}$ m/z 1121.4629, found 1121.4622 [M-C1]⁺

[0192] 실시예 6 : Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2f)의 제조

[0193] 4-벤질옥시-2'-하이드록시-5-메톡시-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzyloxy-2'-hydroxy-5-methoxy-biphenyl-3-carbaldehyde(화합물 4))의 제조 단계

[0194] 상기 실시예 1에서와 동일한 방법으로 화합물 4를 제조하였다.

[0195] 4-벤질옥시-5-메톡시-2'-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-비페닐-3-카르보알데히드(4-Benzyloxy-5-methoxy-2'-[2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 5f))의 제조 단계

[0196] 화합물 5f가 화합물 5a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 86%

[0197] ¹H-NMR (500.13MHz, CDCl_3): δ 10.28(s, 1H), 7.56(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.53(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.44-7.28(m, 7H), 7.03(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.99(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 5.21(s, 2H), 4.14(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.96(s, 3H), 3.79(t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.64-3.54(m, 26H), 3.53-3.37(m, 2H), 3.36(s, 3H). ¹³C-NMR(125.76MHz, CDCl_3): δ 190.16, 155.57, 152.23, 150.07, 136.61, 134.73, 130.64, 129.67, 129.37, 129.07, 128.60, 128.47, 121.32, 120.06, 119.92, 112.80, 76.38, 71.94, 70.75, 70.60, 70.56, 70.52, 70.51, 69.66, 68.04, 59.01, 56.23. LRMS (ESI): m/z = 723.5[M + Na]⁺

[0198] 4-하이드록시-5-메톡시-2'-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-에톡시]-에톡시}-비페닐-3-카르보알데히드(4-Hydroxy-5-methoxy-2'-[2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-biphenyl-3-carbaldehyde (화합물 6f))의 제조 단계

[0199] 화합물 6f가 화합물 6a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 94%

[0200] HPLC retention time: 16.51 min

[0201] ¹H-NMR (500.13MHz, CDCl_3): δ 11.09(s, 1H), 9.95(s, 1H), 7.43(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.41(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.34(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31(t, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.04(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.99(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.15(t, 2H, $J=4.7\text{Hz}$), 3.94(s, 3H), 3.78(t, 2H, $J=4.7\text{Hz}$), 3.64-3.60(m, 26H), 3.54-3.53(m, 2H), 3.37(s, 3H). ¹³C-NMR (125.76MHz, CDCl_3): δ 196.96, 155.58, 150.53, 147.55, 130.30, 130.18, 129.15, 128.88, 125.48, 121.34, 120.50, 120.11, 112.77, 71.92, 70.70, 70.54, 70.49, 69.45, 67.93, 58.98, 56.40. LRMS (ESI): m/z =

633.5[M + Na]⁺

[0202] Mn(III)-살렌 착화합물 (화합물 2f)의 제조 단계

[0203] 화합물 2f가 화합물 2a와 동일한 방법으로 제조되었다. 수율 85%

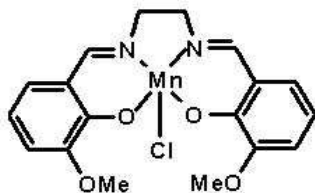
[0204] HPLC retention time: 15.07min

[0205] HRMS (Micromass LCT) calcd for C₆₄H₉₄MnN₂O₂₂ m/z 1297.5677, found 1297.5673 [M-Cl]⁺

[0206] 비교예 1

[0207] 하기 화학식 38의 살렌 전이금속 화합물은 기존의 방법 (*J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4549)을 이용하여 합성하였다.

[0208] <화학식 38>



[0209]

[0210] 평가예 1 : SOD 활성 평가

[0211] 상기 실시예 1 내지 6 및 비교예 1의 살렌 착화합물에 대한 SOD 활성은 잔틴-잔틴옥시다아제 (xanthine/xanthine oxidase) 시스템을 이용하여 페리사이토크롬 c (ferricytochrome c)의 환원에 기초한 McCord-Fridovich 방법 (McCord, J. M.; Fridovich, I. *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 6049.)을 이용하였다. 살렌 착화합물이 잔틴옥시다아제의 수퍼옥사이드 이온의 생성에 영향을 주지 않는다는 것을 확인하기 위하여 살렌 착화합물이 있을때와 없을때에 잔틴이 유레이트로 변화하는 속도를 290 nm에서 결정하였다. 구체적으로 잔틴옥시다아제 (25 μ L of 0.9 U mL⁻¹ XO)를 잔틴 (150 μ M)을 포함하는 50 mM 포타슘포스페이트 버퍼(potassium phosphate buffer) 용액 (pH =7.8)에 1.0 mL 가 되도록 첨가하여 290 nm 에서 속도변화를 측정한 결과, 살렌 착화합물에 의한 변화가 없음을 확인하였다. 사이토크롬 c를 이용한 에세이(assay)는 페리사이토크롬 c (40 μ M), 잔틴 (50 μ M), 그리고 $\Delta OD_{550\text{ nm}} \approx 0.02\text{ min}^{-1}$ 를 주는 잔틴옥시다아제를 포함하는 1 mL 용액 (50 mM 포타슘 포스페이트 버퍼, pH = 9.8)에서 수행하였다. 기울기($\Delta OD_{550\text{ nm}}$)가 살렌 착화합물이 없는 상태에서 일정하게 변하였기 때문에 IC₅₀를 계산하기 위하여 일정한 시간에 기울기를 구하고, 살렌 착화합물이 없는 상태에서 기울기를 이용하여 보정을 하였다. 살렌 착화합물의 SOD 활성(IC₅₀)은 하기 표 1에 나타내었다.

[0212] 평가예 2 : 카탈라아제 활성 평가

[0213] 카탈라아제(Catalase) 활성을 과산화수소(H₂O₂)의 분해로부터 생성되는 산소(O₂)의 농도를 클라크(Clark)-타입 폴라로그래픽 산소 전극(Oxygraph System, Hansatech, U.K.)을 사용하여 모니터링하면서 측정하였다. 상기 전극은 25℃에서 질소- 및 공기-평형화된 버퍼로 보정하였다. 데이터는 1초 간격으로 수집되었고 데이터 수집 소프트웨어(OxygraphPlus)를 사용하여 저장하였다. 살렌 착화합물(10 μ M 최종 농도)을 25℃에서 0.9% NaCl 및 10 mM H₂O₂가 포함된 50 mM 포스페이트 버퍼 용액(pH = 7.8)에 첨가하였다. 초기 산소 생성 속도 및 생성된 최대 산소 농도가 소프트웨어로부터 결정되었다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<표 1>

착화합물	SOD 활성 ^a IC ₅₀ , [M]	카탈라아제 타입의 초기 반응 속도 ^b [(M O ₂ /min]	종말점에서의 최대 산소 농도 ^b [(M O ₂)]
비교예 1	11 (1.3 ^c)	164 (□ 4)	73 (±2)
실시예 1	0.62	85 (□ 5)	16 (±2)
실시예 2	0.50	97 (□ 16)	35 (±5)
실시예 3	0.55	115 (□ 4)	75 (±2)
실시예 4	0.54	100 (□ 5)	84 (±1)
실시예 5	0.59	84 (□ 5)	97 (±3)
실시예 6	0.51	64 (□ 3)	82 (±2)

^a 상기 값들은 pH = 9.8에서 얻어진 2회 실험값의 평균값이고, 표준 편차는 20% 이내이다.

^b 상기 값들은 3회 실험값의 평균값이고, 표준 편차는 괄호에 주어진다.

^c 상기 값은 pH = 7.8에서 얻어진 값으로 문헌 (Melov, S.; Doctrow, S. R.; Schneider, J. A.; Haberson, J.; Patel, M.; Coskun, P. E.; Huffman, K.; Wallace, D. C.; Malfroy, B. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 8348.)에서 인용하였다.

상기 표 1에서 보여지는 바와 같이, 실시예 1 내지 6의 살린 착화합물들은 비교예 1의 살린 착화합물에 비하여 pH가 동일한 조건에서 실험한 SOD 활성이 18배 내지 22배 우수하였다. 또한, 실시예 3 내지 6의 살린 착화합물은 카탈라아제와 같은 하이드로젠퍼옥사이드 분해 활성에 있어서도 초기 반응속도는 비교예 1에 비해 느렸지만 분해된 최대 산소 농도는 상대적으로 더 많았다.

평가예 3 : 킬레이트제 존재하에서의 카탈라아제 활성 평가

실시예 6 및 비교예 1의 살린 착화합물을 사용하고, 버퍼 용액에 EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산)가 각각 0, 10, 100, 및 1000 μM이 첨가된 것을 제외하고는 평가예 2와 동일한 버퍼 용액을 사용하여 카탈라아제 활성을 측정하였다. 측정 결과를 도 1에 나타내었다.

도 1에서 보여지는 바와 같이 실시예 6의 살린 착화합물은 EDTA 농도 1000 μM 에서, EDTA가 없는 경우에 비하여 활성이 약 45% 감소하였으나, 비교예 1의 살린 착화합물은 동일한 조건에서 활성이 약 60% 감소하였다. 따라서, 실시예 6의 살린 착화합물은 비교예 1에 비하여 킬레이트제의 영향이 상대적으로 적다.

도면의 간단한 설명

도 1은 EDTA 존재 하에서 비교예 1 및 실시예 6의 유사 카탈라아제 활성을 평가한 결과이다.

도면

도면1

