



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0120450
(43) 공개일자 2016년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 45/61 (2006.01) C07C 45/66 (2006.01)

C07C 49/84 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 45/61 (2013.01)

C07C 45/66 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0049444

(22) 출원일자 2015년04월08일

심사청구일자 2015년04월08일

기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지도

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

전종갑

강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)

윤소라

강원도 춘천시 봉의산길22번길 29(옥천동, 한림대학교 화학과)

(74) 대리인

강성혜

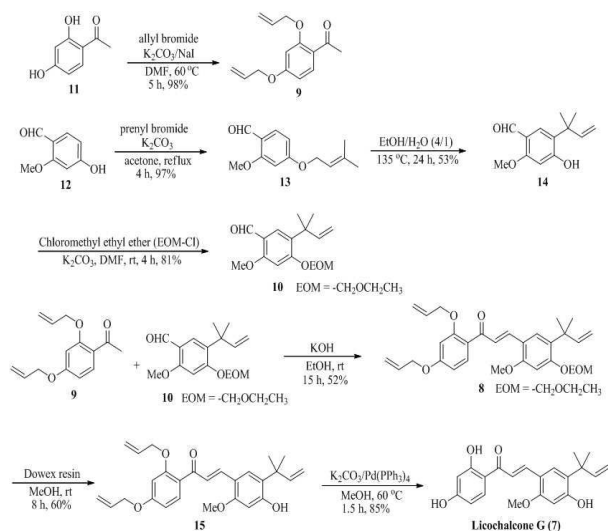
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 리코찰콘 G 합성방법

(57) 요약

2,4-다이하이드록시아세토펜과 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드로부터 리코찰콘 G를 합성하는 방법에 관한 것으로서, 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열 및 클라이젠-슈미트 응축이 주요 반응이며, 종래 다른 리코찰콘 화합물의 합성과 비교할 때 리코찰콘 G를 합성하는 데는 보호기의 선택과 반응 순서가 매우 중요하다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

C07C 49/84 (2013.01)

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

명세서

청구범위

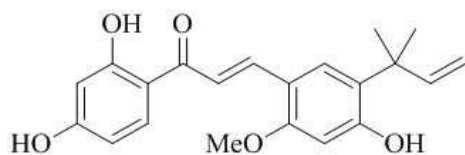
청구항 1

(가) 화학식 9로 표시되는 1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)에타논 {1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)ethanone}과 화학식 10으로 표시되는 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드 {4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)benzaldehyde}로부터 화학식 8로 표시되는 (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)-3-(4-(ethoxymethoxy)-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계;

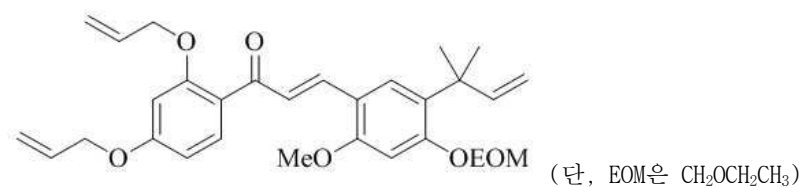
(나) (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온으로부터 화학식 15로 표시되는 (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계; 및

(다) (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온으로부터 K_2CO_3 와 $Pd(PPh_3)_4$ 를 이용하여 탈보호기화하여 화학식 7로 표시되는 리코찰콘 G를 합성하는 단계; 를 포함하는 리코찰콘 G 합성방법.

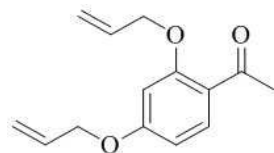
<화학식 7>



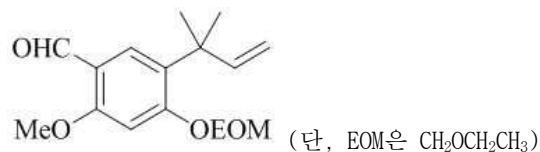
<화학식 8>



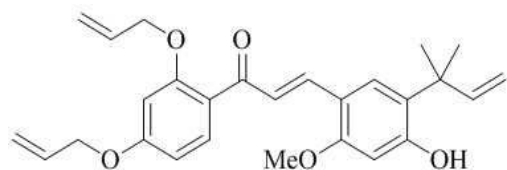
<화학식 9>



<화학식 10>



<화학식 15>

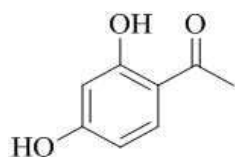


청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)에타논은 화학식 11로 표시되는 2,4-다이하이드록시아세토펜(2,4-dihydroxyacetophenone)으로부터 합성된 것임을 특징으로 하는 리코찰콘 G 합성방법.

<화학식 11>

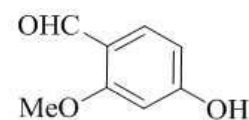


청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드는 화학식 12로 표시되는 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde)로부터 합성된 것임을 특징으로 하는 리코찰콘 G 합성방법.

<화학식 12>

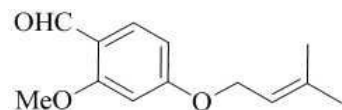


청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드는 화학식 13으로 표시되는 2-메톡시-4-[(3-메틸부트-2-엔-1-일)옥시]벤잘데하이드 {2-Methoxy-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]benzaldehyde}를 중간체로 하여 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드로 합성되는 것임을 특징으로 하는 리코찰콘 G 합성방법.

<화학식 13>



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 리코찰콘 G를 합성하는 방법에 관한 것으로서, 2,4-다이하이드록시아세토펜과 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드로부터 리코찰콘 G를 합성하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 찰콘 (1,3-diarylpropenones)은 식물계에 널리 분포하는 주요 플라보노이드 중 한 가지이다. 이 작고 비키랄성

인 분자들은 선사시대부터 질병 치료에 응용되어 왔다. 찰콘은 복합 이중결합 및 두 개의 벤젠고리에 전체적으로 분산된 π -전자 시스템을 가지는데, 이것은 이 분자에 비전형 광학적 특성을 부여한다. 몇 개의 천연 및 비천연 찰콘들은 항염, 항산화, 항생제, 항원충제 (antiprotozoal) {항레이시마니아(antileishmanial) 및 항트리파노조마(antitrypanosomal)}, 항암, 항균, 항바이러스, 항고혈압, 항혈소판, 항게양제, 항혈관신생제 및 항말라리아원충(antiplasmodial)제로 연구되어 오고 있다. 찰콘은 플라본과 플라보논의 생합성에서 중요한 전구체이다. 찰콘의 화학과 치료 용도로의 응용은 세계적으로 많은 연구자들이 이 중요한 화합물의 합성에 광범위한 노력을 기울이도록 하였다.

[0003] 리코찰콘 G (도 2의 화합물 7)는 창과감초 (*Glycyrrhiza inflata*)의 아세톤 추출물로부터 분리되었다[17]. 창과감초 (*Glycyrrhiza inflata*)는 감초의 대표적인 종류인데, 수많은 레트로찰콘 (retrochalcones)을 함유하며 다양한 생물학적 특성을 나타내었다. 감초는 사천 년 이상 인간에게 이용되어 왔는데, 전통 중국의약 처방의 약 60%에 약재로 이용되었다. 리코찰콘 G (화합물 7)는 항-인플루엔자 (H1N1 돼지 인플루엔자) 활성을 나타내었다 [17]. 현재까지 리코찰콘 G의 합성법은 보고된바 없다.

[0004] 앞서 본 발명자들은 리코찰콘 A-E의 합성을 보고한바 있다 [18].

선행기술문헌

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) (a) Middleton, E.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C. *Pharmacol. Rev.* 2000, 52, 673-751. (b) Batovska, D. I.; Todorova, I. T. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2010, 5, 1-29.
- (비특허문헌 0002) (a) D'silva, E. D.; Podagatlapalli, G. K.; Rao, S. V.; Rao, D. N.; Dharmaprakash, S. M. *Cryst. Growth Des.* 2011, 11, 5362-5369. (b) Singh, A. K.; Saxena, G.; Prasad, R.; Kumar, A. J. *Mol. Str.* 2012, 1017, 26-31.
- (비특허문헌 0003) (a) Herencia, F.; Lopez-Garcia, M. P.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L. *Nitric Oxide* 2002, 6, 242-246. (b) Won, S.-J.; Liu, C.-T.; Tsao, L.-T.; Weng, J.-R.; Ko, H.-H.; Wang, J.-P.; Lin, C.-N. *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 103-112.
- (비특허문헌 0004) (a) Stevens, J. F.; Miranda, C. L.; Frei, B.; Buhler, D. R. *Chem. Res. Toxicol.* 2003, 16, 1277-1286. (b) Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 4286-4293.
- (비특허문헌 0005) (a) Nowakowska, Z.; Kedzia, B.; Schroeder, G. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 707-713. (b) Avila, H. P.; Smania, E. F. A.; Monache, F. D.; Junior, A. S. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 9790-9794.
- (비특허문헌 0006) (a) Chen, M.; Christensen, S. B.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994, 38, 1339-1344. (b) Lunardi, F.; Guzela, M.; Rodrigues, A. T.; Corre, R.; Eger-Mangrich, I.; Steindel, M.; Grisard, E. C.; Assreuy, J.; Calixto, J. B.; Santos, A.R. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 1449-1451.
- (비특허문헌 0007) Achanta, G.; Modzelewska, A.; Feng, L.; Khan, S. R.; Huang, P. *Mol. Pharmacol.* 2006, 70, 426-433.
- (비특허문헌 0008) (a) Bremner, P. D.; Meyer, J. J. M. *Planta Med.* 1998, 64, 777-777. (b) Nielsen, S. F.; Boesen, T.; Larsen, M.; Schoning, K.; Kromann, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 3047-3054. (c) Tsukiyama, R.-I.; Katsura, H.; Tokuriki, N.; Kobayashi, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 1226-1230.
- (비특허문헌 0009) Onyilagna, J. C.; Malhotra, B.; Elder, M.; Towers, G. H. N. *Can. J. Plant Pathol.* 1997, 19, 133-137.
- (비특허문헌 0010) Hsieh, C.-T.; Hsieh, T.-J.; El-Shazly, M.; Chuang, D.-W.; Tsai, Y.-H.; Yen, C.-T.;

Wu, S.-F.; Wu, Y.-C. Chang, F.-R. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3912-3915.

(비특허문헌 0011) Zhao, L. M.; Jin, H. S.; Sun, L. P.; Piao, H. R.; Quan, Z. S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 5027-5029.

(비특허문헌 0012) Shigeru, M.; Makoto, M.; Hironaka, H.; Susumu, O. Biochem. Pharmacol. 1991, 42, 1447-1451.

(비특허문헌 0013) Siva Kumar, P. M.; Geetha Babu, S. K.; Mukesh, D. Chem. Pharm. Bull. 2007, 55, 44-49.

(비특허문헌 0014) Mojzis, J.; Varinska, L.; Mojzisova, G.; Kostova, I.; Mirossay, L. Pharmacol. Res. 2008, 57, 259-265.

(비특허문헌 0015) Larsen, M.; Kromann, H.; Kharazmi, A.; Nielsen, S. F. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 4858-4861.

(비특허문헌 0016) (a) Deshpande, A. M.; Argade, N. P.; Natu, A. A.; Eckman, J. Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1237-1240. (b) Khatib, S.; Nerya, O.; Musa, R.; Shmuel, M.; Tamir, S.; Vaya, J. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 433-441.

(비특허문헌 0017) Dao, T. T.; Nguyen, P. H.; Lee, H. S.; Kim, E.; Park, J. Seong I. L.; Oh, W. K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 294-298.

(비특허문헌 0018) (a) Jeon, J.-H.; Kim, M. R.; Jun, J.-G. Synthesis 2011, 370-376. (b) Kim, S.-J.; Kim, C. G.; Yun, S.-R.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 181-185. (c) Kim, C. G.; Jeon, J.-H.; Seo, Y. H.; Jun, J.-G. Bull. Korean Chem. Soc. 2014, 35, 1996-1998. (d) Kim, S.-J.; Jun, J.-G. Bull. Korean Chem. Soc. 2013, 34, 54-58. (e) Jeon, J.-H.; Kim, M. R.; Kwon, E. M.; Lee, N. R.; Jun, J.-G. Bull. Korean Chem. Soc. 2011, 32, 1059-1062.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 생물학적으로 활성을 지닌 리코찰콘 G의 효과적인 합성방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 리코찰콘 G (화합물 7) 합성을 위한 역합성 접근이 도 1에 묘사되어 있다. 본 발명자들은 표적 분자를 중간 물질인 화합물 8을 탈보호기화하여 얻을 수 있을 것으로 예상하였다. 화합물 8은 화합물 9와 화합물 10을 클라이젠-슈미트 응축하여 얻을 수 있다. 화합물 9는 2,4-다이하이드록시아세토펜 (2,4,-dihydroxyacetophenone; 화합물 11)으로부터, 화합물 10은 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde; 화합물 12)로부터 얻을 수 있다.

[0008] 따라서, 본 발명자들은 2,4-다이하이드록시아세토펜 (화합물 11)으로부터 합성을 시작하였다. 도 2와 같이, DMF에서 K₂CO₃/NaI를 이용하여 60℃로 화합물 11을 알릴 보호기화하면 다이알릴로 보호된 아세토펜 (화합물 9)이 98% 수율로 생성되었다. 다음으로, 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde; 화합물 12)를 K₂CO₃ 존재 하에 재환류 조건에서 1-브로모-3-메틸-2-부텐 (1-bromo-3-methyl-2-butene; prenyl bromide)은 화합물 13으로 변환되었다 (수율 97%). 아릴 프레닐 에테르 (aryl prenyl ether; 화합물 13)는 폭발 반응기 내에서 EtOH/H₂O (v/v = 4/1)를 이용하여 물에 의해 촉진되는 [3,3]-시그마결합 재배열 반응으로 화합물 14가 되었다 (수율 53%). 화합물 14의 페놀기의 OH기는 EOM-O-Ar (ethoxymethylene aryl ether)로 보호기화 되었다. 찰콘 합성에서 보호기의 선택은 수율, 이동, 탈보호기화 등과 같은 여러 측면에서 매우 중요하다. DMF 내에서 상온 조건에서 EOM-Cl (chloromethyl ethyl ether)로 K₂CO₃를 이용하여 화합물 14를 처리하여 화합물 10을 81% 수율로 얻었다. KOH 에탄올 용액을 이용하여 상온에서 15시간 동안 화합물 9와 화합물 10을 클라이젠-슈미트 응축시켜 보호기화된 찰콘 (화합물 8)을 52% 수율로 얻었다. 트랜스 구조 (trans-

configuration)는 두 개의 이중결합 신호 δ 7.98 및 7.56 사이의 커플링 상수 ($J = 16.2$ Hz)로 확인하였고, 이는 결합된 알켄 시스템의 양자에 대한 커플링 패턴이다. 상온에서 무수 메탄올 내에서 Dowex 수지로 화합물 8을 처리하여 EOM이 없는 찰콘을 60% 수율로 얻었다. 마지막으로, 알릴기 탈보호기화는 무수 메탄올 내에서 60°C 온도에서 K_2CO_3 와 촉매로서 $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%)를 이용하여 수행함으로써 원하는 천연 찰콘 화합물인 리코찰콘 G를 85% 수율로 얻었다.

[0009] 결론적으로, 본 발명자들은 리코찰콘 G를 효과적으로 합성하였다. 종래 다른 리코찰콘 화합물의 합성과 비교할 때 리코찰콘 G를 합성하는 데는 보호기의 선택과 반응 순서가 매우 중요하다.

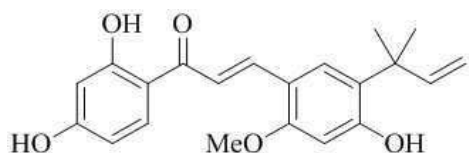
[0010] 본 발명은

[0011] (가) 화학식 9로 표시되는 1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)에탄논 {1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)ethanone}과 화학식 10으로 표시되는 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드 {4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)benzaldehyde}로부터 화학식 8로 표시되는 (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)-3-(4-(ethoxymethoxy)-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계;

[0012] (나) (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온으로부터 화학식 15로 표시되는 (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one}을 합성하는 단계; 및

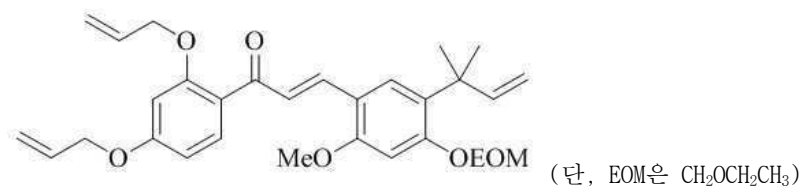
[0013] (다) (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온으로부터 K_2CO_3 와 $Pd(PPh_3)_4$ 를 이용하여 탈보호기화하여 화학식 7로 표시되는 리코찰콘 G를 합성하는 단계; 를 포함하는 리코찰콘 G 합성방법에 관한 것이다.

[0014] <화학식 7>



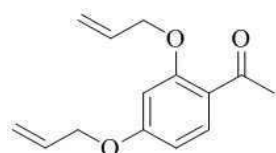
[0015]

[0016] <화학식 8>



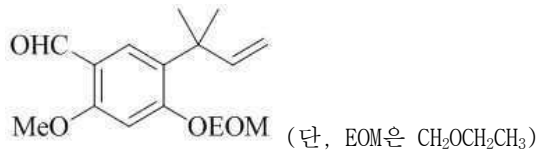
[0017]

[0018] <화학식 9>

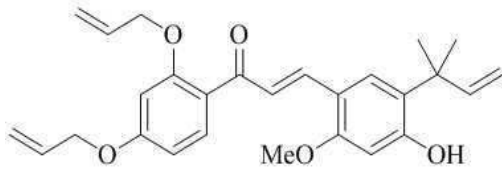


[0019]

[0020] <화학식 10>

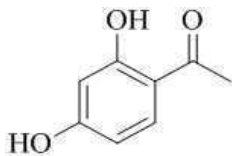


[0022] <화학식 15>



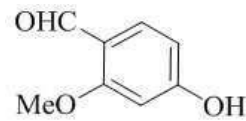
[0024] 또한, 본 발명은 상기 1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)에타논이 화학식 11로 표시되는 2,4-다이하이드록시아세토펜(2,4-dihydroxyacetophenone)으로부터 합성된 것임을 특징으로 하는 리코찰콘 G 합성방법에 관한 것이다.

[0025] <화학식 11>



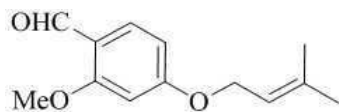
[0027] 또한, 본 발명은 상기 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드가 화학식 12로 표시되는 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde)로부터 합성된 것임을 특징으로 하는 리코찰콘 G 합성방법에 관한 것이다.

[0028] <화학식 12>



[0030] 또한, 본 발명은 상기 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드가 화학식 13으로 표시되는 2-메톡시-4-[(3-메틸부트-2-엔-1-일)옥시]벤잘데하이드 {2-Methoxy-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]benzaldehyde}를 중간체로 하여 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드로 합성되는 것임을 특징으로 하는 리코찰콘 G 합성방법에 관한 것이다.

[0031] <화학식 13>



발명의 효과

[0033] 본 발명의 방법을 이용하여 다양한 생체활성을 나타내는 천연 화합물인 리코찰콘 G를 효율적으로 합성할 수 있었다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 리코찰콘 G의 합성을 위해 역합성 분석한 것이다.

도 2는 본 발명의 리코찰콘 G 합성방법을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재에 의하여 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0036] 모든 화학시약은 Sigma-Aldrich Chemicals 및 Alfa Aesar Chemicals에서 구입하였고, 다른 언급이 없는 경우 별도의 정제과정 없이 사용하였다. ^1H -NMR 스펙트럼은 Varian Mercury에 300 MHz FT-NMR 및 ^{13}C 에 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, F₂₅₄ (Merck, layer thickness 0.2 mm) 플라스틱을 덴 실리카 젤 플레이트 상에서 수행하였고, UV (254 nm)를 조사하거나 또는 *p*-아니스알데하이드 (*p*-anisaldehyde)로 염색하였다.

[0037] 1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)에탄논

[0038] {1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)ethanone} (화합물 9)

[0039] 2,4-다이하이드록시아세토펜론(2,4-dihydroxyacetophenone)(0.3 g, 2.0 mmol), K_2CO_3 (0.69, 5 mmol) 및 NaI (0.09 g, 0.6 mmol)의 무수 DMF (10 mL) 현탁액에 알릴 브로마이드(allyl bromide) (0.42 mL, 4.8 mmol)를 질소 분위기 하 상온에서 한 방울씩 가하였다. 혼합물은 60°C에서 다섯 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 상온으로 식히고 물 (20 mL)을 가하였다. 그 후 혼합물은 에테르 (3 x 40 mL)로 추출하고, 혼합 유기층은 물 (2 x 40 mL), 식염수 (2 x 40 mL)로 세척한 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 진공농축하였다. 조잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/8)로 정제하여 백색 고체상 화합물 9 (0.45 g, 98%)를 얻었다. R_f = 0.4 (EtOAc/hexane=1/5); mp = 40-42°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 6.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.12-5.97 (2H, m), 5.46-5.38 (2H, m), 5.34-5.29 (2H, m), 4.61-4.55 (4H, m), 2.60 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197.3, 163.0, 159.7, 132.4, 132.3, 132.2, 121.2, 118.1, 118.0, 105.9, 99.8, 69.3, 68.8, 32.0.

[0040] 2-메톡시-4-[(3-메틸부트-2-엔-1-일)옥시]벤잘데하이드

[0041] {2-Methoxy-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]benzaldehyde} (화합물 13)

[0042] 4-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde)(화합물 12) (0.5 g, 3.29 mmol) 및 K_2CO_3 (1.26 g, 9.86 mmol)의 아세톤 (15 mL) 현탁액에 1-브로모-3-메틸-2-부텐 (0.42 mL, 3.62 mmol)을 질소 분위기 하 상온에서 한 방울씩 가하였다. 혼합물은 네 시간 동안 재환류하였다. 반응 완료 후 혼합물을 상온으로 식히고 규조토 패드로 여과하고 아세톤 (30 mL)으로 세척하였다. 여과물은 진공농축하였다. EtOAc (30 mL) 및 H_2O (20 mL)를 조화합물에 가하고 두 개의 층을 분리하였다. 수용액 층은 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층은 식염수 (2 x 40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/4)로 정제하여 백색 고체상 화합물 13 (0.7 g, 97 %)을 얻었다.

[0043] R_f = 0.30 (EtOAc/hexane = 1/3); mp=47-49 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.48 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.57 (2H, d J = 6.9 Hz), 3.88 (3H, s), 1.79 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.1, 165.3, 163.3, 139.2, 130.6, 118.8, 118.6, 106.1, 98.6, 65.2, 55.6, 26.0, 18.4.

- [0044] 4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드
- [0045] {4-Hydroxy-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)benzaldehyde} (화합물 14)
- [0046] PTFE ((polytetrafluoroethylene) 부쉬와 FETFE (fluoroelastomer with TFE additives) O-링 씌을 갖는 35 ml Ace 압력튜브에서 화합물 13 (0.6 g, 2.72 mmol)을 에탄올-물 (4:1 v/v, 10 mL) 혼합용매에 녹였다. 튜브는 135℃의 전기로에 24시간 동안 두었다. 튜브를 상온으로 식히고, 뚜껑을 열고, 혼합물은 100 ml 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 용매는 진공에서 증발시켰다. EtOAc (30 mL)를 가하고 유기층은 이온 제거 증류수 (20 mL)와 식염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기층은 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/4)로 정제하여 백색 고체상 화합물 14 (0.3 g, 53%)를 얻었다. R_f = 0.2 (EtOAc/hexane=1/3); mp=194-196 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (1H, s), 7.77 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.17 (1H, dd, J = 17.7, 10.8 Hz), 5.38 (1H, dd, J = 17.7, 1.0 Hz), 5.35 (1H, dd, J = 10.8, 1.0 Hz), 3.87 (3H, s), 1.44 (6H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.3, 162.7, 161.9, 147.5, 127.2, 124.8, 118.3, 114.4, 100.6, 55.7, 39.8, 27.1.
- [0047] 4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)벤잘데하이드
- [0048] {4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)benzaldehyde} (화합물 10)
- [0049] 화합물 14 (0.24 g, 1.08 mmol)와 K₂CO₃ (0.45 g, 3.28 mmol)를 DMF (8 mL) 용액에서 교반한 현탁액에 EOM-Cl (chloromethyl ethyl ether) (0.15 mL, 1.62 mmol)를 질소 분위기 하, 상온에서 한 방울씩 가하였다. 혼합물은 네 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 물 (10 mL)을 가하였다. 혼합물은 에테르 (2 x 30 mL)로 추출한 후, 혼합 유기층은 식염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 여과물은 진공농축하였다. 조잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/7)로 정제하여 무색 액상 화합물 10 (0.24 g, 81%)을 얻었다. R_f = 0.48 (EtOAc/hexane=1/3); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (1H, s), 7.79 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.09 (1H, dd, J = 17.4, 10.5 Hz), 5.30 (2H, s), 4.93 (1H, dd, J = 17.4, 0.9 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 10.5, 0.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.73 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.46 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.4, 162.4, 162.3, 147.3, 129.2, 127.3, 118.0, 110.1, 98.0, 92.6, 64.6, 55.7, 40.1, 27.5, 15.1.
- [0050] (E)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-(에톡시메톡시)-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {((E)-1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)-3-(4-(ethoxymethoxy)-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 8)
- [0051] 화합물 9 (0.07 g, 0.3 mmol)와 화합물 10 (0.1 g, 0.36 mmol)을 교반한 에탄올 (5 mL) 용액에 상온에서 KOH (0.25 g, 4.52 mmol)를 가하였다. 혼합물은 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 이온 제거 증류수 (15 mL)를 가하고 용액은 EtOAc (3 X 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층은 식염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 진공농축하였다. 조잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/7)로 정제하여 연 황색의 점액 오일인 화합물 8 (0.07 g, 52%)을 얻었다.
- [0052] R_f = 0.51 (EtOAc/hexane=1/3); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.51 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.16-5.98 (3H, m), 5.46-5.16 (6H, m), 4.94 (2H, s), 4.61-4.56 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.73 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.44 (6H, s), 1.24 (3H, t, J = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 162.3, 158.8, 158.7, 158.4, 148.0, 147.7, 137.8, 132.5, 132.4, 128.7, 127.5, 125.0, 123.2, 118.0, 117.4, 116.5, 109.8, 106.0, 100.3, 98.7, 92.7, 69.2, 68.9, 64.3, 55.6, 40.1, 27.5, 15.2.

[0053] (*E*)-1-(2,4-비스(알릴옥시)페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온
{(*E*)-1-(2,4-Bis(allyloxy)phenyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 15)

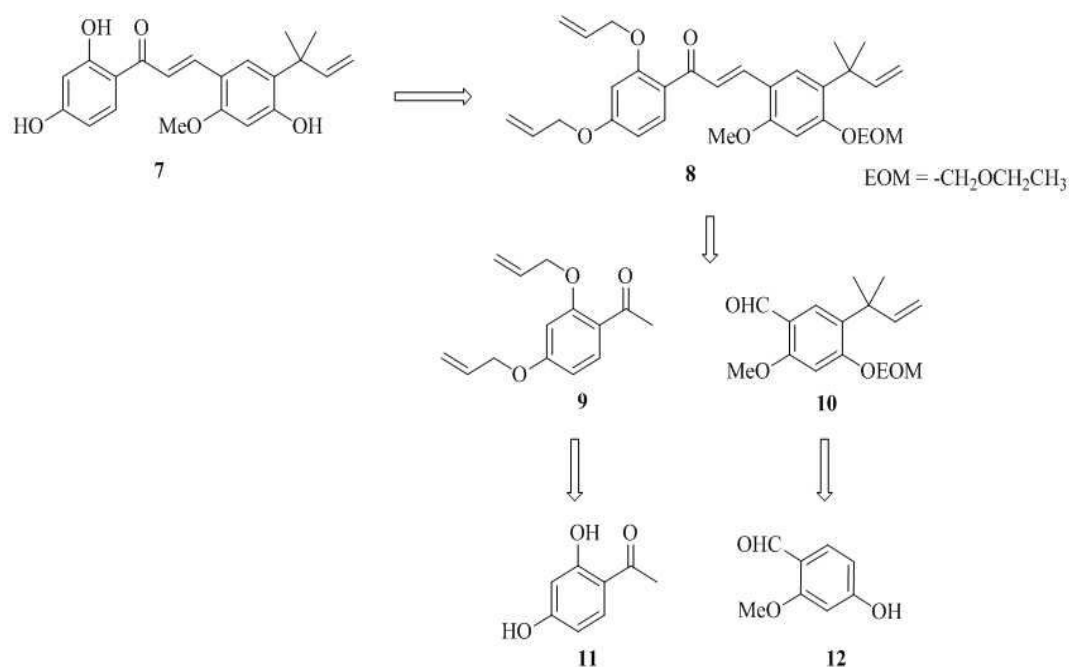
[0054] 화합물 8 (0.03 g, 0.06 mmol)을 무수 MeOH (5 mL)에서 교반한 용액에 Dowex® 50X2-100 수지 (0.03 g)를 상온, 질소 분위기 하에서 가하였다. 혼합물을 상온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 수지를 여과하고 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 여과물은 진공농축하였다. 조잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/5)로 정제하여 연황색 점액 오일인 화합물 15 (0.016 g, 60%)를 얻었다. R_f 0.51 (EtOAc/hexane=1/1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.47 (1H, s), 6.55 (1H, dd J = 8.4, 2.1 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.41 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.17 (1H, dd J = 17.7, 10.8 Hz), 6.11-5.98 (2H, m), 5.47-5.20 (6H, m), 4.61-4.56 (4H, m), 3.80 (3H, s), 1.42 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.1, 162.4, 159.1, 158.8, 157.8, 147.7, 138.1, 132.6, 132.5, 132.4, 127.4, 124.9, 124.2, 123.1, 118.1, 117.4, 116.5, 113.7, 106.0, 100.9, 100.3, 69.2, 68.9, 55.5, 39.8, 27.1.

[0055] (*E*)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시-5-(2-메틸부트-3-엔-2-일)페닐)프로프-2-엔-1-온
{(*E*)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxy-5-(2-methylbut-3-en-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (리코찰론 G) (화합물 7)

[0056] 화합물 15 (0.016 g, 0.04 mmol)와 K_2CO_3 (31 mg, 0.22 mmol)를 무수 MeOH (3 mL)에서 교반한 용액에 질소 분위기 하 상온에서 $Pd(PPh_3)_4$ (1 mg, 0.002 mmol)를 가하였다. 혼합물은 60 °C에서 한 시간 반 동안 교반하였다. 반응 완료 후 1N HCl (1 mL)을 가하고 EtOAc (3 X 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층은 물 (2 x 20 mL), 식염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 진공농축하였다. 조잔여물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/3)로 정제하여 연황색 반고체상 화합물 7 (0.01 g, 85%)을 얻었다. R_f = 0.51 (EtOAc/hexane=1/1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.48 (1H, s), 6.47 (1H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.43 (1H, s), 6.33 (1H, s), 6.21 (1H, dd, J = 17.7, 10.8 Hz), 5.82 (1H, br s), 5.42 (1H, dd, J = 17.7, 1.2 Hz), 5.38 (1H, dd, J = 10.8, 1.2 Hz), 3.92 (3H, s), 1.48 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.8, 166.4, 162.3, 161.7, 160.0, 158.7, 147.9, 141.5, 132.1, 129.6, 124.7, 118.5, 114.9, 107.7, 103.9, 101.4, 96.3, 56.1, 40.1, 27.3.

도면

도면1



도면2

