



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0115127
(43) 공개일자 2016년10월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 41/16 (2006.01) C07C 39/19 (2006.01)

C07C 41/26 (2006.01) C07C 43/23 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 41/16 (2013.01)

C07C 39/19 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0042218

(22) 출원일자 2015년03월26일

심사청구일자 2015년03월26일

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)

문인수

강원도 춘천시 봉의산길22번길 29 (옥천동, 한림대학교 화학과)

(74) 대리인

강성혜

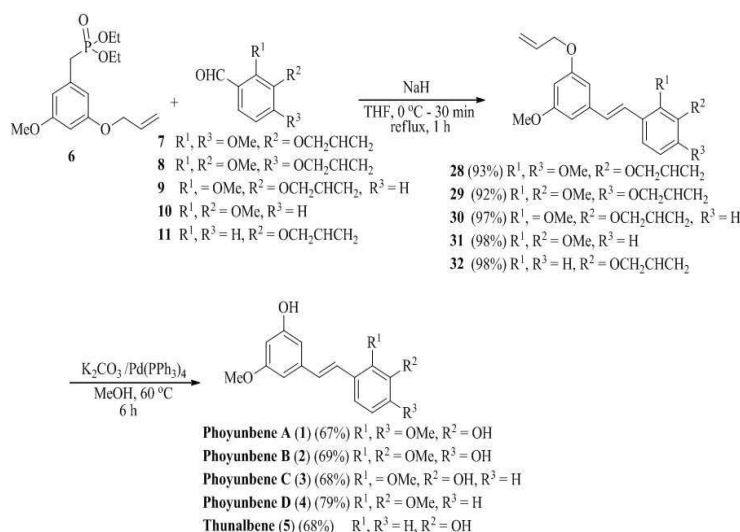
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 스틸벤 골격을 갖는 포윤벤 A-D 및 튠알벤 합성방법

(57) 요약

HWE(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 포윤벤 A-D와 튠알벤을 합성하는 간단하고 효과적인 최초의 합성방법을 발명하였다. 또한, 지다당으로 유도되는 RAW-264.7 대식세포에서 이 화합물들의 항염증 효과도 밝혔다.

대표도 - 도4c



(52) CPC특허분류

C07C 41/26 (2013.01)

C07C 43/23 (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

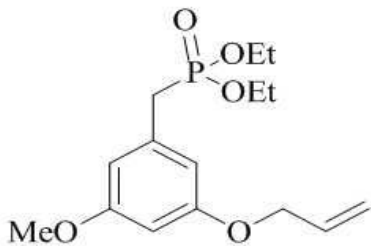
명세서

청구범위

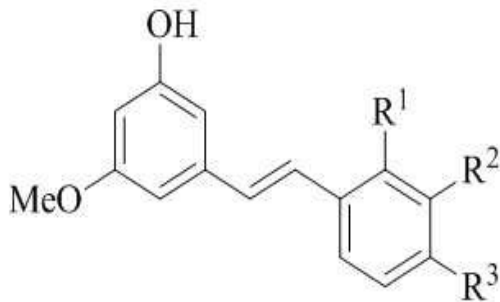
청구항 1

하기 화학식 6으로 표시되는 다이에틸 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질인산 {Diethyl 3-(allyloxy)-5-methoxybenzylphosphonate}을 출발물질로 사용하여 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 스틸벤 골격을 갖는 화합물 1(포운벤 A), 화합물 2(포운벤 B), 화합물 3(포운벤 C), 화합물 4(포운벤 D) 또는 화합물 5(툰알벤)의 제조방법.

[화학식 6]



[화학식 1]



(상기 화학식 1에서

화합물 1은 $R^1, R^3 = \text{OMe}, R^2 = \text{OH}$,

화합물 2는 $R^1, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{OH}$,

화합물 3은 $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H}$,

화합물 4는 $R^1, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}$,

화합물 5는 $R^1, R^3 = \text{H}, R^2 = \text{OH}$ 이다.)

청구항 2

청구항 1에 있어서,

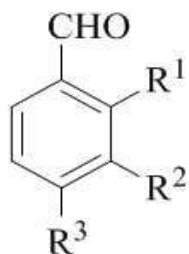
상기 스틸벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법은

(가) 상기 화학식 6으로 표시되는 다이에틸 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질인산 용액에 NaH를 가하고, 하기 화학식 7로 표시되는 알데하이드 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10 또는 화합물 11 용액을 서서히 가하여 하기

화학식 28로 표시되는 알릴기로 보호된 스티벤 화합물 28, 화합물 29, 화합물 30, 화합물 31 또는 화합물 32를 생성하는 단계; 및

(나) 상기 (가) 단계에서 생성된 알릴기로 보호된 스티벤 화합물의 알릴기를 탈보호기화하여 상기 화학식 1로 표시되는 스티벤 골격을 갖는 화합물을 생성하는 단계;를 포함함을 특징으로 하는 스티벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법.

[화학식 7]



(상기 화학식 7에서

화합물 7은 $R^1, R^3 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$,

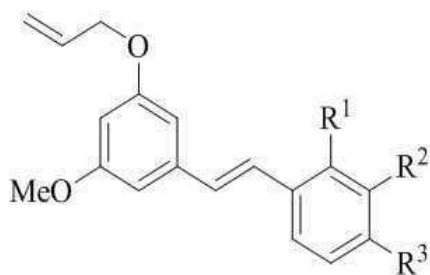
화합물 8은 $R^1, R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$,

화합물 9는 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$, $R^3 = \text{H}$,

화합물 10은 $R^1, R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$,

화합물 11은 $R^1, R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ 이다.)

[화학식 28]



(상기 화학식 28에서

화합물 28은 $R^1, R^3 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$,

화합물 29는 $R^1, R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$,

화합물 30은 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$, $R^3 = \text{H}$,

화합물 31은 $R^1, R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$,

화합물 32는 $R^1, R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ 이다.)

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 화학식 6으로 표시되는 다이에틸 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질인산은

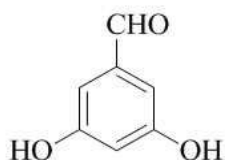
(가) 하기 화학식 12로 표시되는 3,5-다이하이드록시벤잘데하이드의 단일메틸화 및 알릴기 보호기화로 하기 화학식 18로 표시되는 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤잘데하이드 {3-(Allyloxy)-5-methoxybenzaldehyde}를 생성하는 단계;

(나) 생성된 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤잘데하이드를 환원하여 하기 화학식 19로 표시되는 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질알콜{3-(Allyloxy)-5-methoxybenzyl alcohol}을 생성하는 단계;

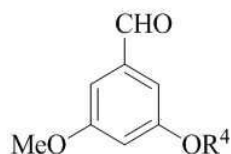
(다) 생성된 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질알콜을 브롬과 반응시켜 하기 화학식 20으로 표시되는 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질브로마이드 {3-(Allyloxy)-5-methoxybenzyl bromide}를 생성하는 단계; 및

(라) 아르부조프 반응(Arbuzov reaction)으로 상기 (다) 단계에서 생성된 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질브로마이드로부터 다이에틸 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질인산을 생성하는 단계;를 거쳐 생성되는 것임을 특징으로 하는 스틸벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법.

[화학식 12]

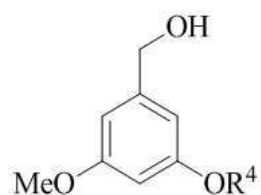


[화학식 18]



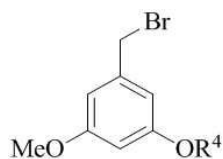
(상기 화학식 18에서 $R^4 = CH_2CHCH_2$ 이다)

[화학식 19]



(상기 화학식 19에서 $R^4 = CH_2CHCH_2$ 이다)

[화학식 20]



(상기 화학식 20에서 $R^4 = CH_2CHCH_2$ 이다)

청구항 4

청구항 2에 있어서,

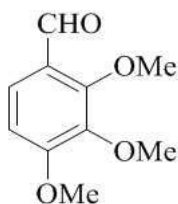
상기 화합물 7은

(가) 하기 화학식 13으로 표시되는 2,3,4-트리메톡시벤잘데하이드를 BCl_3 로 처리하여 하기 화학식 7로 표시되는 화합물 21을 생성하는 단계;

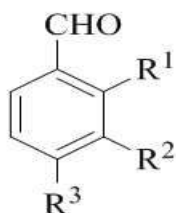
(나) 생성된 화학식 7로 표시되는 화합물 21을 단일 메틸화하여 하기 화학식 22로 표시되는 화합물 22를 생성하는 단계; 및

(다) 생성된 화학식 7로 표시되는 화합물 22를 염기 조건에서 알릴 브로마이드로 처리하는 단계;를 거쳐 생성되는 것임을 특징으로 하는 스티벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법.

[화학식 13]



[화학식 7]



(상기 화학식 7에서

화합물 21은 $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{OH}, \text{R}^3 = \text{OMe}$,

화합물 22는 $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{OMe}, \text{R}^2 = \text{OH}$ 이다.)

청구항 5

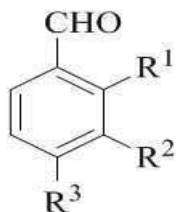
청구항 2에 있어서,

상기 화합물 9는

(가) 하기 화학식 7로 표시되는 화합물 15를 단일 메틸화하여 하기 화학식 7로 표시되는 화합물 23을 생성하는 단계; 및

(나) 생성된 화합물 23을 염기 조건에서 알릴 브로마이드로 처리하는 단계;를 거쳐 생성되는 것임을 특징으로 하는 스티벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법.

[화학식 7]



(상기 화학식 7에서

화합물 15는 $R^1, R^2 = OH, R^3 = H$,

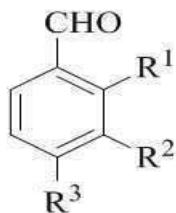
화합물 23은 $R^1 = OMe, R^2 = OH, R^3 = H$ 이다.)

청구항 6

청구항 2에 있어서,

상기 화합물 11은 하기 화학식 7로 표시되는 화합물 16을 염기 조건에서 알릴 브로마이드로 처리하는 단계를 거쳐 생성되는 것임을 특징으로 하는 스틸벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법.

[화학식 7]



(상기 화학식 7에서 화합물 16은 $R^1, R^3 = H, R^2 = OH$ 이다.)

청구항 7

청구항 2에 있어서,

상기 화합물 8은

(가) 하기 화학식 14로 표시되는 2,3,4-하이드록시벤잘데하이드를 보호기화하여 하기 화학식 24로 표시되는 3,4-다이에톡시메톡시-2-하이드록시벤잘데하이드 (3,4-Diethoxymethoxy-2-hydroxybenzaldehyde)를 생성하는 단계;

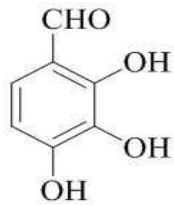
(나) 생성된 3,4-다이에톡시메톡시-2-하이드록시벤잘데하이드를 메틸화하여 화학식 25로 표시되는 3,4-다이에톡시메톡시-2-메톡시벤잘데하이드 (3,4-Diethoxymethoxy-2-methoxybenzaldehyde)를 생성하는 단계;

(다) 생성된 3,4-다이에톡시메톡시-2-메톡시벤잘데하이드를 Dowex 수지로 처리하여 하기 화학식 26으로 표시되는 3,4-다이하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (3,4-Dihydroxy-2-methoxybenzaldehyde)를 생성하는 단계;

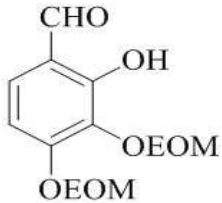
(라) 생성된 3,4-다이하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드를 미즈노부 조건에서 화학선택적 알릴 보호기화하여 하기 화학식 27로 표시되는 4-(알릴옥시)-3-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 {4-(Allyloxy)-3-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde}를 생성하는 단계; 및

(마) 생성된 4-(알릴옥시)-3-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드를 메틸화하는 단계;를 거쳐 생성되는 것임을 특징으로 하는 스틸벤 골격을 갖는 화합물의 제조방법.

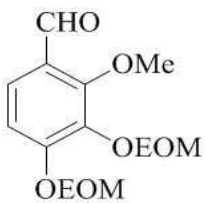
[화학식 14]



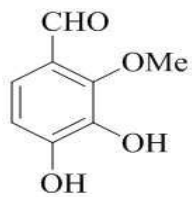
[화학식 24]



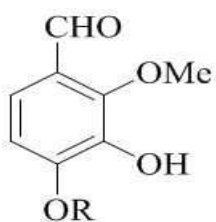
[화학식 25]



[화학식 26]



[화학식 27]



(상기 화학식 27에서 R = CH₂CHCH₂이다.)

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 스틸벤 골격을 갖는 포윤벤 A-D 및 튜알벤 합성방법에 관한 것으로서, HWE(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 포윤벤 A-D와 튜알벤을 합성하는 간단하고 효과적인 최초의 합성방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 스틸벤은 비플라보노이드 폴리페놀 2차 대사산물의 주요 그룹에 속하며, 다양한 식물에서 발견되며, 플라보노이드 생합성 경로의 특정 가지에 의해 곰팡이의 침입에 반응하여 백목질(sapwood)뿐만 아니라 잎에서 생성된다 [1]. 비록 식물의 방어용 화합물로 알려져 있지만, 이 피토알렉신(phytoalexin)들은 세포 및 생물학적 과정에

광범위한 영향을 미쳐 사람의 건강에 응용할 수 있다. 특히 콤브레타스타틴 A-4(combretastatin A-4)와 레스베라트롤이 종양에 대해 화학적 방어효과가 있다는 사실이 알려진 이후 화학적으로도 다양하고 생물학적 활성도 광범위하다는 사실이 알려지면서 세계적으로 스틸베노이드(stilbenoids)에 대한 관심이 증대되고 있다. 몇몇 천연 및 비천연 스틸벤은 항진균[2], 항산화[3], 항염[4], 항미생물[5], 항-HIV[6], 항-혈소판응집[7], 항말라리아[8], 항백혈병[9], 항암[10], 티로신 카이네이즈 저해제[11], 간보호[12], 해충예방[13] 및 항돌연변이제[14]로서 연구되어 왔다.

[0003] 수용성 인산 유도체인 콤브레타스타틴 A-4(combretastatin A-4)의 프로드럭(Pro-drugs)은 현재 I기 및 III기 임상실험 중이다[15]. 스틸벤은 형광광택염료(fluorescent brightening agents; FBA)로도 잘 알려져 있다[16]. ¹⁸F 표지된 폴리에틸렌-스티벤 유도체는 알츠하이머병에서 β-아밀로이드 플라크의 양전자 방사 단층촬영(positron emission tomography; PET)에 의해 시험되었다[17]. 최근 복합 스틸벤 크리스탈(composite stilbene crystal)의 발광(scintillation) 특성이 중성자 탐지에 이용되었다[18]. 스틸벤의 광범위한 생물학적, 약학적 및 재료학적 특성이 밝혀지면서 많은 연구자들이 이 중요한 화합물의 합성에 매진하고 있다.

[0004] 포운벤 A-D (화합물 1-4)는 *Pholidota yunnanensis* (Orchidaceae)에서, 그리고 튜알벤 (화합물 5)은 orchid *Thunia alba*에서 분리되었다[19]. 포운벤 A-D와 튜알벤의 화학구조는 도 1에 나타내었다. 현재까지 이 흥미로운 천연 스틸벤의 합성에 관하여는 문헌상 보고된 적이 없었다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) Shen, T.; Wang, X.-N.; Lou, H. -X. Nat. Prod. Rep. 2009, 26, 916-935.
- (비특허문헌 0002) Creasy, L. L.; Coffee, M. J. Am. Soc. Hortic. Sci. 1988, 113, 230-234.
- (비특허문헌 0003) Stivala, L. A.; Savio, M.; Carafoli, F.; Perucca, P.; Bianchi, L.; Maga, G.; Forti, L.; Pagnoni, U. M.; Albin, A.; Prosperi, E.; Vannini, V. J. Biol. Chem. 2001, 276, 22586-22594.
- (비특허문헌 0004) Kimura, Y.; Okuda, H.; Arichi, S. Biochim. Biophys. Acta 1985, 834, 275-278.
- (비특허문헌 0005) Suzuki, K.; Shimizu, T.; Kawabata, J.; Mizutani, J. Agr. Biol. Chem. 1987, 51, 1003-1008.
- (비특허문헌 0006) (a) Wang, X.; Heredia, A.; Song, H.; Zhang, Z.; Yu., B.; Davis, C.; Redfield, R. J. Pharm. Sci. 2004, 93, 2448-2457. (b) Likhitwitayawuid, K.; Sritularak, B.; Benchanak, K.; Lipipun, V.; Mathew, J.; Schinazi, R. F. Nat. Prod. Res. 2005, 19, 177-182.
- (비특허문헌 0007) Chung, M. I.; Teng, C. M.; Cheng, K. L.; Ko, F. N.; Lin, C. N. Planta Med. 1992, 58, 274-276.
- (비특허문헌 0008) Boonlaksiri, C.; Onnanant, W.; Kongsaree, P.; Kittakoop, M.; Tanticharoen, Y.; Thebtaranonth, Y. Phytochemistry 2000, 54, 415-417.
- (비특허문헌 0009) Mannila, E.; Talvitie, A.; Kolehmainen, E. Phytochemistry 1993, 33, 813-816.
- (비특허문헌 0010) Yang, L. M.; Lin, S. J.; Hsu, F. L.; Yang, T. H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1013-1015.
- (비특허문헌 0011) Thakkar, K.; Geahlen, R. L.; Cushman, M. J. Med. Chem. 1993, 36, 2950-2955.
- (비특허문헌 0012) Oshima, Y.; Namao, K.; Kamijou, A.; Matsuoka, S.; Nakano, M.; Terao, K.; Ohizumi, Y. Experimentia 1995, 51, 63-66.
- (비특허문헌 0013) Liu, Y. -Q.; Li, X. -J.; Zhao, C. -Y.; Lu, Y.; Li, W. -Q.; Liu, Z. -L.; Feng, G.; Liu, Y. Med. Chem. Res. 2013, 22, 2196-2206.
- (비특허문헌 0014) Uenobe, F.; Nakamura, S.; Miyazawa, M. Mutat. Res. 1997, 373, 197-200.

- (비특허문헌 0015) (a) Pettit, G. R.; Thornhill, A.; Melody, N.; Knight, J. C. J. Nat. Prod. 2009, 72, 380-388. (b) Pettit, G. R.; Rhodes, M. Anti-Cancer Drug Des. 1998, 13, 183-191. (c) Pettit, G. R.; Lippert, J. W., III Anti-Cancer Drug Des. 2000, 15, 203-216.
- (비특허문헌 0016) Zweidler, R.; Heinz, H. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd ed.; Mark, H. F., Othmer, D. F., Overberger, C. G., Seaborg, G. T., Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1978; Vol. 4, p 213.
- (비특허문헌 0017) Zhang, W.; Oya, S.; Kung, M. -P.; Hou, C.; Maier, D. L.; Kung, H. F. Nucl. Med. Biol. 2005, 32, 799-809.
- (비특허문헌 0018) Lee, S. K.; Cho, Y. H.; Kang, B. H.; Lee, W. G.; Kim, J. K.; Kim, G. D.; Galunov, N. Z.; Kim, Y. K. Progr. Nucl. Sci. Technol., 2011, 1, 292-395.
- (비특허문헌 0019) (a) Guo, X. -Y.; Wang, J.; Wang, N. -L.; Kitanaka, S.; Liu, H. -W.; Yao, X. -S. Chem. Pharm. Bull. 2006, 54, 21-25. (b) Majundar, P. L.; Roychowdhury, M.; Chakraborty, S. Phytochemistry 1998, 49, 2375-2378.
- (비특허문헌 0020) (a) Damodar, K.; Jun, J. -G. Bull. Korean Chem. Soc. 2014, 35, 3618-3622. (b) Seo, Y. H.; Kim, J. -K.; Jun, J. -G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 5727-5730.
- (비특허문헌 0021) (a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1733-1738. (b) Bisceglia, J. A.; Orelli, L. R. Curr. Org. Chem. 2012, 16, 2206-2230.
- (비특허문헌 0022) (a) Braun, R. K.; Ferrick, C.; Neubauer, P.; Sjoding, M.; Sterner-Kock, A.; Kock, M.; Putney, L.; Ferrick, D.A.; Hyde, D. M.; Love, R. B. Inflammation 2008, 31, 167-179. (b) Coussens, L. M.; Werb, Z. Nature 2002, 420, 860-867.
- (비특허문헌 0023) (a) de la Lastra C. A.; Villegas, I. Mol. Nutr. Food Res. 2005, 49, 405-430. (b) Das, S.; Das, D. K. Inflamm. Allergy Drug Targets 2007, 6, 168-173. (c) Kundu, J. K.; Shin, Y. K.; Surh, Y. J. Biochem. Pharmacol. 2006, 72, 1506-1515.
- (비특허문헌 0024) Kwon, K. H.; Murakami, A.; Hayashi, R.; Ohigashi, H. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 337, 647-654.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 생물학적으로 다양한 활성이 있는 포운벤 A-D와 튜알벤을 효과적으로 합성하는 방법을 제공하려는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0007] 포운벤 A-D와 튜알벤 합성의 역합성 접근법이 도 2에 도시되어 있다. 본 발명자들은 HWE(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 중간화합물 6 및 화합물 7~11로부터 표적 분자를 얻을 수 있을 것으로 예상하였고, 여기에서 화합물 6은 3,5-다이하이드록시벤잘데하이드 (3,5-dihydroxybenzaldehyde, 화합물 12)로부터 제조할 수 있고, 화합물 7~9 및 11은 각각 알데하이드 화합물 13~15 및 16으로부터 얻을 수 있고, 알데하이드 화합물 10은 구입할 수 있다.
- [0008] 따라서, 본 발명자들은 3,5-다이하이드록시벤잘데하이드 (화합물 12)로부터 화합물 6 합성을 시작하였다. 도 3과 같이, 화합물 12는 단일 메틸화(mono-methylation) 이후 알릴기 보호기화(allyl protection)를 거쳐 화합물 18이 되었다. 알데하이드 화합물 18은 화합물 19로 환원되는데, 이것은 이후 브롬과 결합하여 벤질 브로마이드 화합물 20이 된 다음 아르부조프 반응(Arbuzov reaction)으로 수율 95%로 포스포네이트 화합물 6이 되었다.
- [0009] 알데하이드 화합물 7~9 및 11의 합성은 도 4a와 같으며, 화합물 13은 BCl₃로 처리하여 화합물 21을 얻었다. 화합물 21과 화합물 15를 단일 메틸화하면 화합물 22와 화합물 23이 각각 45% 및 73% 수율로 얻어졌다. 화합물

22, 23 및 16은 K_2CO_3 를 염기로 하여 알릴 브로마이드로 처리하여 각기 높은 수율로 화합물 7, 9 및 11로 전환되었다. 알데하이드 화합물 8의 합성은 화합물 14를 EOM-Cl(chloromethyl ethyl ether)로 보호기화 하여 화합물 24를 만드는 반응으로부터 시작한다. 화합물 24를 메틸화하면 화합물 25가 되는데, 이것을 dowex 수지로 처리하면 화합물 26을 95% 수율로 얻을 수 있었다. 화합물 26을 미즈노부 조건(Mitsunobu condition) 하에서 화학선택적 알릴 보호기화하면 화합물 27이 되고, 이를 메틸화하면 알데하이드 화합물 8이 얻어진다.

[0010] 알데하이드 화합물 7~11은 인산 화합물 6과 함께 HWE(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응[21]을 수행한다. 1.2 당량 포스포네이트 화합물 6의 THF 용액을 0℃에서 2.0 당량의 NaH로 처리하고 1.0 당량의 알데하이드 화합물 7~11의 THF 용액을 서서히 가하면 알릴기로 보호된 스틸벤 화합물 28~32를 각기 높은 수율(93~98%)로 얻을 수 있었다. 마지막으로, 화합물 28~32의 알릴기를 K_2CO_3 및 촉매 $Pd(PPh_3)_4$ (1 mol%)의 무수 메탄올 용액을 이용하여 60℃에서 탈보호기화하면 원하는 스틸벤인 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)이 얻어진다.

[0011] 염증은 감염, 질병 및 조직 손상에 대한 인체의 자연적인 생물학적 반응이며, 면역반응의 일부이다[22]. 스틸벤의 항염 효과의 기작은 (a) iNOS(inducible nitric oxide synthase), COX-1(cyclooxygenase-1) 및 COX-2(cyclooxygenase-2)의 저해, (b) 아이코사노이드 합성의 변형, (c) 활성화된 면역세포 저해 및 (d) 친염증성 매개자 합성 및 분비 저해를 포함한다[23]. 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)의 항염 효과를 평가하기 위하여, 본 발명자들은 지다당(LPS)으로 자극한 RAW 264.7 대식세포에서 산화질소(nitric oxide, NO)의 양을 측정하였다[24].

[0012] 시험한 화합물 1~5 모두는 10 μ M 수준에서 NO 생성을 약하게 억제하는 것으로 나타났다(표 1). 10 μ M 농도에서 세포생존을 분석 결과, 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)은 표 2와 같이 세포독성이 없는 것으로 나타났다. 이들 천연 스틸벤 화합물 1~5의 IC_{50} 값은 GraphPad Prism 4.0 소프트웨어를 이용하여 평가하였고, 값은 각각 17.68, 28.92, 71.14, 37.17 및 77.23으로 나타났다 (도 5).

[0013] 결론적으로, 본 발명자들은 HWE(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)을 간단하고 효과적으로 합성하였다. 합성 후 이 천연 스틸벤 화합물들의 항염효과를 LPS-유도 RAW-264.7 대식세포에서 연구한 결과, 이들 화합물은 세포독성 없이 염증 매개 산화질소 생성에 대하여 약한 저해활성을 나타내었다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 방법을 이용하면 HWE(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 항염증 효과를 나타내는 스틸벤 골격을 갖는 화합물인 포운벤 A-D와 튜알벤을 간단하고 효과적으로 합성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)의 화학구조를 나타낸다.

도 2는 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)의 역합성 접근법적 분석이다.

도 3은 포스포네이트 화합물 6의 합성을 나타낸다.

도 4a, 4b, 4c는 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5) 합성방법을 나타낸다.

도 5는 NO 생성에 대한 포운벤 A-D (화합물 1~4) 및 튜알벤 (화합물 5)의 IC_{50} 값을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 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.

[0017] 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, F_{254} (Merck, layer thickness 0.2 mm) 플라스틱을 낸 실리카 젤 플레이트 상에서 수행하였고, UV (254 nm)를 조사하거나 또는 *p*-아니스알데하이드 (*p*-anisaldehyde)로 염색하였다.

[0018] **3-하이드록시-5-메톡시벤잘데하이드(3-Hydroxy-5-methoxy benzaldehyde) (화합물 17)**

[0019] 3,5-다이하이드록시벤잘데하이드(3,5-dihydroxybenzaldehyde, 화합물 12) (2.76 g, 20.0 mmol)와 K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol)를 교반한 DMF (50 mL) 현탁액에 메틸 아이오다이드(methyl iodide) (1.25 mL, 20.0 mmol)를 질소 분위기, -10°C 에서 한 방울씩 가하였다. 반응 혼합물은 이 온도에서 세 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 물 70 mL를 가하였다. 이후 반응 혼합물은 에테르 (2 x 80 mL)로 추출하고 혼합된 유기물 층은 식염수 (2 x 80 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하여 여과하고, 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/4)로 정제하여 백색 고체상 화합물 17 (1.19 g, 39%)을 얻었다. R_f = 0.23 (EtOAc/hexane = 1/4); mp $128-130^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.86 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.79 (1H, s), 3.84 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.8, 161.3, 157.2, 138.4, 109.0, 108.1, 107.0, 55.7.

[0020] **3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질알콜(3-(Allyloxy)-5-methoxybenzyl alcohol; 화합물 19)**

[0021] 화합물 18 (1.04 g, 5.44 mmol)을 교반한 THF (15 mL) 용액에 2M LAH(Lithium aluminum hydride) 용액 (3.0 mL)을 질소 분위기, 0°C 에서 한 방울씩 가하였다. 반응 혼합물은 상온으로 온도를 올려 한 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 0°C 로 식히고, 수소발생반응이 더이상 일어나지 않을 때까지 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 를 조심스럽게 가하였고, 조금 더 가하였다. 그런 다음 반응 혼합물은 상온에서 15분간 교반하고, 규조토로 여과하고 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/4)로 정제하여 연황색 액상의 화합물 19 (1.04 g, 98%)를 얻었다. R_f = 0.20 (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.54 (2H, br s), 6.41 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.12-6.00 (1H, m), 5.42 (1H, dd, J = 17.7, 1.5 Hz), 5.30 (1H, dd, J = 10.8, 1.2 Hz), 4.64 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.53 (2H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 3.80 (3H, s), 1.87 (1H, t, J = 4.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 159.7, 143.2, 133.0, 117.7, 105.1, 104.6, 100.2, 68.8, 65.3, 55.3.

[0022] **3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질브로마이드 {3-(Allyloxy)-5-methoxybenzyl bromide; 화합물 20}**

[0023] 화합물 19 (1.02 g, 5.25 mmol)를 교반한 CH_3CN (25 mL) 용액에 PBr_3 (0.75 mL, 7.94 mmol)를 질소 분위기 하, 0°C 에서 한 방울씩 가하였다. 한 시간 후 반응 혼합물은 상온으로 승온하여 두 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 0°C 로 식히고 과량의 PBr_3 는 NaHCO_3 포화용액으로 침전시켰다. 그런 다음 반응 혼합물은 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하고, 유기혼합층은 식염수 (2 x 50 mL)로 세척한 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하였으며, 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/8)로 정제하여 무색 액상의 화합물 20 (1.31 g, 97%)을 얻었다. R_f = 0.60 (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.57 (1H, br d, J = 2.4 Hz), 6.55 (1H, br d, J = 2.4 Hz), 6.42 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.12-6.00 (1H, m), 5.43 (1H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz), 4.54 (2H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 4.03 (2H, s), 3.81 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 159.7, 139.6, 132.8, 117.8, 107.6, 107.0, 101.2, 68.9, 55.4, 33.7.

[0024] **다이에틸 3-(알릴옥시)-5-메톡시벤질인산 {Diethyl 3-(allyloxy)-5-methoxybenzylphosphonate; 화합물 6}**

[0025] 화합물 20 (1.20 g, 4.67 mmol)을 교반한 자일렌 (15 mL) 용액에 트리에틸포스파이트 (1.6 mL, 9.34 mmol)를 질소 분위기 하 상온에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물은 10시간 동안 환류하였다. 반응 완료 후 용매는 감압하여 제거하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/1)로 정제하여 연황색 액상의 화합물 6 (1.39 g, 95%)을 얻었다. $R_f = 0.17$ (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.48 (2H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.38 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.12-6.00 (1H, m), 5.42 (1H, dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz), 5.29 (1H, dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz), 4.52 (2H, dt, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 4.09-4.00 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J = 21.6$ Hz), 1.29 (6H, t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 159.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 133.5 (d, $J = 8.8$ Hz), 132.9, 117.7, 108.3 (d, $J = 6.6$ Hz), 107.9 (d, $J = 6.2$ Hz), 99.7 (d, $J = 3.1$ Hz), 68.8, 62.2 (d, $J = 6.5$ Hz), 55.3 (d, $J = 6.5$ Hz), 34.0 (d, $J = 136.9$ Hz), 16.5 (d, $J = 4.2$ Hz).

[0026] **2,3-다이하이드록시-4-메톡시벤잘데하이드 (2,3-Dihydroxy-4-methoxy benzaldehyde; 화합물 21)**

[0027] 2,3,4-트리메톡시벤잘데하이드 (화합물 13) (0.80 g, 4.07 mmol)를 교반한 CH_2Cl_2 (20 mL) 용액에 1M BCl_3 (8.15 mL)를 질소 분위기 하, 0 °C에서 한 방울씩 가하였다. 반응 혼합물은 이 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 물 (20 mL)을 가하였다. 반응 혼합물은 CH_2Cl_2 (3 x 70 mL)로 추출하고, 유기혼합층은 식염수 (2 x 50 mL)로 세척한 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하였으며, 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/2)로 정제하여 백색 고체상 화합물 17 (0.68 g, 99%)을 얻었다. $R_f = 0.14$ (EtOAc/hexane = 1/2); mp 93-95 °C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.12 (1H, s), 9.76 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.46 (1H, s), 4.01 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.0, 152.8, 148.9, 132.9, 126.0, 116.0, 103.5, 54.4.

[0028] **3,4-다이에톡시메톡시-2-하이드록시벤잘데하이드 (3,4-Diethoxymethoxy-2-hydroxybenzaldehyde, 화합물 24)**

[0029] 2,3,4-하이드록시벤잘데하이드 (화합물 14) (0.5 g, 3.24 mmol)를 교반한 CH_2Cl_2 (20 mL) 용액에 DIPEA (diisopropylethylamine) (1.69 mL, 9.72 mmol)를 질소 분위기 하 상온에서 한 방울씩 가하였다. 10분 교반한 후, EOM-Cl (chloromethyl ethyl ether) (0.66 mL, 7.13 mmol)을 한 방울씩 가하였다. 반응 혼합물은 이 온도로 밤새 교반하였다. 반응 완료 후 물 (20 mL)을 가하였다. 반응 혼합물은 CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하고, 유기혼합층은 식염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 여과하였으며, 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/7)로 정제하여 연황색 액상의 화합물 24 (0.78 g, 89%)를 얻었다. $R_f = 0.43$ (EtOAc/hexane = 1/4); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.24 (1H, s), 9.74 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.32 (2H, s), 5.21 (2H, s), 3.92 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.74 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 157.3, 156.1, 133.3, 130.0, 116.8, 107.2, 96.4, 93.4, 65.1, 65.0, 15.1, 15.0.

[0030] **3,4-다이하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (3,4-Dihydroxy-2-methoxy benzaldehyde, 화합물 26)**

[0031] 화합물 25 (0.10 g, 0.36 mmol)를 무수 메탄올 (5 mL)에 용해시키고 교반한 용액에 Dowex® 50X2-100 수지 (0.2 g)를 상온에서 질소 분위기 하에서 가하였다. 반응 혼합물은 상온에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 수지는 여과하고 EtOAc (15 mL)로 세척하였다. 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/2)로 정제하여 연황색 고체상의 화합물 26 (0.06 g, 95%)을 얻었다. $R_f = 0.20$

(EtOAc/hexane = 1/4); mp 109-111 °C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.07 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.01 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.4, 150.5, 149.3, 136.1, 123.8, 122.1, 111.6, 63.6.

[0032] 4-(알릴옥시)-3-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 {4-(Allyloxy)-3-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde; 화합물 27}

[0033] 화합물 26 (0.85 g, 5.06 mmol)과 트리페닐포스파인 (triphenylphosphine; 3.98 g, 15.17 mmol)의 THF (20 ml) 용액을 교반한 후 알릴 알콜 (0.52 ml, 7.58 mmol)을 질소 분위기 하 0°C에서 가하였다. 5분간 교반한 후 DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) (1.49 ml, 7.58 mmol)를 반응 혼합물에 한 방울씩 가하고 이 온도로 두 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 상온까지 승온하고 15시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응물은 진공 농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/4)로 정제하여 연황색 액상의 화합물 27 (0.64 g, 60 %)을 얻었다. R_f = 0.40 (EtOAc/hexane = 1/2); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.22 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.11-5.99 (1H, m), 5.77 (1H, s), 5.42 (1H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz), 5.35 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz), 4.68 (1H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 4.03 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.9, 151.6, 149.9, 138.2, 131.8, 123.2, 120.2, 119.1, 107.4, 70.1, 62.2

[0034] 치환된 2- 또는 3-하이드록시벤잘데하이드를 메틸화하는 일반적인 절차

[0035] 치환된 2- 또는 3-하이드록시벤잘데하이드 (화합물 15, 21, 24 및 27) (1 mmol, 1.0 eq.)와 K_2CO_3 (1 mmol, 1 eq.)의 무수 DMF (6 ml) 현탁액에 메틸 아이오다이드 (0.06 ml, 1.0 mmol, 1.0 eq.)를 질소 분위기 하, 상온에서 한 방울씩 가하였다. 반응 혼합물은 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후 물 (10 ml)을 가하였다. 반응 혼합물은 에테르 (2 x 25 ml)로 추출하고, 혼합유기층은 식염수 (2 x 30 ml)로 세척한 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하였으며, 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/4)로 정제하여 치환된 2- 또는 3-메톡시 벤잘데하이드 (화합물 23, 22, 25 및 8)를 얻었다 [화합물 24의 경우, 1.5 당량의 K_2CO_3 및 1.5 당량의 메틸 아이오다이드를 사용함].

[0036] 4-(알릴옥시)-2,3-다이메톡시벤잘데하이드 {4-(Allyloxy)-2,3-dimethoxy benzaldehyde; 화합물 8}

[0037] 수율: 97%; R_f = 0.66 (EtOAc/hexane = 1/2); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.23 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.11-5.99 (1H, m), 5.45 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.33 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.04 (3H, s), 3.91 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.6, 158.1, 156.9, 141.6, 132.1, 123.9, 123.2, 118.2, 108.5, 69.6, 62.4, 61.0.

[0038] 3-하이드록시-2,4-다이메톡시벤잘데하이드 (3-Hydroxy-2,4-dimethoxy benzaldehyde; 화합물 22)

[0039] 수율: 45%; R_f = 0.13 (EtOAc/hexane = 1/2); 백색 고체상; mp 97-99 °C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.23 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.78 (1H, br s), 4.04 (3H, s), 3.98 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 152.6, 149.7, 138.0, 123.1, 120.5, 106.3, 62.2, 56.4.

[0040] 3-하이드록시-2-메톡시벤잘데하이드 (3-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyde; 화합물 23)

[0041] 수율: 73%; R_f = 0.20 (EtOAc/hexane = 1/4); 백색 고체상; mp 113-115 °C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.27

(1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.82 (1H, s), 3.99 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.3, 149.3, 148.9, 128.9, 125.0, 121.7, 121.6, 64.0.

[0042] **3,4-다이에톡시메톡시-2-메톡시벤잘데하이드 (3,4-Diethoxymethoxy-2-methoxybenzaldehyde; 화합물 25)**

[0043] 수율: 98%; $R_f = 0.43$ (EtOAc/hexane = 1/4); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.25 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.33 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.02 (3H, s), 3.90 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.77 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.29-1.23 (6H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.6, 157.3, 156.9, 139.1, 124.4, 124.1, 111.1, 97.1, 93.5, 65.4, 64.9, 62.7, 15.1.

[0044] **알릴 보호기화의 일반적 절차**

[0045] 페놀 (16, 17, 22 및 23) (1 mmol, 1.0 eq.)과 K_2CO_3 (3 mmol, 3 eq.)의 무수 DMF (5 ml) 현탁액에 알릴 브로마이드 (1.5 mmol, 1.5 eq.)를 질소 분위기 하, 상온에서 한 방울씩 가하였다. 혼합물은 상온에서 한 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 물 (10 ml)을 가하였다. 혼합물은 에테르 (2 x 30 ml)로 추출하고, 유기혼합층은 식염수 (2 x 30 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/8)로 정제하여 알릴기로 보호되는 알데하이드 (11, 18, 7 및 9)를 얻었다.

[0046] **3-(알릴옥시)-2,4-다이에톡시벤잘데하이드 {3-(Allyloxy)-2,4-dimethoxybenzaldehyde; 화합물 7}**

[0047] 수율: 97%; $R_f = 0.57$ (EtOAc/hexane = 1/2); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.24 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.18-6.04 (1H, m), 5.37 (1H, dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz), 4.56 (2H, dt, $J = 6.0, 1.5$ Hz), 4.04 (3H, s), 3.94 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.7, 159.3, 157.1, 140.0, 133.6, 124.2, 123.2, 118.1, 107.3, 74.3, 62.4, 56.2.

[0048] **3-(알릴옥시)-2-메톡시벤잘데하이드 {3-(Allyloxy)-2-methoxy benzaldehyde, 화합물 9}**

[0049] 수율: 98%; $R_f = 0.53$ (EtOAc/hexane = 1/4); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.41 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.14-6.01 (1H, m), 5.44 (1H, dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J = 10.2, 1.2$ Hz), 4.35 (2H, dt, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 4.01 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 152.9, 151.8, 132.6, 129.8, 123.9, 119.8, 119.5, 118.0, 69.9, 62.3.

[0050] **3-(알릴옥시)벤잘데하이드 {3-(Allyloxy)benzaldehyde; 화합물 11}**

[0051] 수율: 98%; $R_f = 0.40$ (EtOAc/hexane = 1/4); 무색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.96 (1H, s), 7.48-7.40 (3H, m), 7.24-7.17 (1H, m), 6.13-6.00 (1H, m), 5.45 (1H, dd, $J = 17.7, 1.5$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 4.61 (2H, dt, $J = 4.8, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.8, 158.9, 137.6, 132.5, 129.9, 123.5, 122.0, 118.0, 113.0, 68.9.

[0052] **3-(알릴옥시)-5-메톡시벤잘데하이드 {3-(Allyloxy)-5-methoxybenzaldehyde; 화합물 18}**

[0053] 수율: 98%; R_f = 0.51 (EtOAc/hexane = 1/4); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.90 (1H, s), 7.03 (2H, br d, J = 2.1 Hz), 6.74 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.13-6.00 (1H, m), 5.45 (1H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz), 5.33 (1H, dd, J = 9.3, 1.5 Hz), 4.59 (2H, dt, J = 5.1, 1.5 Hz), 3.86 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.7, 161.0, 160.0, 138.2, 132.4, 118.1, 107.8, 107.7, 107.2, 69.1, 55.7.

[0054] HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) 반응의 일반적인 절차

[0055] 인산 (화합물 6) (0.38 mmol, 1.2 eq.)의 THF (2 mL) 용액을 NaH (60% in mineral oil; 0.83 mmol, 2.0 eq.)의 THF (2 mL) 현탁액에 0 °C에서 한 방울씩 가하였다. 0 °C에서 30분간 교반한 후 알데하이드 (화합물 7-11) (0.25 mmol, 1.0 eq.)의 THF (2 mL) 용액을 천천히 가하였다. 혼합물은 한 시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후 상온으로 승온하고 찬물로 반응을 멈추었다. 혼합물은 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출한 다음, 유기혼합층은 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하여 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/8 ~ 1/6)로 정제하여 알릴기로 보호되는 스티렌을 얻었다 (화합물 28-32).

[0056] 트랜스-3,3'-(다이알릴옥시)-2',4',5-트리메톡시스티렌 {*Trans*-3,3'-(diallyloxy)-2',4',5-trimethoxystilbene, 화합물 28}

[0057] 수율: 93%; R_f = 0.68 (EtOAc/hexane = 1/2); 무색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.72 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.42 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.21-6.03 (2H, m), 5.46 (1H, dd, J = 17.4, 1.2 Hz), 5.39 (1H, dd, J = 17.4, 1.2 Hz), 5.33 (1H, dd, J = 10.2, 1.2 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz), 4.58 (4H, d, J = 5.4 Hz), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.84 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 159.6, 153.3, 151.7, 140.8, 139.7, 134.1, 133.0, 127.6, 124.0, 123.3, 120.7, 117.7, 117.5, 107.5, 105.0, 104.5, 100.1, 74.2, 68.8, 61.4, 56.0, 55.3.

[0058] 트랜스-3,3'-(다이알릴옥시)-2',4',5-트리메톡시스티렌 {*Trans*-3,3'-(diallyloxy)-2',4',5-trimethoxystilbene, 화합물 29}

[0059] 수율: 95%; R_f = 0.88 (EtOAc/hexane = 1/2); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.26 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (2H, br d, J = 1.8 Hz), 6.35 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.09-5.97 (2H, m), 5.39 (2H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz), 5.26 (2H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz), 4.55 (2H, dt, J = 5.1, 1.5 Hz), 4.51 (2H, dt, J = 5.1, 1.5 Hz), 3.86 (6H, s), 3.78 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 159.6, 155.3, 152.1, 151.6, 142.5, 139.7, 133.0, 132.9, 127.7, 124.2, 123.3, 120.5, 117.6, 109.2, 105.0, 104.6, 100.9, 69.6, 68.8, 61.5, 60.9, 55.4.

[0060] 트랜스-3,3'-(다이알릴옥시)-2,5'-다이메톡시스티렌 {*Trans*-3,3'-(diallyloxy)-2,5'-dimethoxystilbene, 화합물 30}

[0061] 수율: 96%; R_f = 0.63 (EtOAc/hexane = 1/4); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.70 (1H, br d, J = 2.1 Hz), 6.68 (1H, br d, J = 2.1 Hz), 6.40 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.13-6.00 (2H, m), 5.43 (2H, dd, J = 17.1, 0.9 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz), 4.58 (2H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 4.55 (2H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 3.86 (3H, s), 3.81 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 159.7, 151.8, 147.2, 139.5, 133.1, 133.0, 131.3, 129.7,

123.8, 123.4, 118.1, 117.7, 117.3, 113.2, 105.4, 104.9, 100.5, 69.5, 68.9, 61.0, 55.4

[0062] **트랜스-3-(알릴옥시)-2',3',5-트리메톡시스티렌** {*Trans*-3-(allyloxy)-2',3',5-trimethoxystilbene, 화합물 31}

[0063] 수율: 98%; R_f = 0.44 (EtOAc/hexane = 1/4); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.44 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.75 (1H, br d, J = 2.1 Hz), 6.72 (1H, br d, J = 2.1 Hz), 6.44 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.16-6.03 (1H, m), 5.47 (1H, dd, J = 17.1, 1.5 Hz), 5.33 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz), 4.59 (2H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 159.7, 152.9, 146.8, 139.5, 133.0, 131.2, 129.7, 124.0, 123.3, 117.8, 111.3, 105.4, 104.9, 100.5, 68.9, 61.1, 55.8, 55.4.

[0064] **트랜스-3,3'-(다이알릴옥시)-5'-메톡시스티렌** {*Trans*-3,3'-(diallyloxy)-5'-methoxystilbene, 화합물 32}

[0065] 수율: 98%; R_f = 0.66 (EtOAc/hexane = 1/4); 연황색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.28 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 6.71 (1H, br d, J = 1.8 Hz), 6.68 (1H, br d, J = 1.8 Hz), 6.44 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.16-6.03 (2H, m), 5.46 (2H, dd, J = 16.2, 0.9 Hz), 5.33 (2H, dd, J = 10.5, 0.9 Hz), 4.59 (4H, dt, J = 4.8, 0.9 Hz), 3.85 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 159.7, 158.7, 139.0, 138.4, 133.1, 133.0, 129.5, 128.9, 128.8, 119.4, 117.7, 117.6, 114.1, 112.5, 105.2, 104.7, 100.7, 68.9, 68.8, 55.4.

[0066] **스티렌의 알릴기를 탈보호기화하는 일반적인 절차**

[0067] 알릴기로 보호되는 스티렌 혼합물 (화합물 28-32) (0.2 mmol, 1 eq.)과 K_2CO_3 (1.0 mmol, 5.0 eq.)의 무수 MeOH (3 ml) 용액에 질소 분위기 하 상온에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.002 mmol, 0.01 eq.)를 가하였다. 혼합물은 60 °C에서 여섯 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 상온으로 식히고 1N HCl (1.5 ml) 용액을 넣어 반응을 종결시켰다. 수용액은 EtOAc (3 x 25 ml)로 추출하고, 혼합유기층은 식염수 (2 x 30 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 후 여과하고, 여과물은 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/2)로 정제하여 천연 스티렌 (화합물 1-5)을 얻었다. [주: 2 알릴기 탈보호기화의 경우, 10 당량의 K_2CO_3 가 사용되었다].

[0068] 포운벤 A (1)

[0069] 수율: 67%; R_f = 0.64 (EtOAc/hexane = 1/1); 백색 고체상; mp 168-170 °C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.24 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.56 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.26 (1H, t, J = 2.7 Hz), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.3, 159.5, 149.6, 147.0, 141.3, 140.4, 128.7, 125.1, 124.0, 117.0, 108.6, 106.3, 104.6, 101.3, 61.2, 56.6, 55.6.

[0070] 포운벤 B (2)

[0071] 수율: 69%; R_f = 0.61 (EtOAc/hexane = 1/1); 무색 액상; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.26 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.90 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.63 (2H, s), 6.33 (1H, s), 5.85 (1H, br s), 5.50 (1H, br s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.82 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ 160.8, 156.8, 150.4, 149.2, 140.1, 139.7, 127.2, 123.5, 123.2, 121.2, 110.9, 105.6, 104.7, 100.4, 61.0, 55.4, 55.3.

[0072] 포운벤 C (3)

[0073] 수율: 68%; R_f = 0.50 (EtOAc/hexane = 1/1); 무색 액상; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.24 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 6.99 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 6.64 (2H, br t, *J* = 1.8 Hz), 6.35 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 5.81 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 156.9, 148.9, 144.7, 139.6, 130.3, 130.0, 124.9, 123.1, 118.0, 114.8, 105.9, 105.1, 101.0, 61.9, 55.4.

[0074] 포운벤 D (4)

[0075] 수율: 79%; R_f = 0.64 (EtOAc/hexane = 1/1); 연황색 액상; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.07 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), , 6.86 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.70 (1H, s), 6.67(1H, s), 6.39 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 3.89 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.80 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 156.9, 152.7, 146.4, 139.6, 131.1, 129.6, 124.2, 123.1, 117.8, 111.3, 105.9, 105.0, 100.9, 61.1, 55.7, 55.3.

[0076] 튜알벤 (5)

[0077] 수율: 68%; R_f = 0.62 (EtOAc/hexane = 1/1); 연황색 액상; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.22 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 6.97 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz), 6.62 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.60 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.37 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 3.82 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 156.8, 155.7, 139.3, 138.6, 129.8, 128.8, 128.6, 119.3, 114.8, 112.9, 106.0, 104.8, 101.0, 55.4.

표 1

Compound	NO Production	
	1 μ M	10 μ M
Medium(MED)	2.13 $\pm$ 0.88*** (97.87)	2.13 $\pm$ 0.88*** (97.87)
1	104.90 $\pm$ 2.39 (-4.9)	67.42 $\pm$ 2.51*** (32.58)
2	101.20 $\pm$ 4.12 (-1.2)	72.15 $\pm$ 0.14*** (27.85)
3	108.50 $\pm$ 1.72 (-8.5)	88.58 $\pm$ 2.40*** (11.42)
4	95.35 $\pm$ 3.01 (4.65)	73.19 $\pm$ 6.34*** (26.81)
5	92.92 $\pm$ 2.09 (7.08)	75.08 $\pm$ 1.40*** (24.92)
LPS	97.80 $\pm$ 1.40 (2.2)	97.80 $\pm$ 1.40 (2.2)

The results are reported as mean value $\pm$ SEM for n=3. Statistical significance is based on the difference when compared with LPS-treated groups (*** P < 0.001). % Inhibition is based on LPS as shown in parenthesis.

[0078]

표 2

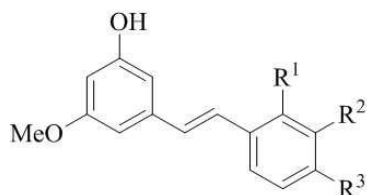
Compound	Proliferation	
	1 μ M	10 μ M
Medium(MED)	100.30 $\pm$ 1.70	100.30 $\pm$ 1.70
1	102.0 $\pm$ 1.98	96.32 $\pm$ 1.96
2	103.60 $\pm$ 2.03	100.50 $\pm$ 0.43
3	102.50 $\pm$ 1.74	99.87 $\pm$ 1.45
4	98.90 $\pm$ 0.60	96.87 $\pm$ 2.15
5	99.80 $\pm$ 0.09	93.11 $\pm$ 0.83*

The results are reported as mean value $\pm$ SEM for n=3. Statistical significance is based on the difference when compared with Medium groups (* P < 0.05).

[0079]

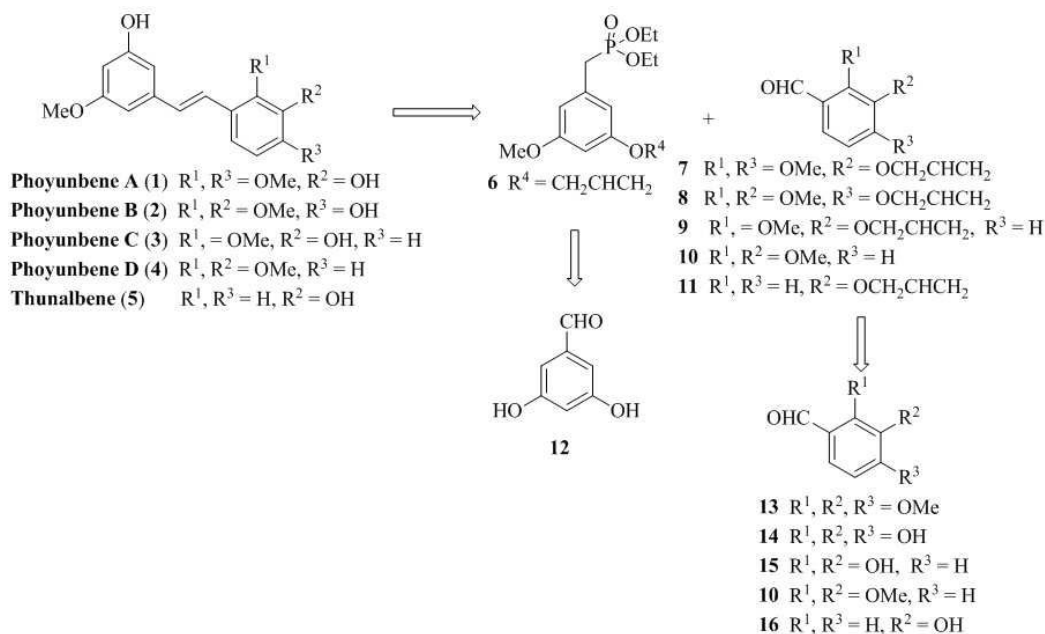
도면

도면1

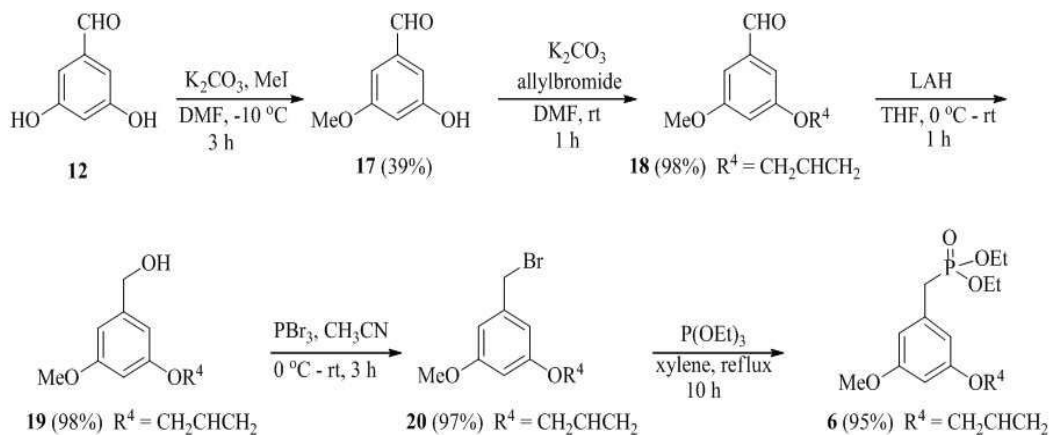


- Phoyunbene A (1)** $R^1, R^3 = \text{OMe}, R^2 = \text{OH}$
Phoyunbene B (2) $R^1, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{OH}$
Phoyunbene C (3) $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H}$
Phoyunbene D (4) $R^1, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}$
Thunalbene (5) $R^1, R^3 = \text{H}, R^2 = \text{OH}$

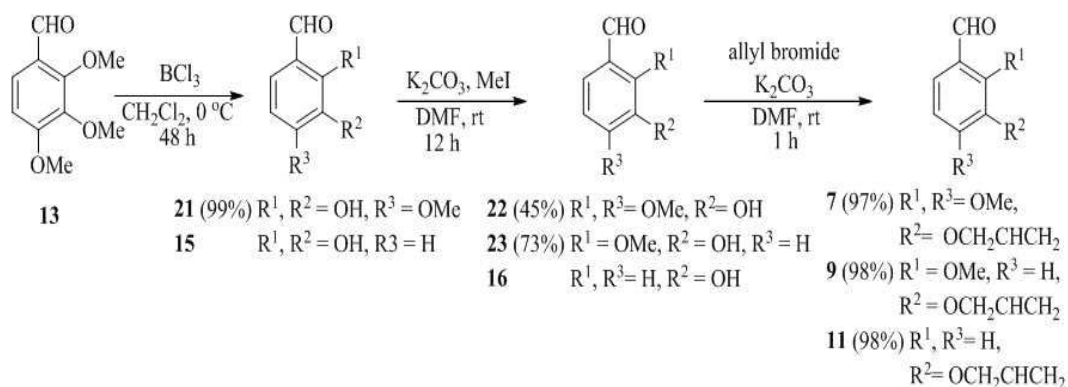
도면2



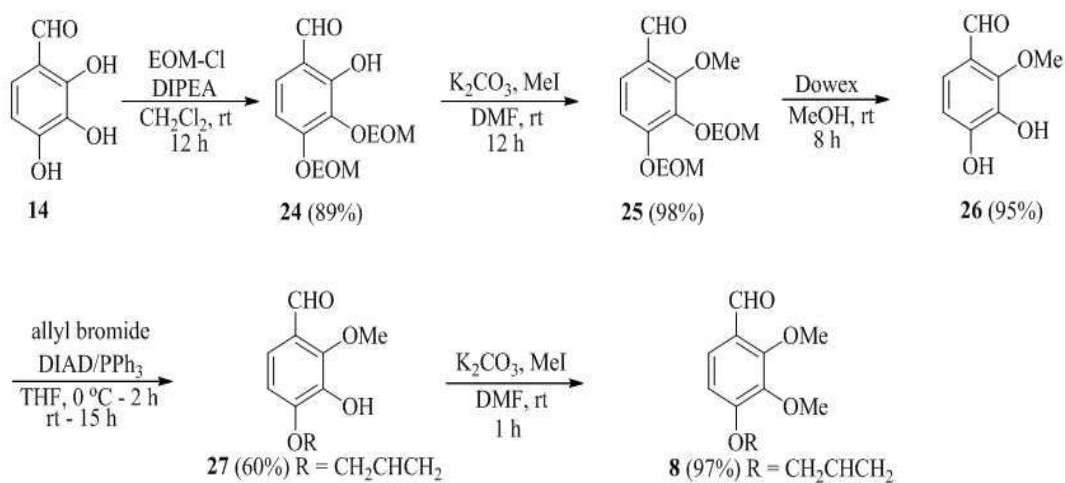
도면3



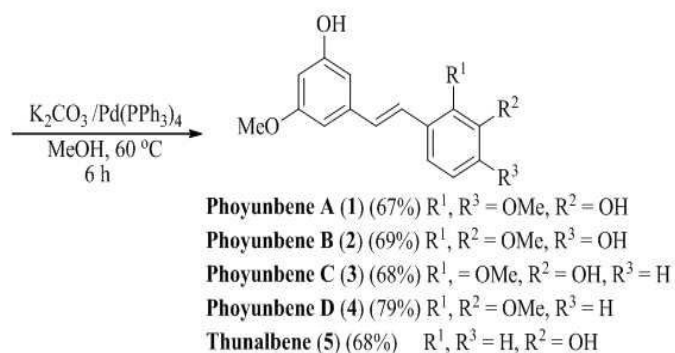
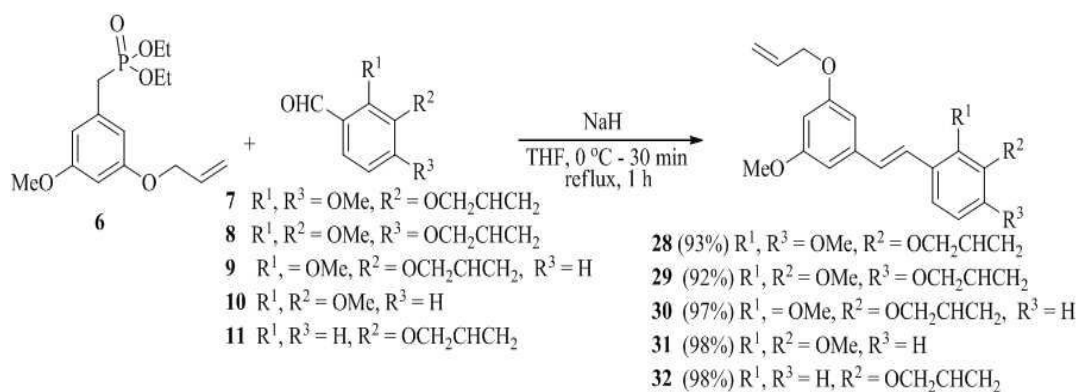
도면4a



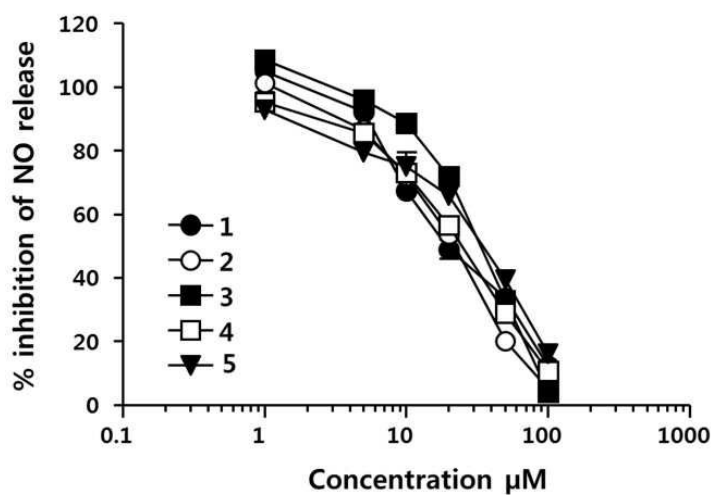
도면4b



도면4c



도면5



IC₅₀ values (μM) 1: 17.68, 2: 28.92, 3: 71.14, 4: 37.17, 5: 77.23