

p-TSA 를 이용한 퀴놀론 유도체의 비대칭 이합체 합성

박 명 숙[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received June 1, 2004; Revised June 16, 2004)

Synthesis of Asymmetric Dimer of Quinolone Derivatives Using *p*-TSA

Myung-Sook Park[#]

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

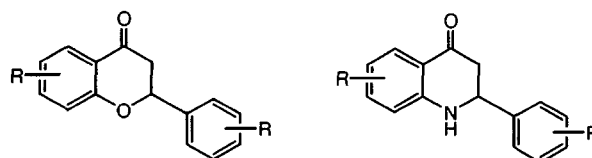
Abstract — New asymmetric dimers, *N,N*-dialkyl-4'-hydroxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolones **3a-f** were synthesized through the dehydration and dealcoholation of *N*-alkylanilines and ethyl benzoylacetate. Dimers **3a-f** were identified by NMR, IR and GC-MS. A series of dimer **3a-f** has been synthesized using acid-catalyzed one-pot reaction that involved the condensation, cyclization and dimerization. Similarly, the 6,6'-methoxy (or 7,7'-methoxy) substituted dimers were prepared from *N*-alkyl-meta-(or para)-anisidines. Formation of dimers was undertaken with *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TSA) at 90~110°C in toluene for 2~6 hours over the Dean-Stark apparatus.

Keywords □ asymmetric dimer, 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolones, synthesis, antiinflammatory, dimerization

Flavonoids의 성분은 식물에 많이 들어있는 polyphenol 화합물¹⁻³⁾로서 항염, 항산화, 항종양 효과와 같은 약리작용을 나타내므로 최근 천연 flavonoids의 성분을 의약시장의 후보물질로 탐색하려는 연구가 활발히 보고되고 있다.

항염작용은 flavonoids의 응용 영역 중 강력하게 추천받는 생리활성 중 하나이다. Flavonoids 성분이 cyclooxygenase/lipoxygenase에 대한 억제작용을 가지고 있다고 보고되기도 했다.⁴⁻¹⁰⁾ Flavonoids 계열의 성분 중 항염작용을 나타내는 것으로 hesperetin, taxifolin, hesperidin, naringenin, wogonin, dihydroflavonols 등이 알려져 있다. Taxifolin이나 hesperetin과 같은 flavanone 유도체의 구조활성 관계를 밀바탕으로 그들의 항염작용을 더욱 증진시키기 위해 우리는 flavanone의 aza 유도체를 설계하였다. 즉, flavanone B ring의 oxygen대신 nitrogen으로 치환된 구조를 합성하기로 하였다.

우리는 Kuo 등의¹¹⁻¹⁵⁾ 합성방법을 응용하여 잠재적인 항염작용이 있는 새로운 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone 유도체를 합성하고 이를 보고하였다.¹⁶⁾ 2,3-Dihydro-2-phenyl-4-quinolones



Flavanones

2,3-Dihydro-2-phenylquinolones

Fig. 1

는 flavanone 구조의 oxygen대신 nitrogen으로 대체 시킨 aza 유도체이다(Fig. 1).

2,3-Dihydro-2-phenyl-4-quinolones의 합성은 쉽지 않았다. 첫째로 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolones을 얻는 과정에서 다른 부산물들이 같이 생성되었기 때문에 반응혼합물 중 목적화합물을 분리한 후의 합성 수율은 높지 않았다. 둘째로 분리해낸 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolones의 *N*-alkylation을 위해서는 세단계의 반응이 더 필요하다. 이 구조의 3-위치 methylene의 수소는 매우 active하여 쉽게 deprotonation되기 때문에 3-위치를 치환하든지 protection해야 하는데 그렇게 하면 반응단계가 더 길어지게 된다. 본 연구에서는 반응 수율을 높이고 반응 경로를 단축시켜 목적화합물을 효율적으로 얻을 수 있는 방법을 모색하게 되었다.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) mspark@duksung.ac.kr

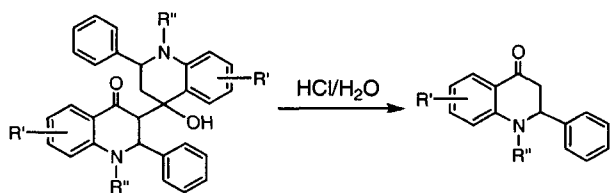


Fig. 2

본 연구의 목적은 잠재적 경구 항염제의 후보물질로서 위내에서 위산에 의해 쉽게 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone으로 전환되어 작용할 수 있는 새로운 비대칭 유도체를 합성하는 것이다 (Fig. 2). Quinolone 구조 두개가 비대칭적으로 결합된 비대칭 dimer 화합물의 구조에 대한 연구는 아직 보고되지 않았다. 본 연구에서는 quinolone 계열의 공통구조이고 약효발현의 pharmacophore인 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone의 비대칭 중합체의 합성에 대해 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 분석기기

Anilines, anisidines, ethyl benzoylacetate 및 *p*-toluenesulfonic acid 등 대부분의 시약은 Aldrich사에서 구입했고 Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정했다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 했으며 ppm단위로 기록했다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 KBr pellet과 NaCl cell로서 thin-film으로 측정했다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(3/1, 2/1, 1/1) 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) 에탄올용액으로 확인했다. GC-MS는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS를 사용했다.

General Procedure for the synthesis of *N*-alkylanilines 2a-e; *N*-Ethyl-*p*-anisidine (2d)

Ethanol(20 ml)에 ethyl bromide(1.79 ml, 0.024 mol), triethylamine(5.58 ml, 0.04 mol), *p*-anisidine(2.46 ml, 0.02 mol)을 가하고 고무마개로 막고 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 반응액을 감압 농축한 다음 ethyl acetate 15 ml를 가해 석출한 triethylamine hydrobromide를 여과하여 제거하였다. 여액을 ethyl acetate 20 ml와 정제수 15 ml를 가해 추출한 후 유기층만 분리하였다. 유기층에 다시 정제수 15 ml를 가해 세척하고, 무수 sodium sulfate(Na₂SO₄)로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 황색의 수지상 물질을 얻었다. 수지상 물질을 chromatography(SiO₂)를 통해 분리하여 *N*-ethylanisidine(2d)을 얻었다.

Oil. TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.42. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.77 (d, *J*=6.6 Hz, 2H, aromatic), 6.57 (d, *J*=6.6 Hz, 2H, aromatic), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.10 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 152.42, 143.20, 115.27 (CH), 115.49 (CH), 56.19 (OCH₃), 39.82 (CH₂), 14.60 (CH₃), IR (NaCl, cm⁻¹) 3386 (NH), 2968 (CH), 1513 (C-O).

N-Methyl-*m*-anisidine (2e)

Oil. TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.45. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10 (d, *J*=6.6 Hz, 1H, aromatic), 6.28-6.23 (m, *J*=6.6 Hz, 2H, aromatic), 6.15 (m, 1H, aromatic), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.58, 161.26, 130.30, 106.07 (CH), 102.68 (CH), 55.46 (OCH₃), 31.31 (CH₃). IR (NaCl, cm⁻¹) 3411 (NH), 2934 (CH), 1615 (C-O).

N-Ethyl-*m*-anisidine (2f)

Oil. TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.32. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06 (t, *J*=8.07 Hz, 1H, aromatic), 6.23 (m, 2H, aromatic), 6.15 (m, 1H, aromatic), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 161.25, 150.27, 130.33, 105.36 (CH), 102.67 (CH), 99.06, 55.46 (OCH₃), 38.84 (CH₂), 15.24 (CH₃). IR (NaCl, cm⁻¹) 3398 (NH), 2967 (CH), 1614 (C-O).

General Procedure for the synthesis of asymmetric dimers 3a-e; *N,N'*-dialkyl-4'-hydroxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolone (3a)

Toluene 30 ml에 ethyl benzoylacetate(1.72 ml, 0.01 mol)을 가해 교반한 후, *p*-toluenesulfonic acid(19.2 mg, 0.1 mmol)를 가한다. 반응 혼합액을 잘 교반하면서 Dean-Stark 장치를 사용하여 4시간 동안 환류시켰다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 냉각시켜 감압 농축한 다음 ethyl acetate 30 ml와 정제수 15 ml를 가해 추출한 후 유기층만 분리했다. 유기층에 다시 정제수 15 ml 및 5% Na₂CO₃ 15 ml를 가해 세척했다. 다시 유기층이 pH 7이 될 때까지 정제수로 세척했다. 유기층을 무수 sodium sulfate (Na₂SO₄)로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 황색의 수지상 물질을 얻었다. 수지상 물질에 methanol을 가해 -20°C에서 결정화하여 미황색의 결정(3a)을 얻었다.

Yield : 74%, mp 109°C TLC [*n*-hexane : ethyl acetate (3 : 1)] Rf 0.27. ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.78 (s, 1H, OH), 7.77 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, aromatic), 7.46-7.25 (m, 18H, aromatic), 5.39 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 2H, CH₂), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.19 (C=O), 172.08

(C=O), 167.09, 143.66, 143.34, 136.29, 134.57, 133.34, 130.53, 129.89, 129.73, 128.54, 128.30, 128.24, 127.79, 127.33, 127.23, 125.83, 86.82 (CH), 45.51 (CH₂), 37.43, 37.64. IR (NaCl, cm⁻¹) 3479 (OH), 3055 (aromatic), 1692 (C=O), 1654 (C-O). GC-MS *m/z* (%) 106.10 (100.00), 107.10 (80.39), 77.10 (26.08), 79.10 (15.25), 51.10 (9.16).

***N,N'*-Diethyl-4'-hydroxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolone (3b)**

Yield : 65%, mp 80.3°C TLC [*n*-hexane : ethyl acetate (3 : 1)] Rf 0.38. ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.92 (s, 1H, OH), 7.76 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, aromatic), 7.45-7.21 (m, 18H, aromatic), 5.28 (s, 1H, CH), 3.87 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 2H, OCH₂), 3.77 (s, 2H, OCH₂), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.68 (C=O), 172.05 (C=O), 166.94, 142.35, 143.04, 136.74, 135.05, 133.70, 130.89, 130.64, 130.20, 130.13, 129.17, 128.93, 128.84, 128.76, 128.70, 128.61, 128.42, 126.19, 87.59 (CH), 46.27 (CH₂), 44.61, 44.01, 13.65, 13.43. IR (NaCl, cm⁻¹) 3501 (OH), 3061 (aromatic), 1691 (C=O), 1654 (C-O). GC-MS *m/z* (%) 106.20 (100.00), 121.20 (41.54), 77.10 (19.16), 79.10 (9.24), 107.20 (8.45).

***N,N'*-Dimethyl-4'-hydroxy-6,6'-methoxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolone (3c)**

Yield : 55%, mp 95°C TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.29. ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.77 (s, 1H, OH), 7.79 (d, *J*=6.2 Hz, 2H, aromatic), 7.56-7.49 (m, 3H, aromatic), 7.42-7.31 (m, 5H, aromatic), 7.20-7.13 (m, 4H, aromatic), 6.96 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, aromatic), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, aromatic), 5.36 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 3H, CH₃), 3.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.24 (C=O), 172.38 (C-O), 169.95, 167.48, 159.14, 158.87, 136.47, 136.37, 136.15, 134.67, 133.32, 130.48, 128.54, 128.41, 128.29, 125.86, 114.93, 114.86, 86.87 (CH), 55.53, 55.46, 45.50 (CH₂), 37.61, 36.78. IR (NaCl, cm⁻¹) 3447 (OH), 3053 (aromatic), 1691 (C=O), 1645 (C-O). GC-MS *m/z* (%) 122.10 (100.00), 137.10 (64.83), 94.10 (20.83), 123.10 (8.55), 65.10 (7.13).

***N,N'*-Diethyl-4'-hydroxy-6,6'-methoxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolone (3d)**

Yield : 61%, mp 80°C TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.30. ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.89 (s, 1H, OH), 7.78 (m, 2H, aromatic), 7.55-7.48 (m, 3H, aromatic), 7.41-7.29 (m, 5H,

aromatic), 7.15-7.12 (m, 4H, aromatic), 6.97 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, aromatic), 6.84 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, aromatic), 5.26 (s, 1H, CH), 3.85 (s, 4H, 2CH₂), 3.80 (m, 6H, 2OCH₃), 3.78 (s, 2H, CH₂), 1.17(m, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.32 (C=O), 171.93 (C-O), 170.00, 166.94, 159.23, 159.00, 136.41, 134.74, 134.61, 134.30, 133.26, 130.42, 129.55, 129.47, 128.51, 128.27, 128.24, 125.81, 114.81, 87.18 (CH), 55.49, 55.43, 45.84 (CH₂), 44.20, 43.58, 13.16, 12.98. IR (NaCl, cm⁻¹) 2972 (CH), 1691 (C=O), 1653 (C-O), 1626 (C-O). GC-MS *m/z* (%) 136.20 (100.00), 151.20 (98.95), 108.10 (28.53), 137.10 (18.75), 121.10 (14.52).

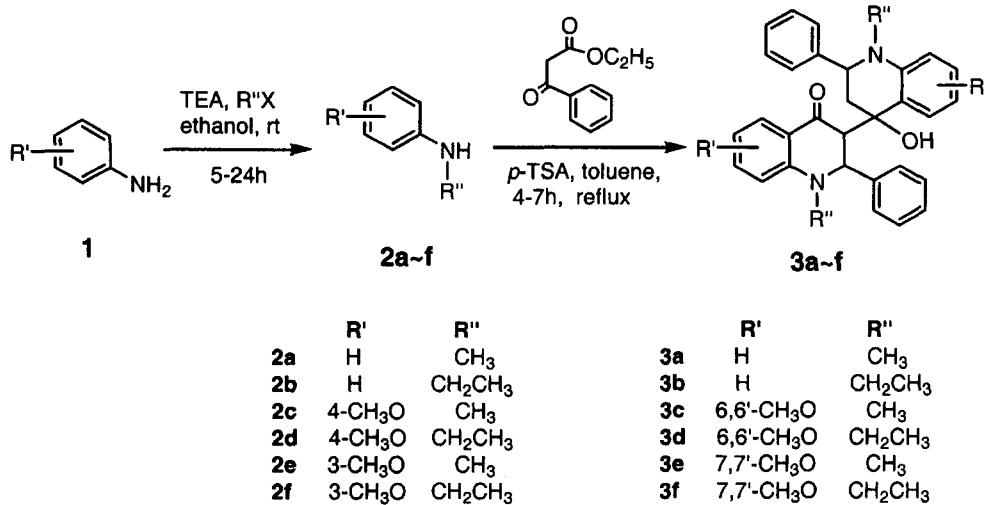
***N,N'*-Diethyl-4'-hydroxy-7,7'-methoxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolone (3f)**

Yield : 85%, mp 74°C TLC [*n*-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.25. ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.91 (s, 1H, OH), 7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, aromatic), 7.55-7.47 (m, 3H, aromatic), 7.39-7.28 (m, 7H, aromatic), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, aromatic), 6.85-6.76 (m, 5H, aromatic), 5.34 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.21 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.33 (C=O), 171.55 (C-O), 170.10, 166.45, 160.51, 143.05, 142.75, 136.33, 134.65, 133.28, 130.45, 130.34, 128.52, 128.28, 128.20, 125.80, 120.66, 120.33, 114.06, 113.98, 113.94, 113.49, 87.20 (CH), 55.40, 55.34, 45.79 (CH₂), 44.10, 43.57, 13.29, 13.08. IR (NaCl, cm⁻¹) 3063 (aromatic), 1692 (C=O), 1654 (C-O). GC-MS *m/z* (%) 105.10 (100.00), 77.10 (66.64), 120.10 (32.54), 51.10 (17.96), 106.10 (7.99).

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone 유도체를 간편하게 제조하기 위하여 그의 이합체 구조를 design하게 되었다. 이합체를 합성하기 위한 방법으로 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone의 제조법을 응용하게 되었다.

일반적으로 aniline 보다 *N*-alkylaniline이 화학반응에서 더 큰 친핵성을 나타낸다. Quinolone 고리가 형성된 다음 고리의 NH에 알킬기를 도입하는 것보다 합성단계의 초기부터 *N*-alkylation 시켜 반응에 참여하게 되면 반응 속도도 높아지고 중간체들이 끝까지 남아있어 분리하기 어려운 일을 겪지 않을 것으로 예상하였다. 이미 보고한 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone의 3-위치는 NH의 proton 보다 더 active하여 쉽게 친핵성 반응을 할 수 있



Scheme 1 – Synthesis of N,N'-dimethyl(or diethyl)-4'-hydroxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolones 3a~f.

으므로 다른 분자(2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone)와의 반응도 예상 할 수 있었다.

당초 계획했던 대로 반응시킨 결과, 한 가지 생성물질만을 형성하여 분리의 어려움 없이 재결정의 방법으로 dimer의 생성물을 얻을 수 있었다. 출발물질을 N-alkylamine으로 시작하여 quinolone 고리가 형성되었을 때 nitrogen에는 이미 알킬기가 도입되어있고 3-위치만 active 하므로 3-위치와 다른 분자의 4-oxo 위치에서 두 분자 사이의 친핵성 반응이 일어나 이합체가 형성되었다.

최종 목적물은 Scheme 1에서 보는 바와 같이 acid-catalyzed condensation과 dealcoholation 및 dimerization을 one-pot reaction으로 간단히 합성된 것이었다. 원료물질 중 N-methylaniline, N-ethylaniline은 상업적으로 이용 가능하였으나 N-methyl-m-anisidine, N-ethyl-m-anisidine, N-methyl-p-anisidine, N-ethyl-p-anisidine은 합성하여 이용하였다.

p-Anisidine 및 m-anisidine의 N-alkylation을 위해서는 triethylamine을 이용하여 methyl iodide 또는 ethyl bromide을 에탄올 용매 중에서 실온에서 5~24시간 동안 반응시켰다. 이 N-alkylation 반응은 보통 가압 반응에서 진행하기도 하는데 본 실험에서는 실온에서 반응용기의 뚜껑을 고무마개로 가능한 기밀하게 막아서 진행시켜 성공하였다. 그러나 이 반응은 N-위치에 한 개의 알킬기만 도입되는 것이 아니라 두개의 알킬기도 도입된 N-dialkylanisidine 화합물도 생성되었다. 최대한으로 N-monoalkylanisidine 생성물만을 얻기 위하여 알킬화제의 사용비율과 반응 시간 등을 조절하는 것이 필요하였다.

Dimerization의 반응 온도는 toluene 용매 하에서 환류시켜 일정하게 유지시켰으며, Dean-Stark 장치 내에서 dehydration의 현상을 관찰할 수 있었다. 약 1~2시간 후에는 육안으로 더 이상 dehydration이 관찰되지 않았으나 TLC로는 dimer 형성이 계속

진행되고 있음을 알 수 있었다.

Dimerization의 반응 메카니즘은 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone이 형성되자 곧바로 다른 분자를 공격하여 새로운 C-C bond를 형성한다는 것이다. 즉, active한 3-위치의 proton은 다른 분자의 4'-oxo 위치로 proton transfer가 일어나면 4'-carbon은 partial positive한 성격을 띠게 되고, 3-carbon의 친핵성 공격으로 새로운 결합이 이루어지게 된다. 반응 중간체인 3-phenyl-3-anilinoethenoic acid ethyl esters와 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolones은 반응의 진행 중 TLC 상으로 관찰되지 않았고, 반응의 완결 후 반응물의 유리 단계에서도 관찰되지 않았다. 반응 중간체인 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone들은 형성되자마자 두 분자간 dimerization 반응으로 비대칭 dimer 구조로 쉽게 전환한 것으로 생각된다.

모든 목적화합물들의 구조는 NMR, IR, 및 GC-MS의 spectra를 이용하여 명확히 확인하였다. Proton-NMR에서 NH의 peak는 나타나지 않았고, dimers의 3-CH의 peak는 5.26-5.39 ppm, 3'-CH₂의 peak는 3.78~3.86 ppm 영역에서 확인하였다. Carbon-NMR에서 dimers 3a-f의 3-CH peak는 86.82-87.59 ppm, 3'-CH₂의 peak는 45.50~46.27 ppm 영역에서 출현하였다.

결론적으로 잠재적 항염효과를 기대하는 후보물질을 개발하기 위해서 N,N'-dialkyl-4'-hydroxy-4-oxo-2,2',3,3'-tetrahydro-2,2'-diphenyl-4,4'-quinolones 3a-f을 관련 N-alkylanilines(또는 N-alkylanisidines)과 ethyl benzoylacetate의 condensation, cyclization 및 dimerization을 통해서 one-pot reaction으로 합성하였다.

감사의 말씀

본 연구는 2003년 덕성여자대학교 교내 연구 지원으로 수행되

었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) (a) Harborne, J. B. and Williams, C. A. : Antocyanins and other flavonoids. *Nat. Prod. Rep.* **18**, 310 (2001) (b) Nijveldt, R. J., Nood, E., Hoorn, D. E.C., Boelens, P., Norren, K. and Leeuwen, P. : Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 418 (2001).
- 2) Schutz, B. A, Wright, A. D., Rali T. and Sticher, O. : Prenylated flavanones from leaves of *Macaranga Pleiostemona*. *Phytochemistry* **40**, 1273 (1995).
- 3) Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T. and Zhou, L. M. : Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **10**, 2795 (2002).
- 4) Ballesteros, J. F., Sanz, M. J., Ubeda, A., Miranda, M. A., Iborra, S., Paya, M. and Alcaraz, M. J. : Synthesis of pharmacological evaluation of 2'-hydroxychalcones and flavones as inhibitors of inflammatory mediators generation. *J. Med. Chem.* **35**, 2974 (1995).
- 5) Wu, E. S. C., Loch III, J., Toder, B. H., Borrelli, A. R., Gawlak, D., Radow, L. A. and Gensmantel, N. P. : Flavones. 3. Synthesis, biological activities, and conformational analysis of isoflavone derivatives and related compounds. *J. Med. Chem.* **35**, 3519 (1992).
- 6) Jang, D. S., Cuendet, M., Hawthorne, M., Kardono, L. B. S., Kawanishi, K., Fong, H. H. S., Mehta, R. G., Pezzuto, J. M. and Kinghorn, A. D. : Prenylated flavonoids of the leaves of *Mascaranga conifera* with inhibitory activity against cyclooxygenase-2. *Phytochemistry* **61**, 867 (2002).
- 7) Olszanecki, R., Gebaska, A., Kozlovski, V. I. and Gryglewski, R. J. : Flavonoids and nitric oxide synthase. *J. Physiology and Pharmacology* **53**, 571 (2002).
- 8) (a) Park, B. K., Heo, M. Y., Park, H. and Kim, H. P. : Inhibition of TPA-induced cyclooxygenase-2 expression and skin inflammation in mice by wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*. *European J. Pharmacology* **425**, 153 (2001) (b) Chi, Y. S., Lim, H., Park, H. and Kim, H. P. : Effects of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on skin inflammation: *in vivo* regulation of inflammation-associated gene expression. *Biochemical Pharmacology* **66**, 1271 (2003) (c) Dao, T. T., Chi, Y. S., Kim, J., Kim, H. P. and Park, H. : Synthesis and PGE₂ inhibitory activity of 5,7-dihydroxy-flavones and their *O*-methylated flavone analogs. *Arch. Pharm. Res.* **26**, 345 (2003) (d) Dao, T. T., Kim S. B., Sin K. S., Kim, S. H., Kim, H. P. and Park, H. : Synthesis and biological activity of 8-arylflavones. *Arch. Pharm. Res.* **27**, 278 (2004).
- 9) Sartor, L., Pezzato, E., Dell'Aica, I., Caniato, R., Biggin, S. and Garbisa, S. : Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design. *Biochemical Pharmacology* **64**, 229 (2002).
- 10) Rotelli, A. E., Gurardia, T., Juarez, A. O., Rocha, N. E. and Pelzer, L. E. : Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research* **48**, 601 (2003).
- 11) Li, L., Wang, H. K., Kuo, S. C., Wo, T. S., Lednicer, D., Lin, C. M., Hamel, E. and Lee, K. H. : Antitumor agents. 150. 2',3',4',5',6,7-substituted 2-phenyl-4-quinolones and related compounds: their synthesis, cytotoxicity, and inhibition of tubulin polymerization. *J. Med. Chem.* **37**, 1126 (1994).
- 12) Li, L., Wang, H. K., Kuo, S. C., Wu, T. S., Mauger, A., Lin, C. M., Hamel, E. and Lee, K. H. : Antitumor agents. 155. Synthesis and biological evaluation of 3',6,7-substituted 2-phenyl-4-quinolones as antimicrotubule agents. *J. Med. Chem.* **37**, 3400 (1994).
- 13) Kuo, S. C., Lee, H. Z., Juang, J. P., Lin, Y. T., Wu, T. S., Chang, J. J., Lednicer, D., Paull, K. D., Lin, C. M., Hamel, E. and Lee, K. H. : Synthesis and cytotoxicity of 1,6,7,8-substituted 2-(4'-substituted phenyl)-4-quinolones and related compounds: Identification as antimetabolic agents interacting with tubulin. *J. Med. Chem.* **36**, 1146 (1993).
- 14) Watterson, S. H., Carlsen, M., Dhar, T. G. M., Shen, Z., Pitts, W. J., Gu, H. H., Norris, D., Chorba, J., Chen, P., Chen, D., Witmer, M., Fleener, C. A., Rouleau, K., Townsend, R., Hollenbaugh, D. L. and Iwanowicz, E. J. : Novel inhibitors of IMPDH: a highly potent and selective quinolone-based series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **13**, 543 (2003).
- 15) Xia, Y., Yang, Z. Y., Xia, P., Bastow, K. F., Nakanishi, P. N., Hamel, E., Brossi, A. and Lee, K. H. : Antitumor agents. part 226: synthesis and cytotoxicity of 2-phenyl-4-quinolone acetic acids and their esters. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **13**, 2891 (2003).
- 16) Park, M. S. and Lee, J. I. : Synthesis of new 2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolone derivatives; aza analogs of flavanone. *Bull. Korean Chem. Soc.* **25**, in press (2004).