

2-치환 플라본 유도체의 합성

단은화 · 김수진 · 임채욱*

중앙대학교 약학대학 의약화학 교실

(Received November 16, 2006; Revised December 7, 2006)

Synthesis of 2-Substituted Flavone Derivatives

On Wha Dan, Soo Jin Kim and Chaeuk Im*

Division of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chung-ang University, Seoul 156-756, Korea

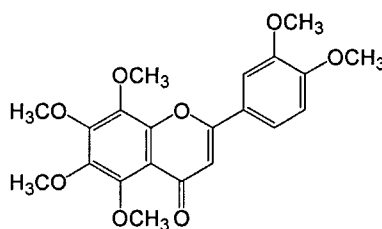
Abstract — Flavone was found to inhibit tyrosinase and reduce synthesis of melanin to show skin-lightening effect. With the hope of identifying skin-lightening flavones, we synthesized flavone analogs. Substituted benzoic acids (1) were treated with oxalyl chloride in DMF to yield benzoyl chlorides (2), which were reacted with 2-hydroxyacetophenones (3) to afford 2-benzoyloxyacetophenones (4). These acetophenones (4) were converted into 1,3-diketones (5) with base and then treated with acid to give flavone derivatives (6).

Keywords □ flavone, tyrosinase inhibitors

미의 기준은 변하여도 하얀 피부를 가지고 싶어하는 인류의 욕망은 변하지 않고 있어서 천연물 혹은 합성화합물에서 피부를 하얗게 만들어주는 미백성분들이 연구되고 있다. 피부색은 melanin의 양에 의해서 결정되어서 피부조직내의 melanin양이 감소하면, 피부색이 하얗게 변한다. Melanin의 생합성 과정에서 tyrosin이 산화되어 DOPA(dihydroxy phenylalanine)가 된 후, DOPA가 더욱 산화되어 DOPA quinone으로 대사되는 과정에 tyrosinase가 관여한다. 따라서 tyrosinase를 억제하는 화합물들이 미백화합물로 개발되고 있으며, 최근에 flavonoid 화합물이 tyrosinase를 억제하여 melanin합성을 차단하고 미백효과가 있다고 알려졌다.¹⁾

Flavonoid는 식물의 잎, 줄기, 뿌리 씨앗에 광범위하게 존재하는 화합물로서 항암효과,²⁾ 항박테리아작용,³⁾ 항바이러스작용,⁴⁾ 항염작용,⁵⁾ 및 항산화작용⁶⁾ 등의 다양한 생리학적 활성을 지니고 있으며, *Garcinia subelliptica*⁷⁾과 *Lonicera japonica*⁸⁾에서 추출한 flavonoid 화합물들이 tyrosinase를 억제 한다고 알려졌다. 특히, 2-치환 flavone(apigenin, nobiletin, steppogenin)에 미백효과가 있다고 알려져서 *Hemistephtia lyrata Bunge*에서 추출한 apigenin⁹⁾과 Citrus 과일 껍질에서 추출한 nobiletin¹⁰⁾에서 우수

한 tyrosinase 효소억제력이 보고되었고, *Artocarpus incisus*에서 추출한 steppogenin은 미백화합품으로 시판되고 있는 Kojic acid보다 2배 강력한 tyrosinase 효소억제력이 있어서 Cream 제제로 개발되었다.¹¹⁾



Nobiletin

이에 저자는 보다 우수한 미백효과가 있는 화합물을 개발하기 위하여 nobiletin의 유도체로서 flavone구조의 2-phenyl위치에 alkyl기와 alkoxy기가 도입된 flavone 화합물을 합성하였다.

실험 방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용된 시약들은 Aldrich사와 Fluka사의 것을 사

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-820-5603 (팩스) 02-820-815-2199
(E-mail) chaekim@cau.ac.kr

용하였고, 각종 용매는 특급시약을 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectra는 Varian Gemini 2000(300 MHz)을 사용하여 얻었고, TMS (tetramethylsilane)를 내부 표준물질로 사용하였다. TLC는 Merck silica gel 60 F₂₅₄를 사용하였고, UV Lamp로 spot을 확인하였다. IR spectra는 Nicolet Magna 750을 사용하여 얻었다.

2-Methylbenzoyl chloride(2b)의 합성 - *o*-Toluic acid(1b, 4.08 g, 30.00 mmol)을 methylene chloride 80.00 ml에 녹인 혼합액을 0°C로 냉각한 후, oxalyl chloride 3.27 ml과 DMF 0.23 ml을 넣고 2시간 동안 상온에서 반응하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, methylene chloride 50 ml를 추가하여 넣고 다시 농축을 하여 2-methylbenzoyl chloride을 합성한 후, 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

위와 같은 방법으로 benzoic acid 유도체인 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h를 원료로 사용하여 화합물 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h를 합성하였다.

2-Benzoyloxyacetophenone(4a)의 합성 - 2-Hydroxyacetophenone(3, 5.00 g, 36.72 mmol)에 pyridine 42 ml와 benzoyl chloride(2a, 8.53 ml, 73.45 mmol)를 넣고 0°C에서 30분 동안 반응한 후, 상온에서 1시간 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 3% HCl과 얼음물의 혼합용액에 저으면서 천천히 넣는다. 생성된 침전물을 여과하고 methanol에 재결정하여 화합물(4a)를 8.23 g 합성하였다.

Yield : 94%; $R_f=0.53$ (ethyl acetate : hexane=2 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1205, 1485, 1603, 1689, 2999; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.55(3H, s), 7.24(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.38(H, td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.50~7.70(4H, m), 7.87(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.21(H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 8.24(H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

Benzoyl chloride 화합물 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h를 원료로 사용하여 화합물(4a)와 같은 방법으로 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h를 합성하였다.

2-[(2-Methylbenzoyl)oxy]acetophenone(4b) - Yield : 67%; $R_f=0.43$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1260, 1487, 1603, 1693, 2994; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.55(3H, s), 2.67(3H, s), 7.23(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.31~7.40(3H, m), 7.50(H, td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.59(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.86(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.21(H, dd, $J_1=7.8$ Hz).

2-[(3-Methylbenzoyl)oxy]acetophenone(4c) - Yield : 81%; $R_f=0.43$ (ethyl acetate : hexane=2 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1193, 1456, 1603, 1690, 3035; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.45(3H, s), 2.55(3H, s), 7.23(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.37(H, td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.43~7.48(2H, m), 7.58(H, td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.87(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.01~8.03

(2H, m).

2-[(4-Methylbenzoyl)oxy]acetophenone(4d) - Yield : 92%; $R_f=0.46$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1206, 1483, 1603, 1692, 3001; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.46(3H, s), 2.54(3H, s), 7.23(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.31~7.34(2H, m), 7.37(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.58(H, td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.87(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.09(H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 8.12(H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

2-[(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)oxy]acetophenone(4e) - Yield : 88%; $R_f=0.74$ (ethyl acetate : hexane=15 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1133, 1467, 1602, 1682, 3001; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.56(3H, s), 3.95(9H, s), 7.24(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=0.9$ Hz), 7.39(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.47(2H, s), 7.60(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.87(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

2-[(2-Methoxybenzoyl)oxy]acetophenone(4f) - Yield : 80%; $R_f=0.71$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1192, 1494, 1602, 1672, 3091; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.56(3H, s), 3.93(3H, s), 7.03~7.10(2H, m), 7.24(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.33(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.57(H, td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.84(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.11(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

2-[(3-Methoxybenzoyl)oxy]acetophenone(4g) - Yield : 71%; $R_f=0.75$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1169, 1484, 1596, 1685, 3072; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.55(3H, s), 3.89(3H, s), 7.18(H, dd, $J_1=2.7$ Hz), 7.24(H, m), 7.38(H, td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.44(H, t, $J_1=8.1$ Hz), 7.60(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.71(H, s), 7.82(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.87(H, td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

2-[(4-Methoxybenzoyl)oxy]acetophenone(4h) - Yield : 89%; $R_f=0.80$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1281, 1467, 1604, 1681, 3013; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.54(3H, s), 3.91(3H, s), 7.01(2H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.23(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz), 7.36(H, td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.58(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.85(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 8.17(2H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenylpropane-1,3-dione(5a)의 합성 - 2-Benzoyloxyacetophenone(4a, 14.53 g, 60.98 mmol)에 pyridine 56.3 ml와 분쇄한 potassium hydroxide 5.13 g을 넣고 50°C에서 20분 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 10% acetic acid 수용액에 넣어 얻은 침전물을 여과하고 세척하여 화합물(5a)를 13.34 g 합성하였다.

Yield : 85%; $R_f=0.76$ (ethyl acetate : hexane=2 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1491, 1602, 1621, 3044; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 6.94(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.02(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=0.9$ Hz),

7.45~7.58(4H, m), 7.81(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.95 (H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.97(H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

치환된 benzoyloxyacetophenone 화합물 **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h**를 사용하여 위와 동일한 방법으로 화합물 **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g**, **5h**를 합성하였다.

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(2-methylphenyl)propane-1,3-dione(5b) – Yield : 87%; $R_f=0.75$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1485, 1603, 1629, 3044; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.54(3H, s), 6.89(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.01(H, dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.28~7.33(2H, m), 7.38(H, td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.46(H, td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.53(H, dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=2.1$ Hz), 7.69(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-methylphenyl)propane-1,3-dione(5c) – Yield : 88%; $R_f=0.62$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1491, 1598, 1622, 3086; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.45(3H, s), 6.93(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.37(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.36~7.41(2H, m), 7.58(H, td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.73~7.75(2H, m), 7.80(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(4-methylphenyl)propane-1,3-dione(5d) – Yield : 87%; $R_f=0.59$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1489, 1606, 1617, 3066; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.44(3H, s), 6.92(H, td, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.00(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.30(2H, d, $J_1=7.8$ Hz), 7.46(H, td, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.79(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.85(2H, d, $J_1=8.4$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propane-1,3-dione(5e) – Yield : 61%; $R_f=0.76$ (ethyl acetate : hexane = 15 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1485, 1587, 1684, 3072; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.95(9H, s), 6.94(H, td, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.02(H, dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.17(2H, s), 7.48(H, td, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.78(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)propane-1,3-dione(5f) – Yield : 96%; $R_f=0.77$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1477, 1608, 1652, 3062; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.99(3H, s), 6.91(H, td), 7.014(2H, td, $J_1=9.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.08(H, td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz), 7.42~7.51(2H, m), 7.73(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.97(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)propane-1,3-dione(5g) – Yield : 94%; $R_f=0.80$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1493, 1605, 1620, 3093; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.89(3H, s), 6.93(H, td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.01(H, dd,

$J_1=8.4$ Hz, $J_2=0.9$ Hz), 7.10(H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.37~7.45(2H, m), 7.46~7.54(2H, m), 7.78(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propane-1,3-dione(5h) – Yield : 96%; $R_f=0.83$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1486, 1610, 1621, 3060; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.89(3H, s), 6.90(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 6.95~7.01 (3H, m), 7.45(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.77(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.69(2H, td, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=2.1$ Hz).

2-Phenyl-4H-1-benzopyran-4-one(6a)의 합성 – 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenylpropane-1,3-dione(**5a**, 13.60 g, 53.06 mmol)을 진한 황산 2.70 ml와 glacial acetic acid 68.98 ml에 넣고, 130°C oil bath에서 1시간 동안 환류하면서 반응하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 얼음물에 넣어 생성된 침전물을 여과한 후, ethyl acetate와 hexane으로 재결정하였다.

Yield : 83%; $R_f=0.40$ (ethyl acetate : hexane = 2 : 1); IR (KBr) cm^{-1} ; 1130, 1469, 1608, 1659, 3074; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 6.86(H, s), 7.45(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.54~7.57 (3H, m), 7.60(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.73(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.94~7.98(2H, m), 8.25(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz)

Diketone 화합물 **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g**, **5h**로부터 화합물 **6a**와 같은 방법으로 실험하여 **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h**를 합성하였다.

2-(2-Methylphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6b) – Yield : 75%; $R_f=0.63$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1249, 1467, 1600, 1656, 3071 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.49 (3H, s), 6.54(H, s), 7.34(H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.38 (H, td, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.40~7.49(3H, m), 7.55(H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.70(H, td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 8.27(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz).

2-(3-Methylphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6c) – Yield : 75%; $R_f=0.74$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1128, 1468, 1604, 1638, 3070 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.47 (3H, s), 6.83(H, s), 7.36~7.46(3H, m), 7.59(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.68~7.76(3H, m), 8.24(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

2-(4-Methylphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6d) – Yield : 72%; $R_f=0.72$ (ethyl acetate : hexane = 6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1124, 1467, 1602, 1645, 3037; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 2.45(H, s), 6.82(H, s), 7.33(2H, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz), 7.42(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=8.1$ Hz), 7.57(H, dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.73 (H, td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.84(2H, dd, $J_1=8.4$ Hz), 8.23 (H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz).

2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6e) – Yield : 91%; $R_f=0.59$ (ethyl acetate : hexane=15 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1248, 1478, 1600, 1658, 3089; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.94(3H, s), 3.97(6H, s), 6.79(H, s), 7.15(2H, s), 7.44(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.59(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.72(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.24(2H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz).

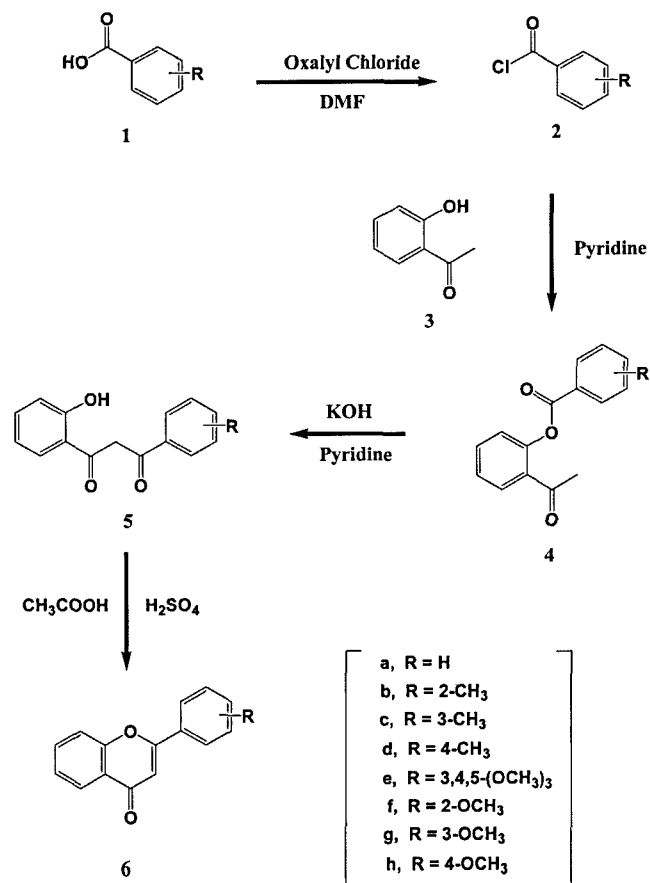
2-(2-Methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6f) – Yield : 83%; $R_f=0.62$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1137, 1469, 1607, 1638, 3070; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.90(3H, s), 6.83(H, s), 7.10(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 7.41~7.54(4H, m), 7.59(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=0.6$ Hz), 7.71(H, td, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.24(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

2-(3-Methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6g) – Yield : 86%; $R_f=0.60$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1194, 1466, 1610, 1652, 3053; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.90(3H, s), 6.83(H, s), 7.09(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 7.54~7.41(4H, m), 7.58(H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=0.6$ Hz), 7.71(H, td, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 8.23(H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

2-(4-Methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one(6h) – Yield : 81%; $R_f=0.60$ (ethyl acetate : hexane=6 : 1); IR(KBr) cm^{-1} ; 1250, 1469, 1607, 1656, 3081; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 3.90(3H, s), 6.76(H, s), 7.03(2H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=2.1$ Hz), 7.42(H, td, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.56(H, dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 7.69(H, td, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.90(2H, dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=2.1$ Hz), 8.23(H, dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz).

실험결과 및 고찰

Baker-Venkataraman transformation 방법을 이용하여 2-치환 flavone 화합물을 합성하였다.¹²⁾ 치환된 benzoic acid 유도체(1)를 DMF와 oxalyl chloride로 처리하여 benzoyl chloride(2)를 합성한 후, 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다. 2-Hydroxyacetophenone(3)을 benzoyl chloride(2)와 반응한 후, d-HCl로 세척하고 재결정하여 2-benzoyloxyacetophenone(4)를 67~94%의 수득률로 합성하였다. 2-Benzoyl 화합물(4)는 50°C에서 염기 존재하에 자리옮김하여 1,3-diketone(5)를 61~96%의 수득률로 얻었다. 1,3-diketone 화합물(5)를 130°C에서 산촉매 고리화반응하여 flavone 화합물(6)을 72~91%의 수득률로 합성하였다 (Scheme 1).



Scheme 1 – Synthesis of 2-substituted flavones.

감사의 말씀

본 연구는 2006년도 중앙대학교 학술연구비의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) 권경욱, 권영두, 김상진, 김주덕, 박성순, 이화순 : 신화장품학. 동화기술, 서울 p. 41, 201 (1997).
- 2) Rao, Y. K., Fang, S. H. and Tzeng, Y. M. : Synthesis, growth inhibition, and cell cycle evaluations of novel flavonoid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13(24), 6850 (2005).
- 3) Arima, H., Ashida, H. and Danno, G. I. : Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66(5), 1009 (2002).
- 4) Amaral, A. C. F., Kuster, R. M., Goncalves, J. L. S. and Wigg, M. D. : Antiviral investigation on the flavonoids of *Chamaesyce thymifolia*. *Fitoterapia* 70(3), 293 (1999).
- 5) Park, K. H., Park, Y. D., Han, J. M., Im, K. R., Lee, B. W., Jeong, I. Y., Jeong, T. S. and Lee, W. S. : Anti-atherosclerotic and anti-inflammatory activities of catecholic xanthenes and flavonoids isolated from *Cudrania tricuspidata*. *Bioorganic &*

- Medicinal Chemistry Letters* **16**(21), 5580 (2006).
- 6) Coskun, O., Kanter, M., Armutcu, F., Cetin, K., Kaybolmaz, B. and Yazgan, O. : Protective effects of quercetin, a flavonoid antioxidant, in absolute ethanol-induced acute gastric ulcer. *European Journal of General Medicine* **1**(3), 37 (2004).
 - 7) Masuda, T., Yamashita, Y. and Makara, T. : Skin-lightening cosmetics containing biflavonoids from *Garcinia*. *JP* 2005041821 A220050217 (2005).
 - 8) Yamaguchi, R. : Tyrosinase inhibitors, melanin formation inhibitors, fibroblast-proliferating agents, estrogenic agents, and skin-lightening and antiaging cosmetics. *JP* 2004083476 A2 20040318, (2004).
 - 9) Ha, T. J., Hwang, S. W., Jung, H. J., Park, K. H. and Yang, M. S. : Apigenin, tyrosinase inhibitor isolated from the flowers of *Hemisteptia lyrata* Bunge. *Agricultural Chemistry and Biotechnology* **45**(4), 170, (2002).
 - 10) Sasaki, K. and Yoshizaki, F. : Nobiletin as a tyrosinase inhibitor from the peel of Citrus fruit. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **25**(6), 806 (2002).
 - 11) Sato, H. and Chofuku, H. : Tyrosinase inhibitors and cosmetics containing flavonoids. *JP* 10101543 A2 19980421 (1998).
 - 12) Wheeler, T. S. : Flavone. *Organic Syntheses*, Wiley, New York, Collect. **4**, 478 (1963).