

간보호 효과를 나타내는 Isowogonin의 전합성 및 Wogonin 합성을 위한 반응조건 탐색

김광식 · 김학성[#]

원광대학교 약학대학

(Received December 20, 2009; Revised December 24, 2009; Accepted December 24, 2009)

Total Synthesis of Hepatoprotective Isowogonin and a Synthetic Approach to Wogonin

Kwangsik Kim and Hak Sung Kim[#]

College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Research and Development,
Wonkwang University, Iksan, Jeonbuk 570-749, Korea

Abstract — Isowogonin, 5,8-dihydroxy-7-methoxyflavone, is a flavonoid isolated from the root of *Scutellaria baicalensis* Georgi, a medicinal plant traditionally used since the ancient time. It was thought to possess a variety of biological activities, such as antioxidation, anti-inflammation and hepatoprotective effect. But a quantity of isowogonin obtained from *Scutellaria baicalensis* Georgi is not that enough for *in vivo* test. There have been no appropriate approaches available for a facile synthesis of isowogonin. So we describe a concise and efficient scheme for synthesis of isowogonin from a commercial available 2,4,6-trimethoxyphenol, which includes the Fries rearrangement and selective demethylation as key steps.

Keywords □ isowogonin, Fries rearrangement, selective protection, selective demethylation

황금(*Scutellaria baicalensis* Georgi)은 다년생 속근초로 꿀풀과에 속하며 중국이 원산지로서, 한국 전역과 양자강 이북의 중국 및 시베리아 등, 동북아시아에 자생하고 있으며 또한 재배되고 있다.^{1,2)} 특히 중국에서는 중북부에서 동북부에 걸쳐 다양한 *Scutellaria*속 식물이 분포되어 자생하고 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 봄 또는 가을에 황금의 뿌리를 캐서 길썩질을 벗겨서 햇볕에 말린 것을 예부터 약용으로 사용하여 왔을 뿐만 아니라 현재에도 황금은 많이 쓰이는 생약 중 하나이다.²⁾

황금의 약리작용으로는 항히스타민 효과, 간해독, 항균작용, 항암작용, 항박테리아 활성, 항염증효과 등이 알려져 있으며, 약리활성을 나타내는 주요 활성물질은 대부분 flavonoid 화합물로 밝혀져 있다.^{1,3,4,7)} 대부분의 flavonoid 화합물의 화학구조에 공통적으로 포함되어 있는 phenolic OH기가 이러한 다양한 생리활성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁾

황금의 뿌리가 보여주는 약리활성 중에 간 보호작용이 매우 탁월하다는 것이 밝혀졌으며,³⁾ 이러한 생리활성을 나타내는 대

표적인 활성물질로는 wogonin, isowogonin, baicalein 등이 있고 이 세 천연물 모두 flavone 유도체이다. Wogonin과 isowogonin은 *O*-methyl 그룹의 위치만이 다를 뿐 매우 유사한 구조를 가지고 있다. 이에 비해 baicalein은 wogonin과 isowogonin과는 다르게 *O*-methyl 그룹을 가지고 있지 않다(Fig. 1).

황금의 활성물질인 isowogonin은 그것의 잠재적인 생리활성으로 인하여 많은 주목을 받고 있으며 *in vivo*와 *in vitro* 실험에서 항산화, 항염증, 항암, 신경 보호, 항바이러스 그리고 혈관계 질환에 효과가 있는 것으로 알려졌다. 황금으로부터 이것을 추출하는 방법들은 현재까지 계속 발전하고 있으나 아직까지는 자연으로부터 얻을 수 있는 양이 한정되어 있고 isowogonin을 합성하기 위한 간단하면서도 효과적인 방법이 나오지 않고 있어 *in vivo*나 *in vitro* test를 하기에는 많이 부족한 실정이다. 따라

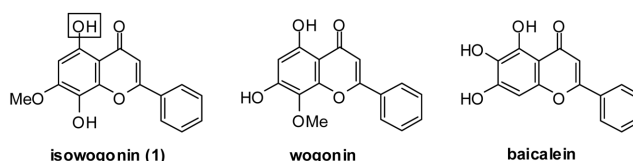


Fig. 1 – Chemical structures of isowogonin, wogonin and baicalein.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-850-6818 (팩스) 063-843-1581
(E-mail) hankidad@wku.ac.kr

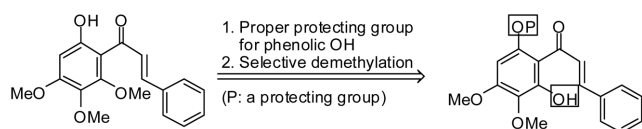


Fig. 2 – An intermediate after Fries rearrangements and a synthetic plan to isowogonin.

서 본 논문에서는 효과적인 임상실험을 위한 isowogonin 전합성을 통해 다량의 물질 확보에 필요한 화학적 기반을 마련하고자 하였다.

Isowogonin의 합성을 어렵게 만드는 가장 큰 요인은 Fig. 1에 카보닐 그룹 옆에 있는 네모로 표시된 phenolic OH기의 존재이다. 출발물질인 3,4,5-trimethoxyphenol에서⁴⁾ Fries rearrangement를 통해 얻어지는 중간체의 구조를 본다면 왜 baicalein의 합성이⁸⁾ isowogonin이나 wogonin에 비해 상대적으로 간단한지 알 수 있다(Fig. 2). Baicalein의 합성을 위해서는 중간체에 있는 phenolic OH기와 α,β -unsaturated carbonyl 그룹과 링을 형성하고 세 개의 methyl기를 동시에 demethylation하는 간단한 과정을 거치면 되지만 isowogonin이나 wogonin의 경우 박스로 표시되어 있는 두 hydroxyl 그룹을 구별하여 링을 형성해야 한다(Fig. 2). 이를 위해서는 하나의 phenolic OH기를 적당한 보호기로 보호한 후 선택적으로 *O*-demethylation을 한 후 링형성 반응을 해야 한다. 이러한 합성과정의 어려운 점은 링형성 반응 이후 demethylation에 적용하는 조건이 무척 가혹하다는데 있다. Demethylation과 같이 가혹한 조건에서 견디어낼 수 있는 보호기는 거의 없다. 가혹한 demethylation 조건을 극복하기 위한 연구로서 본 실험에서는 보호기로서 2-chloroethyl group의 가능성을 조사해보았다. 또한 다양한 demethylation 조건을 적용해보았으며 selective mono-demethylation의 한계 및 반응조건 검색 등과 같이 좀 더 나은 합성법을 구축하기 위한 다양한 연구 결과를 보고하고자 한다.

실험 방법

시약 및 기기

본 실험에 사용한 시약은 Aldrich-Sigma에서 구매하였으며, 추출 및 컬럼크로마토그래피용 용매는 국내 동양화학(주)로부터 구매한 특급용매를 증류와 같은 별도의 정제과정을 거치지 않고 그대로 사용하였다. 무수용매는 특급용매에 대해 별도의 건조 및 증류과정을 적용하여 얻어진 것을 사용하였다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR은 JEOL ECLITSE-500 Spectrometer(H: 500 MHz, C: 125 MHz)를 사용하여 측정하였으며 내부표준 물질로 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다. IR 스펙트럼은 Perkin elmer Spectrum One FT-IT Spectrometer(Miracle STatr(ZnSe))를

이용하여 얻었다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 Merck 제품인 실리카 젤 60F₂₅₄를 사용하였고, 일반 컬럼크로마토그래피는 Merck 제품인 Kieselgel 60(70~200 Mesh)를 사용하였다.

3,4,5-trimethoxyphenyl cinnamate(4)의 합성

3,4,5-Trimethoxyphenol 3(5 g, 27.2 mmol)을 250 ml 둥근 플라스크에서 무수 toluene(100 ml)에 용해시킨 후 상온에서 질소 기류 하에서 cinnamoyl chloride(5 g, 29.9 mmol)를 천천히 가하였다. 반응물을 60°C에서 5시간 동안 가열교반 한 후⁴⁾ 5시간 후 TLC로 모니터링하여 출발물질인 3,4,5-trimethoxyphenol이 모두 사라지고 상대적으로 비극성의 성질을 가진 cinnamate 4가 생성된 것을 확인하였다.

1-(6-hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on(2)의 합성

Cinnamate 4를 질소 기류 하에서 상온으로 식힌 후 별도의 정제과정을 거치지 않고 주사기를 이용하여 BF₃·Et₂O(5.1 ml, 40.7 mmol)를 가하여 약 5% BF₃·Et₂O(in toluene, v/v)으로 용액이 되게 하였다. 반응물을 60°C에서 1시간 동안 가열교반 한 후 붉은 색의 고체가 침전하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각시킨 후 ice-bath 하에서 증류수(50 ml)를 가하여 반응을 종결시켰다.⁴⁾ 강산성을 보이는 반응 혼합물에 NaOH를 과량 첨가하여 산염기 반응으로 붉은색의 BF₃·Et₂O 복합체를 깨뜨린 후 다시 3N-HCl을 사용하여 pH 3~4가 될 때까지 중화시켰다. 수층을 ethyl acetate (100 ml)로 2회 추출한 후 모든 유층을 모았다. 유층을 10% NaCl 수용액(20 ml)으로 씻은 후 분리된 유층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=3:1)로 분리 정제하여 화합물 2를 얻었다.

수율: 4.4 g(52%)(over two steps); IR(cm⁻¹): 3373, 1629; ¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ 3.83(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 6.30(s, 1H), 7.41~7.44(m, 3H), 7.64~7.65(m, 2H), 7.81(d, 1H, *J*=15.6 Hz), 7.94(d, 1H, *J*=15.6 Hz); ¹³C-NMR(CDCl₃, 125 MHz) δ 193.02, 162.82, 160.30, 155.10, 143.28, 135.43, 135.39, 130.38, 129.04, 128.52, 126.59, 108.82, 96.67, 61.98, 61.37, 56.19.

1-(6-(2-chloroethoxy)-2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one(5)의 합성

화합물 2(3.9 g, 12.4 mmol)과 18-crown-6(50 mg)을 상온에서 질소 기류 하에 무수 acetone(100 ml)에 용해시키고 여기에 solid potassium carbonate(8.6 g, 62.1 mmol)를 가한 후 1-bromo-2-chloroethane(15.4 ml, 186.2 mmol)을 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 가열 교반 한 후 TLC로 반응이

중결됨을 확인하였다. 반응물을 감압증류 하여 휘발성인 acetone을 증발시킨 후 물(50 ml)와 ethyl acetate(100 ml)를 넣어 수층과 유층을 분리하고 수층을 다시 ethyl acetate(100 ml)로 추출하여 분리한 후 모든 유층을 합하였다. 합쳐진 유층을 10% NaCl 수용액(20 ml)로 2회에 걸쳐 씻은 후 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 여과하고 여액을 감압 농축하여 crude한 오일상의 물질을 얻었다. 이를 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=4:1)로 정제하여 화합물 5를 얻었다.

수율: 4.4 g(93%); IR(cm^{-1}): 1646, 1449; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.68(t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.84(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.19(t, 2H, $J=6.0$ Hz), 6.32(s, 1H), 6.99(d, 2H, $J=16.5$ Hz), 7.35~7.38(m, 3H), 7.53~7.54(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 193.28, 155.08, 151.93, 151.79, 144.91, 137.12, 134.81, 130.46, 128.93, 128.85, 128.48, 117.72, 94.67, 69.97, 61.93, 61.13, 56.31, 41.76.

1-(6-(2-chloroethoxy)-2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one(6)의 합성

화합물 5(50 mg, 0.13 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (1 ml)에 용해시키고 0°C 에서 BCl_3 (0.07 ml, 0.07 mmol, 1 M in dichloromethane)을 가하고 30분 동안 교반하였다.⁹⁾ 그 후 반응 혼합물을 상온으로 높이고 플라스크의 입구가 완전히 밀폐되도록 막고 12시간 동안 교반하였다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 0°C 에서 3 N NaOH 수용액으로 pH 10~11로 만든 후 15분 간 격렬하게 교반하고 3 N HCl을 첨가하여 pH 3~4로 만든 후 유층을 분리해 내었다. 남은 수층을 ethyl acetate (15 ml)로 2회 추출하여 모든 유층을 합하고 10% NaCl 수용액으로 2회에 걸쳐 씻은 후 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=3:1)로 정제하여 화합물 6을 얻었다.

수율: 38 mg(81%); IR(cm^{-1}): 3395, 1627; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.86(s, 3H), 3.92(t, 2H, $J=5.5$ Hz), 3.96(s, 3H), 4.36(t, 2H, $J=5.5$ Hz), 5.97(s, 1H), 7.40~7.41(m, 3H), 7.68(m, 2H), 7.81(d, 1H, $J=15.6$ Hz), 7.98(d, 1H, $J=15.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 193.48, 159.59, 158.33, 157.07, 143.44, 135.35, 131.39, 128.94, 128.78, 127.44, 107.03, 87.91, 69.49, 60.85, 56.15, 42.05.

5-(2-chloroethoxy)-7,8-dimethoxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one(7)의 합성

화합물 6(295 mg, 0.81 mmol)을 무수 DMSO(5 ml)에 용해시킨 후 I_2 (50 mg)을 가하였다.⁵⁾ 반응 혼합물을 질소 기류 하에서 140°C 에서 3시간 동안 가열 교반한 후 TLC로 반응의 종결을 확인하였다. 얻어진 반응 혼합물을 상온까지 냉각시킨 후 증류수

(20 ml)를 가하여 반응을 종결시키고 격렬하게 교반시키며 포화 sodium thiosulfate 수용액(10 ml)을 가하여 산화제인 I_2 를 파괴시켰다. 원하는 화합물은 침전의 형태로 떨어졌고 이를 감압여과하여 얻어진 물질을 진공 건조한 후 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=1:1)로 정제하여 화합물 7을 얻었다.

수율: 228 mg(78%); IR(cm^{-1}): 1639, 1450; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.91(t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.95(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.32(t, 2H, $J=6.4$ Hz), 6.57(s, 1H), 6.62(s, 1H), 7.50~7.51(m, 3H), 7.90~7.92(m, 2H).

5-(2-chloroethoxy)-8-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one(8)의 합성

Glacial acetic acid(2 ml)에 화합물 7(16.0 mg, 0.04 mmol)을 용해시키고 충분히 교반한 후 48% HBr 수용액(1 ml)을 천천히 가하고 140°C 에서 1시간 동안 가열 교반하였다.⁶⁾ TLC로 반응의 종결을 확인한 후 반응혼합물에 ethyl acetate(30 ml)를 첨가하고 여기에 포화 sodium bicarbonate 수용액으로 중화하여 과량의 HBr과 acetic acid를 제거하였다. 수층과 유층을 분리한 후 수층을 ethyl acetate(15 ml)로 2회 추출하여 모든 유층을 합하고 10% NaCl 수용액(5 ml)로 2회에 걸쳐 씻은 후 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 여과한 후 여액을 감압농축하였다. 잔류물을 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=1:1)로 정제하여 화합물 8을 얻었다.

수율: 11.9 mg(78%); IR(cm^{-1}): 3354, 1450; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 3.76(t, 2H, $J=6.4$ Hz), 4.02(s, 3H), 4.38(t, 2H, $J=6.9$ Hz), 6.64(s, 1H), 6.67(s, 1H), 7.51~7.52(m, 3H), 7.93~7.94(m, 2H).

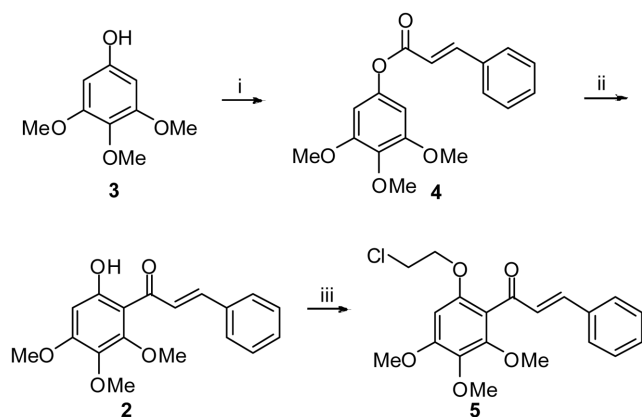
2.7 5,8-dihydroxy-7-methoxyflavone(isowogonin)(1)

화합물 8(10.4 mg, 0.03 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (1 ml)에 용해시키고 0°C 에서 BCl_3 (0.15 ml, 0.15 mmol, 1 M in dichloromethane)를 가하고 30분 동안 교반하였다.⁷⁾ 30분 후 상온으로 온도를 상승시킨 후 플라스크 입구를 완전히 밀폐한 후 12시간 동안 교반하였다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 반응 혼합물에 1 N NaOH 수용액으로 pH 10~11까지 맞춘 후 15분 간 격렬하게 교반시켜 boron 복합물을 파괴하였다. 이 반응혼합물에 다시 1 N-HCl을 첨가하여 pH 3~4로 맞춘 후 수층을 ethyl acetate(10 ml)로 2회 추출하였다. 유층을 모두 합친 후 10% NaCl 수용액(5 ml)로 2회에 걸쳐 씻은 후 무수 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 여액을 감압농축하였다. 잔류물을 컬럼크로마토그래피(*n*-hexane/ethyl acetate=1:1)로 정제하여 isowogonin 1을 얻었다.

수율: 8.5 mg(99%); IR(cm^{-1}): 3339, 1452; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 3.99(s, 3H), 5.18(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.66(s, 1H), 7.54(m, 3H), 7.95~7.97(m, 2H).

실험결과 및 고찰

Isowogonin 합성의 출발물질로는 상업적으로 쉽게 구할 수 있는 3,4,5-trimethoxyphenol **3**을 선택하였다. Scheme 1에서 볼 수 있는 것과 같이 화합물 **3**과 cinnamoyl chloride와 축합 반응하여 phenyl ester **4**를 얻었다. 반응 중간에 생성된 HCl이 가스 형태로 모두 제거되기 때문에 생성된 화합물 **4**를 따로 정제하지 않고 반응물을 그대로 다음 반응에 이용하였다. 즉 화합물 **4**가 포함된 반응물에 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 가하여 톨루엔 용매에 대해 5%가 되도록하였다. 이 반응조건은 이미 본 실험실에서 발표한 논문⁸⁾에 근거한 것으로서 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 의 양을 높일 경우 가열환류하는 가혹한 조건에서 원하는 생성물보다는 파괴된 형태의 물질의 비율이 높아지는 현상을 방지하기 위해 개발된 것이다.⁸⁾ 즉 3,4,5-trimethoxyphenol **3**로부터 phenyl ester **4**를 합성한 후 일체의 work-up 과정 없이 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 만을 첨가 가열하여 Fries rearrangement를 통해 2'-hydroxychalcone **2**까지 합성하는 두 단계를 52%의 높은 수율 성공시킬 수 있었다. 다음 단계는 2'-hydroxy 그룹을 적당한 보호기로 보호한 후 demethylation하고 flavonoid 링을 형성하는 단계이다. 이 단계 중 가장 가혹한 조건이 필요한 단계는 demethylation 단계이다. Flavonoid 화학에서 *O*-methyl 그룹을 제거하는 조건으로 가장 많이 쓰이는 것이 48% HBr 용액에서 가열환류하거나 BBr_3 과 같이 반응성 높은 시약을 사용하는 것이다. 문제는 이런 demethylation에 필요한 강산성 조건에서 살아남을 수 있는 보호기가 한정되어 있다는 것이다. 즉 강산성 조건에 잘 버티어주는 보호기로는 methyl, benzyl과 같은 alkyl기가 있으나 benzyl은 methyl 그룹보다 안정성이 떨어져 사용할 수 없으며 methyl기 역시 다른 methyl기와의 선택성 문제로 사용할 수 없었다. 본 실험실에서는 초기 단계에 tosylate라



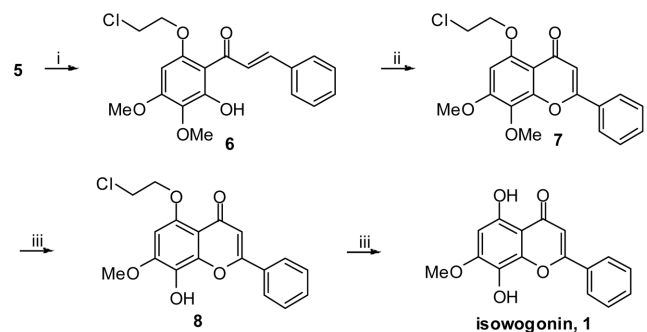
Reagents and conditions: i) Cinnamoyl chloride (1.1 eq), toluene, 5 h, reflux ii) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.5 eq), 1.5 h, reflux, 52% (over two steps) iii) 1-bromo-2-chloroethane (15 eq), K_2CO_3 (5 eq), 18-crown-6, acetone, 12 h, reflux, 93%

Scheme 1 – Synthesis of an intermediate of chalcone **5**.

는 보호기를 시험에 보았으나 반응 도중 파괴되어 실패하고 말았다. 여러 가지 보호기를 검토한 결과 2-chloroethyl 그룹을 선택하게 되었다. 2-Chloroethyl 그룹은 1급 알킬기로서 BBr_3 의 조건에서 methyl 그룹에 비해 반응성이 좀 더 떨어질 것으로 예측하였다. 실제로는 potassium carbonate를 이용한 염기조건 하에서 1-bromo-2-chloroethane을 사용하여 2-chloroethyl 기를 도입하는 반응의 속도가 매우 낮아 상이동 촉매인 18-crown-6을 첨가하여 반응의 속도를 높여 화합물 **5**를 효과적으로 합성할 수 있었다.

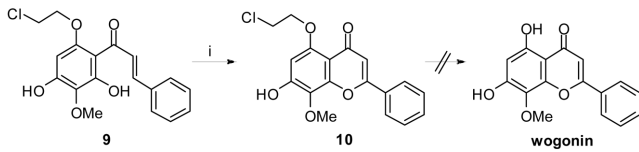
Chalcone 화합물 **5**의 선택적인 demethylation 과정을 위해 먼저 48% HBr과 glacial acetic acid 혼합물을 이용하여 가열환류 조건을 적용 시켜보았으나 격렬한 반응조건으로 인하여 cinnamic acid가 형성되는 등 retro-Fries rearrangement 반응이 상당량에 이르렀다. 따라서 좀 더 낮은 온도를 필요로 하는 반응조건 중 CH_2Cl_2 용매에서 BCl_3 시약을 시도하여 보았다. 일반적으로 BCl_3 시약을 사용할 때 생성물은 -O-B 복합물의 형태로 나오면서 용매에 대한 용해도가 떨어지는 현상이 있기 때문에 과량의 BCl_3 을 사용해도 하나의 methyl기가 제거된 중간체의 낮은 용해도로 반응 속도가 저하되어 하나의 *O*-methyl기만 선택적으로 제거되는 현상이 종종 발생한다. 이러한 생각에 기초하여 초기에 과량의 BCl_3 을 사용했으나 이 경우 오소 위치의 methyl기 뿐만 아니라 파라 위치의 메틸기도 함께 떨어져 나가는 부반응으로 원하는 화합물을 얻을 수 없었다. 이 문제는 BCl_3 의 양을 1몰당량을 사용하여 해결할 수 있었으며 원하는 6'-hydroxychalcone **6**을 얻을 수 있었다.

화합물 **6**에 iodine 촉매량과 산화제 겸 용매로 사용되는 DMSO를 고온에서 반응하여 산화적 환형성반응을 일으켜 화합물 **7**을 합성할 수 있었다.⁴⁾ 이 반응은 ¹H-NMR에서 이중 결합의 수소 중 베타위치의 수소 피크가 사라지는 것으로 확인하였다. 화합물 **7**에 48% HBr과 acetic acid를 사용하여 methyl기를 제거하고자 했을 때 다행스럽게도 단 하나의 *O*-methyl기만 제거되어



Reagents and conditions: i) BCl_3 (0.5 eq), CH_2Cl_2 , 12 h, RT, 81%. ii) I_2 , DMSO, 3 h, reflux, 78% iii) HBr, acetic acid, 1 h, 140°C, 78% iv) BCl_3 (5 eq), CH_2Cl_2 , 12 h, RT, 99%

Scheme 2 – Synthesis of isowogonin.



Reagents and conditions: i) I_2 , DMSO, 3 h, reflux, 56%
Scheme 3 - Synthetic approach to wogonin.

화합물 8이 선택적으로 생성되었다. 제거된 methyl기의 위치는 최종화합물인 isowogonin의 구조 분석을 통해 확인되었다. 마지막 과정으로 화합물 8의 2-chloroethyl기를 제거하여 isowogonin을 합성하기 위해 여러 가지 시도를 하였다. 먼저 NaCN을 사용하여 2-chloro기를 cyanide기로 치환한 후 retro-Michael 반응으로 보호기를 제거하고자 하였지만 실패하였다. 다행스럽게도 BCl_3 를 사용하였을 때 파라 위치의 methyl기와 chloroethyl기가 동시에 떨어져 나갈 것이라는 예상과 달리 chloroethyl기만 선택적으로 제거되었고 그 결과 isowogonin 1을 얻을 수 있었다.

Wogonin의 합성을 위한 몇 가지 반응 탐색도 이루어졌는데 먼저 화합물 5에 2당량 이상의 BCl_3 를 반응하여 *ortho*와 *para* 위치의 methyl기가 제거된 화합물 9을 합성하였다.⁸⁾ 화합물 9은 1H NMR을 통하여 확인하여 본 결과 두 개의 methyl기가 제거되었음을 알 수 있었고 따라서 isowogonin의 합성과정과 유사한 과정을 통하여 wogonin을 합성할 수 있을 것이라 생각하였다 (Scheme 3). 화합물 9은 앞선 반응 조건과 같은 촉매량의 I_2 , DMSO 조건에서 oxidative cyclization 반응으로 화합물 10로 변환할 수 있었다. 화합물 10에 대해 isowogonin의 합성과정에서와 같은 방법으로 BCl_3 를 사용하여 2-chloroethyl기를 제거하고자 하였지만 실패하였다. 화합물 10의 2-chloroethyl기를 제거하기 위하여 1) NaCN, DMF 2) KCN, $Bu_4N^+Br^-$, 18-crown-6, toluene 3) KOtBu, THF 4) KOH, tetrabutylammonium bisulfate, benzene 과 같은 반응 조건 등을 적용하여 보았지만 모두 실패하고 말았다. 화합물 10의 2-chloroethyl 그룹을 산성 조건에서 제거할 때 *O*-methyl 그룹이 먼저 제거되는 것으로 추측되고 강력한 염기성 조건에서는 flavonoid가 파괴되는 것으로 보였다.

결론적으로 이 연구는 간 보호 효과가 있는 isowogonin의 전합성을 위하여 시도되었으며 상업적으로 구입이 가능한 3,4,5-trimethoxyphenol을 출발물질로 하여 7단계에 걸쳐 총 23.5%의 높은 수율로 isowogonin을 합성할 수 있었다. Flavonoid 계열의 물질은 구조적으로 간단해 보여도 합성이 꽤 까다로운 경우가 많다. Isowogonin과 wogonin 그리고 합성중간체가 동일한 baicalein과 같이 *O*-methyl 기의 위치에 따라 demethylation하는 과정이 필요한데 demethylation 조건은 매우 격렬하기 때문에

이러한 조건을 견디어내는 보호기의 선택이 한정되어 있어 적절한 합성 계획을 세우기가 어렵다. Isowogonin의 전합성 연구를 통해 demethylation 조건에서 사용가능한 보호기로서 2-chloroethyl 그룹을 선택하였으며 결론적으로 부분적인 성공을 거두었다. 즉, Isowogonin의 합성 시 성공적이었으나 wogonin 합성에 적용했을 때 2-chloroethyl 그룹과 *O*-methyl 그룹에 선택적인 적당한 탈보호 조건을 찾지 못하였다. 이 부분은 좀 더 검증이 필요할 것으로 보이며 demethylation에 좀 더 효과적인 보호기를 탐색 중에 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2007년 원광대학교 교비 지원에 의해서 수행되었고 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Kim, S. C., Ahn, K. S., Park, C. K., Jeon, B. S., Lee, J. T. and Park, W. J. : Isolation of antioxidative compound from *Scutellaria baicalensis* G. *Korean J. Medicinal Corp. Sci.* **14**(4), 212 (2006).
- Bae, J. H., Lee, M. J. and Lee, S. M. : Antimicrobial effect of *Scutellaria baicalensis* Georgi extracts on food-borne pathogens. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol.* **33**, 35 (2005).
- Guo, Q., Zhao, L., You, Q., Yang, Y., Gu, H., Song, G., Lu, N. and Xin, J. : Anti-hepatitis B virus activity of wogonin *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Research* **74**, 16 (2007).
- Huang, W. H., Chien, P. Y., Yang, C. H. and Lee, A. R. : Novel synthesis of flavonoids of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Chem. Pharm. Bull.* **51**(3), 339 (2003).
- Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S. and Calvaleiro, J. A. S. : Syntheses of 5-hydroxy-2(phenyl or styryl)chromones and of some halo derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **33**(6), 1887 (1996).
- Levene, P. A. and Raymond, A. L. : Derivatives of monoacetonexylose. *J. Biol. Chem.* **102**, 317 (1933).
- Jang, J. H., Kim, H. P. and Park, H. : Structure and anti-inflammatory activity relationships of wogonin derivatives. *Arch. Pharm. Res.* **28**(8), 877 (2005).
- Kim, S., Sohn, D. W., Kim, Y. C., Kim, S.-A., Lee, S. K. and Kim, H. S. : Fine Tuning of a reported synthetic route for biologically active flavonoid, baicalein. *Arch. Pharm. Res.* **30**, 18 (2007).
- Wilhelm, H. and Wessjohan, L. A. : An efficient synthesis of phytoestrogen 8-prenylnaringenin from xanthohumol by novel demethylation process. *Tetrahedron.* **62**, 6961 (2006).