Journal of the Korean Chemical Society
2018, *Vol. 62, No. 1*
Printed in the Republic of Korea
https://doi.org/10.5012/jkcs.2018.62.1.19

케르세틴의 메틸화된 대사체인 람나진과 옴부인의 합성

장종윤 · 강동욱*
대구가톨릭대학교 바이오메디대학 제약산업공학전공
(접수 2017. 12. 5; 게재확정 2017. 12. 12)

Synthesis of Rhamnazin and Ombuin as Methylated Metabolites of Quercetin

Jongyun Jang and Dong Wook Kang*
Department of Pharmaceutical Science and Technology, Catholic University of Daegu, Kyeongsan 38430, Korea.
E-mail: dwkang@cu.ac.kr
(Received December 5, 2017; Accepted December 12, 2017)

요 약. 케르세틴의 메틸화된 대사체인 람나진과 옴부인은 항암제와 항염증제로서의 개발 가능성이 높은 물질이다. 본 연구에서는 케르세틴 수산기의 선택적인 메틸화를 통하여 기존의 합성법이 알려지지 않은 람나진의 합성법을 개발하였다. 그리고 케르세틴의 메틸화된 대사체 중의 하나인 옴부인의 기존 합성법의 문제점을 수정한 새로운 합성법을 제시하였다.

주제어: 람나진, 옴부인, 케르세틴, 메틸화

ABSTRACT. The methylated metabolites of quercetin, rhamnazin and ombuin are highly likely to develop as anticancer and anti-inflammatory agents. In this study, we synthesized rhamnazin through selective methylation of quercetin hydroxyl group, which has not been reported so far. In addition, a new synthetic method was developed to correct the problems of previous synthetic method of ombuin, one of the methylated metabolites of quercetin.

Key words: Rhamnazin, Ombuin, Quercetin, Methylation

서 론

플라보노이드는 식물과 균류의 이차 대사 산물로 야채와 과일 등의 음식에 많이 들어 있다.[1] 특히 박테리아, 바이러스, 암, 알레르기 등에 저항하는 효과가 있고 몸 안에서 일어나는 산화 작용을 방지해 주는 효과가 있어 다양한 질병의 치료제 개발 목적으로 연구 중인 물질이다. 플라보노이드 중 플라보놀 구조를 가지는 케르세틴은 항산화 효과[2]가 뛰어나고 암[3], 심혈관 질환[4], 신경변성질환[5] 등에 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다.[6,7] 그러나 케르세틴이 직접 체내에서 이와 같은 활성을 나타내는 물질은 아니다. 케르세틴이 체내로 들어오게 되면 제 2상 대사를 거쳐 수산기가 메틸화 되거나 황산, 글루쿠론산이 결합된 형태로 존재하는[8] 대사체들이 활성을 나타내며, 이러한 결과는 동물실험을 통해 확인되었다. 케르세틴이 풍부한 먹이를 제공한 돼지의 혈액을 채취하여 확인해 본 결과 혈액에 존재하는 물질은 이소람네틴(3'-*O*-메틸케르세틸), 타마리세틴(4'-*O*-메틸케르세틴)과 같이 케르세틴의 메틸 대사체임을 확인할 수 있었다.[9] 쥐를 이용한 실험[10]과 생체내 세포 배양 실험에서도[11] 똑같은 결과를 얻을 수 있었지만, 메틸화된 케르세틴 대사체의 상대적 존재량에는 약간의 차이가 있었다.

케르세틴의 대사체가 필요한 이유는 몸에서 대사되는 시간을 줄여 체내에서 흡수율과 활성을 증가시킬 수 있기 때문이다. 이와 같이 케르세틴 대사체는 체내에서 중요한 역할을 하기 때문에 이미 케르세틴의 메틸화 대사체를 합성하는 방법에 대한 다양한 논문들이 있다. 우리는 케르세틴 메틸화 대사체 중에서 항암제의 가능성이 있는

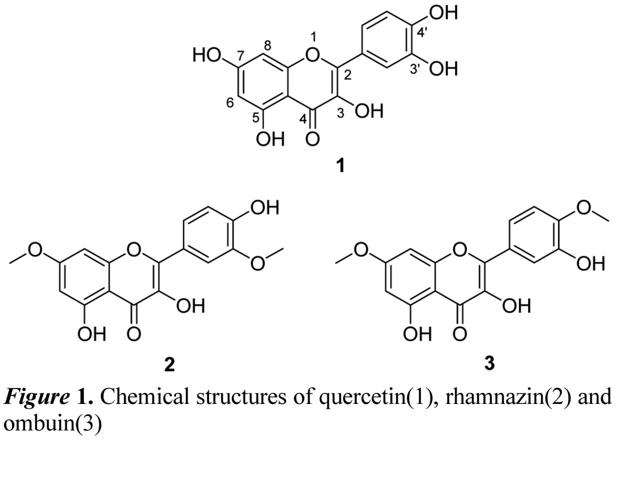


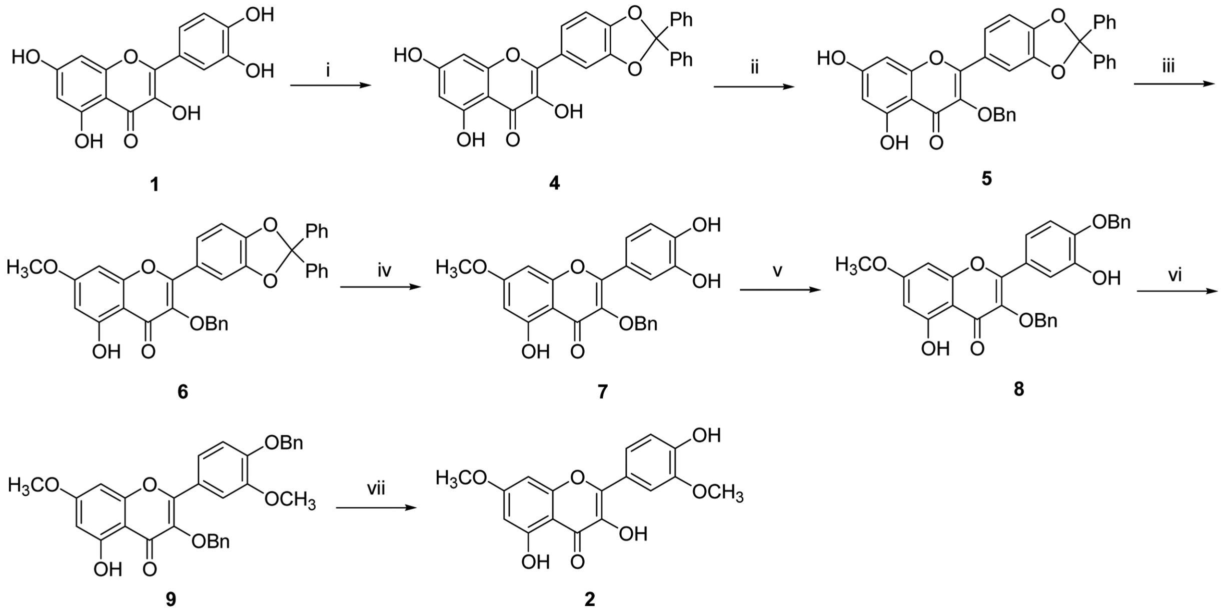
***Figure* 1.** Chemical structures of quercetin(1), rhamnazin(2) and ombuin(3)

람나진(**2**)과 항염증제로 개발이 가능한 옴부인(**3**)을 합성하고자 하였다. 람나진(**2**)은 혈관 내피 성장인자 수용체2 (VEGFR2)를 억제하는 효과가 있어[12] 항암제로의 개발 가능성이 있는 물질이다. 옴부인(**3**)은 항염증제로 사용할 수 있는 물질로, 감염단계에서 대식 세포의 일부 기능을 억제하는 역할을 한다.[13]

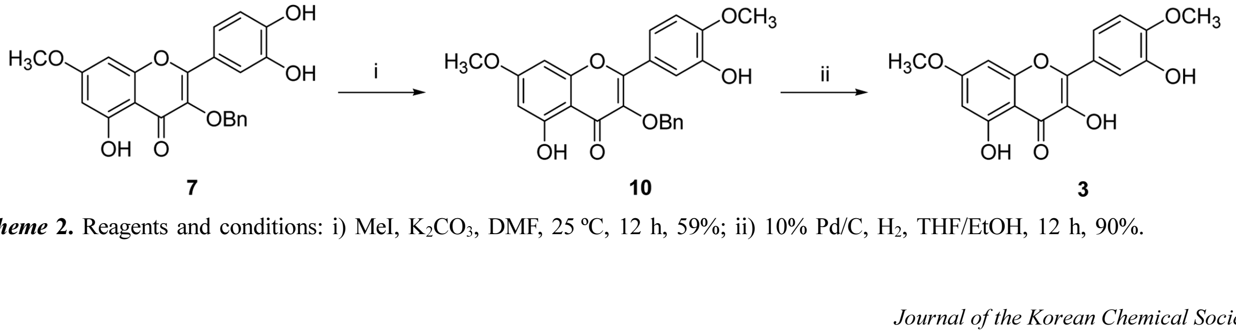
람나진(**2**)은 합성 방법에 관한 선행연구는 없었다. 그래서 기존 자료의 7-*O*-메틸케르세틴 합성법[14]을 응용하여 새로운 합성 방법을 시도하게 되었다(*Scheme* 1).

Rao et al.에 따르면 케르세틴의 메틸화는 특정 위치에 따라 수산기의 반응성에 차이가 있다는 것을 보여주었고, 반응성의 순서는 4’ > 7 > 3 > 3’ > 5번의 순이다.[15] 그러나 실제로 4’, 7, 3번 수산기의 반응성에 큰 차이가 없었다. 람나진(**2**)을 합성하기 위해서는 4’와 3번 수산기를 보호한 후 3’, 7번 수산기를 메틸기로 치환한다. 3’번과 4’번 수산기를 보호하기 위해 케르세틴(**1**)에 아세탈 형성 반응을 통하여 화합물 **4**를 얻을 수 있다.[16] 화합물 **4**에서 3-번 수산기를 벤질기로 보호하여 화합물 **5**를 합성하였고, 7번 수산기를 메틸화 하여 화합물 **6**을 얻는다. 이후, 3’번와 4’번의 아세탈을 탈보호하여 화합물 **7**을 얻고, 단일 벤질화 반응을 통하여 4’번이 벤질기로 보호된 화합물 **8**을 얻었다. 이 화합물을 단일 메틸화 반응을 통하여 화합물 **9**를 합성하고, 끝으로 벤질기를 탈보호화 하여 최종 생성물인 람나진(**2**)을 얻었다.

그리고 옴부인(**3**)은 선행연구에서 합성한 방법을 참고하여 실험을 진행하였다.[17] 그렇지만 실제로 디메틸화된 옴부인이 순수하게 얻어지지 않고, 트리메틸, 테트라메틸 생성물인 3,4’,7-*O*-트리메틸케르세틴과 3,3’,4’,7-*O*-테트라메틸케르세틴이 합성되었다. 그래서 기존 합성법의 문제점을 수정한 새로운 합성 방법을 시도하게 되었다. 이 방법은 앞에서 설명한 람나진(**2**) 합성법에서 화합물 **7**을 합성하는 과정까지 동일하다. 화합물 **7**에서 단일 메틸화 반응을 통하여 화합물 **10**을 합성하고, 이후 벤질기의 탈보호화 반응을 통하여 옴부인(**3**)을 합성하였다(*Scheme* 2).



***Scheme* 1.** Reagents and conditions: i) Ph_2CCl_2, Ph_2O, 180 ºC, 30 min , 86%; ii) BnBr, K_2CO_3, DMF, 25 ºC, 12 h, 59%; iii) MeI, K_2CO_3, DMF, 25 ºC, 12 h, 86%; iv) AcOH/H_2O(v/v=80:20), 140 ºC, 6 h 91%; v) BnBr, K_2CO_3, DMF, 25 ºC, 12 h, 68%; vi) MeI, K_2CO_3, DMF, 25 ºC, 12 h, 53%; vii) 10% Pd/C, H_2, THF/EtOH, 12 h, 90%.



***Scheme* 2.** Reagents and conditions: i) MeI, K_2CO_3, DMF, 25 ºC, 12 h, 59%; ii) 10% Pd/C, H_2, THF/EtOH, 12 h, 90%.

재료 및 방법

[1]H NMR (nuclear magnetic resonance) 스펙트럼은 Varian Gemini 300 spectrometer를 통하여 얻었다. NMR 스펙트럼에 사용된 용매는 chloroform-*d*와 methanol-d_4가 사용되었고, 화학적 이동은 chloroform ($CHCl_3$, 7.26 ppm)과 중수 (HOD, 4.87 ppm)에 대하여 상대적으로 나타내었다. 고분해능 질량 스펙트럼은 Micromass/Waters LCT Premier Electrospray TOF (time of flight) mass spectrometer로 기록되었다. 실험에 사용한 시약은 Sigma-Aldrich사의 특급시약을 사용하였다. 분석용 TLC (thin-layer chromatography)는 Fluka 60763을 사용하였다.

실 험

2-(2,2-Diphenylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,5,7-trihydroxyl-4*H*-chromen-4-one (4)

케르세틴(1.0 g, 3.48 mmol)을 디페닐에테르(30 mL)에 녹이고 디클로로디페닐메탄(1.38 mL, 6.96 mmol)을 가한 후, 온도를 서서히 올려 180 °C에서 30분간 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 식히고, 생성된 고체에 석유에테르(200 mL)를 가한 후, 여과한다. 고체는 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:*n*-Hexane = 1:3)의 방법으로 분리하여 화합물 **4**(0.91g, 86%)를 얻었다.

[1]H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 6.19 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H, 6-H), 6.47 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H, 8-H), 7.23 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H, 5’-H), 7.47 (m, 10H, aromatic H), 7.57 (d, *J* = 1.68 Hz, 1H, 6’-H), 7.58 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H, 2’-H), 9.68 (s, 1H, 3-OH), 10.85 (s, 1H, 7-OH), 12.38 (s, 1H, 5-OH).

3-(Benzyloxy)-2-(2,2-diphenylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-hydroxy-4*H*-chromen-4-one (5)

0 °C에서 벤질브로마이드(0.89 mL, 7.52 mmol)와 탄산칼륨(1.30 g, 9.4 mmol)을 화합물 **4**(3.51 g, 7.52 mmol)를 DMF(30 mL)에 녹인 용액에 가한다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 올려 12시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 물(200 mL)를 가하고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출한다. 유기층을 brine(200 mL)으로 씻어주고, 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 여과한다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:EtOAc=20:1)의 방법으로 분리하여 화합물 **5**(2.47g, 59%)를 얻었다.

[1]H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 5.02 (s, 2H, -OCH_2Ph), 6.28 (s, 1H, 6-H), 6.36 (s, 1H, 8-H), 6.92 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H, 5’-H), 7.25 (m, 5H, aromatic H), 7.40-7.60 (m, 12H, aromatic H), 12.75 (s, 1H, 5-OH).

2-(2,2-Diphenylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-bezyloxy-5-hydroxy-7-methoxy-4*H*-chromen-4-one (6)

실온에서 요오드메탄(1.40 g, 9.88 mmol)과 탄산칼륨(1.24 g, 8.98 mmol)을 화합물 **5**(5.0 g, 8.98 mmol)를 DMF (30 mL)에 녹인 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 물(150 mL)를 가해 반응을 중지시킨다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 여과한다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:EtOAc = 20:1)의 방법으로 분리하여 화합물 **6**(4.41g, 86%)을 얻었다.

[1]H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, -OCH_3) 5.03 (s, 2H, -OCH_2Ph), 6.36 (d, *J* = 2.08 Hz, 1H, 6-H), 6.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 6.92 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H, 5’-H), 7.28 (m, 4H, aromatic H), 7.40-7.44 (m, 7H, aromatic H), 7.51 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H, 6’-H), 7.56-7.61 (m, 5H, aromatic H), 12.69 (s, 1H, 5-OH).

2-(3,4-Dihydroxy-phenyl)-3-benzyloxy-5-hydroxy-7-methoxy-4*H*-4-one (7)

실온에서 화합물 **6**(4.41 g, 7.73 mmol)에 아세트산(80 mL)과 물(20 mL)을 가한 혼합 용액을 만들고, 140 °C에서 6시간 동안 교반한다. 반응물을 실온으로 식히고, 여기에 물(300 mL)을 가하고, 에틸 아세테이트(300 mL)를 가해 추출한다. 유기층을 포화 소듐바이카보네이트 용액(300 mL)로 씻어준다. 유기층을 분리한 후, 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 여과한다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 디클로로메탄으로 재결정하여 화합물 **7**(2.87 g, 91%)을 얻었다.

[1]H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, -OCH_3), 5.01 (s, 2H, -OCH_2Ph), 6.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.70 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, 8-H), 6.86 (d, *J* = 8.48 Hz, 1H, 5’-H), 7.30-7.54 (m, 7H, aromatic H), 12.72 (s, 1H, 5-OH).

2-(4-Benzyloxy-3-hydroxy-phenyl)-3-benzyloxy-5-hydroxy-7-methyoxy-4*H*-4-one (8)

0 °C에서 벤질브로마이드(0.07 mL, 0.62 mmol)와 탄산칼륨(0.1 g, 0.71 mmol)을 화합물 **7**(0.23 g, 0.57 mmol)을 DMF(5 mL)에 녹인 용액에 가한다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 올려 12시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 물(30 mL)를 가하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출한다. 유기층을 brine(30 mL)로 씻어주고, 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 여과한다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH=5:1)의 방법으로 분리하여 화합물 **8**(0.19 g, 68%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, $-OCH_3$), 5.04 (s, 2H, $-OCH_2Ph$), 5.07 (s, 2H, $-OCH_2Ph$) 5.72 (s, 1H, 3'-OH), 6.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.96 (d, *J* = 8.6Hz, 1H, 5'-H), 7.24-7.44 (m, 10H, aromatic H), 7.62 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, 6'-H), 7.63 (d, *J* = 2.0Hz, 1H, 2'-H), 12.68 (s, 1H, 5-OH).

2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-3-benzyloxy-5-hydroxy-7-methyoxy-4*H*-4-one (9)

실온에서 요오드메탄(0.07 g, 0.49 mmol)과 탄산칼륨(0.05 g, 0.36 mmol)을 화합물 **8**(0.18 g, 0.36 mmol)을 DMF (5 mL)에 녹인 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 물(4 mL)를 가해 반응을 중지시킨다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 추출하고, brine(40 mL)으로 씻어준다. 유기층을 분리하여, 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 여과한다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:EtOAc = 80:1)의 방법으로 분리하여 화합물 **9**(0.10 g, 53%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.72 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.87 (s, 3H, $-OCH_3$), 5.06 (s, 2H, $-OCH_2Ph$) 5.24 (s, 2H, $-OCH_3Ph$), 6.37 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, 6-H), 6.43 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, 8-H), 6.95 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H, 5'-H), 7.26-7.54 (m, 10H, aromatic H), 7.56 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, 6'-H), 7.64 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, 2'-H), 12.69 (s, 1H, 5-OH).

3,5-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-4*H*-chromen-4-one (2)

실온에서 화합물 **9**(90 mg, 0.19 mmol)를 에탄올(15 mL)과 THF(15 mL)에 녹인 용액에 10% Pd/C(9 mg)을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 수소 환경 하에서 12시간 동안 교반한 후, celite pad를 통하여 여과하고, 에탄올로 씻어준다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 메탄올로 재결정하여 람나진(**2**, 56 mg, 90%)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.85 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.86 (s, 3H, $-OCH_3$), 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.79 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, 8-H), 6,95 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H, 5'-H), 7.75 (dd, *J* = 2.08, 8.48 Hz, 1H, 6'-H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 2'-H), 12.46 (s, 1H, 5-OH); HRMS calcd. for $C_{17}H_{14}O_7$ 330.0740 found 330.0743.

2-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-3-benzyloxy-5-hydroxy-7-methyoxy-4*H*-4-one (10)

실온에서 요오드메탄(0.077 g, 0.54 mmol)과 탄산칼륨(0.068 g, 0.49 mmol)을 화합물 **7**(0.2 g, 0.49 mmol)을 DMF (5 mL)에 녹인 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 물(30 mL)를 가해 반응을 중지시킨다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 추출하고, brine(40 mL)으로 씻어준다. 유기층을 분리하여, 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 여과한다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:EtOAc = 80:1)의 방법으로 분리하여 화합물 **10**(0.12 g, 59%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.87 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.97 (s, 3H, $-OCH_3$), 5.07 (s, 2H, $-OCH_2Ph$), 5.64 (s, 1H, 3'-OH), 6.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.26-7.39 (m, 5H, aromatic H), 7.66 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, 6'-H), 7.68 (dd, *J* = 2.16, 8.6 Hz, 1H, 2'-H), 12.69 (s, 1H, 5-OH).

3,5-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7-methoxy-4*H*-chromen-4-one (3)

실온에서 화합물 **10**(120 mg, 0.29 mmol)을 에탄올(15 mL)과 THF(15 mL)에 녹인 용액에 10% Pd/C(9 mg)을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 수소 환경 하에서 12시간 동안 교반한 후, celite pad를 통하여 여과하고, 에탄올로 씻어준다. 여액을 감압농축하고 잔류물을 메탄올로 재결정하여 옴부인(**3**, 86 mg, 90%)을 연한 노란색의 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.86 (s, 3H, $-OCH_3$), 6.35 (s, 1H, 6-H), 6.72 (s, 1H, 8-H), 7.10 (d, *J* = 8.52Hz, 1H, 5'-H), 7.67 (s, 1H, 6'-H), 7.71 (d, *J* = 6.44 Hz, 1H, 2'-H), 12.44 (s, 1H, 5-OH); HRMS calcd. for $C_{17}H_{14}O_7$ 330.0740 found 330.0741.

결과 및 고찰

기존의 연구에서 케르세틴의 다양한 메틸화된 대사체를 합성하는 방법에 관한 연구가 있었지만, 람나진(**2**)의 합성 방법에 관한 연구는 없었다.

옴부인(**3**)은 기존에 알려진 합성법이 있었지만, 실제로 같은 조건에서 실험을 해 본 결과 옴부인이 합성되지 않고, 3,4',7-*O*-트리메틸케르세틴이 합성되는 것을 확인할 수 있었다. 그래서 앞에서 설명한 람나진(**2**) 합성 방법(*Scheme* 1)을 이용하여 옴부인(**3**)을 합성하였다.

케르세틴의 다양한 메틸화 대사체를 여러 질병의 치료제로 개발하기 위한 연구가 많이 진행되고 있다. 하지만 음식을 통해 얻어지는 케르세틴의 메틸화 대사체들의 양은 많지 않다. 그렇기 때문에 치료제 연구에 필요한 양을 얻기 위해 케르세틴을 이용하여 각 수산기의 선택적인 메틸화 방법에 대한 연구가 반드시 필요하다. 그렇지만 기존의 연구 결과를 따라해 본 결과, 반응 시약의 당량과 합성 방법에서 몇 가지 문제점을 찾을 수 있었다. 예를 들

어 케르세틴의 3',4'-카테콜 보호기의 형성 과정에서 논문에서는 1.5당량의 dichloro- diphenylmethane을 사용하면 86%의 생성물을 얻을 수 있다는 결과를 제시했지만, 실제로 반응을 진행하였을 때, 최대60%의 수득율을 보였다. 수득율이 낮은 원인이 과량의 dichlorodiphenylmethane으로 인해 부생성물이 많이 얻어질 가능성이 있다는 가정 하에 당량을 낮춰 실험을 진행하였더니, 오히려 수득율이 30%로 더 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 그래서 반대로 dichlorodiphenylmethane의 사용량을 2당량으로 높여서 반응을 진행한 경우, 86%로 논문과 같은 수득율을 얻을 수 있었다.

옴부인(**3**)의 합성 방법에 대하여, 기존의 연구에서는 케르세틴(**1**)에 직접 메틸화 하는 방법을 사용하여 한 단계의 합성 과정으로 진행하였다. 하지만 같은 조건으로 반응을 진행하였을 때 옴부인(**3**)은 전혀 합성되지 않았고 3',4',7- 트리메틸케르세틴과 3,3',4',7- 테트라메틸케르세틴만이 합성되었다. 그래서 반응 시약인 요오드메탄의 당량을 줄여가며 실험을 진행하였다. 요오드메탄의 양을 2당량으로 줄여서 반응을 진행하였을 때, 일부 옴부인(**3**)이 합성된 것을 TLC를 통해 확인할 수 있었다. 그러나 정확한 데이터를 얻기 위해 NMR과 LC-MS로 확인한 결과, 옴부인(**3**) 이 외에 다른 메틸 치환된 케르세틴 유사체가 섞여 있었고, 이 물질은 크로마토그래피의 방법으로 분리할 수 없었다.

그래서 옴부인(**3**)을 합성하기 위하여 *Scheme* 1에서 람나진(**2**)을 합성하기 위한 중간체인 화합물 **7**로부터 2단계의 반응을 통하여 옴부인(**3**)을 순수하게 얻을 수 있었다.

결 론

케르세틴의 메틸 치환 대사체 합성 연구를 통하여, 케르세틴의 7번, 3'번 수산기가 메틸화된 람나진(**2**)을 합성하였다. 람나진(**2**)은 케르세틴으로 부터 7단계의 반응 과정을 거쳤으며, 전체 수율은 13%로 합성되었다.

옴부인(**3**)의 경우, 기존의 합성 방법이 존재하지만, 이 방법으로는 옴부인(**3**)을 합성할 수 없었다. 그래서 람나진(**2**) 합성 과정의 중간체인 화합물 **7**로부터 2단계의 반응을 거쳐 옴부인(**3**)을 합성하였다. 본 연구에서는 케르세틴으로부터 전체 6단계의 반응 과정으로 옴부인(**3**)을 합성하였으며, 전체 수율은 21%로 합성되었다.

Acknowledgments. 본 논문은 2017년도 대구가톨릭대학교 교내 연구비 지원에 의한 것으로 감사드립니다.

REFERENCES

1. Packer, L.; *Flavonoids and other Polyphenols. Methods in Enzymology*, Ed.; Academic: San Diego, **2001**; Vol. 335.
2. Pietta, P. G. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035.
3. Choi, J. A.; Kim, J. Y.; Lee, J. Y.; Kang, C. M.; Kwon, H. J.; Yoo, Y. D.; Kim, T. W.; Lee, Y. S.; Lee, S. J. *Int. J. Oncol.* **2001**, *19*, 837.
4. Yoshizumi, M.; Tsuchiya, K.; Kirima, K.; Kyaw, M.; Suzaki, Y.; Tamaki, T. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 656.
5. Schroeter, H.; Spencer, J. P. E.; Rice-Evans, C.; Williams, R. J. *Biochem. J.* **2001**, *358*, 547.
6. Wang, H. K. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2000**, *9*, 2103.
7. Lamson, D. W.; Brignall, M. S. *Altern. Med. Rev.* **2000**, *5*, 196.
8. Ader, P.; Wessmann, A.; Wolffram, S. *Free Rad. Biol. Med.* **2000**, *28*, 1056.
9. Manach, C.; Texier, O.; Morand, C.; Crespy, V.; Regerat, F.; Demigne, C.; Remesy, C. *Free Rad. Biol. Med.* **1999**, *27*, 1259.
10. Boulton, D. W.; Walle, U. K.; Walle, T. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 353.
11. O'Leary, K. A.; Day, A. J.; Needs, P. W.; Sly, W. S.; O'Brien, N. M.; Williamson, G. *FEBS Lett.* **2001**, *503*, 103.
12. Yu, Y.; Cai, W.; Pei, C.G.; Shao, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* **2015**, *458*, 913.
13. Rao, Y. K.; Fang, S. H.; Tzeng, Y. M. *Phytother. Res.,* **2008**, *22*, 957.
14. Bouktaib, M.; Lebrun, S.; Atmani, A.; Ronaldo, C. *Tetrahydron*, **2002**, *58*, 10001.
15. Rao, K. V.; Owoyale, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1293.
16. Li, N. G.; Wang, J. X.; Liu, X. R.; Lin, C. J.; You, Q. D.; Guo, Q. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6586.
17. Shi, Z. H.; Li, N. G.; Tang, Y. P.; Li, W.; Yin, L.; Yang, J. P.; Tang, H.; Duan, J. A. *Eur. J. Med. Chem.,* **2012**, *54*, 210.