



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사학위논문

**Part A. Efficient synthesis of  
Piperlongumine**

**Part B. Synthesis and Evaluation of  
Pyrenyl-appended Calix[4]triazole**

2015년 2월

서울대학교 대학원

약학과 약품화학 전공

한 근 희

# Part A. Efficient synthesis of Piperlongumine

# Part B. Synthesis and Evaluation of Pyrenyl-appended Calix[4]triazole

지도교수 김 상 희  
이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함  
2015년 2월

서울대학교 대학원  
약학과 약품화학 전공  
한근희

한 근 희의 약학석사 학위논문을 인준함

2015년 2월

위 원 장 \_\_\_\_\_(印)

부위원장 \_\_\_\_\_(印)

위 원 \_\_\_\_\_(印)

# 국문 초록

## Part A. Efficient synthesis of Piperlongumine

Piperlongumine(PL)은 인도남부 및 동남 아시아에서 자생하는 long pepper (*Piper longum*)에서 추출된 천연물이다. PL은 항암적 특성을 가지고 있어, *in vitro* 실험에서 암세포를 사멸 시키는 것으로 확인 되었으며, mouse 모델 에서는 악성 유방 종양의 성장을 억제하는 것으로 나타났다. 또한 다른 연구에서는 항산화 효과 및 항혈전 효과를 나타내는 것으로 보였다. 이에 따라 PL은 여러 연구실에서 합성이 되어 왔으나, 대부분의 연구팀에서는 15~37%의 낮은 수율로 합성 하였고, 반응 또한 가혹한 조건에서 진행 되었다.

본 연구에서는 이러한 단점을 보완 하고 생리 활성 평가를 위한 다량의 물질을 합성할 수 있는 다음과 같은 합성 전략을 수립 하였다.

상업적으로 이용 가능한 Trimethoxycinnamic acid (TMCA)에 amidation을 반복하여 진행한 후 Grubbs catalyst를 이용한 Ring closing metathesis를 통하여 Pyridinone 고리구조를 형성하도록 하여 목표한 PL 수싯g을 확보 하였다. 이후 생리활성 평가를 위한 실험을 진행하고 있다.

주요어 : Piperlongumine, Ring closing metathesis, Grubbs catalyst

학번 : 2013-21622

## Part B. Synthesis and Evaluation of Pyrenyl-appended Calix[4]triazole

Calixarene은 큰 고리 화합물로서 작은 분자들이나 금속 원자들을 인식할 수 있는 특성 때문에 여러 방면에 걸쳐 응용 가능성을 인정 받아 왔다. 하지만 calixarene의 구조 변환 및 작용기의 변화에는 한계성을 가지고 있기 때문에 calixarene의 phenol이 heterocycle로 치환된 heterocalixarene이 주목받고 있다.

이에 본 연구실에서는 1,2,3-triazole이 도입된 heterocalixarene인 calix[2]triazole[2]arene을 합성 하였고, 이의 특성을 다양한 분광학적 분석 방법을 통하여 확인함으로써 기존 calixarene과는 다른 신규한 host 화합물임을 확인할 수 있었다. 이를 기반으로 하여 calixarene의 모든 phenol기가 1,2,3-triazole로 치환되고 이의 응용성 파악을 위한 형광체로서 pyrene이 도입된 calix[4]triazole을 설계 및 합성 하였다.

Pyrene이 도입된 calix[4]triazole을 상업적으로 이용 가능한 propargyl alcohol을 시작물질로 하여 반복된 click-reaction을 수행함으로써 성공적으로 합성 할 수 있었다. 이의 응용성 연구를 위해 다양한 analyte (cation, anion, etc)와의 상호 작용을 연구중에 있으며, 더 나은 특성 부여를 위해 pyrene 연결 구조의 변화를 통한 다양한 유사체를 합성중에 있다.

주요어 : Calixarene, Heterocalixarene, 1,2,3-triazole, click-reaction

학 번 : 2013-21622

## Contents

### Part A. Efficient synthesis of Piperlongumine

<b>I. Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Results and Discussion.....</b>	<b>6</b>
<b>III. Conclusion.....</b>	<b>12</b>
<b>IV. Experimental Section.....</b>	<b>13</b>
<b>V. References.....</b>	<b>18</b>

### Part B. Synthesis and Evaluation of Pyrenyl-appended Calix[4]triazole

<b>I. Introduction.....</b>	<b>20</b>
<b>II. Results and Discussion.....</b>	<b>22</b>
<b>III. Conclusion.....</b>	<b>28</b>
<b>IV. Experimental Section.....</b>	<b>29</b>
<b>V. References.....</b>	<b>36</b>

<b>Abstract in English.....</b>	<b>37</b>
---------------------------------	-----------

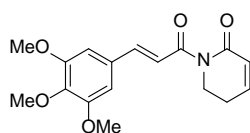
# **Part A**

## I. Introduction

Piperlongumine(PL)은 인도 남부 및 동남아시아에서 자생하는 long pepper(piper longum)에서 추출된 천연물이다.<sup>1</sup> PL은 선행 연구에서 볼 수 있듯이, 특정한 암세포들에 대하여 선택적인 세포사망이 관찰 되었다.<sup>1</sup>

이러한 이유로 PL의 실용적 합성법의 개발은 학계의 관심을 끌었고, 선행연구가 진행 되었다. 몇몇 방법이 개발 되었으나, 대부분의 연구에서 15~30% 정도의 총 수율 로 좋지 못한 결과를 나타내었다.<sup>2,3,4</sup>

다양한 생리 활성을 평가 하고, 다양한 유도체 합성의 선구 물질로 평가 하기 위해서는 다량의 PL이 필요하다. 이러한 면에서 이전 연구에서의 합성법은 물질 확보를 위한 합성법으로 적절하지 않다고 여겨졌다. 이에 따라 본 연구 에서는 이러한 문제를 해결 하여 대량합성에 적합한 전합성법을 개발 하고자 하였다.



Piperlongumine (1)

Figure 1. Piperlongumine 의 구조

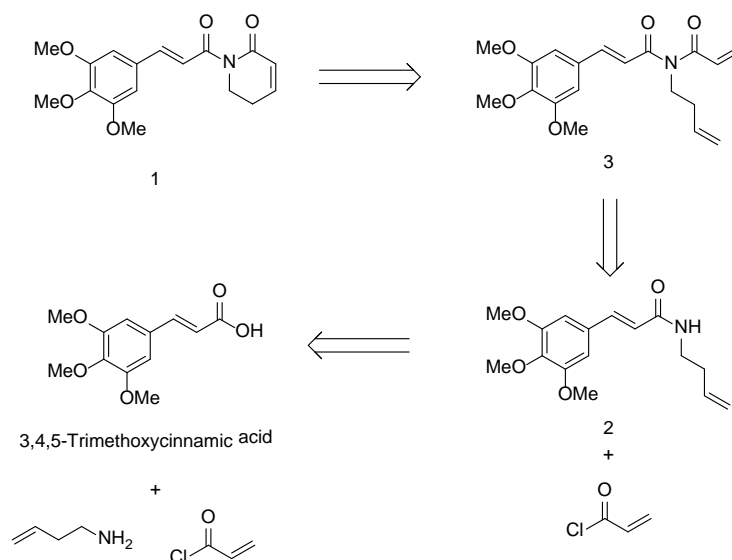
분자내 Ring Closing Metathesis(RCM)<sup>2</sup>을 통한 dihydroxypyridione의 형성이 가장 보편적 이며, 고리 형성 후, 3,4,5-trimethoxycinnamic acid(TMCA) 와 coupling반응을 통하여 합성하는 방법이 사용 되었었다. 하지만 이러한 반응에서 coupling 반응 조건이 매우 가혹하며, RCM 반응 역시 고온에서 진행되는 문제점을 가지고 있다.<sup>2</sup>



이에 이러한 문제점을 해결 하기 위하여 본 연구진은 RCM 반응을 가장 마지막에 수행 하기로 결정 하고, TMCA 기질에 RCM을 위한 2개의 이중결합 기질을 먼저 도입하고자 하였다. 이중결합 잔기중 pyridinone을 형성하기 위하여 homoallylamine을 먼저 amide coupling을 통하여 합성하고, 이후 Acroloyl chloride를 coupling 한다면 필요한 구조를 확보 할 수 있다고 생각 하였다.

## II. Results and Discussion

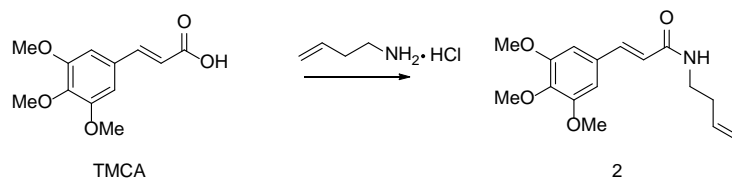
목표로 하는 PL은 상업적으로 이용 가능한 TMCA에 기존의 합성법처럼 pyridineone 을 coupling 할 경우의 수득률이 좋지 않고 반응 조건 역시 가혹하기 때문에 이를 바꾸어 시작 물질에 pyridione을 만들 수 있는 이중결합 잔기를 도입하는 방법으로 우회 하여 합성 할 수 있을 것이라 생각 하였다. (Scheme 1)



Scheme1. PL의 역합성

필요한 이중결합 잔기는 TMCA에 homoallyl amine과 crotonoyl chloride를 반복적인 amidation을 통하여 합성 할 수 있다고 생각 하였다.

Table 1. amide coupling 조건에 따른 합성 결과



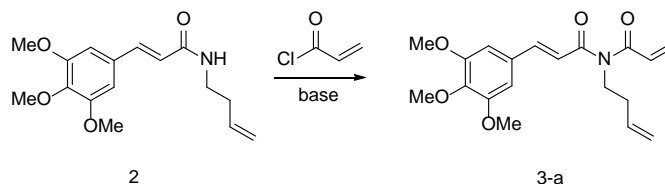
Method	Temp	Solvent	Time	Yield
A	rt	DCM	12h	65%
B	rt	DCM	12h	66%
C	rt	DCM	2h	95%

Method  
 A : DCC, DMAP, TEA, 3-butenyl amine hydrochloride  
 B : EDCI, HOBT, 3-butenyl amine hydrochloride  
 C : 1) (COCl)<sub>2</sub>, DMF(cat)  
       2) DMAP, 3-butenyl amine hydrochloride

상업적으로 이용 가능한 TMCA를 시작 물질로 하여 필요한 두개의 이중결합 잔기를 확보 하기 위하여 1차적으로 homoallylamine을 amide coupling을 통하여 첫번째 이중결합 잔기를 합성한 화합물 2를 얻고자 하였다. 최초의 시도로 DCC를 사용한 합성을 시도 하였으나, 그 결과가 좋지 않아 일반적으로 쓰이는 3가지의 반응 조건에 대하여 모두 실험을 진행 하였다. 그 결과 반응 조건 C로 진행 하였을 때 95 %의 수득률로 화합물 2를 얻을 수 있었다. (Table 1)

2에 두번째 이중결합 잔기를 도입 하기 위하여, acryloyl chloride를 강염기 존재 하에 반응 시켜 보았으나, 반응이 진행 되지 않았다 (Table 2)

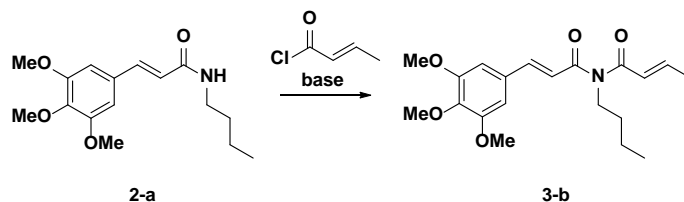
Table 2. Acroloyl chloride 와의 반응



Entry	Base (eq.)	Acryloyl chloride	Temp.	Solvent	Results
1	n-BuLi (2.0eq)	2.0eq	-78°C to rt	THF	반응하지 않음
2	LiHMDS (2.0eq)	2.0eq	-78°C to rt	THF	Yield 10%
3	KHMDS (2.0eq)	2.0eq	-78°C to rt	THF	반응하지 않음
4	MeMgBr (2.0eq)	2.0eq	-78°C to rt	THF	반응하지 않음

그 원인에 대하여 여러가지 원인을 검토 해 보았을때, 화합물 **3-a**는 말단에 두개의 이중결합을 가지게 되는데, 구조적으로 말단에 위치하는 이중결합이 많다면, 더 불안정하여 생성이 제대로 되지 않는 것이라고 생각 되었다. 이에 따라 모델을 바꾸어 methyl기가 한 개 더 연결된 crotonoyl 기를 도입 하기로 하고, model study를 통하여 여러 가지 조건으로 실험을 진행 하였다. 강염기 조건중 LiHMDS를 2당량 이상 사용 하였을 때 가장 좋은 결과를 나타 내었다. (Table. 2) 이후 이를 실제 모델에 적용 하여 실험 한결과 81 %의 수득률로 화합물 **3**를 얻을 수 있었다.

Table 3. Model study 에서의 base에 따른 반응 결과

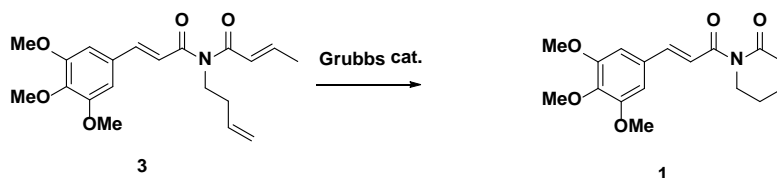


Entry	Base (eq.)	Crotonoyl chloride	Temp.	Solvent	Results
1	LiHMDS (1.0)	2eq	-78°C to rt	THF	SR <sup>a</sup>
2	<i>n</i> -BuL (2.0)	2eq	-78°C to rt	THF	SR Yield 10%
3	LiHMDS (2.0)	2eq	-78°C to rt	THF	Yield 92%.
4	KHMDS (2.0)	2eq	-78°C to rt	THF	SR
5	MeMgBr (2.0)	2eq	-78°C to rt	THF	SR

<sup>a</sup>SR : Starting material remained

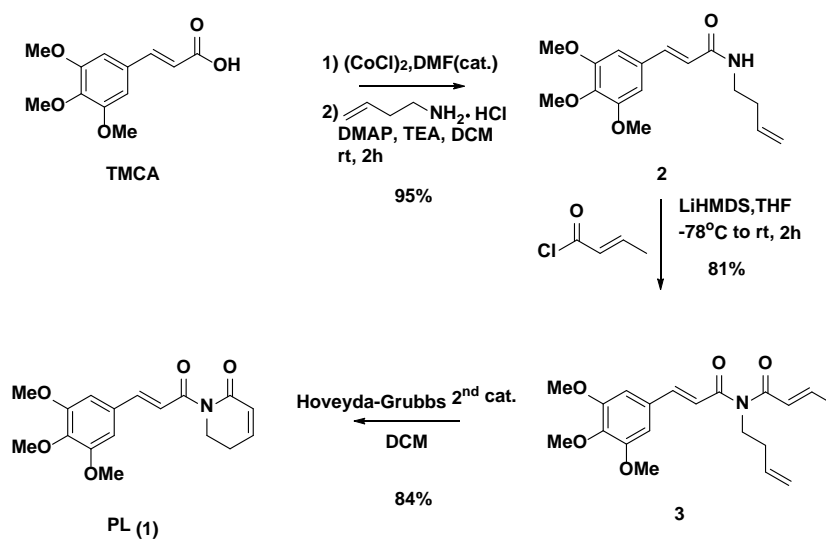
3에 분자내 RCM반응을 통하여 목표로 한 1을 합성 하고자 하였다. 2가지 Grubbs 2<sup>nd</sup> catalyst 를 사용하여 적합한 촉매를 선정 하였다. (Table. 4)

Table. 4 Grubbs catalyst 에 따른 반응 결과



Entry	Catalyst	Solvent	Temp	Yield
1	Grubbs 2 <sup>nd</sup>	DCM	rt	46%
2	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>nd</sup>	DCM	rt	85%

그 결과 Hoveyda-Grubbs 2<sup>nd</sup> catalyst 를 사용하여 0.001M 농도에서 분자내 RCM반응을 진행 하였을 때 84 %의 수득률로 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다.



Scheme 2. PL의 합성

### III. Conclusion

본 연구에서는 기존의 방법을 개선하여, 총 수율을 15%에서 64%로 끌어 올릴 수 있었다. Pyridione 고리를 형성하는 분자내 RCM 반응의 수득률을 75 %에서 84 %로 끌어 올렸으며, amide coupling 반응의 수득률 역시 65 %에서 81%로 향상 시킬 수 있었다. 분자내s RCM반응역시 상온에서 짧은 시간안에 반응을 종결시킬수 있었다. 이에 따라 대량 합성이 용이해져 본연구실에서는 연구된 방법에 따라 약 30g의 PL을 합성 할 수 있었으며, 이에 대한 다양한 생리 활성 평가가 진행 중이다.

## IV. Experimental Section

모든 시약은 구입하여 사용했으며, 모든 실험은 질소 기류하에서 수행하였다. 이때 사용한 용매 중 중 THF (tetrahydrofuran) 와 diethyl ether 는 sodium benzophenone ketyl 존재하에 증류하여 사용하였으며, DMF (*N,N*-dimethylformamide), DMSO (dimethyl sulfoxide) 는 CaH<sub>2</sub> 존재하에 증류하여 4 Å molecular sieves 하에서 보관하여 사용하였고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, benzene, toluene, pyridine, acetonitrile, triethylamine 등은 CaH<sub>2</sub> 존재하에 증류하여 사용하였다. 반응은 박층 크로마토그래피 (TLC) 분석을 통해 확인했고, silica gel 60 F-254 TLC plate를 사용했다. <sup>1</sup>H 또는 <sup>13</sup>C NMR (nuclear magnetic resonance) spectra 는 JEOL LNM-LA 300, JEOL JNM-GCX 400, Bruker AMX-500 spectrometer 를 이용하여 TMS (tetramethylsilane) 을 내부 표준 물질로 사용하거나 CDCl<sub>3</sub> 에 잔류하는 CHCl<sub>3</sub> 를 내부 기준으로 하여 측정하였으며, chemical shift는 ppm (parts per million) 단위로, coupling constant 는 Hz (hertz) 로 나타내었다. IR (infrared) spectra 는 Agilent 5500a FT-IR spectrometer로 측정하였으며, cm<sup>-1</sup> 로 표시하였다. Mass spectra(MS)는 fast atom bombardment (FAB) 또는 chemical ionization (CI)를 이용하여 측정하였으며 High-resolution mass spectra(HRMS)도 같은 방법을 이용했다. 칼럼 크로마토그래피는 silica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck) 을 사용하였다.



**(E)-N-(but-3-en-1-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acrylamide(2)**

**Method A**

등근 바닥 플라스크에 3,4,5-Trimethoxy cinnamic acid (97% from Aldrich)100mg(0.4072mmol)을 넣고 DCM 4ml에 잘 녹여낸다. 질소 기류 하에 TEA(0.17ml, 1.22mmol), DMAP (54mg, 0.45mmol), DCC (92mg, 0.45mmol) 를 천천히 넣어준 이후 homoallyl amine salt (50mg, 0.45mmol)를 넣어준다. 상온에서 16시간 교반한 이후 Ethyl acetate로 추출하여 brine으로 세척한다. 이후 이를 MgSO<sub>4</sub>로 건조 하고 감압 농축하여 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =2:1) 조건으로 정제하여 **2** (77mg, 0.2643mmol)을 얻는다.

**Method B**

등근 바닥 플라스크에 3,4,5-Trimethoxy cinnamic acid (97% from Aldrich)100mg(0.4072mmol)을 넣고 DCM 4ml에 잘 녹여낸다. 질소 기류 하에 TEA(0.17ml, 1.22mmol), HOBT (62mg, 0.45mmol), EDCI (88mg, 0.45mmol) 를 천천히 넣어준 이후 homoallyl amine salt 를 넣어준다. 상온에서 16시간 교반한 이후 Ethyl acetate로 추출하여 brine으로 세척한다. 이후 이를 MgSO<sub>4</sub>로 건조 하고 감압 농축하여 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =2:1) 조건으로 정제하여 **2** (78mg, 0.2688mmol)을 얻는다.

**Method C**

등근 바닥 플라스크에 3,4,5-Trimethoxy cinnamic acid (97% from Aldrich)2.3g(9.36mmol)을 넣고 DCM 14ml에 잘 녹여 질소 기류 하에 0°C로 냉각한 후 Oxalyl chloride2.55ml(28.13mmol)을 천천히 넣어준다. DMF 2 방울을 넣어준 이후 상온에서 3시간동안 교반한다. 교반이 끝난 후 감압 농축하여 용매를 제거한 후 DCM 14ml에 잘 녹이고, homoallyl amine salt 1.25g(11.24mmol)과 DMAP 1.37g(11.24mmol), TEA 3.9ml(28.10mmol)을 넣고 다시

2시간 동안 상온에서 교반한다. 반응 혼합액에 포화NaHCO<sub>3</sub>수용액을 넣어 반응을 종결하고, 증류수로 세척한 이후 Ethylacetate로 추출하고, 이를 brine으로 재 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조 하고 감압 농축한다. 이를 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =2:1) 조건으로 정제하여 2(2.5781g, 8.8491mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.315 (m, 2H), 3.455 (m, 2H), 3.849 (d, *J* = 2.91Hz, 9H), 5.120 (m, 2H), 5.6448 (brs, 1H), 5.785(m, 1H), 6.263 (d, *J* = 15.57Hz, 1H), 6.700 (d, *J* = 25.08Hz, 2H), 7.353 (d, *J* = 30.09Hz, 1H)

**(*E*)-*N*-butyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acrylamide(2-a)**

등근 바닥 플라스크에 3,4,5-Trimethoxy cinnamic acid (97% from Aldrich)7.0g(28.50mmol)을 넣고 DCM 90ml에 잘 녹여 질소 기류 하에 0°C로 냉각한 후 Oxalyl chloride2.55ml(28.13mmol)을 천천히 넣어준다. DMF 2 방울을 넣어준 이후 상온에서 3시간동안 교반한다. 교반이 끝난 후 감압 농축하여 용매를 제거한 후 DCM 90ml에 잘 녹이고, *n*-Butyl amine 3.38ml(34.20mmol)과 DMAP 4.18g(34.20mmol), TEA 4.77ml(34.20mmol)을 넣고 다시 2시간 동안 상온에서 교반한다. 반응 혼합액에 포화NaHCO<sub>3</sub>수용액을 넣어 반응을 종결하고, 증류수로 세척한 이후 Ethylacetate로 추출하고, 이를 brine으로 재 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조 하고 감압 농축한다. 이를 재결정 (*n*-Hexane:EA) 조건으로 정제하여 2-a(6.8318g, 23.2881mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.927 (t, *J*=7.2.Hz 3H),1.373 (m, 2H), 1.531 (m, 2H), 3.373 (td, *J*=6.27, 6.35Hz, 2H), 3.851 (d, *J*=2.19Hz, 9H), 5.6228 (brs, 1H), 6.281 (d, *J*=15.54Hz, 1H), 6.7204 (s, 2H), 7.562 (d, *J*=14.10Hz, 1H)

**(E)-N-(but-3-en-1-yl)-N-((E)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acryloyl)but-2-enamide(3)**

둥근 바닥 플라스크에 THF 21ml를 넣고 질소 기류 하에 **2**(306mg, 1.05mmol)를 넣어준 이후 -78°C로 냉각한다. LiHMDS(1.0 THF solution)2.1ml(2.10mmol)를 천천히 넣어준후 -78°C 에서 30분간 교반한다. Crotonoyl chloride (95% from TCI) 0.21ml(2.10mmol)를 넣어준 이후 10분간 교반한다. 이후 상온에서 2시간 동안 교반한다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 넣어준 이후 DCM으로 추출하고 이를 brine으로 세한 이후 MgSO<sub>4</sub>로 건조한다. 감압 농축한 이후 이를 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =2:1) 조건으로 정제하여 **3**(308.4mg, 0.8580mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz) δ 1.909 (m, 3H), 2.385 (td, *J*=7.20Hz 2H), 3.868 (m,11H), 5.070 (m, 2H), 5.797 (m, 1H), 6.355 (m, 1H), 6.7268 (s, 2H), 6.884 (d, , *J*=13.56, 1H), 7.048(m, 1H), 7.611(d, , *J*=15.39Hz, 1H)

**(E)-N-butyl-N-((E)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acryloyl)but-2-enamide(3-b)**

둥근 바닥 플라스크에 THF 20.5ml를 넣고 질소 기류 하에 **2-a**(300mg, 1.02mmol)를 넣어준 이후 -78°C로 냉각한다. LiHMDS(1.0 THF solution)2.04ml(2.04mmol)를 천천히 넣어준후 -78°C 에서 30분간 교반한다. Crotonoyl chloride (95% from TCI) 0.210ml(2.10mmol)를 넣어준 이후 10분간 교반한다. 이후 상온에서 2시간 동안 교반한다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 넣어반응을 종결한 후 DCM으로 추출하고 이를 brine으로 세척한다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 감압 농축하여 이를 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =2:1) 조건으로 정제하여 **3-b**(278mg, 0.9476mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz) δ 0.937 (t, *J*=7.32Hz, 3H), 1.358 (m, 2H), 1.613 (m, 2H), 3.810 (t, *J*=7.69Hz, 2H), 3.870 (d, *J*=1.11Hz, 9H), 6.365 (m, 1H), , 6.7268 (s, 2H), 6.879 (d, , *J*=13.54, 1H), 7.05(m, 1H) 7.63 (d, , *J*=15.36Hz, 1H )

### **Piperlongumine(1)**

둥근 바닥 플라스크에 DCM 70ml를 넣고 질소 기류 하에 **3**(251.3mg, 0.69925mmol)와 Hoveyda-grubbs 2<sup>nd</sup> catalysy (97%, from Aldrich) 22.6mg (0.035mmol)을 넣고 1시 교반한다. Celite 535를 이용하여 거른 후, 용매를 감압 농축하고 그 잔사를 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =3:2) 조건으로 정제하여 **1**(186.8mg, 0.5885mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  2.498 (m, 2H), 3.7866 (s, 3H), 3.8662 (s, 6H), 3.982 (t, *J* = 5.20Hz, 2H), 5.999 (m, 1H), 6.9079 (s, 2H), 7.066 (m, 1H) 7.369 (d, *J* = 12.44Hz, 1H), 7.600 (d, *J* = 12.48Hz, 1H),

## V. References

1. Raj L, Ide T, Gurkar AU, Foley M, Schenone M, Li X, Tolliday NJ, Golub TR, Carr SA, Shamji AF, Stern AM, Mandinova A, Schreiber SL, Lee SW *Nature* 2011 **475** (7355): 231–234
2. Vidadala Ramasubba Rao, Puppala Muthenna , Gundeti Shankaraiah, Chandrasekhar Akileshwari, Kothapalli Hari Babu , Ganji Suresh , Katragadda Suresh Babu , Rotte Sateesh Chandra Kumar, Kothakonda Rajendra Prasad, Potharaju Ashok Yadav, J. Mark Petrash, Geereddy Bhanuprakash Reddy, Janaswamy Madhusudana Rao *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 57, 344-361
3. Seo, Young Hwa; Jun, Jong-Gab; Kim, Jin-Kyung *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, **2014** 5727–5730
4. Boll, Per M.; Hansen, Jesper; Simonsen, Ole, Thorup, Niels *Tetrahedron*, 1984 , vol. 40, 171-176

## **Part B**

## I. Introduction

Calixarene은 aldehyde 혹은 phenol 기반의 hydroxyalkylation 화합물을 단위체로 가지는 거대한 고리 형태의 화합물로서 수용체로서 작용하여 다양한 양이온, 음이온, 또는 중성분자들인 guest 화합물과 선택적으로 결합 할 수 있다. 이러한 calixarene의 특성을 host-guest chemistry적인 관점에서 많은 연구진들의 관심을 끌었기에, 이의 다양한 유도체들을 개발하고 또 이의 물리화학적 특성을 분석하고 유용성을 평가하는 연구들이 진행 되어 왔다. 하지만 calixarene은 구조 변환 및 작용기의 변화에 한계성을 지니고 있기 때문에, calixarene의 구조중 일부가 heterocycle로 치환된 heterocalixarene이 많은 주목을 받고 있다 (Figure 1).

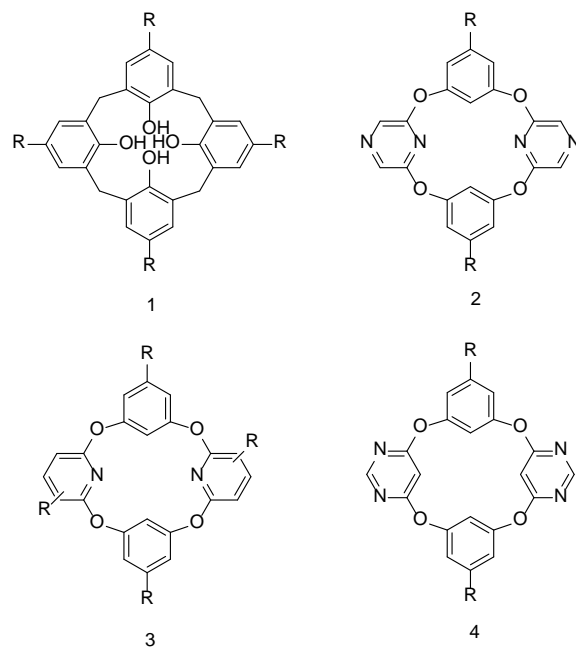


Figure 1. Calix[4]arene 1과 heterocalixarene 2-4<sup>1</sup>

이에 본 연구실에서는 calix[4]arene의 phenol기중 일부에 1,2,3-triazole이 도입된 hetetocalixarene인 calix[2]triazole[2]arene을 설계하여 합성 하였고, 이의 특성을 NMR study 를 비롯한 다양한 분광학적 분석방법과 Density Functional Theory(DFT) 에 기반한 계산법으로 분석하여 확인 함으로써 기존의 calixarene과는 다른 신규한 host 화합물임을 확인 하였다 (Figure 2.).<sup>2,3,4</sup>

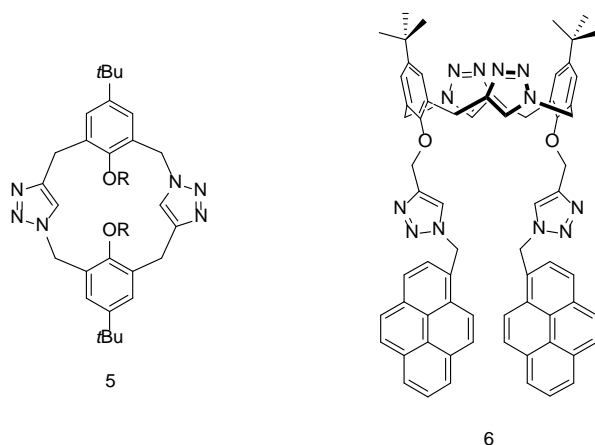


Figure 2. Calix[2]arene[2]triazole 5과 pyrene이 도입된 calix[2]arene[2]triazole 6

이에 따라 본 연구에서는 위의 결과들을 기반으로 하여 calixarene의 모든 phenol기가 1,2,3-triazole로 치환한 calix[4]triazole을 합성 하고자 하였다. 그리고 합성된 calix[4]triazole에 형광체로서 pyrene이 도입된 calix[4]triazole을 합성함으로써 새로운 host물질인 calix[4]triazole의 물리화학적인 특성을 파악 하고자 하였다 (Figure 3).

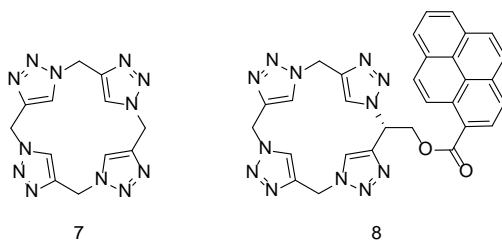
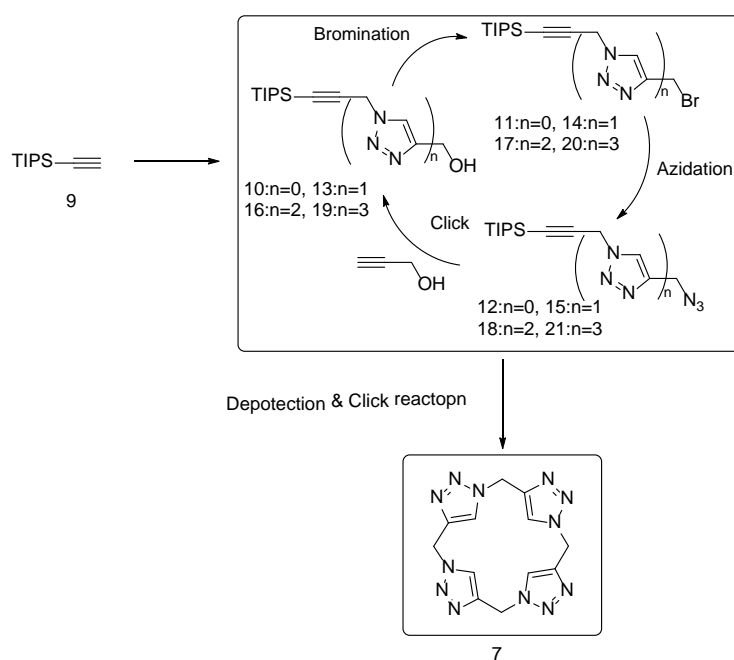


Figure 3. Calix[4]triazole 7과 pyrene이 도입된 calix[4]triazole 8



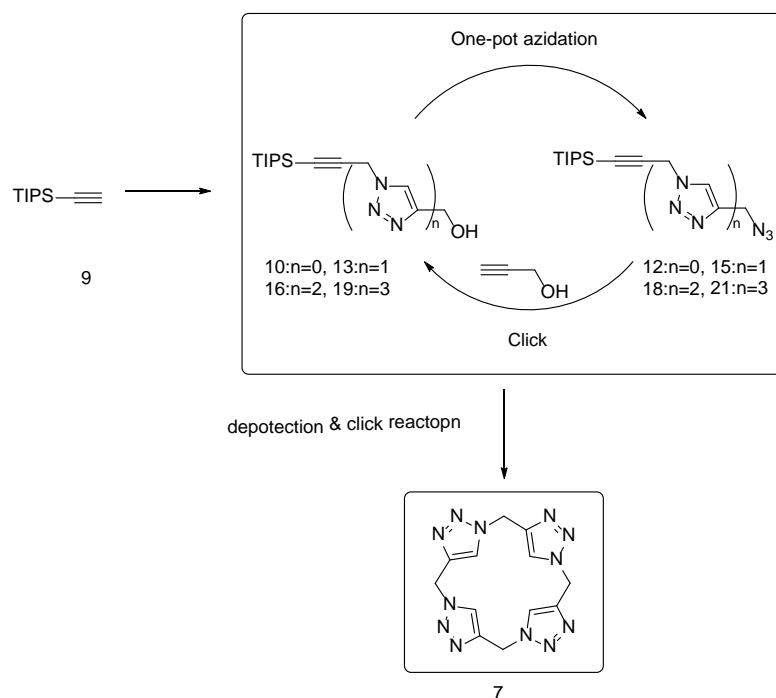
## II. Results and Discussion

합성하고자 하는 calix[4]triazole은 상업적으로 이용 가능한 TIPS acetylene **9**을 시작물질로 하여 반복된 bromination, azidation, click reaction을 통하여 합성할 수 있다고 생각 하였다. Click reaction을 위한 azide의 합성을 위해서는 매 반응 단계마다 bromination과정을 거쳐야 하기 때문에 총 반응 단계가 13단계에 이르는 긴 합성 경로를 가지는 문제점이 있었다 (Scheme 1).



Scheme 1. Stepwise azidation을 통한 calix[4]triazole 합성설계

이를 해결하기 위하여 one-pot으로 bromination과 azidation을 한번에 진행함으로써 총 9단계의 다음과 같은 합성 sheme을 계획하였다 (Scheme 2).

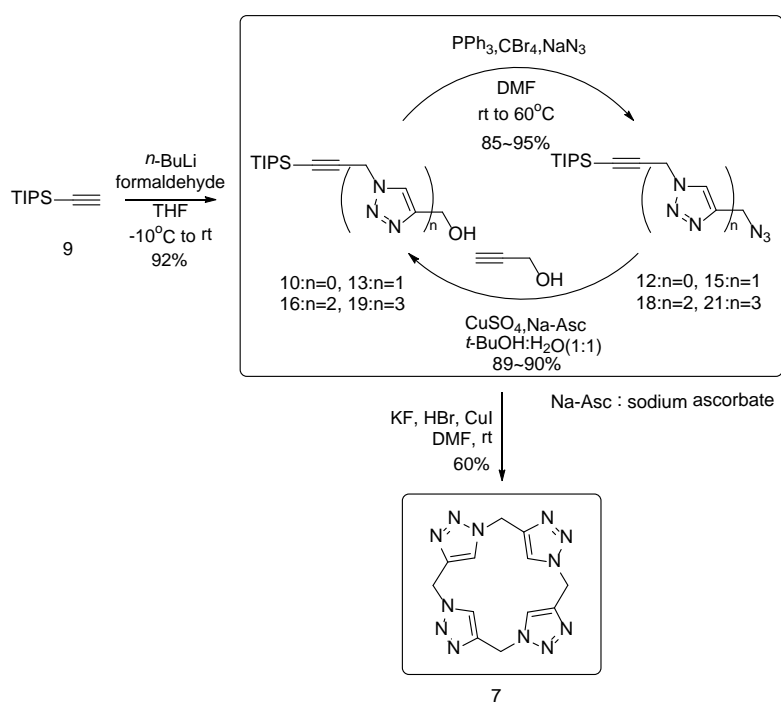


Scheme 2. One-pot azidation을 통한 calix[4]triazole 7의 합성설계

One-pot azidation을 위한 시작물질인 alcohol 10을 상업적으로 이용 가능한 TIPS acetylene 9을 시작 물질로 하여 92%의 수율로 합성 할 수 있었다. 합성된 alcohol 10을 이용하여 one-pot azidation 을 수행한 결과 azide 12 fmf 성공적으로 합성할 수 있었으며, 이후의 one-pot azidation도 이와 동일한 조건으로 반응을 진행하여 85~98%의 수율로 각각의 azide 12, 15, 18, 21을 성공적으로 합성 할 수 있었다 (Scheme 3).

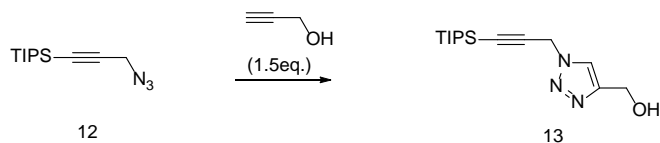
Mono triazole 13 합성의 경우 일반적인 click 조건(entry 1)에 서 반응이 완전히 종결되지 않는 문제가 있었기 때문에, 이를 해결 하고자 copper촉매와 ligand 그리고 base 조건을 달리하여 click reaction 조건의 최적화를 시도 하였다 (Table 1).

CuSO<sub>4</sub>촉매와 Na-Asc를 산화제로 사용하는 고전적인 click reaction에서부터 본 연구실에서 개발한 TTTA 를 이용한 two-phase click 반응<sup>5</sup>에 이르기까지 여러 가지 조건 하에서 실험한 결과 반응이 완전히 진행된 조건은 entry 4,6,8 이며 가장 좋은 수율을 나타낸 조건은 entry 8 이었으며, 반응이 종결될 경우 89%~92%로 비슷한 수율을 나타내었다. 가장 좋은 조건은 entry 8 이었지만, TTTA의 경우 직접 만들어서 써야 하는 번거로움이 있기 때문에 본 연구에서는 entry 4 의 조건을 이용하여 click reaction을 수행 하였다.



Scheme 3. Calix[4]triazole **3** 의 합성

Table 1. Click reaction의 조건 최적화



Entry	Copper Salt(eq.)	Oxidant (eq.)	Base (eq.)	Ligand (eq.)	Solvent	Temp.	Time	Results (Yield) <sup>b</sup>
1	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.10)	-	-	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	rt	7h	71% SR <sup>c</sup>
2	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.10)	-	-	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	Rt	16h	70% SR
3	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.10)	-	-	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	60°C	2h	78% SR
4	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.15)	-	-	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	60°C	2h	89%
5	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.15)	-	TTTA <sup>a</sup> (0.01)	DCM: H <sub>2</sub> O (1:1)	60°C	18h	SR
6	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.15)	-	TTTA (0.05)	DCM: H <sub>2</sub> O (1:1)	rt	1h	90%
7	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.15)	DIPEA (2.0)	TTTA (0.05)	DCM: H <sub>2</sub> O (1:1)	rt	4h	SR
8	CuSO <sub>4</sub> (0.05)	Na-Asc (0.15)	-	TTTA (0.05)	<i>t</i> -BuOH: H <sub>2</sub> O (1:1)	60°C	4h	SR
9	CuI (0.1)	-	DIPEA (2.0)	TTTA (0.05)	THF	60°C	2h	92%
10	CuI (0.1)	-	DIPEA (2.0)	TTTA (0.05)	THF	reflux	4h	SR
11	CuI (0.1)	-	-	-	THF	reflux	11h	SR
12	CuI (0.1)	-	TEA (1.0eq)	-	THF	reflux	11h	SR
13	CuI (0.1)	-	DIPEA (1.0eq)	-	THF	reflux	11h	SR
14	CuI (0.1)	-	DIPEA (2.0eq)	-	THF	rt	18h	SR

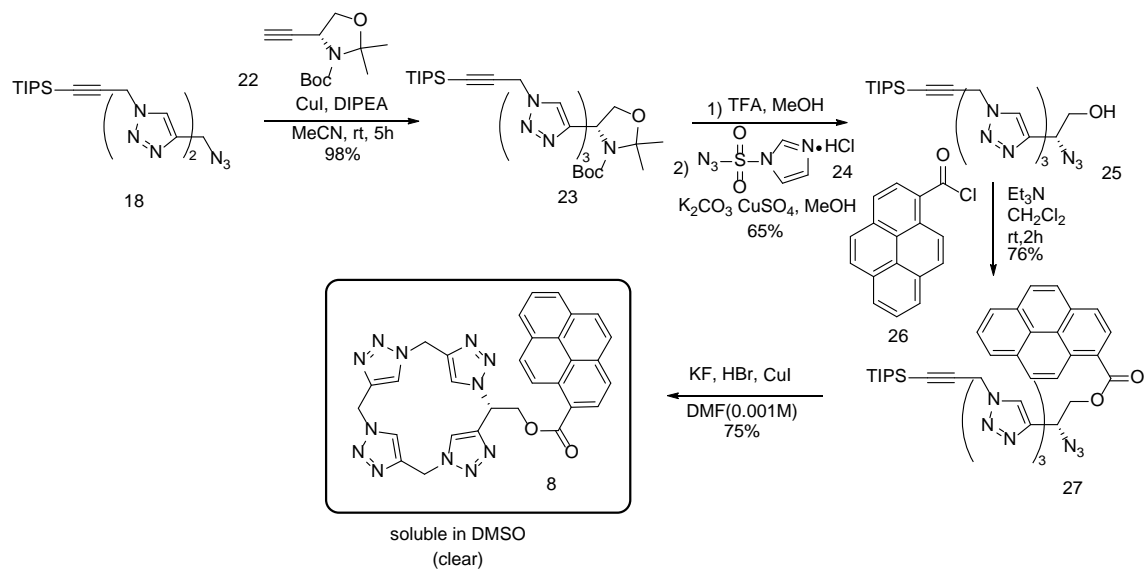
<sup>a</sup>TTTA : *tert*-butyl tris(1,2,3-triazolyl)methyl amine

<sup>b</sup>Yield : Column isolation yield

<sup>c</sup>SR : Starting material remained

앞서 최적화된 one-pot azidation과 click reaction 을 반복적으로 수행 함으로써 calix[4]triazole **7**의 전구체인 azide **21**을 합성할 수 있었다. Calix[4]triazole **7** 을 얻기 위하여 선택할 수 있는 방법은 2가지로서, TIPS group 제거와 click reaction이 동시에 일어나는 one-pot synthesis를 진행 하거나 stepwise로 2단계에 걸쳐 반응을 진행할 수 있다. 본 연구에서는 ene-pot synthesis를 택하여 연구를 진행 하였는데, 이는 1,2,3-triazole 고리의 수가 늘어날수록 solubility가 좋지 않아지기 때문이다. 이미 azide **21**이 매우 좋지 못한 solubility를 나타내었기 때문에, 이후 TIPS를 제거 한다면 더욱 나빠진 solubility를 나타 내어 다음 click reaction을 진행하는데에 어려움이 있을것으로 예상 되어 one-pot으로 반응을 수행 하여 calix[4]triazole **7**을 성공적으로 합성할 수 있었다. 하지만 합성한 Calix[4]triazole **7**은 일반적인 유기 용매 (methanol, ethanol, hexane, ethyl acetate, DCM 등)에서 매우 낮은 solubility를 가지고 있었기에 이를 이용한 유용성 연구에는 많은 한계가 있었다. 이에 따라 합성된 calix[4]triazole의 solubility증가와 동시에 이의 새로운 특성을 확인하기 위해 형광체로서 pyrene이 도입된 calix[4]triazole **8**를 합성하고자 하였다.

Meso위치 탄소에 pyrene의 도입을 위해 azide **18**와 alkyne **22**<sup>6</sup> 를 Click reaction 을 수행 함으로써 화합물 **23**을 98 %의 수율로 합성할 수 있었다. Acetonide와 Boc group을 TFA로 제거한 이후 imidazolesulfonyl azide salt **24**를 이용하여 azide **25**를 합성할 수 있었다. **25**와 pyrenyl acyl chloride **26**을 coupling하여 76%의 수율로 **27**을 얻었다. **27**의 TIPS protection group을 제거 한 이후 one-pot으로 click reaction을 수행 하여 75%의 수율로 pyrene이 도입된 calix[4]triazole **4**를 합성 할 수 있었다. 이는 calix[4]triazole **7**에 비하여 개선된 solubility를 나타냄으로써 DMSO에 깨끗하게 녹아 들어감을 확인 할 수 있었다.



Scheme 4. Pyrene이 도입된 calix[4]triazole의 합성

### III. . Conclusion

상업적으로 이용 가능한 TIPS acetylene **9** 를 시작 물질로 하여 반복적인 one-pot azidation, click reaction을 수행하고, 마지막 TIPS group의 제거와 동시에 click 반응을 수행하여 성공적으로 calix[4]triazole **7**과 pyrene이 도입된 calix[4]triazole **8**을 합성하였다. 이렇게 합성된 pyrene이 도입된 calix[4]triazole **8**을 특정한 이온 및 분자 인식에 관련된 여러 분야에 적용할 예정이며 이러한 연구를 통해 calix[4]triazole이 새로운 host화합물로서의 역할을 가짐을 규명할 수 있을 것이다 (Figure 4).

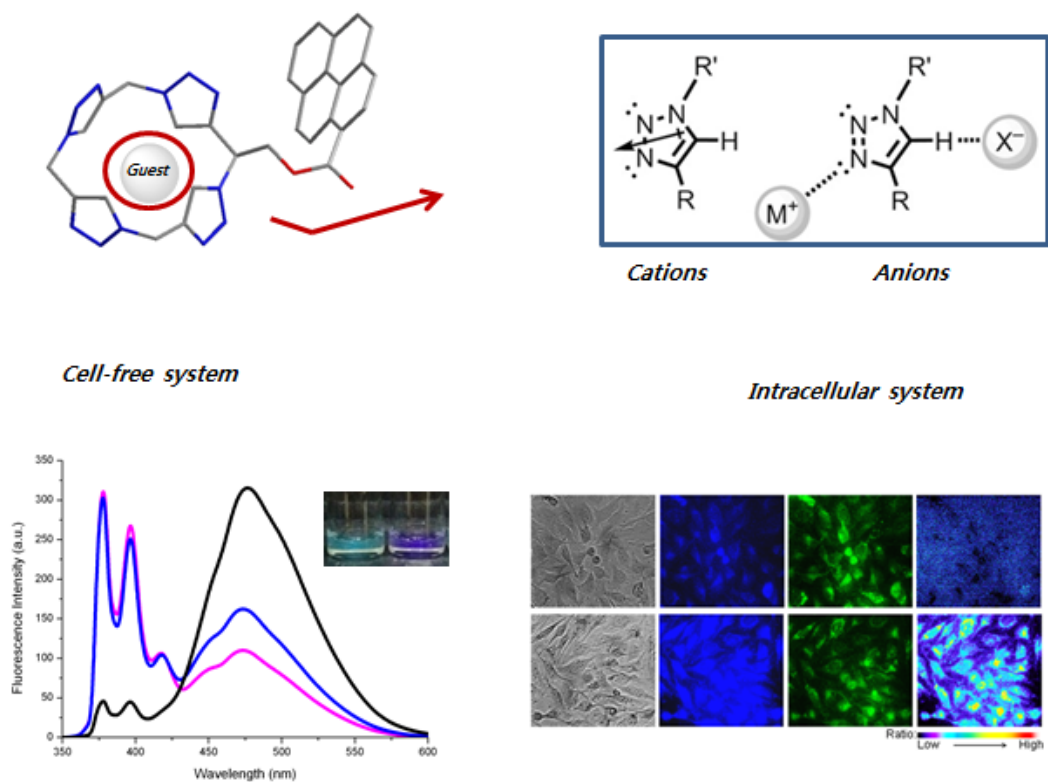


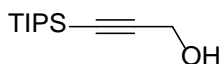
Figure 4. Pyrene이 도입된 Calix[4]triazole의 유용성 연구

## IV. Experimental Section

모든 시약은 구입하여 사용했으며, 모든 실험은 질소 기류하에서 수행하였다. 이때 사용한 용매 중 중 THF (tetrahydrofuran) 와 diethyl ether 는 sodium benzophenone ketyl 존재하에 증류하여 사용하였으며, DMF (*N,N*-dimethylformamide), DMSO (dimethyl sulfoxide) 는 CaH<sub>2</sub> 존재하에 증류하여 4Å molecular sieves 하에서 보관하여 사용하였고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, benzene, toluene, pyridine, acetonitrile, triethylamine 등은 CaH<sub>2</sub> 존재하에 증류하여 사용하였다. 반응은 박층 크로마토그래피 (TLC) 분석을 통해 확인했고, silica gel 60 F-254 TLC plate를 사용했다. <sup>1</sup>H 또는 <sup>13</sup>C NMR (nuclear magnetic resonance) spectra 는 JEOL LNM-LA 300, JEOL JNM-GCX 400, Bruker AMX-500 spectrometer 를 이용하여 TMS (tetramethylsilane) 을 내부 표준 물질로 사용하거나 CDCl<sub>3</sub> 에 잔류하는 CHCl<sub>3</sub> 를 내부 기준으로 하여 측정하였으며, chemical shift는 ppm (parts per million) 단위로, coupling constant 는 Hz (hertz) 로 나타내었다. IR (infrared) spectra 는 Agilent 5500a FT-IR spectrometer로 측정하였으며, cm<sup>-1</sup> 로 표시하였다. Mass spectra(MS)는 fast atom bombardment (FAB) 또는 chemical ionization (CI)를 이용하여 측정하였으며 High-resolution mass spectra(HRMS)도 같은 방법을 이용했다. 칼럼 크로마토그래피는 silica gel (Kiesegel 60, 230-400 mesh, Merck) 을 사용하였다.



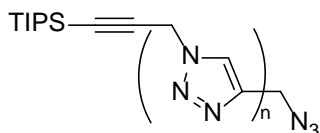
### 3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol (10)



등근 바닥 플라스크에 TIPS acetylene **9** (10.0ml, 43.24mmol)을 넣고 THF (254ml)에 잘 녹인다. 질소기류 하에서 *n*-BuLi (7.3 mL, 1.49 M in hexane, 4.91 mmol) 을 -10°C에서 천천히 넣어준다. 30분간 교반한 이후 paraformaldehyde 2.05g을 넣고 4시간 동안 상온에서 교반한다. Et<sub>2</sub>O를 이용하여 추출하고 이를 brine으로 세척한다. 여액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA =10:1) 조건으로 정제하여 **10**(8.45g, 39.78mmol)을 얻는다.

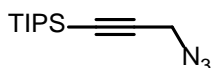
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.29 (s, 2H, H1), 1.06 (s, 21H)

### General procedure for the preparation of azide (12.15.18.21)



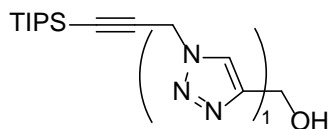
등근 바닥 플라스크에 alcohol (1.0eq)을 DMF(0.2M)에 잘 녹인다. 질소 기류 하에서 triphenylphosphine (3.0eq), 과 sodium azide (3.0eq)를 넣어준다. 4시간동안 60°C에서 교반한후 Et<sub>2</sub>O:dmf 이용하여 추출하고, brine으로 이를 씻어준다. 여액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA or DCM:MeOH) 조건으로 정제하여 azide를 얻는다.

### (3-azidoprop-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (12)



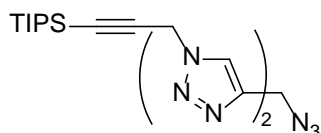
<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.088 (m, 21H), 3.9349 (s, 2H)

**4-(azidomethyl)-1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazole (12)**



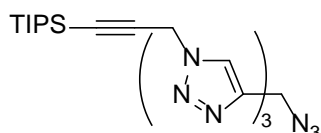
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0646(s, 21H), 4.4855 (s, 2H), 5.2212 (s, 2H), 7.7791 (s, 1H)

**4-(azidomethyl)-1-((1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole (15)**



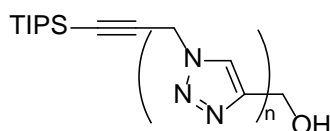
<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38(m, 21H), 4.4450 (s, 2H), 5.2024 (s, 2H), 5.6820 (s, 2H), 7.7123 (s, 1H), 7.8301 (s, 1H)

**4-(azidomethyl)-1-(((1-((1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole (21)**



<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.002(m, 21H), 4.3964 (s, 2H), 5.1744 (s, 2H), 5.5966 (s, 2H), 5.629 (s, 2H), 7.6920 (s, 1H), 7.7796 (s, 1H), 7.8252 (s, 1H),

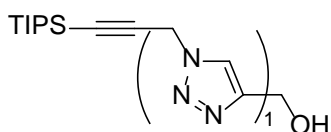
**General procedure for the preparation of TIPS triazole alcohol (13,16,19)**



등근 바닥 플라스크에 azide(1.0eq)를 넣고, *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O 혼합용액(0.25M)에 잘

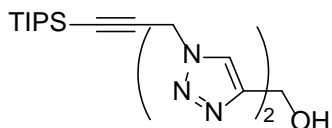
녹인다. CuSO<sub>4</sub> (0.05eq), Na-Asc (0.15eq), propargyl alcohol (1.5eq)를 질소 기류 하에 넣어준 이후 60°C에서 2시간 동안 교반한다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액을 넣어 반응을 종결하고, CHCl<sub>3</sub>으로 추출한 이후 유기층을 brine으로 씻어준다. 여액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 농축하여 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA or DCM:MeOH) 조건으로 정제하여 TIPS triazole alcohol을 얻는다.

**(1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (13)**



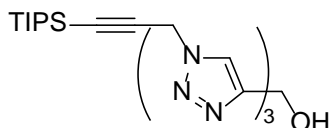
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0626(m, 21H), 2.0516 (brs, 1H), 4.8034 (s, 2H), 5.2023 (s, 2H), 7.7652 (s, 1H)

**(1-((1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (16)**



<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.121(m, 21H), 2.7607 (brs, 1H), 4.7361 (s, 2H), 5.2347 (s, 2H), 5.6448 (s, 2H), 7.6739 (s, 1H), 7.8094 (s, 1H)

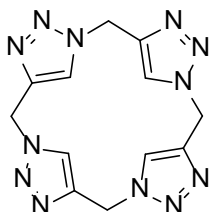
**(1-(((1-((1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (19)**



<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0711(m, 21H), 2.583 (t, *J* = 4.17Hz, 1H), 4.728 (d, *J* = 4.38Hz, 2H), 5.1963 (s, 2H), 5.5929 (s, 2H), 5.6392 (s, 2H), 7.7443 (s, 1H), 7.7493 (s,

1H), 7.8382 (s, 1H)

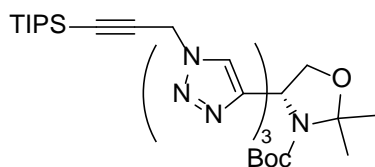
### Calix[4]triazole 7



둥근 바닥 플라스크에 Azide **21**(1.0eq)을 넣고 DMF에 잘 녹인다. 질소 기류 하에서 KF (2.5eq), HBr(0.5eq)를 상온에서 넣어준다. 5시간동안 상온에서 교반한 이후 감압 농축한다. 이를 MeOH로 3회 세척하고 잔사를 진공 하에서 건조 하여 **7**(60%)을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 300 MHz) δ 5.661 (s, 4H), 7.708 (s, 4H)

### *tert*-butyl (R)-2,2-dimethyl-4-(1-(((1-((1-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxazolidine-3-carboxylate (**23**)



둥근 바닥 플라스크에 azide **18** (4.55g, 11.39mmol) 을 넣고, acetonitrile (114ml)에 잘 녹인다. 질소 기류 하에서 alkyne (2.82g, 12.5mmol), CuI (1.3g, 6.83mmol), DIPEA (3.96ml, 22.78mmol)을 넣고 상온에서 1시간 동안 교반한다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액을 넣어 반응을 종결하고 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 brine으로 세척한다. 여액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 하고 감압 농축하여 농축하여 flash column 크로마토그래피 (*n*-Hexane:EA = 1:3) 조건으로 정제하여 **23**를 얻는다.

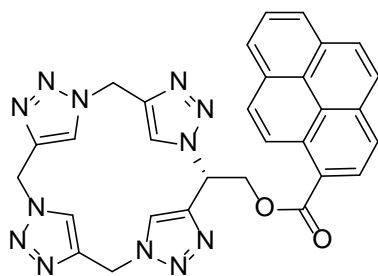
<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0711(m, 21H), 1.486 (m, 15H), 3.801 (m, 2H), 4.469 (s,



둥근바닥 플라스크에 azide **25** (139mg, 0.2722mmol)을 넣고 DCM (2.7ml)으로 잘 녹여 준다. 질소 기류 하에서 TEA (0.11ml, 0.82mmol), pyreneyl acyl chloride **26** (84.46mg, 0.33mmol)을 넣어주고 2시간동안 reflux한다. 반응 종결 이후 감압 농축하고 이를 prep TLC 를 통해 분리하여 **27** (153mg, 0.1727mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0258(m, 21H), 4.745 (m, 1H), 4.925 (m, 2H), 5.1676 (s, 2H), 5.208 (m 1H), 5.620 (m, 4H), 7.800 (m, 3H), 8.151 (m, 7H), 8.608 (m, 1H), 9.209 (m, 1H)

#### Pyrene appended calix[4]triazole (**8**)



둥근바닥 플라스크에 azide **27** (30mg, 0.041mmol) 을 넣고, DMF(41ml)로 잘 녹여 준다. 질소 기류 하에서 KF (23mg, 0.41mmol), HBr (48% sol, 14ml, 0.12mmol), CuI (5mg, 0.025mmol)을 넣고 상온에서 12시간 교반한다. 반응이 종결된 이후 감압 농축한다. 이를 MeOH로 3회 세척하고 잔사를 진공 하에서 건조 하여 **8** (18mg, 0.308mmol)을 얻는다.

<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 5.317 (m, 2H), 5.765 (m, 6H), 6.628 (m, 1H), 7.805 (m, 2H), 8.0207.938 (m, 2H), 8.180 (m, 1H), 8.400 (m, 7H), 8.888 (m, 1H),

## V. References

- 1) Jeffrey L. Katz, Bram J. Geller, and Rebecca R. Conry *Org. Lett.*, **2006**, 8 (13), pp 2755–2758
- 2) Jihee Cho<sup>1</sup>, Seokwoo Lee<sup>1</sup>, Soonho Hwang<sup>1</sup>, Sang Hoon Kim<sup>2</sup>, Jong Seung Kim<sup>2</sup> and Sanghee Kim *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4614-4623
- 3) Jihee Cho , Tuhin Pradhan , Jong Seung Kim and Sanghee Kim *Org. Lett.* **2013**, 15, 4058-4061
- 4) Jihee Cho, Tuhin Pradhan, Yun Mi Lee, Jong Seung Kim and Sanghee Kim *Dalton Trans.* **2014**, 43, 16178-16182
- 5) Jae Hyun Kim and Sanghee Kim *RSC Adv.*, **2014**,4, 26516-26523
- 6) Jörg Pietruszka, Andreas Witt, and Wolfgang Frey *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3219-3229

## Abstract

# Part A. Efficient synthesis of Piperlongumine

**Geun-HeeHan**

**Department of Pharmacy**

**Pharmaceutical Chemistry Major**

**The Graduate School**

**Seoul National University**

Piperlongumine(PL) is a natural product extracted from the Long pepper (*Piper longum*) which is indigenous to parts of South India and South East Asia. PL has demonstrated anti-cancer properties against various tumor cells *in vitro*, and shown inhibition of growth of breast tumor cells in mice models. Furthermore, in other areas of research, it has displayed anti-oxidant and anti-coagulant effects. For these reasons, synthesis of PL has been widely explored, however most syntheses reported low yields between 15 to 37%, and under harsh reaction conditions.

In this work, to improve upon these limitations and to scale up the synthesis for use in biological assays, the following synthetic strategy was devised.

Commercially available trimethoxycinnamic acid (TMCA) was amidated twice, followed by ring closing metathesis using Grubbs' catalyst to form a



pyridinone ring structure. Using this strategy, a large amount of PL was synthesized. Biological evaluation is currently underway.

## **Abstract**

# **Part B. Synthesis and Evaluation of Pyrenyl-appended Calix[4]triazole**

**Geun-HeeHan**

**Department of Pharmacy**

**Pharmaceutical Chemistry Major**

**The Graduate School**

**Seoul National University**

Calixarene is a macrocyclic compound with potential applications in many fields due to its small molecule and metal ion sensing characteristics. However, the structure of calixarene is difficult to modify and substitute. For these reasons, heterocalixarene in which the phenol has been substituted with heterocyclic analogues, have received attention.

As previously reported by our team, a 1,2,3-triazole substituted heterocalixarene, calix[2]triazole[2]arene was synthesized and analyzed using a variety of methods and confirmed it as a novel host compound. Based on this work, we designed and synthesized pyrenyl-appended calix[4]triazole which has all phenol moieties replaced with 1,2,3-triazole, and the pyrene for fluorescence, in order to evaluate its applications.

Commercially available propargyl alcohol was used as the starting material and click-reaction was repeated to successfully synthesize the pyrenyl-appended calix[4]triazole. To evaluate the potential applications, interactions with various analytes are currently under investigation, and synthesis of modified-link structure pyrenyl analogues are currently underway