

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0058183 (43) 공개일자 2009년06월09일
(51) Int. Cl. <i>C07D 307/79</i> (2006.01)	(21) 출원번호 10-2007-0124857 (22) 출원일자 2007년12월04일 심사청구일자 2007년12월04일	(71) 출원인 한림대학교 산학협력단 강원 춘천시 한림대학길 39 (72) 발명자 전종갑 강원 춘천시 옥천동 한림대학교 화학과

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) XH - 1 4 의 경제적 합성

(57) 요약

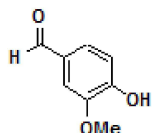
본 발명은 급성심근경색, 협심증에 약리작용을 갖는 XH-14의 합성을 바닐린 화합물로부터 9단계의 짧은 반응 및 높은 수율(총 23%)로 합성하는 방법의 개발에 관한 것으로, 기존 합성법에서 문제가 되는 긴 반응단계와 낮은 수율방법을 요오드를 이용한 Sonogashira 커플링 반응과 요오드를 이용한 벤조푸란 고리화 반응을 도입하여 해결한 경제적 XH-14 합성방법의 개발을 포함하는 것을 특징으로 한다.

특허청구의 범위

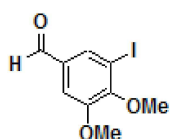
청구항 1

화학식 1로 표시되는 바닐린으로부터 화학식 10으로 표시되는 XH-14을 합성하는 방법중 화학식 3으로 표시되는 iodobenzaldehyde와 Sonogashira coupling 반응으로 화학식 4를 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

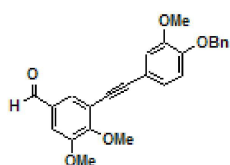
화학식 1



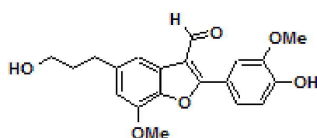
화학식 3



화학식 4



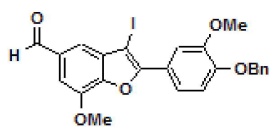
화학식 10



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 10 화합물을 합성하는 방법중 화학식 4와 iodine을 이용한 고리화 반응으로 화학식 5로 표시되는 3-iodobenzofuran 화합물을 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

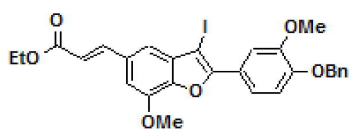
화학식 5



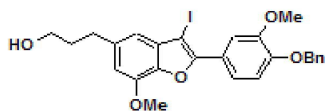
청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 화학식 10 화합물을 합성하는 방법중 화학식 6에서 LiBH_4 를 이용하여 에스테르와 이중결합이 동시에 환원된 화학식 7 화합물을 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

화학식 6



화학식 7



명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

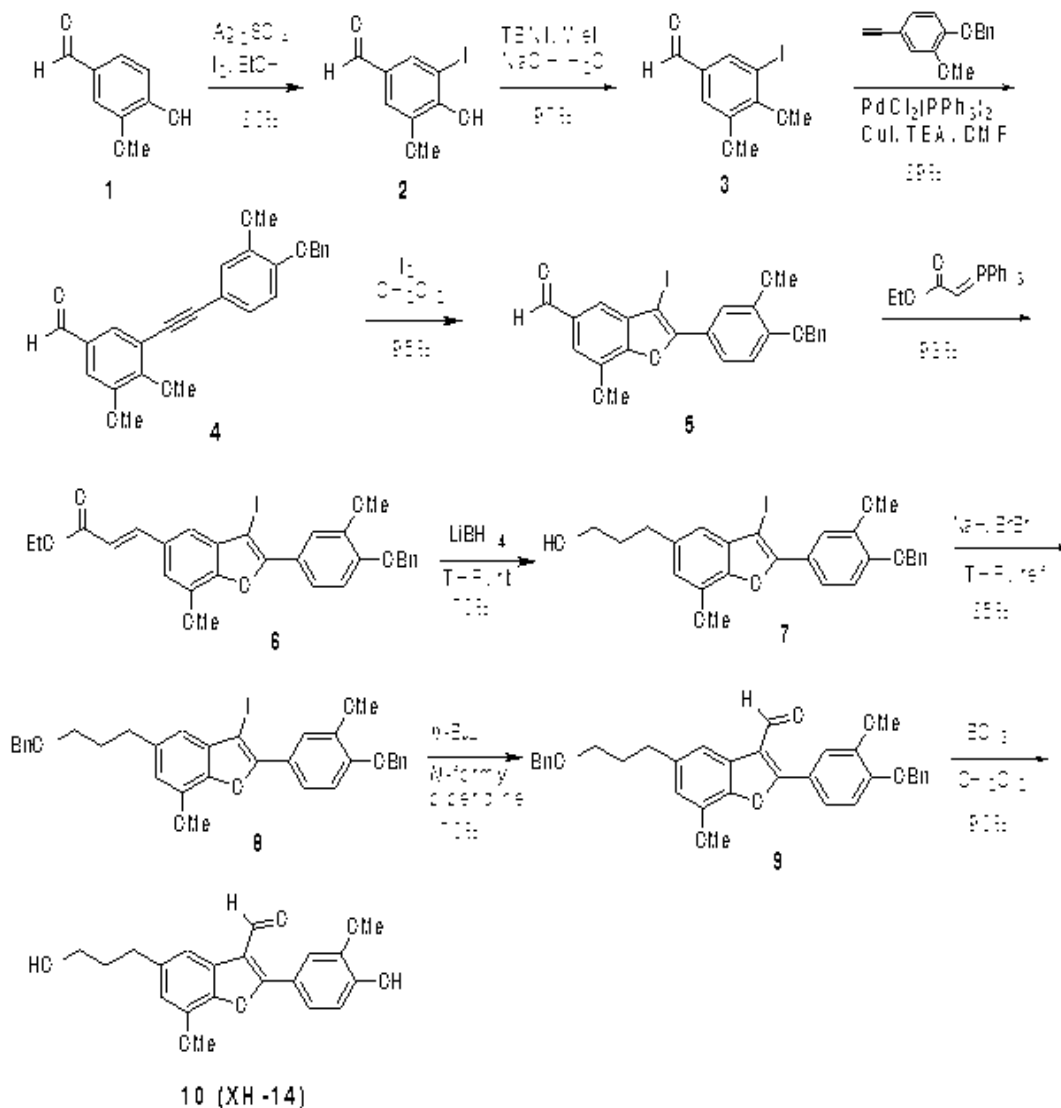
<1> 본 발명은 급성심근경색, 협심증에 생리활성을 나타내는 XH-14의 경제적 합성법으로 바닐린 화합물로부터 9단계의 짧은 반응 및 높은 수율로 전합성 하는 방법의 개발에 관한 것이다.

배경 기술

<2> XH-14은 급성심근경색 및 협심증 [Acta Pharm. Sinica, 1984, 19, 876] 에 생리활성을 갖는 물질로서 단삼 (Salvia miltiorrhiza Bunge)의 뿌리성분이다 [J. Org. Chem., 1990, 55, 3537]. 기존의 합성방법들은 바닐린 [J. Org. Chem., 1992, 57, 7248; J. Org. Chem., 2002, 67, 6772], 메틸 페루레이트 [J. Nat. Prod., 1996, 59, 625] 및 유계놀 [Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 3081] 을 출발물질로 하여 5-15%의 낮은 수율로 XH-14을 합성하였다. 특히, 기존의 합성방법들은 커플링 반응 및 벤조푸란 고리화 반응이 치환그룹에 따라 매우 민감하며 반응성이 떨어져 합성의 효율성과 경제성을 매우 감소시킨다. 또한, 벤조푸란의 포밀화 반응시 위치선택성 문제가 발생하며 브로모벤조푸란을 이용한 반응에서도 치환그룹에 따른 포밀화 반응성이 매우 떨어진다. XH-14은 새로운 생리활성이 계속 밝혀지고 단삼근에서 추출시 10kg에서 유효성분 1mg정도 밖에 얻어내지 못하는 아주 귀한 성분으로서 XH-14의 공업적 생산이 점점 요구되고 있다 [Tetrahedron Lett., 1991, 32, 2061]. 따라서 이러한 공업적 생산의 효율성 및 경제성을 높이는 연구에 대한 요구가 증대되고 있다.

<3> 다음의 반응식 1은 상기 반응을 도식적으로 표시한 것이다.

반응식 1



<4>

<5>

XH-14의 합성은 상업적으로 구할 수 있는 바닐린 (화학식 1)을 황산은을 이용한 요오드화 반응으로 ortho-요오드페놀 유도체 (화학식 2)를 합성하고 상전이 물질 TBNI 존재하에 MeI/NaOH를 이용한 메틸화 반응을 시켜 메톡시 유도체 (화학식 3)를 합성한다. 여기에 copper acetylide를 이용한 Sonogashira coupling반응으로 아세틸렌 유도체 (화학식 4)를 합성한 후 요오드를 이용한 고리화 반응으로 요오드벤조푸란 화합물 (화학식 5)로 전환하고 Wittig 반응으로 carbethoxyethenyl 유도체 (화학식 6)을 합성한다. LiBH₄를 이용한 환원반응으로 이중결합과 에스테르가 동시에 환원된 벤조푸란 알코올 화합물 (화학식 7)을 합성 후 알코올기를 벤질그룹으로 보호하고 (화학식 8) 요오드를 포밀그룹으로 전환 시킨 후 (화학식 9) BCl₃를 이용한 탈벤질화 반응으로 XH-14 (화학식 10)을 합성한다. 바닐린을 출발물질로 하는 기존 합성법 [Org. Chem., 2002, 67, 6772]에서는 브롬을 이용한 커플링반응 및 고리화 반응을 포함하여 전체 11 단계를 거쳐 15%의 수율로 XH-14를 합성하여 경제성과 실효성이 떨어진다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<6>

따라서, 본 발명은 이러한 문제점을 해결하고자 요오드를 벤젠고리에 도입하여 Sonogashira coupling 반응이 보호기의 도입 없이도 일어날 수 있게 하고 아세틸렌 화합물 (화학식 4)의 벤조푸란 고리화 반응에서도 요오드를 도입하여 고리화 반응이 잘 일어날 뿐만 아니라 포밀화 반응에서도 반응성을 높여 XH-14 합성의 경제성 및 효율성을 높이는 합성방법을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

- <7> 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 요오드를 바닐린의 ortho-페놀 위치에 선택적으로 도입하여 Sonogashira coupling 반응이 보호기 없이도 잘 일어나게 하고 iodo-induced 벤조푸란 고리화 반응으로 생성된 요오드벤조푸란 화합물이 포밀화 반응에 높은 반응성을 보이는 방법을 제공한다.

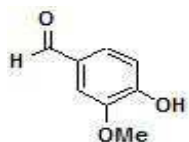
효 과

- <8> 화학식 1의 화합물로부터 화학식 10의 XH-14을 제조하는데 있어 화학식 2, 화학식 3, 화학식 4, 화학식 5, 화학식 6, 화학식 7, 화학식 8, 화학식 9를 거치는 9단계로 반응단계를 간소화함으로 기존 발표된 XH-14 합성법 중 가장 효율적이며 수율이 가장 높은 합성방법이다 (전체수율 23%). 특히, 요오드그룹을 도입한 Sonogashira coupling 반응으로 반응성을 높이고 iodo-induced 벤조푸란 고리화 반응으로 반응성 및 수율을 높임과 동시에 iodobenzofuran의 포밀화 반응의 반응성을 높이는 방법의 개발로 합성의 효율성 및 경제성을 크게 높였다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

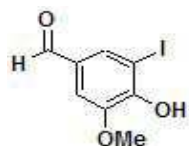
- <9> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- <10> 본 발명에서 출발물질로 사용되는 바닐린 (vanillin)은 하기 화학식 1로 표시된다.

화학식 1



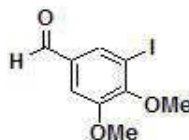
- <11>
- <12> 상기 식에서, 바닐린은 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 에탄올 용매에 녹여서 사용한다.

화학식 2



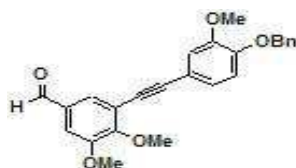
- <13>
- <14> 상기식에서 4-hydroxy-3-iodo-5-methoxybenzaldehyde은 출발물질 바닐린으로부터 황산은을 이용한 요오드화 반응으로 얻어진다.

화학식 3



- <15>
- <16> 상기식에서 3-iodo-4,5-dimethoxybenzaldehyde은 화학식 2와 상전이 촉매인 TBNI와 NaOH 수용액에서 methyl iodide 와의 반응으로 얻어진다.

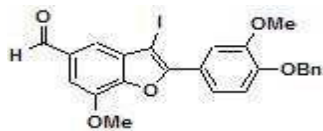
화학식 4



- <17>
- <18> 상기식에서 3-(4-benzyloxy-3-methoxyphenylethynyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde은 화학식 3과 acetylene 유

도체와의 Sonogashira coupling 반응으로 얻어진다.

화학식 5

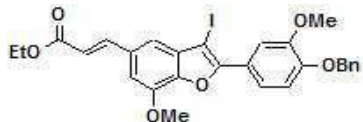


<19>

<20>

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-iodo-7-methoxybenzofuran-5-carbaldehyde은 화학식 4와 iodine을 이용한 고리화 반응으로 얻어진다.

화학식 6

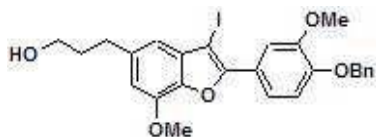


<21>

<22>

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-iodo-7-methoxy-5-carbomethoxy ethenylbenzofuran은 화학식 5와 (carbomethoxymethylene)triphenylphosphorane과의 Wittig 반응으로 얻어진다.

화학식 7

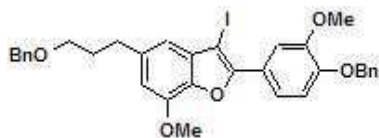


<23>

<24>

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-iodo-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxybenzofuran은 화학식 6과 LiBH₄와의 환원반응으로 얻어진다

화학식 8

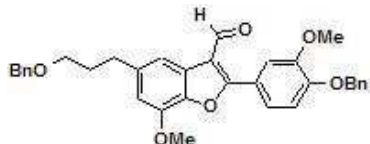


<25>

<26>

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-iodo-5-(3-benzyloxypropyl)-7-methoxybenzofuran은 화학식 7과 NaH, BnBr와의 벤질화반응으로 얻어진다.

화학식 9

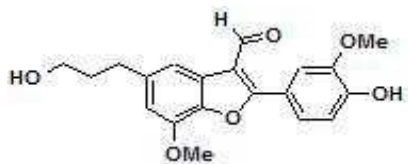


<27>

<28>

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-iodo-5-(3-benzyloxypropyl)-7-methoxybenzofuran-3-carbaldehyde은 화학식 8과 N-formylpiperidine, n-BuLi와의 포밀화반응으로 얻어진다.

화학식 10



<29>

<30> 상기식에서 XH-14은 화학식 9와 BCl_3 와의 탈벤질화반응으로 얻어진다.

<31> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<32> 실시예

<33> 실시예 1

<34> 바닐린 (화학식 1)으로부터 화학식 2의 합성방법

<35> Vanillin (1g, 6.57mmol), iodine (2.08g, 7.89mmol) 및 silver sulfate (2.46g, 7.89mmol)를 EtOH (50mL)에 녹인 후 실온에서 1시간동안 교반 한 뒤 물을 첨가하여 반응을 종결 시키고 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출 후 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 Na_2SO_4 를 이용하여 건조 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:2)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 2를 얻었다.

<36>

<37> 수율 : 1.47g, 80%

<38> R_f 0.34 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 178-184°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s, OMe), 6.69 (1H, s, OH), 7.36 (1H, d, $J=1.5$ Hz, C6-H), 7.81 (1H, d, $J=1.5$ Hz, C2-H), 9.75 (1H, s, CHO). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 56.8(OMe), 80.7(C3-I), 108.8(C6), 131.2(C1), 136.4(C2), 146.6(C5), 151.5(C4), 189.7(C=O).

<39> 실시예 2

<40> 화학식 2로부터 화학식 3의 합성방법

<41> 화학식 2의 화합물 1.05g (3.78mmol)를 CH_2Cl_2 (50mL)에 녹인 후 NaOH 수용액 (1.93g in 30mL of water)과 TBNI (2.09g, 5.66mmol)를 넣어주고 고체가 용해 될 때 까지 교반한다. 이 반응 액에 methyl iodide (2.8mL, 45.78mmol)을 넣어주고 실온에서 12시간 교반하였다. 6N HCl로 중화시키고 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출 후 유기층을 brine으로 씻어주고 MgSO_4 로 건조 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:4)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 3을 얻었다.

<42> 수율 : 1.07g, 97%

<43> R_f 0.78 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 58-62°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe), 7.39 (1H, d, $J=1.8$ Hz, C6-H), 7.83 (1H, d, $J=1.5$ Hz, C2-H), 9.81 (1H, s, CHO). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 56.4(OMe), 61.0(OMe), 92.4(C3-I), 111.3(C6), 134.1(C1), 134.9(C2), 153.1(C5), 154.3(C4), 189.8(C=O).

<44> 실시예 3

<45> 화학식 3으로부터 화학식 4의 합성방법

<46> 화학식 3의 화합물 0.59g (2.03mmol)을 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.014g, 0.020mmol), 1-benzyloxy-4-ethynyl-2-methoxybenzene (0.72g, 3.04mmol), CuI (0.008g, 0.040mmol) 및 DMF (10mL)에 녹여 준다. 여기에 Et_3N (0.56mL, 4.05mmol)을 넣어주고 실온에서 15시간 동안 질소기류 하에 교반시킨다. 반응 후 물을 넣어주고

CH₂Cl₂로 추출한다. 추출 후 유기층을 물로 씻어주고 Na₂SO₄로 건조 시키고 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:4)로 분리하여 노란 고체인 목적 화합물 4를 얻었다.

<47> 수율 : 0.724g, 89%

<48> R_f 0.38 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 110-114°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (3H, s, OMe), 3.93 (3H, s, OMe), 4.10 (3H, s, OMe), 5.18 (2H, s, OCH₂Ph), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz, C5'-H), 7.06 (1H, s, C2'-H), 7.02 (1H, dd, J=1.2 8.4 Hz, C6'-H), 7.24-7.44 (6H, m), 7.57 (1H, d, J=1.5 Hz, C2-H)), 9.85 (1H, s, CHO). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 56.3(OMe), 56.4(OMe), 61.5(OMe), 71.2(OCH₂Ph), 83.3(acetylene C), 95.1(acetylene C), 110.2(C3), 113.8(C6), 114.9(C5'), 115.7(C1'), 118.1(C2'), 125.1(C6'), 127.4(x2), 128.2(benzyl-C4), 128.8(x2), 130.0(C1), 132.2(C2), 136.8(benzyl-C1), 149.1(C4'), 149.5(C3'), 153.3(C5), 155.4(C4), 190.7(CHO).

<49> 실시예 4

<50> 화학식 4로부터 화학식 5의 합성방법

<51> 화학식 4의 화합물 0.03g (0.074mmol) 과 iodine (0.038g, 0.15mmol)을 CH₂Cl₂ (3mL)에 넣고 실온에서 2시간동안 교반한다. 반응 후 포화 NaHCO₃수용액을 넣어주고 CH₂Cl₂로 추출한다. 추출 후 물과 brine으로 씻어 주고 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:3)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 5를 얻었다.

<52> 수율 : 0.03g, 95%

<53> R_f 0.43 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 138-142°C; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz, C5'-H), 7.28-7.46 (6H, m), 7.55 (1H, d, J=1.2 Hz, C6'-H), 7.70 (1H, dd, J=1.8 Hz 8.1 Hz, C6'-H), 7.72 (1H, d, J=2.1 Hz, C4-H), 10.03 (1H, s). ¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 56.6, 56.7, 60.1(C3-I), 71.2(OCH₂), 105.6(C6), 111.4(C2'), 113.7(C4), 119.8(C5'), 121.1(C6'), 122.4(C1'), 127.5(x2), 128.2(benzyl-C4), 128.8(x2), 133.7(C5), 134.7(C3a), 136.8(benzyl-C1), 145.9(C4'), 146.9(C3'), 149.6(C7), 149.7(C7a), 155.1(C2), 191.5(C=O).

<54> 실시예 5

<55> 화학식 5로부터 화학식 6의 합성방법

<56> 화학식 5의 화합물 0.064g (0.12mmol) 와 (carbethoxymethylene) triphenylphosphorane (0.068g, 0.19mmol)을 CH₂Cl₂ (10mL)에 녹여준다. 이 혼합물을 6시간동안 질소기류 하에서 환류 시킨 후 실온으로 냉각한다. 여기에 물을 넣어주고 CH₂Cl₂로 추출한다. 추출 후 유기층을 brine으로 씻어 주고 Na₂SO₄로 건조 시킨 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:4)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 6을 얻었다.

<57> 수율 : 0.067g, 93%

<58> R_f 0.44 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 164-170°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz, CH₃), 3.99 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz, OCH₂), 5.22 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=15.9 Hz, trans ethenyl C1-H), 6.96 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J=1 Hz), 7.19 (1H, d, J=1 Hz), 7.28-7.46 (5H, m) 7.68 (1H, dd, J=1.8 Hz 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J=15.6 Hz trans ethenyl C2-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.7(CH₃), 56.5(OCH₃), 56.6(OCH₃), 60.0(C3-I), 60.8(OCH₂), 71.2(OCH₂), 106.9, 111.4, 113.7, 115.0, 117.9(trans ethenyl-C1), 121.1, 122.8, 127.5(x2), 128.2, 128.8(x2), 131.2, 134.7, 136.9, 144.5(trans ethenyl-C2), 145.0, 145.3, 149.5, 154.4, 167.1(C=O).

<59> 실시예 6

- <60> 화학식 6으로부터 화학식 7의 합성방법
- <61> 화학식 6의 화합물 0.089g (0.152mmol)을 THF (10mL)에 녹인 후 LiBH_4 (2.0M, 0.38ml)를 넣어주고 실온에서 질소기류 하에 24시간동안 교반한다. 반응 후 물을 넣어주고 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출 후 유기층을 물과 brine로 씻어주고 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:1$)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 7을 얻었다.
- <62> 수율 : 0.057g, 70%
- <63> R_f 0.45 ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:1$); mp 112-120°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (2H, m, propyl C2-H), 2.81 (2H, t, $J=6.9$ Hz, propyl C1-H), 3.71 (2H, t, $J=6.3$ Hz, propyl C3-H), 3.98 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.95 (1H, d $J=8.4$ Hz), 7.28-7.45 (5H, m) 7.67 (1H, dd, $J=1.8$ Hz 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, $J=1.8$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 32.8(propyl C2-H), 35.0(propyl C1-H), 56.5(OCH_3), 56.6(OCH_3), 60.3(C3-I), 62.6(OCH_2), 71.2(OCH_2Ph), 108.8, 111.5, 113.2, 113.7, 120.9, 123.3, 127.5(x2), 128.1, 128.3, 128.8(x2), 134.3, 137.0, 138.3, 144.8, 149.2, 149.5, 153.6.
- <64> 실시예 7
- <65> 화학식 7로부터 화학식 8의 합성방법
- <66> 화학식 7의 화합물 0.023g (0.042mmol)과 NaH (0.005g, 0.126mmol)를 THF (5mL)에 녹인 후 BnBr (0.01mL, 0.063mmol)을 넣고 7시간동안 질소기류 하에서 환류 시킨 후 실온으로 냉각한다. 반응 후 반응액을 Celite filter로 여과 후 감압 증류 시킨 후 남은 물질을 CH_2Cl_2 를 넣어 회석시킨다. 회석시킨 용액을 포화 NaHCO_3 수용액으로 씻어주고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:3$)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 8을 얻었다.
- <67> 수율 : 0.022g, 85%
- <68> R_f 0.76 ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:2$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.02 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.54 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.54 (2H, s, benzyl- CH_2), 5.23 (2H, s, benzyl- CH_2), 6.70 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, d $J=8.4$ Hz), 7.28-7.45 (10H, m) 7.69 (1H, dd, $J=1.8$ Hz 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, $J=1.8$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 32.3, 33.2, 56.5(OCH_3), 56.6(OCH_3), 60.3(C3-I), 69.8(OCH_2), 71.2(OCH_2Ph), 73.3(OCH_2Ph), 108.7, 111.3, 113.3, 113.6, 120.9, 123.3, 127.5(x2), 127.8, 127.9(x2), 128.0, 128.2, 128.6(x2), 128.7, 128.8(x2), 134.2, 136.9, 138.4, 144.7, 149.1, 149.4, 153.5.
- <69> 실시예 8
- <70> 화학식 8로부터 화학식 9의 합성방법
- <71> 화학식 8의 화합물 0.05g (0.078mmol)을 toluene (5mL)에 녹인 후 0°C로 냉각 시킨다. 여기에 N-formylpiperidine (0.09ml, 0.79mmol)과 n-BuLi (0.5mL, 1.6M in hexane)을 천천히 넣어주고 0°C에서 30분간 교반하여준다. 반응액을 1N HCl로 중화시켜주고 diethyl ether로 추출한다. 추출 후 유기층을 물과 brine으로 씻어주고 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 용매를 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:4$)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 9을 얻었다.
- <72> 수율 : 0.03g, 70%
- <73> R_f 0.47 ($\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:2$); mp 70-74°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.52 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.47 (12H, m), 7.65 (1H, s), 10.26 (1H, s, CHO). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 32.3, 33.3, 56.4(OCH_3), 56.6(OCH_3), 69.9(OCH_2), 71.2, 73.3, 109.1, 112.1, 113.7, 113.8, 117.1, 121.7, 123.0, 127.4, 127.5(x2), 127.7, 127.9(x2), 128.3, 128.6(x2), 128.9(x2), 136.5, 138.7,

140.3, 141.8, 144.7, 150.0, 150.9, 165.9, 186.9(CHO).

<74> 실시예 9

<75> 화학식 9로부터 XH-14 (화학식 10)의 합성방법

<76> 화학식 9의 화합물 0.03g (0.056mmol)를 CH₂Cl₂ (5mL)에 녹인 후 -78℃로 냉각시킨다. 여기에 BCl₃ (0.11mL, 1.0M in CH₂Cl₂)를 넣어주고 -78℃에서 1시간 동안 질소 기류 하에 교반시킨다. 반응 종결 후 실온에서 포화 NaHCO₃수용액을 넣어주고 유기층을 분리하여 물과 brine으로 씻어준다. Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (MeOH:CHCl₃=1:15)로 분리하여 노란 고체인 목적 화합물 10을 얻었다.

<77> 수율 : 0.017g, 90%

<78> R_f 0.31 (MeOH:CHCl₃=1:15); mp 77-79℃; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 1.89 (2H, m, propyl C2-H), 2.75 (2H, t, J=8.4 Hz, propyl C1-H), 3.59 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂OH), 3.95 (3H, s, C3'-OCH₃), 3.97 (3H, s, C7-OCH₃), 6.79 (1H, d, J=1.2 Hz, C6-H), 6.94 (1H, d, J=8.1 Hz C5'-H), 7.33 (1H, dd, J=1.8 Hz 8.4 Hz, C6'-H), 7.41 (1H, d, J=2.1 Hz, C2'-H), 7.50 (1H, d, J=1.2 Hz, C4-H), 10.16 (1H, s, CHO). ¹³C NMR(75 MHz, CD₃OD) δ 32.5(propyl C2), 34.8(propyl C1), 55.4(C3'-OCH₃), 55.5(C5-OCH₃), 61.1(CH₂OH), 108.7(C6), 111.7(C4), 113.0(C2'), 115.6(C5'), 116.1(C3a), 120.0(C6'), 123.2(C1'), 127.2(C5), 140.2(C3), 141.5(C7a), 144.7(C7), 148.2(C4'), 150.0(C3'), 166.3(C2), 187.0(CHO).