

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 471/22

(45) 공고일자 1980년01월29일  
(11) 공고번호 특허1980-0000062

|           |                                                  |           |
|-----------|--------------------------------------------------|-----------|
| (21) 출원번호 | 특1975-0001765                                    | (65) 공개번호 |
| (22) 출원일자 | 1975년08월09일                                      | (43) 공개일자 |
| (71) 출원인  | 부스킨 에스. 에이 제안 루도빅 하르트만<br>스위츠란드 흐리볼그 루에 데 로몬르 20 |           |
| (72) 발명자  | 이 다 탁콘네                                          |           |
| (74) 대리인  | 이태리 보그헤라(파비아) 비아 아멘도라 58<br>김의창                  |           |

심사관 : 진금섭 (책자공보 제461호)

(54) 빈카민 및 이와 유사한 인돌 알칼로이드의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

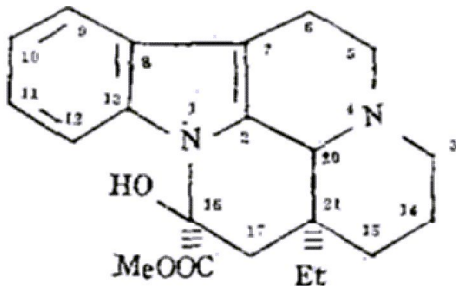
[발명의 명칭]

빈카민 및 이와 유사한 인돌 알칼로이드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 빈카민 및 빈카민으로 전환시키기 적합한 유사 알칼로이드의 제조방법에 관한 것이다.

하기 일반식을 갖인 빈카민은 빈카미놀(Vinca minor) 및 기타 식물로부터 통상추출에 의하여 분리된 일종의 알칼로이드이다.



( I )

알칼로이드의 이러한 그룹, 특히 빈카민은 특히 고혈압과 안정제 형태의 유용한 제약적 성질을 갖이므로 순환계와 중추신경계의 질병치료에 적합하다.

빈카민 및 동일족의 기타 알칼로이드의 부분적 또는 전체적 합성방법들이 과거에 제안되어 왔다.

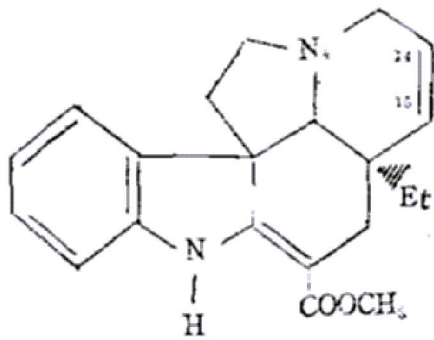
총 합성에 의하면 단일구조의 화합물로부터 출발한 물질의 제조는 예컨대 쿤에의 기본적인 합성(미국특허3,454,583)이 있는데 이것에 의하면 트리프타민과 4-에틸-포르말-디메틸-피베레이트로부터 락탐을 제조하고 이 락탐을 포스포러스 펜타설파이드와의 반응에 의하여 티오락탐으로 전환시킨후 탈유황화에 의하여 아미노에스테르로 전환시킨 다음 다시 아미노에스테르를 산화와 산 가수분해에 의하여 d1-빈카민으로 전환시킨다. 현재까지 공지된 다른 총합성 방법은 반응에 사용한 시약 또는 반응조건에 대한 몇가지 변화가 있을 수 있으나 대체로 프랑스 특허 2,081, 593, 2,104,959,2,190,113,2,143,657 및 2,178,024의 합성방법에 기초를 둔다.

반대로 부분적 합성방법으로서 고려될 수 있는 방법은 다른 인돌 알칼로이드의 전환에 기초를 두고 있다.

이들 방법중 가장 중요한 것들만을 설명하면 하기와 같다.

가) 프랑스 특허 2,108,947호는 아연의 존재하에 하기 일반식(II)을 갖인 1-타베트소닌을 아미노 에스테르로 환원적 트랜스 전위를 시킨 다음 식초산 수은으로 산화하여 임모니움염을 수득후 알카린 보로하이드라이드를 사용하여 α-아미노에스테르로 환원시키고 최종적으로 공정의 단계중 타베트소닌의 이중결합(14-15)가 환원된다는 조건하에 산화 및 가수분해에 의하여 α-빈카민으로 전환시키는 방법을 기술하

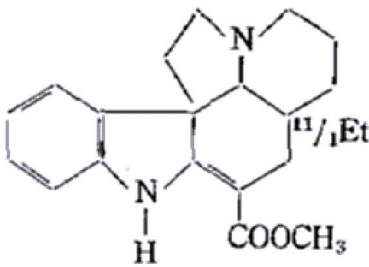
였다.



( II )

나) 벨지움 특허 761,628과 763,730호에서는 타베르소닌을 빈카디포르민 또는 하기 일반식(III)을 갖는 14-15-디하이드로-타베르소닌으로 촉매적 수소화를 시킨 다음 과산화물을 사용하여 수단계에서 N-옥시-16-하이드록시-빈카디포르민으로 산화시킨다. 상기 화합물을 산매체내에서 환원과 전위를 통하여 빈카민으로 전환시켜 에피-16-빈카민과 아포-빈카민의 혼합물로 수득한다.

이 혼합물로부터 크로마토그래피한 다음 결정화에 의하여 빈카민을 분리한다.



( III )

상기 공정의 변형에 의하면 빈카민을 빈카디포르민 또는 타베르소닌의 촉매적 산화에 의하여 수득한 빈카디포르민의 16-하이드록시 유도체로부터 제조한다.

"PtO<sub>2</sub>가 16-하이드록시-빈카포르민의 불균일상내에서 촉매로 사용되며 유기 과산화물이나 산화물 또는 중금속의 염이나 산화물들이 다른 산화유도체의 제조에 사용된다.

다) (나)에 기술된 것과 유사한 방법에 의하여 빈카민 이성체의 제조는 벨지움 특허 765,795호에 기술되었다.

라) 소위 에피머화 방법, 즉 16-에피빈카민을 빈카민으로의 전환은 프랑스 특허 2,123,521호에 기술되었다. 종래 방법에 따른 상기 방법들의 중요문제와 단점들을 요약하면 하기와 같다.

1) 식물성 물질의 이용도에 따른것 이외에 추출방법은 빈카민의 대단히 낮은 수득율을 갖이며 전 추출액으로부터 빈카민의 분리와 정제에 대한 복잡한 단계를 포함한다.

2) 전체적 합성 방법은 그들의 본질적인 문제를 떠나서 대단히 낮은 수득율의 요인이 되는 많은 단계를 요한다.

3) 부분적 합성방법은 3 또는 그 이상의 단계를 포함한다. (중간체 반응 생성물의 분리를 계산한다면)

본 발명의 주요목적은 쉽게 이용할 수 있는 화합물, 즉 상술한 바와 같은 타베르소닌과 빈카디포르민으로부터 출발하여 원하는 생성물을 최소의 단계를 통하여 공업적 유용 수득율로서 얻을 수 있는 빈카민의 부분적 합성방법을 제공한 것이다.

타베르소닌과 빈카디포르민은 식물의 수개 부분, 특히 하기 아포시나세아(apocina ceae)족의 수종 식물의 씨앗내에 광범위하게 분포된 인돌 알칼로이드이다.

양소니아 타베르내몬타나

양소니아 속

카타란투스 속

코로파린지아 속

크리오세라스 종

쉬조찌지아 코패오이데스

타베르내몬타나 종

빈카 종

보아칸가 오브투사

보아칸가 아프리카나

보아칸가 루테센네스

보아칸가 토우아르시이

보아칸가 카로티아나

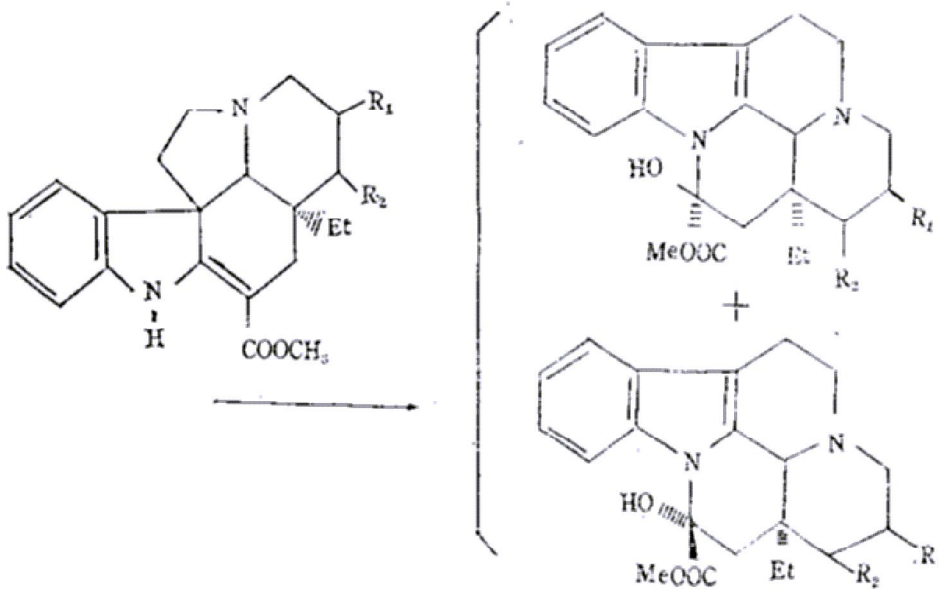
보아칸가 쉬바이푸르티이

보아칸가 종

라지아 스트리크타

상기 목적은 다베르소닌 또는 빈카디포르민으로부터 출발하여 원하는 전환을 균일상 내에서 한단계로 얻으며, 시발물질을 극성용매내 용매로서 1 : 1-1 : 5 중량의 출발 알칼로이드의 비로 첨가하고 반응을 반응매체에 용해하는 최대 원자가 상태에 있는 Cu, Fe 및 Co 중에서 선택한 금속의 무기 또는 유기염과 함께 산소의 존재하에 10-50°C의 온도에서 5-15일간 특히 산성환경내에서 실시함을 특징으로 하는 빈카민과 유사 알칼로이드의 제조방법에 의한 본 발명에 따라 이룩할 수 있다는 것을 발견하였다.

본 발명에 의한 방법의 반응은 다음의 반응식으로 표시할 수 있다.



식중에서  $R_1$ 과  $R_2$ 는 각각 수소 또는 함께 이중결합을 나타냄.

상기 일반식으로부터  $R_1=R_2=H$ 일때 출발물질은 빈카디포르민이고 빈카민과 에피빈카민의 혼합물을 수득하며 반대로  $R_1$ 과  $R_2$ 가 함께 이중결합을 나타낸다면 출발물질은 타베르소닌이고 결과적인 화합물은  $\Delta^{14}$ -빈카민 및  $\Delta^{14}$ -에피빈카민이라는 것이 명백하며 상기 화합물로의 축매적 환원은 쉽게 실시할 수 있다.

상술한 바와 같이 본 발명에 따른 반응은 유기나 무기산과 Cu<sup>II</sup>, Fe<sup>III</sup>, Co<sup>II</sup> 중에서 선택한 금속과의 염의 존재하에 효과적으로 이룩할 수 있는데 특히 유용한 염은 황산동(CuSO<sub>4</sub>), 염화철(FeCl<sub>3</sub>)과 스테아린산 코발트이다.

반응용매는 알콜, 하이드로알콜 혼합물, 아크리노니 트릴, 디메틸포름 아마이드 및 헥사메틸렌포스포트리아마이드 중에서 선택하는 것이 바람직하다.

반응을 산성 환경에서 시키기 위하여 출발물질로써 타베르소닌이나 빈카디포르민의 염산화물을 사용할찌라도 산의 첨가, 특히 무기산의 수용액을 이용한다. 반응 메카니즘은 아직 명확하지는 않으나 반응조건은 4-위치에 있는 질소원자에 산화공격을 받지 않고, 즉 N-옥시-16-하이드록시화합물의 생성없이 16-하이드록시 유도체의 형성을 이룩함을 통하여 공지된 부분적 합성방법이 이루어지는 것 같다.

상기 16-하이드록시 유도체는 분리하지 않고 생성되자마자 즉시 상술한 최종화합물로 직접 전환시킨다.

상술한 바와같이 반응은 한 단계로 일어나며 빈카민이나  $\Delta^{14}$ -빈카민의 만족한 수율로서 실시할 수 있다.

축매의 통상 사용량보다 광범위한 양으로 첨가한 금속염의 효과는 미지 및 놀랄만한 하다.

반응은 10-50°C의 온도에서 교반하면서 반응 혼합물을 기류, 특히 산소하에 5-15일간 실시하는 것이 효과적이다.

반응의 최종단계에서 중성을 얻을때까지 수용성 암모니아를 첨가한 다음 혼합물을 코로로폼으로 추출한다. 크로로폼 잔유물을 용출제로서 크로로폼과 메탄올의 증가량을 사용하여 시리카겔상에서 크로마토그래피 한다.

하기 실시예들은 발명을 제한함이 없이 본 발명을 설명한 것이다.

## [실시예 1]

11.4g(약  $3 \times 10^{-2}$  몰)의 -1-빈카디포르민 하이드로크로라이드를 교반하면서 50℃에서 240ml의 에틸 알콜에 용해시킨 다음 수득한 용액에 240ml의 H<sub>2</sub>O, 60ml의 10% 염산과 2.5g의 CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O의 혼합물을 첨가하고 0.2류하에 250℃에서 약 8시간 유지한다. 빈카민 및 에피빈카민으로의 전환을 흡착제로서 2.4% NaOH 시리카겔과 용출제로서 크로로폼-메탄올(96 : 4)의 혼합물을 사용하여 틸레이어 크로마토그래피(TLC)에 의하여 확인한다. 스포트는 판에 세리움-암모니움설페이트(C.A.S) 시약(Stahl reag No. 34)로 무분하면 우드(wood)광 및 보통의 광(光)하에 나타난다.

특히 빈카디포르민은 가시광선하에 강한 스포트로써 확인되는 반면 빈카민과 에피빈카민은 366nm에서 보다 극성이고 형광성인 스포트로써 확인된다.

반응 혼합물을 냉각한 300ml의 10% NH<sub>4</sub>OH용액의 첨가에 의하여 pH 8로 만든 다음 각각 500ml의 크로로폼으로 3번 추출한다. 유기상을 분리하여 합친다음 물로 세척하고 무수황산나트륨 상에서 건조시킨다.

용액을 여과하여 건조한 잔유물을 수득할 때까지 40℃에서 감압하에 증발시킨다. 이때 약 9g의 잔유물을 수득하며 이것을 5 : 4.9 : 0.1의 비율로 혼합된 아세톤, 메틸렌클로라이드와 메탄올의 20ml의 혼합물에 넣고 시리카겔을 흡착제로써 동일 용매 혼합물을 용출제로 사용하여 컬럼 크로마토그래피한다.

먼저 3,000ml의 용출액을 버리고 다음의 약 1,500ml를 받아 용매를 증발시키면 용융점이 96℃이고 메탄올로부터  $M^+ = 338$ 인 (-) -빈카디포르민(약 0.9g=10%)을 수득한다.

회수된 빈카디포르민을 반응에 재순환시킨다. 5,000ml의 용출액을 버리고 마지막으로 2종의 분율을 수득하는데 첫번째 용매의 증발후 용융점이 230-232℃이고 메탄올로부터  $[\eta]_{20}^{25} = +41$  (CHCl<sub>3</sub>, C=1),  $M^+ = 354$ 이며 1,756, 1,074, 747, 727 (cm<sup>-1</sup>)에 I.R밴드를 나타내는 (+) 빈카민(2.7g=30%)을 제공하고 두번째 분율은 용융점이 190-192℃이며 아세톤으로부터  $M^+ = 354$  ;  $[\eta]_{20}^{25} = -39$  (CHCl<sub>3</sub>, C=1)인 에피빈카민-(1.35g=15%)을 제공한다.

## [실시예 2]

염기로서 6.70g( $2.10^{-2}$  몰)의 다베르소닌을 200ml의 에탄올에 용해시킨 다음 이 용액을 160ml의 물과 40ml의 10% 염산의 혼합물에 미리 용해시킨 4ml의 10% 염산과 5g의 CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O를 첨가하고 산소기류하에 50℃의 항온 중탕내에서 10-12일간 유지한다.

타베르소닌이  $\Delta^{14}$ -빈카민과  $\Delta^{14}$ -에피빈카민으로의 전환은 흡착제로서 시리카겔 및 용출제로서 아세톤-메틸렌 클로라이드-메탄올(20 : 80 : 0.5)의 혼합물을 사용하여 TLC에 의하여 확인한다. 스포트는 판상에 C.A.S를 분무하여 U.V광( $\lambda = 366$ nm)에 의하여 나타난다. 반응이 완결된후 냉각된 10% NH<sub>4</sub>OH의 첨가에 의하여 알칼리로 만든 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 수회 추출한다. 유기상을 중성이 될때까지 물로 수회 세척하고 무수황산나트륨 상에서 건조시킨후 여과하여 건조한 잔유물을 수득할 때까지 40℃에서 감압하에 농축시킨다. 이때 5.6g의 불순한 생성물을 수득하는데 이것을 15ml의 아세톤-메틸렌 클로라이드(2 : 8)의 혼합물에 넣고 시리카겔 컬럼(250g) 상에서 크로마토그래피 한다. 아세톤-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용출액은 첫번째 분율로서 용융점이 218℃이고 메탄올로부터  $[\eta]_{20}^{25} = +115$  (CHCl<sub>3</sub>, C = 1) ;  $M^+ = 352$ , U.V(MeOH)  $\lambda = 223(4.50)$ , 271(3.95), 278(3.90), 288(3.70)  $\lambda = (nm)(\log \epsilon)$ 인  $\Delta^{14}$ -빈카민(20%)을 함유하여 용출액 CHCl<sub>3</sub>-MeOH(95 : 5)는 둘째 분율로서 용융점이 184℃이고 아세톤으로부터  $[\eta]_{20}^{25} = M^+ = +31$  (CHCl<sub>3</sub>, C=1) ;  $M^+ = 352$  ; U.V.(EtOH)  $\lambda_{nm}(\log \epsilon) = 224(4.30)$ , 270(3.85), 280(3.79), 291(3.60)인  $\Delta^{14}$ -16-에피빈카민(10%)을 포함한다.

## [실시예 3]

유리 염기로서 3.38g의 빈카디포르민( $10^{-2}$  몰)을 50℃의 항온조내에서 산소기류하에 80ml의 물, 20ml의 10% 염산, 100ml의 에탄올 및 2.71g의 염화철로 처리한다. 빈카디포르민이 빈카민 및 16-에피빈카민으로의 전환은 실시예 1에서와 동일한 조건하에 TLC로 확인한다. 약 10인의 반응 후 10% 수산화암모니움의 첨가에 의하여 반응혼합물을 알칼리로 만든다음 크로로포름으로 수회추출한다.

유기용액을 분리하여 물로 세척하고 황산나트륨상에서 건조후 여과하여 40℃에서 감압하에 농축시킨다. 수득한 2.5g의 잔유물을 5ml의 크로로포름에 넣은 다음 실시예 1의 조건하에 시리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다. 유용한 분율의 농축으로부터 회수한 빈카민의 수율은 0.8g(30%) 이다.

## [실시예 4]

6.60g의 빈카디포르민( $2.10^{-2}$  몰)을 500ml의 에탄올에 용해시킨 용액에 10ml의 물, 50ml의 디메틸포름아마이드(DMF)와 1.5g의 CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O를 첨가한다. 반응 혼합물내에 산소를 불어 넣으면서 실온에서 약 8일간 유지한다.

빈카민과 16-에피빈카민으로의 전환은 실시예 1의 용출제를 사용하여 TLC에 의하여 확인한 다음 용액을 감압하에 소량이 되도록 농축한후 300ml의 물을 첨가하고 10% 수산화암모니움의 첨가에 의하여 pH 9로 조절하여 크로로포름으로 추출한다. 합친 유기용액을 물로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하여 여과 후 진공하에 건조하도록 농축시킨다. 수득한 약 3g의 잔유물을 20ml의 크로로포름에 넣고 실시예 1의 조건하

에 컬럼 크로마토그래피를 하면 빈카민과 에피빈카민의 수율은 각각 8.4%와 12% 이다.

[실시예 5]

10g의 타베르소닌 하이드로크로라이드를 100ml의 메틸알콜에 용해시킨 다음 1g의 코발트 스테아레이트를 첨가후 공기중에서 15일간 방치한다. 전환을 흡착제로서 시리카겔 2.5NaOH와 용출제로서 크로로폼-메탄올(96 : 4)의 혼합물을 사용하여 TLC에 의하여 확인한다. 타베르손의 나타나지 않으면 5%의 수산화나트륨의 첨가에 의하여 용액을 중화하고 160ml의 물로 희석후 100ml씩의 크로로폼으로 3번 추출한다.

합친 추출액을 무수탄산칼륨상에서 건조하여 크로로폼 용액을 30-40℃에서 감압하에 일정한 잔유물을 수득할 때까지 농축한다. 수득한 9g의 잔유물을 20ml의 크로로폼에 넣고 250g의 시리카겔로 평형된 크로마토그래피 컬럼에 주입한다.

크로로폼 용출액의 첫번째 분율은 용융점 218℃ 메탄올로부터  $[\gamma]_D^{20} = 115$ . ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1$ ) ;  $M^+ = 352$  ;  $U.V = \text{MeOH } \lambda = 223(4.50)$ ,  $271(3.95)$ ,  $278(3.90)$ ,  $288(3.70)$ 을 나타내는  $\Delta^{14}$ -빈카민(2g)을 함유하고 크로로폼-메탄올(95 : 5) 용출액인 둘째분율은 용융점 184℃, 아세톤으로부터  $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1$ )  $M^+ = 352$  ;  $U.V = \text{EtOH } \lambda = 224(4.30)$ ,  $270(3.79)$ ,  $280(3.79)$ ,  $291(3.60)$ 인  $\Delta^{14}$ -에피빈카민(3g)을 함유한다.

[실시예 6]

10g의 빈카디포르민 하이드로크로라이드를 100ml의 메탄올에 용해시킨 다음 1g의 코발트 스테아레이트를 첨가하고 15일간 방치한다. 전환을 흡착제로서 2.5% NaOH 시리카겔과 용출제로서 크로로폼-메탄올(96 : 4)의 혼합물을 사용하여 틸레이어 크로마토그래피에 의하여 확인한다.

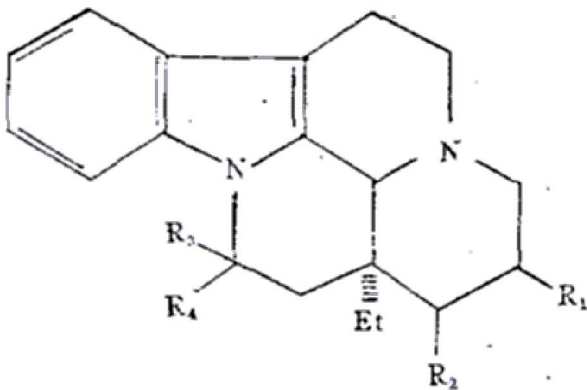
빈카디포르민이 나타나지 않으면 용액을 냉각된 5% 수산화나트륨으로 중화하고 100ml의 물로 희석 후 100ml씩의 크로로폼으로 3번 추출한다. 합친 추출액을 무수 탄산칼륨상에서 건조하여 30-40℃에서 감압하에 일정한 잔유물을 얻을때까지 농축한다.

수득한 7.5-7.8g의 잔유물을 20-25ml의 크로로폼에 넣고 250g의 시리카겔로 평형시킨 크로마토그래피 컬럼에 주입한다. 크로로폼 용출액의 첫번째 분율은 용융점이 230-232℃, 메탄올로부터  $[\gamma]_D^{20} = +41^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1$ ),  $M^+ = 354$ 인 빈카민(1.9g)을 함유하는 반면 크로로폼-메탄올(93:7)로 부터의 용출액인 둘째 분율은 용융점 190-192℃ 아세톤으로부터  $[\gamma]_D^{20} = -39^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1$ ),  $M^+ = 354$ 인 16-에피빈카민(약 2.5g)을 함유한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

반응 매체에 가용인 최고 원자가 상태로 된 Cu, Fe 및 Co 중에 선택한 금속의 무기 또는 유기염과 함께 극성 용매내의 용액으로서 출발 화합물을 1 : 1-1 : 5비율(중량)의 출발알카이드의 양으로 첨가하여 산소의 존재하에 특징으로 하는 타베르소닌과 빈카디포르민으로부터 출발하여 하기 일반식(1)을 갖인 빈카민 및 이와 유사한 인돌, 알카로이드의 제조방법.



식중에서  $R_1$ 과  $R_2$ 는 수소 또는 한 단위로서 이중결합이고,

$R_3$ 는  $-\text{COOCH}_3$ 이며,

$R_4$ 는  $-\text{OH}$ 임.