(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0103446
(43) 공개일자 2015년09월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/80 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0024922
(22) 출원일자 2014년03월03일
심사청구일자 2014년03월03일
기술이전 희망 : **기술양도**, **실시권허여**, **기술지도**

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전종갑
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)
윤소라
강원도 춘천시 세실로208번길 7-18 (후평동)

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 **천연물 모라신 Y의 신규한 합성 방법**

(57) 요 약

본 발명은 뽕나무의 잎에 극소량 존재하며 항암 활성을 나타내는 모라신 Y의 신규한 최초 전합성 방법에 관한 것으로서, 값싼 디하이드록시벤즈알데히드 (2,4-dihydroxybenzaldehyde) 화합물로부터 위치선택적 요오드화반응 (regioselective iodination), 소노가시라 커플링 반응 (Sonogashira coupling), 디실릴화 반응 (desilylation) 등의 총 3단계 반응으로 효율적으로 모라신 Y를 합성하는 신규한 합성방법의 개발을 포함하는 것을 특징으로 한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012H1B8A2026036
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 지역혁신인력양성사
연구과제명 천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성
기 여 율 1/2
주관기관 한림대학교 산학협력단
연구기간 2012.05.01 ~ 2015.03.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NRF-2009-0094071
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 대학중점연구소지원사
연구과제명 중추신경계 질환 치료를 위한 천연물 유래 신소재 개발 및 기전 연구
기 여 율 1/2
주관기관 한림대학교 산학협력단
연구기간 2013.09.01 ~ 2016.03.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 1로 표시되는 디하이드록시벤즈알데히드로부터 화학식 4로 표시되는 모라신 Y (Moracin Y)를 합성하는 방법에 있어서,

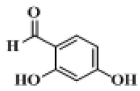
가) 화학식 2의 화합물과 에티닐디트리메틸실릴옥시벤젠 (1-ethynyl-3,5-ditrimethylsilyloxybenzene), CuI을 넣고 70 °C에서 교반하여 반응시키는 단계;

나) 상기 가) 단계 반응 후 celite 545를 이용하여 에테르 (diethyl ether)로 충분히 녹인 후 걸러주고 다시 한 번 감압증류 시킨 후 에테르로 추출 시키는 단계;

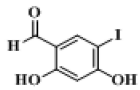
다) 생성물 추출 후 물과 염액 (brine)으로 씻어 주고, $MgSO_4$를 가하여 건조시키는 단계; 및

라) 건조 후 감압 증류하여 남은 물질을 아세톤에녹인 후 헥산에 재결정하 고 여과하여 갈색 고체인 화학식 3으로 표시되는 벤조푸란 알데히드 (benzofuran aldehyde)을 얻는 단계;를 포함하는 모라신 Y 합성방법.

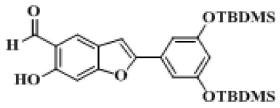
화학식 1



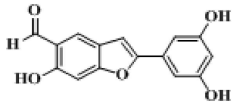
화학식 2



화학식 3



화학식 4



청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 1로 표시되는 디하이드록시벤즈알데히드로부터 화학식 4로 표시되는 모라신 Y (Moracin Y)를 합성하는 방법은 화학식 1로 표시되는 디하이드록시벤즈알데히드로부터 화학식 2 화합물을 제조하는 단계; 화학식 2 화합물로부터 화학식 3 화합물을 제조하는 단계; 화학식 3 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 모라신 Y를 제조하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 모라신 Y 합성방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 뽕나무의 잎에 극소량 존재하며 항암활성을 나타내는 모라신 Y의 신규한 최초 전합성 방법에 관한 것으로서, 값싼 디하이드록시벤즈알데히드 (2,4-dihydroxybenzaldehyde) 화합물로부터 위치선택적 요오드화반응 (regioselective iodination), 소노가시라 커플링 반응 (Sonogashira coupling), 디실릴화 반응

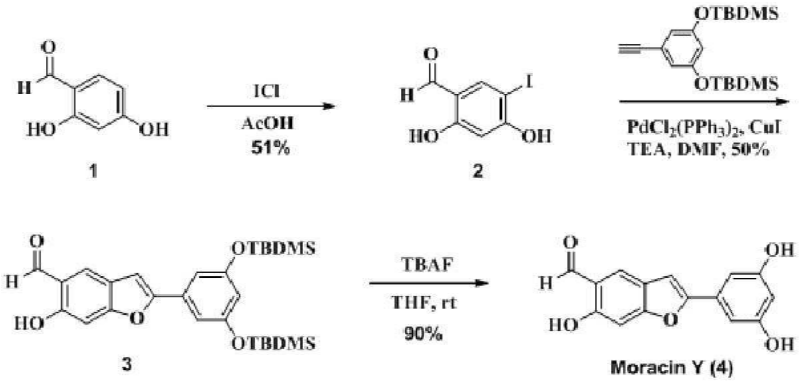
(desilylation) 등의 총 3단계 반응으로 효율적으로 모라신 Y를 합성하는 신규한 합성방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 벤조푸란 천연물들 중 모라신 Y (Moracin Y)는 뽕나무인 모러스 알바 린 (*Morus alba Linn.*)의 잎에서 극소량 추출할 수 있는 화합물이다 [Yang, Y.; Gong, T.; Liu, C.; Chen, R.-Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 257-260]. 간암 (BEL7402), 위암 (BGC823), 대장암 (HCT8), 난소종 (A2780)의 세포독성에서 다른 모라신들에 비해 IC_{50} 값이 높은 것으로 알려져 있으나 [*Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 257-260] 기타 다른 생리활성 효과는 아직까지 보고된 바가 전혀 없다. 천연물 모라신 Y는 뽕나무 잎 1.0kg에서 8.0mg의 극소량만 얻을 수 있어 희소성과 함께 합성방법도 아직 전혀 보고되어 있지 않고, 활성에 대한 연구도 미흡하며 시약을 얻기도 어려워 효율적 합성방법의 개발이 절실하게 요구된다.

[0003] 다음의 반응식 1은 상기 반응을 도식적으로 표시한 것이다.

[0004] 반응식 1

[0005] 

[0006] 모라신 Y의 합성은 상업적으로 싸게 구할 수 있는 디하이드록시벤즈알데히드 화합물 (화학식 1)을 위치선택적으로 요오드화시키고 (화학식 2) 아릴 아세틸렌 화합물과 소노가시라 커플링 반응 (Sonogashira coupling) 시킨 후 (화학식 3) 디실릴화 반응 (desilylation)을 하여 모라신 Y (화학식 4)를 합성한다. 아직까지 모라신 Y의 합성은 전혀 보고되어 있지 않고, 자연에서 분리 할 수 있는 양도 극히 적어 생리활성 연구가 거의 알려지지 않고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 본 발명은 이러한 문제점을 해결하고자 위치선택적 요오드화 반응 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$-CuI을 이용한 소노가시라 커플링 반응 (Sonogashira coupling)을 개발하여 모라신 Y의 합성방법을 제공하려는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 디하이드록시벤즈알데히드 화합물을 먼저 위치선택적으로 요오드화 시킨 후 여기에 소노가시라 커플링 (Sonogashira coupling) 반응시약을 $PdCl_2(PPh_3)_2$-CuI을 사용함으로써 반응이 진행될 수 있는 반응조건을 개발하였다. 여기에 디실릴화 반응 (desilylation)을 하여 효율적이며 경제적인 최초의 모라신 Y의 화합물을 합성하는 방법을 개발하였다.

발명의 효과

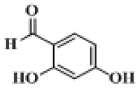
[0009] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 4의 모라신 Y를 제조하는데 있어 화학식 2, 화학식 3을 거치는 3단계의 합성방법으로, 특히 화학식 1 화합물을 염화요오드 (ICl)를 이용하여 위치선택적으로 요오드화 시켜 화학식 2 화합물을 합성 한 후, 아릴 아세틸렌화합물과 소노가시라 커플링 반응시켜 화학식 3 화합물을 합성하고 디실릴화하는 신규한 모라신 Y의 전합성 방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

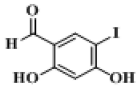
[0011] 본 발명에서 출발물질로 사용되는 디하이드록시벤즈알데히드는 하기 화학식 1로 표시된다:

[0012] 화학식 1

[0013] 

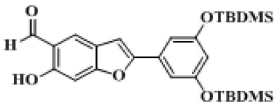
[0014] 상기 식에서, 디하이드록시벤즈알데히드는 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 아세트산 용매에 녹여서 사용한다.

[0015] 화학식 2

[0016] 

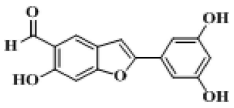
[0017] 상기 식에서 요오드벤즈알데히드 (2,4-dihydroxy-5-benzaldehyde)은 화학식 1 화합물과 염화요오드 (ICl)와의 반응으로 얻어진다.

[0018] 화학식 3

[0019] 

[0020] 상기 식에서 벤조푸란알데히드 (benzofuranaldehyde)는 화학식 2 화합물과 아릴 아세틸렌과의 $PdCl_2(PPh_3)_2$-CuI을 이용한 소노가시라 커플링 반응 (Sonogashira coupling)으로 얻어진다.

[0021] 화학식 4

[0022] 

[0023] 상기 식에서 모라신 Y는 화학식 3 화합물의 디실릴화 반응 (demsilylation)으로 얻어진다.

[0024] 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.

[0025] **실시예**

[0026] 실시예 1

[0027] 디하이드록시벤즈알데히드 (화학식 1)으로부터 화학식 2의 합성방법

[0028]

[0029] 디하이드록시벤즈알데히드 (2,4-dihydroxybenzaldehyde) (1.50g, 10.9 mmol)을 질소기류 하에 아세트산 (7.5ml)으로 녹여준 후에 염화요오드 (iodine monochloride in CH_2Cl_2)(17.32ml, 17.31mmol)을 서서히 넣어주고 5시간동안 교반한다. 반응이 종결된 후에 sodium thiosulfate:H_2O=1:1.5 (30ml)를 서서히 넣어주고 흔들어 갈색 고체인 목적화합물 (화학식 2)을 얻었다.

[0030] R_f=0.63(EtOAc:Hex=1:2)

[0031] Melting point : 167-170°C

[0032] ^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6) 9.67 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.53 (1H, s), 6.36 (1H, s), 5.45 (1H, s),

[0033] ^{13}C NMR (300 MHz, Acetone-d_6) 193.02, 157.65, 156.77, 143.92, 117.75, 102.05, 70.61.

[0034] 실시예 2

[0035] 화학식 2로부터 화학식 3의 합성방법

[0036] 화학식 2의 화합물 (0.1g, 0.37mmol)에 에티닐디트리메틸실릴옥시벤젠 (1-ethynyl-3,5-ditrimethylsilyloxybenzene) (0.21g, 0.57mmol), 트리페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드 (triphenylphosphine paladium(II) dichloride) (13mg, 0.02mmol), CuI (1.4mg, 0.01mmol) 을 넣은 후 질소기류 하에 DMF (2ml)로 녹여준다. 트리에틸아민 (triethylamine) (0.10ml, 0.76mmol)를 넣어주고 70 °C로 2일 동안 환류 시키면서 교반한다. 반응이 완결된 후에 DMF를 감압증류 하여 제거하고 celite 545를 이용하여 에테르 (diethyl ether)로 충분히 녹인 후 걸러주고, 다시 한 번 감압증류 시킨다. 에테르로 3번 추출한 후 포화염액으로 씻어준다. $MgSO_4$로 건조시킨 후 여과하여 감압증류 한다. 증류된 물질을 아세톤에 녹이고 헥산에 재결정하고 이것을 여과하여 갈색 고체인 목적 화합물 (화학식 3)을 얻었다.

[0037] 수율:0.073g, 50%

[0038] R_f=0.38(EtOAc:Hex=1:3)

[0039] Melting point : 246-248 °C

[0040] ^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6)10.99(1H,s), 9.79(1H,s), 7.78(1H,s), 7.03(1H,s), 6.83(1H,s), 6.74(1H,t,J=1.8Hz), 6.64 (1H, t, J=1.8Hz), 6.17 (1H, t, J=1.8Hz), 1.03 (1H, s), 0.24 (1H, s)

[0041] ^{13}C NMR (300 MHz, Acetone-d_6)196.88, 160.36, 159.67, 157.40, 156.92, 131.60, 127.80, 123.05, 118.85, 108.24, 105.37, 101.92, 98.87, 30.09, 25.52.

[0042] 실시예 3

[0043] 화학식 3으로부터 화학식 4 (모라신 Y)의 합성방법

[0044] 화학식 3의 화합물 (34mg, 0.07mmol)을 질소기류 하에 THF (1ml)로 녹인 후 TBAF (0.1ml, 0.28mmol)를 넣어주고 실온에서 교반시킨다. 반응이 종결된 후 아세톤을 넣어 재결정하여 아세톤에 녹은 TBAF를 여과하여 제거한다. 다시 MeOH로 녹인 후 에테르 (diethyl ether)로 재결정하고 정제하여 노란색 고체인 목적 화합물 모라신 Y (화학식 4)를 얻었다.

[0045] 수율: 0.017g, 90%

[0046] R_f=0.32(EtOAc:Hex=1:1)

[0047] Melting point : 235-238 °C

[0048] ^{1}H NMR (300 MHz, methanol-d_4) 10.23 (1H,s), 7.72(1H, s), 6.85 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.65 (2H, d, J =2.1Hz), 6.19 (1H, t, J =2.1Hz).

[0049] ^{13}C NMR (75 MHz, methanol-d_4) 193.70, 169.51, 161.71, 159.56, 155.79, 131.88, 122.12, 121.50, 120.03, 103.21, 102.71, 101.08, 100.62.