

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 (43) 공개일자	10-2011-0060988 2011년06월09일
(51)	Int. Cl.	(71) 출원인	
	<i>C07D 307/81</i> (2006.01) <i>C07D 307/77</i> (2006.01)	한림대학교 산학협력단	
(21)	출원번호	강원 춘천시 한림대학길 39 한림대학교	
(22)	출원일자	(주)에이지아이	
	심사청구일자	강원도 춘천시 후평동 198-53 하이테크벤처타운 생물산업벤처기업지원센터 213호	
	2009년12월01일	(72) 발명자	
	2009년12월01일	전종갑	
		강원 춘천시 옥천동 한림대학교 화학과	
		박상재	
		경기도 용인시 수지구 상현동 859 롯데아파트	
		107-1702	

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) A i l a n t h o i d o l 의 경제적 합성

(57) 요약

본 발명은 민간요법으로 이용 되어오는 산초나무속 머귀나무의 활성성분으로 뛰어난 항염작용이 예측되는 aйлanthoidol의 합성을 바닐린 화합물로부터 총 5단계의 짧은 반응 및 높은 수율 (총 72%)로 합성하는 방법의 개발에 관한 것으로, 기존 합성법에서 문제가 되는 긴 반응단계와 낮은 수율방법을 요오드를 도입한 커플링-고리화 동시반응을 이용하여 해결한 경제적 aйлanthoidol 합성방법의 개발을 포함하는 것을 특징으로 한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관

연구사업명 지역혁신인력양성사업

연구과제명 천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성

기여율

주관기관 한림대학교 산학협력단

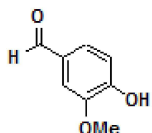
연구기간 2009년 5월 1일 ~ 2010년 4월 30일

특허청구의 범위

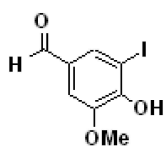
청구항 1

화학식 1로 표시되는 바닐린으로부터 화학식 6으로 표시되는 ailanthoidol을 합성하는 방법에 있어서 화학식 2로 표시되는 iodobenzaldehyde가 같은 반응조건에서 Sonogashira coupling 반응과 고리화반응이 동시에 일어나므로 화학식 3을 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법

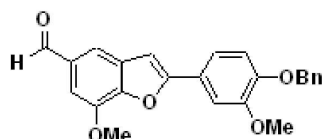
화학식 1



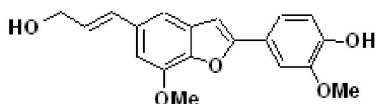
화학식 2



화학식 3



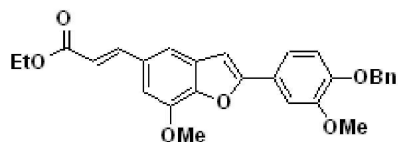
화학식 6



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 6 화합물을 합성하는 방법에 있어서 화학식 3과 (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane을 이용한 Wittig 반응으로 화학식 4를 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법

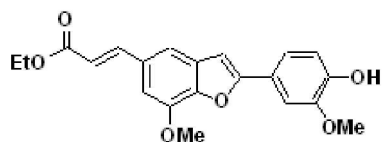
화학식 4



청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 화학식 6 화합물을 합성하는 방법에 있어서 화학식 4에서 $TiCl_4$ 를 이용한 탈벤질화 반응으로 화학식 5를 중간화합물로 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법

화학식 5



청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 화학식 6 화합물을 합성하는 방법에 있어서 화학식 5에서 DIBAL-H를 이용한 환원반응으로 화학식 6으로 표시되는 최종화합물을 생성하는 것을 특징으로 하는 방법

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

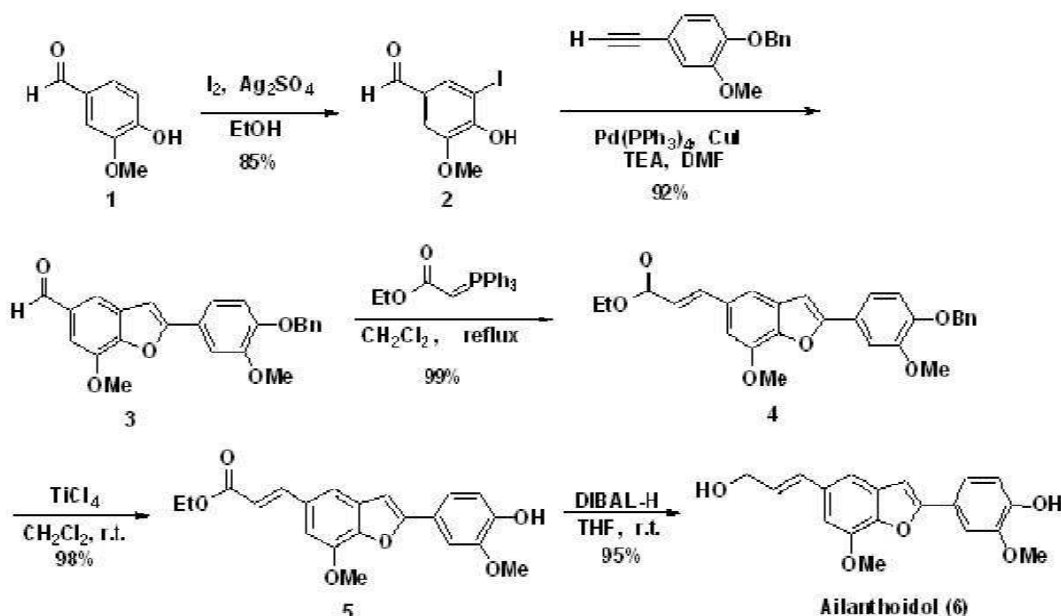
[0001] 본 발명은 강력한 항염작용이 기대되는 머귀나무의 활성성분 ailanthoidol의 경제적 합성법으로 바닐린 화합물로부터 총 5단계의 짧은 반응 및 높은 수율로 전합성 하는 방법의 개발에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 산초나무속 머귀나무 (*Zanthoxylum ailanthoides*)의 수피와 잎은 오랫동안 다양한 민간요법으로 이용되어오고 있으며 주요성분으로 ailanthoidol이 분리되었다 [Phytochemistry, 1994, 36, 213]. 기존의 합성방법들은 바닐린 [J. Org. Chem., 2002, 67, 6772; Tetrahedron Lett., 1998, 39, 6581] 및 5-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde [J. Org. Chem., 2003, 68, 2968]을 출발물질로 하여 26-50%의 낮은 수율로 ailanthoidol을 합성하였다. 특히, 기존의 합성방법들은 커플링 반응 및 벤조푸란 고리화 반응이 치환그룹에 따라 매우 민감하며 반응성이 떨어져 합성의 효율성과 경제성을 매우 감소시킨다. Ailanthoidol은 아직 많이 연구되지 않은 화합물로서 약효에 관한 결과가 전혀 밝혀진 바 없다. 따라서 구하기 어려운 천연물의 활성성분에 대한 효율적, 경제적 합성방법의 개발에 대한 요구가 증대되고 있다.

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

[0004] 반응식 1



[0005]

[0006] Ailanthoidol의 합성은 상업적으로 싸게 구할 수 있는 바닐린 (화학식 1)을 황산은을 이용한 요오드화 반응으로 ortho-요오드페놀 유도체 (화학식 2)를 합성하고 여기에 copper acetylide를 이용한 Sonogashira coupling 반응으로 아세틸렌 유도체의 합성과 동시에 분자내 히드록시 그룹에 의한 고리화 반응이 일어나게 함으로서 벤조푸란 화합물 (화학식 3)을 높은 수율로 합성한다. Wittig 반응으로 carbethoxyethenyl 유도체 (화학식 4)을 합성한다. $TiCl_4$ 를 이용한 탈벤질화 반응으로 벤조푸란 알코올 화합물 (화학식 5)를 합성 후 DIBAL-H를 이용한 환원반응으로 에스테르가 환원된 ailanthoidol (화학식 6)을 합성한다. 바닐린을 출발물질로 하는 기존 합성법 [J. Org. Chem., 2002, 67, 6772]에서는 브롬을 이용한 커플링반응 및 고리화 반응을 포함하여 전체 11 단계를 거쳐 26%의 수율로 ailanthoidol을 합성하여 경제성과 실효성이 떨어진다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0007] 따라서, 본 발명은 이러한 문제점을 해결하고자 요오드를 벤젠고리에 도입하여 Sonogashira coupling 반응이 보호기의 도입 없이도 일어날 수 있게 하고 커플링과 고리화 반응이 동일반응 조건 내에서 순차적으로 동시에 일어날 수 있게 함으로서 ailanthoidol 합성의 경제성 및 효율성을 높이는 합성방법을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

[0008] 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 요오드를 바닐린의 ortho-페놀 위치에 선택적으로 도입하여 Sonogashira coupling 반응이 보호기 없이도 잘 일어나게 하고 커플링과 벤조푸란 고리화 반응이 순차적으로 동시에 높은 반응성을 보이는 방법을 제공한다.

효 과

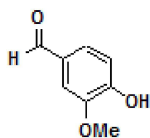
[0009] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 6의 ailanthoidol을 제조하는데 있어 화학식 2, 화학식 3, 화학식 4, 화학식 5를 거치는 5단계로 반응단계를 간소화함으로 기존 발표된 ailanthoidol 합성법중 가장 효율적이며 수율이 가장 높은 합성방법이다 (전체수율 72%). 특히, 요오드그룹을 도입한 Sonogashira coupling 반응의 생성물이 같은 반응조건에서 동시에 벤조푸란 고리화 반응으로 연결되어 반응단계를 간소화함과 아울러 반응수율을 높이는 방법의 개발로 합성의 효율성 및 경제성을 크게 높였다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0010] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0011] 본 발명에서 출발물질로 사용되는 바닐린 (vanillin)은 하기 화학식 1로 표시된다:

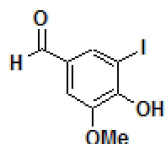
화학식 1



[0012]

[0013] 상기 식에서, 바닐린은 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 에탄올 용매에 녹여서 사용한다.

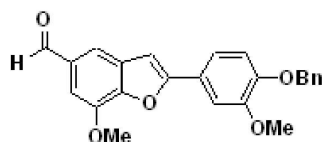
화학식 2



[0014]

[0015] 상기식에서 4-hydroxy-3-iodo-5-methoxybenzaldehyde은 출발물질 바닐린으로부터 황산은을 이용한 요오드화 반응으로 얻어진다.

화학식 3

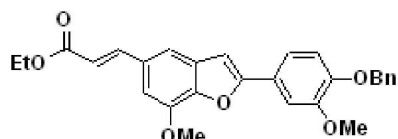


[0016]

[0017]

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxybenzofuran-5-carbaldehyde은 화학식 2와 acetylene 유도체와의 Sonogashira coupling 반응의 생성물이 같은조건에서 연속해서 동시에 일어나는 분자 내 고리화 반응으로 얻어진다.

화학식 4

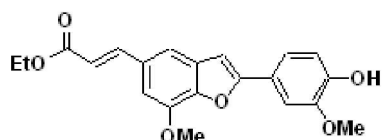


[0018]

[0019]

상기식에서 2-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-5-(carbethoxyethenyl)-7-methoxybenzofuran은 화학식 3과의 Wittig 반응으로 얻어진다.

화학식 5

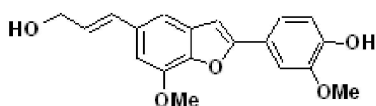


[0020]

[0021]

상기식에서 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(carbethoxyethenyl)-7-methoxybenzofuran은 화학식 4와 $TiCl_4$ 을 이용한 탈벤질화 반응으로 얻어진다.

화학식 6



[0022]

[0023]

상기식에서 ainalthoidol은 화학식 5와 DIBAL-H와의 환원반응으로 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]

바닐린 (화학식 1)으로부터 화학식 2의 합성방법

[0028]

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.

[0029]

[0030] 수율 : 1.55g, 85%

[0031] R_f 0.34 (EtOAc:Hexane=1:3); m.p. 178-181°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3.97 (3H, s, OCH_3), 6.69 (1H, s, OH), 7.36 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, C6-H), 7.81 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, C2-H), 9.75 (1H, s, CHO). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 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).

[0032] 실시예 2

[0033] 화학식 2로부터 화학식 3의 합성방법

[0034] 화학식 2의 화합물 0.145g (0.523mmol)을 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.018g, 0.026mmol), 1-benzyloxy-4-ethynyl-2-methoxybenzene (0.187g, 0.784mmol), CuI (0.005g, 0.026mmol) 및 DMF (8mL)에 녹여 준다. 여기에 Et_3N (0.146mL, 1.046mmol)을 넣어주고 실온에서 14시간 동안 질소기류 하에 교반시킨다. 반응 후 물을 넣어주고 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출 후 유기층을 물로 씻어주고 Na_2SO_4 로 건조 시키고 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:4)로 분리하여 노란 고체인 목적 화합물 3을 얻었다.

[0035] R_f 0.3 (EtOAc:Hexane=1:2); m.p. 160-162; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3.98 (3H, s, C3' - OCH_3), 4.06 (3H, s, C7- OCH_3), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, s, C3-H), 6.93 (1H, s, C2' -H), 7.29-7.45 (8H, m), 7.65 (1H, s, C4-H), 9.96 (1H, s, CHO). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 56.5 (x2), 71.2, 100.9, 104.5, 108.9, 114.0, 118.5, 119.2, 123.1, 127.5, 128.2, 128.8, 131.2, 133.6, 136.8, 146.0, 147.6, 149.3, 149.9, 158.0, 191.9 (C=O).

[0036] 실시예 3

[0037] 화학식 3으로부터 화학식 4의 합성방법

[0038] 화학식 3의 화합물 0.270g (0.75mmol) 와 (carbethoxymethylene) triphenylphosphorane (0.264g, 0.99mmol)을 CH_2Cl_2 (20mL)에 녹여준다. 이 혼합물을 6시간동안 질소기류 하에서 환류 시킨 후 실온으로 냉각한다. 여기에 물을 넣어주고 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출 후 유기층을 brine으로 씻어 주고 Na_2SO_4 로 건조 시킨 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:6)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 4를 얻었다.

[0039] 수율 : 0.341g, 99%

[0040] R_f 0.2 (EtOAc:Hexane=1:4); m.p. 142-144°C; ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) d 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, CH_3), 3.92 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2), 5.15 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$, *trans* ethenyl C1-H), 6.52 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.31-7.52 (8H, m), 7.72 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$, *trans* ethenyl C2-H). ^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) d 14.8 (CH_3), 56.5 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 60.8 (OCH_2), 71.5 (OCH_2), 101.7, 106.5, 109.8, 115.1, 118.1 (*trans* ethenyl-C1), 118.8, 124.3, 128.7, 128.9, 129.4, 131.9, 132.5, 138.4, 146.1 (*trans* ethenyl-C2), 146.1, 146.6,

150.5, 151.3, 158.1, 167.4 (C=O).

[0041] 실시예 4

[0042] 화학식 4로부터 화학식 5의 합성방법

[0043] 화학식 4의 화합물 0.29g (0.63mmol)을 질소 기류 하에서 CH_2Cl_2 (20mL)에 녹인 후 실온에서 TiCl_4 (0.7mL, 0.7mmol, 1.0M in CH_2Cl_2)를 천천히 넣어주고 실온에서 1시간동안 질소 기류 하에 교반시킨다. 반응 종결 후 실온에서 MeOH을 넣어 반응을 종결시키고 용매를 감압 증류하여 제거하고 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:4)로 분리하여 하얀 고체인 목적 화합물 5를 얻었다.

[0044] 수율 : 0.228g, 98%

[0045] R_f 0.5 (EtOAc:Hexane=1:2); m.p. 149-151°C; ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, CH_3), 3.91 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2), 6.52 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$, *trans* ethenyl C1-H), 6.94 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.2$, 2.0Hz), 7.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$, *trans* ethenyl C2-H), 8.07 (1H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ 14.8 (CH_3), 56.6 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 60.9 (OCH_2), 100.1, 106.5, 109.4, 115.5, 116.6 (*trans* ethenyl-C1), 118.0, 119.5, 123.0, 129.5, 131.9, 132.6, 146.1 (*trans* ethenyl-C2), 146.6, 148.9 (x2), 158.4, 167.5 (C=O).

[0046] 실시예 5

[0047] 화학식 5로부터 ailanthoidol (화학식 6)의 합성방법

[0048] 화학식 5의 화합물 0.17g (0.46mmol)을 THF (10mL)에 녹인 후 DIBAL-H (0.25ml, 1.9mmol, 1.0M in CH_2Cl_2)를 넣어주고 -78에서 질소기류 하에 천천히 적가 하였다. 실온까지 서서히 온도를 올리며 12시간 교반후 포화 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 수용액을 넣어주고 생성된 알루미늄 겔상의 물질을 CH_2Cl_2 (50mL)을 넣어서 희석시킨 뒤 알루미늄 겔 물질을 EtOAc로 세척하면서 여과하였다. 감압 증류하여 남은 물질을 ethyl alcohol로 재결정하여 하얀 고체인 목적 화합물 6을 얻었다.

[0049] 수율 : 0.143g, 95%

[0050] R_f 0.6 (EtOAc:Hexane=3:1); m.p. 199-201°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.87 (3H, s, C7- OCH_3), 3.93 (3H, s, C3'- OCH_3), 4.13 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$, CH_2OH), 5.59 (1H, s), 6.31 (1H, dt, $J=5.0$, 15.8Hz , *trans* ethenyl C2-H), 6.57 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$, *trans* ethenyl C1-H), 6.86 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$, C5'-H), 6.90 (1H, s, C2'-H), 7.03 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$, C3-H), 7.10 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=1.4$, 8.2Hz , C6'-H), 7.33 (1H, s, C4-H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 55.7 (C3'- OCH_3 , C7- OCH_3), 61.6 (CH_2OH), 100.1 (C3), 104.3 (C4), 108.6 (C6), 110.8 (C2'), 115.8 (C6'), 117.8 (C5'), 121.0 (*trans* ethenyl C2), 128.9 (C1'), 129.5 (C3a), 130.7 (*trans* ethenyl C1), 133.1 (C5), 142.3 (C7), 144.5 (C4'), 147.5 (C3'), 147.8 (C7a), 156.1 (C2).