(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0085808
(43) 공개일자 2009년08월10일

(51) Int. Cl.
C07C 317/32 (2006.01) *C07C 317/26* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-0011647
(22) 출원일자 2008년02월05일
심사청구일자 2009년07월13일

(71) 출원인
동우신테크 주식회사
충청북도 음성군 금왕읍 본대리 152-1
(72) 발명자
이재열
서울시 서대문구 홍제3동 373 태영으뜸아파트 101동1702호
문종택
서울시 강동구 명일2동 주공아파트 913동 207호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유수미

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 메틸제람블론의 제조방법 및 이를 위한 중간체

(57) 요 약

본 발명은 운향과의 글리코스미스 앙구스티폴리아(*Glycosmis angustifolia*)의 잎으로부터 추출에 의해 얻었던 메틸제람블론을 용이하게 고수율 및 고순도로 제조하는 방법, 이를 위한 신규한 중간체, 및 이들 중간체의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

김영덕

경기도 수원시 권선구 오목천동 청구 2차아파트 201동601호

오천림

서울시 도봉구 창1동 주공아파트 332동 104호

특허청구의 범위

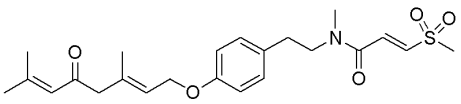
청구항 1

(i) 하기 화학식 2의 4-(2-메틸아미노에틸)페놀과 하기 화학식 3의 3-(메틸설포닐)아크릴산을 결합 반응시켜 하기 화학식 5의 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 수득하는 단계;

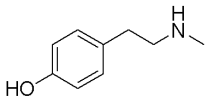
(ii) 상기 단계 (i)에서 수득한 하기 화학식 5의 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드와 하기 화학식 4의 화합물을 결합 반응시켜 하기 화학식 9의 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 수득하는 단계; 및

(iii) 상기 단계 (ii)에서 수득한 하기 화학식 9의 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 탈보호 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 메틸제람블론의 제조방법:

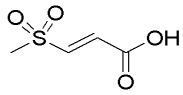
[화학식 1]



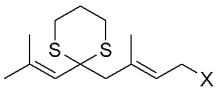
[화학식 2]



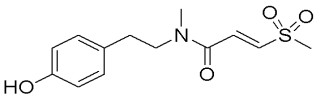
[화학식 3]



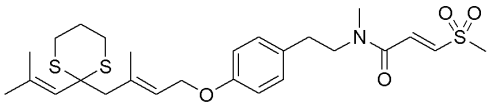
[화학식 4]



[화학식 5]



[화학식 9]



상기 화학식 4에서, X는 히드록시기 또는 이탈기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 클로라이드, 브로마이드, 메실, 또는 토실기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

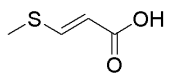
청구항 3

제1항에 있어서, 단계 (i) 전에 티라민의 질소에 *t*-부틸옥시카르보닐기를 도입한 후 환원반응시켜 화학식 2의 4-(2-메틸아미노에틸)페놀을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 (i) 전에 프로피올릭산과 메틸티오금속을 반응시켜 하기 화학식 6의 3-(메틸티오)아크릴산을 수득한 다음 산화 반응시켜 화학식 3의 3-(메틸설포닐)아크릴산을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법:

[화학식 6]



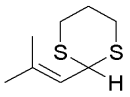
청구항 5

제4항에 있어서, 메틸티오금속이 메틸티오나트륨인 것을 특징으로 하는 제조방법.

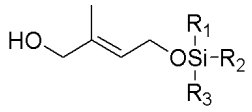
청구항 6

하기 화학식 7의 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안과 하기 화학식 8의 2-메틸-4-(t-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올을 결합 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 4의 화합물의 제조방법:

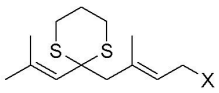
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 4]



상기 식에서, X는 히드록시기이고,

R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다.

청구항 7

제6항에 있어서, R_1, R_2 및 R_3가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 또는 페닐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 결합 반응 전에 3-메틸크로톤알데히드와 1,3-프로판디치올을 반응시켜 화학식 7의 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 결합 반응 전에 3-메틸-2-부텐-1-올에 실란 보호기를 도입한 후 히드록시기를 도입하여 화학식 8의 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는

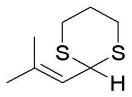
제조방법.

청구항 10

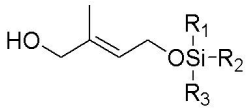
(i) 하기 화학식 7의 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안과 하기 화학식 8의 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올을 결합 반응시키는 단계; 및

(ii) 히드록시기를 이탈기로 치환 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 4의 화합물의 제조방법:

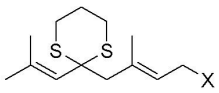
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 4]



상기 식에서, X는 이탈기이고,

R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다.

청구항 11

제10항에 있어서, X는 클로라이드, 브로마이드, 메실, 또는 토실기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제10항에 있어서, R_1, R_2 및 R_3가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 또는 페닐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 단계 (i) 전에 3-메틸크로톤알데히드와 1,3-프로판디치올을 반응시켜 화학식 7의 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

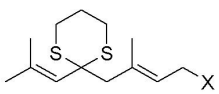
청구항 14

제10항에 있어서, 단계 (i) 전에 3-메틸-2-부텐-1-올에 실란 보호기를 도입한 후 히드록시기를 도입하여 화학식 8의 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 15

하기 화학식 4로 나타내는 화합물:

[화학식 4]



상기 식에서, X는 히드록시기 또는 이탈기이다.

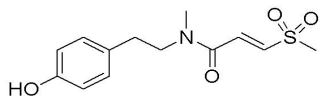
청구항 16

제15항에 있어서, X는 클로라이드, 브로마이드, 메실, 또는 토실기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

하기 화학식 5로 나타내는 화합물:

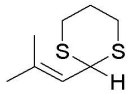
[화학식 5]



청구항 18

하기 화학식 7로 나타내는 화합물:

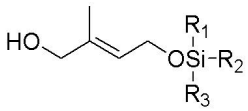
[화학식 7]



청구항 19

하기 화학식 8로 나타내는 화합물:

[화학식 8]



상기 식에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다.

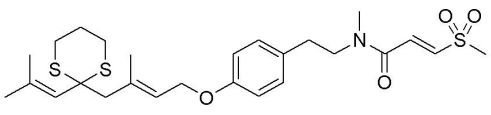
청구항 20

제19항에 있어서, R_1, R_2 및 R_3가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 또는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

하기 화학식 9로 나타내는 화합물:

[화학식 9]



명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

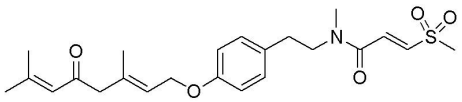
<1> 본 발명은 메틸제람블론의 제조방법 및 이를 위한 중간체에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 메틸제

람블론을 용이하게 고수율 및 고순도로 제조하는 방법, 이를 위한 중간체, 및 이들 중간체의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 메틸제람블론은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물로서, 운향과의 일종인 글리코스미스 앙구스티폴리아(*Glycosmis angustifolia*)의 잎으로부터 추출에 의해 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다.

<3> [화학식 1]



<4>

<5> 예를 들어, 참고문헌 [*Liebigs Annalen*, No 10, p 1789, 1995]에 따르면 태국에 있는 몇 가지 글리코스미스(*Glycosmis*) 종의 나뭇잎으로부터 5종의 메틸설포닐 프로펜산 아미드를 분리할 수 있었고, 이들은 모두 펜에틸 아미드 군을 포함하고 있으며, 그 가운데 하나가 메틸제람블론이었다. 한편, 참고문헌[*Phytochemistry*, Vol. 28, No. 3, p 1305, 1994]에 따르면, 스리랑카의 글리코스미스 앙구스티폴리아(*Glycosmis angustifolia*)의 나뭇잎으로부터 메탄올 추출방법에 의하여 메틸설폰프로펜산 아미드 유도체인 일곱 가지의 새로운 설폰 화합물을 분리하였으며, 이 중에 메틸제람블론, 메틸담블린 등이 포함되어 있다. 이 중 주성분인 메틸담블린은 어느 정도의 항균 효과를 나타냄이 밝혀져 있으며, 메틸제람블론 역시 항균 또는 위장관 운동에 효과가 있을 것으로 기대된다.

<6> 그러나, 메틸제람블론을 추출방법으로 제조하는 것은 수율 및 순도가 극히 낮아 추가의 연구를 진행하기 어려운 문제점을 가지고 있었다. 따라서, 메틸제람블론을 고수율 및 고순도로 제조할 수 있는 방법의 개발이 절실히 요구되어 왔으나, 구조가 복잡하여 아직까지 메틸제람블론의 합성에 관하여 보고된 예는 없다.

<7>

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<8> 본 발명자들은 메틸제람블론의 합성 방법을 개발하기 위해 예의 연구 검토한 결과, 특정 중간체들을 이용하여 메틸제람블론을 고수율 및 고순도로 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

<9> 따라서, 본 발명의 목적은 메틸제람블론을 용이하게 고수율 및 고순도로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

<10> 본 발명의 다른 목적은 메틸제람블론의 제조를 위한 신규한 특정 중간체들을 제공하는 것이다.

<11> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 중간체들을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

<12> 본 발명은 메틸제람블론을 용이하게 고수율 및 고순도로 제조하는 방법, 이를 위한 중간체, 및 이들 중간체의 제조방법에 관한 것이다.

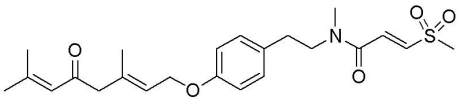
<13> 본 발명의 메틸제람블론의 제조방법은

<14> (i) 하기 화학식 2의 4-(2-메틸아미노에틸)페놀과 하기 화학식 3의 3-(메틸설포닐)아크릴산을 결합 반응시켜 하기 화학식 5의 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 수득하는 단계;

<15> (ii) 상기 단계 (i)에서 수득한 하기 화학식 5의 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드와 하기 화학식 4의 화합물을 결합 반응시켜 하기 화학식 9의 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 수득하는 단계; 및

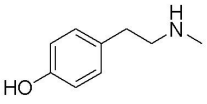
<16> (iii) 상기 단계 (ii)에서 수득한 하기 화학식 9의 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 탈보호 반응시키는 단계를 포함한다.

<17> [화학식 1]



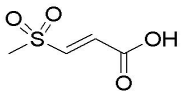
<18>

<19> [화학식 2]



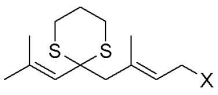
<20>

<21> [화학식 3]



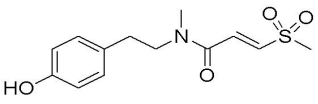
<22>

<23> [화학식 4]



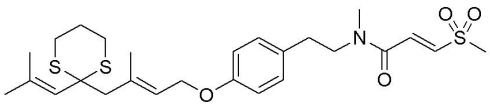
<24>

<25> [화학식 5]



<26>

<27> [화학식 9]

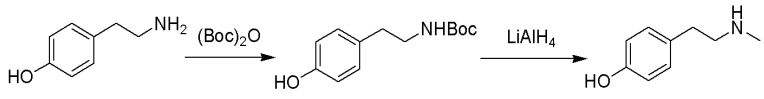


<28>

<29> 상기 화학식 4에서, X는 히드록시기 또는 이탈기이다. 상기 이탈기로서는 클로라이드, 브로마이드, 메실, 또는 토실기가 바람직하다.

<30> 상기 단계 (i)에서 사용되는 화학식 2의 4-(2-메틸아미노에틸)페놀은 티라민을 메틸화 반응시켜 수득할 수 있다. 예를 들어, 요오드화메탄, 포름알데히드/팔라듐/수소, 포름알데히드/시아노수소화보론나트륨 등을 이용하여 티라민의 질소에 메틸기를 직접 도입하거나, 보다 바람직하게는 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 티라민의 질소에 *t*-부틸옥시카르보닐기를 도입한 후 수소화리튬알루미늄 등으로 환원반응시켜 수득할 수 있다.

<31> [반응식 1]

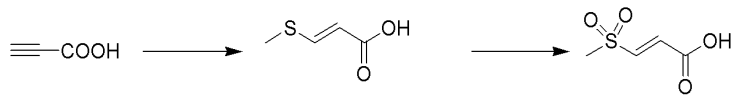


<32>

<33>

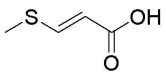
<34> 한편, 화학식 3의 3-(메틸설포닐)아크릴산은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 프로피올릭산과 메틸티오금속, 바람직하게는 메틸티오나트륨을 반응시켜 하기 화학식 6의 3-(메틸티오)아크릴산을 수득한 다음 산화 반응시켜 수득할 수 있다.

<35> [반응식 2]



<36>

<37> [화학식 6]

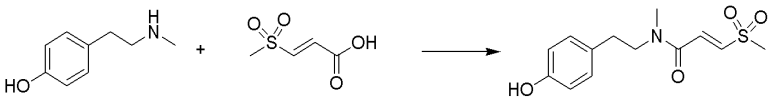


<38>

<39> 상기 산화 반응에서 사용되는 산화제로는 과산화수소, 3-클로로퍼벤조산, 옥손 등이 있다. 바람직하게는 3-클로로퍼벤조산을 사용한다.

<40> 상기 단계 (i)에서는 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 화학식 2의 4-(2-메틸아미노에틸)페놀과 화학식 3의 3-(메틸설포닐)아크릴산을 아미드 결합 반응시켜 화학식 5의 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 합성한다.

<41> [반응식 3]



<42>

<43>

<44> 상기 아미드 결합 반응은 염산티오닐/염기 또는 옥시염화인/염기 존재하에서 수행될 수 있다. 이때 염기로는 유기염기와 무기염기 모두를 사용할 수 있는데, 예를 들어 유기 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 트리부틸아민 등, 무기염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 등을 사용할 수 있다. 또한 상기 결합 반응은 디사이클로헥실디카보이미드/디메틸아미노피리딘, 디사이클로헥실디카보이미드/1-하이드록시벤조트리아졸, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 염산염/1-하이드록시벤조트리아졸, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 염산염/디메틸아미노피리딘 등의 존재하에서, 용매로 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드 등을 사용하여 수행될 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 결합 반응은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염/디메틸아미노피리딘의 존재하에서 디메틸포름아미드를 용매로 사용하여 수행된다. 이때 반응온도는 상온이 가장 바람직하다.

<45> 상기 단계 (ii)에서는 화학식 5의 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드와 화학식 4의 화합물을 결합 반응시켜 화학식 9의 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 합성한다.

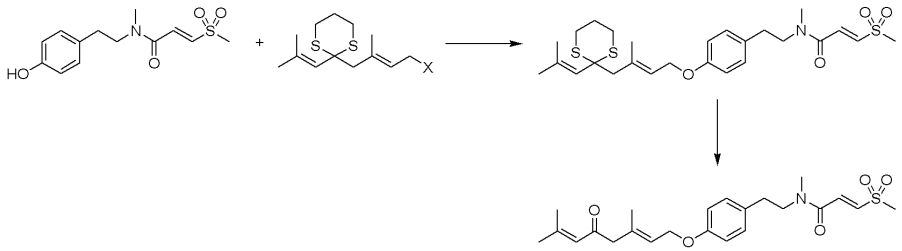
<46> X가 히드록시기인 경우, 페놀기와 히드록시기의 결합 반응은 미츠노부(Mitsunobu) 조건[*Organic Reactions*, vol. 42, p 335)]을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어 디이소프로필 아조디카르복실레이트, 디에틸 아조디카르복실레이트 등이 일반적으로 사용될 수 있고, 트리페닐포스핀과 트리부틸포스핀이 함께 사용될 수 있다. 반응온도는 0℃부터 가열 환류 온도까지 사용될 수 있는데, 상온에서 초음파를 이용하여 반응을 진행시키는 것이 가장 바람직하다.

<47> 상기 단계 (iii)에서는 화학식 9의 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드를 탈보호 반응시켜 화학식 1의 메틸제람블론을 제조한다.

<48> 상기 디치안의 탈보호 반응은 트리플루오로아세틱산, 수은 수용액, *t*-부틸하이드로퍼옥사이드, 요오드화메탄/물/아세토니트릴, 3-클로로퍼벤조산/무수초산 등을 사용하여 수행될 수 있다. 가장 바람직하게는 요오드화메탄/물/아세토니트릴을 사용하나, 이때 아세토니트릴은 테트라하이드로푸란, 다이옥산, 아세톤, 디클로로메탄, 초산에틸 등으로 대체할 수 있다. 반응 온도는 0℃부터 가열 환류온도까지 가능하며, 상온이 가장 바람직하다.

<49> 상기한 화학식 9 및 화학식 1의 화합물의 제조공정을 하기 반응식 5에 나타내었다.

<50> [반응식 5]

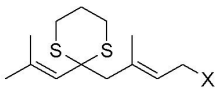


<51>

<52>

<53> 한편으로, 본 발명은 하기 화학식 4로 나타내는 신규 중간체에 관한 것이다.

<54> [화학식 4]



<55>

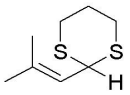
<56> 상기 식에서, X는 히드록시기 또는 이탈기이다. 상기 이탈기로서는 클로라이드, 브로마이드, 메실, 또는 토실기가 바람직하다.

<57> 다른 한편으로, 본 발명은 상기 화학식 4의 중간체의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 중간체의 제조방법은

<58> (i) 하기 화학식 7의 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안과 하기 화학식 8의 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올을 결합 반응시키는 단계; 및

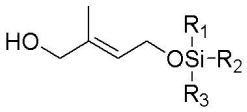
<59> (ii) 임의로 히드록시기를 이탈기로 치환 반응시키는 단계를 포함한다.

<60> [화학식 7]



<61>

<62> [화학식 8]



<63>

<64> 상기 식에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다.

<65> 본 명세서에서 알킬기는 탄소수 1 내지 5개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *t*-부틸 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

<66> 아릴기는 단순 또는 융합 고리형이며 고리는 5 내지 15각형으로 이루어져 있는 불포화 탄화수소이다. 아릴기의 예로는 페닐 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

<67> 상기 단계 (i)에서 사용되는 화학식 7의 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안은 3-메틸크로톤알데히드와 1,3-프로판디치올을 산 촉매하에서 반응시켜 수득할 수 있다. 이때 산 촉매로는 트리플루오로보론 에테르, 파라톨루엔설폰산, 황산, 캄포설폰산, 인산 등이 사용될 수 있다. 반응 온도는 -20℃ 내지 상온이 바람직하며, 반응 용매로는 테트라하이드로푸란, 다이옥산, 디클로로메탄 등이 사용될 수 있다. 디클로로메탄을 용매로 하고 트리플루오로보론 에테르를 산 촉매로 하여 -10℃에서 반응을 진행시키는 것이 가장 바람직하다.

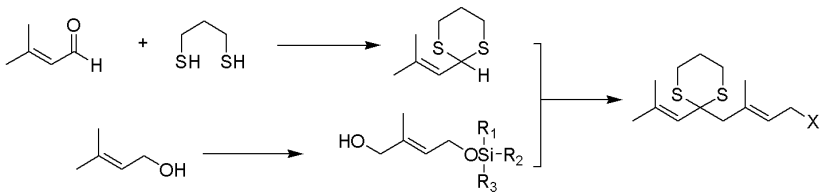
<68> 한편, 화학식 8의 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올은 3-메틸-2-부텐-1-올에 실란 보호기를 도입한 후 히드록시기를 도입하여 수득할 수 있다. 실란 보호기의 도입은 알킬/아릴실릴할라이드와 촉매를 사용하여 수행될 수 있다. 촉매로는 이미다졸, 질산은, 피리딘 등이 사용될 수 있으며, 디아미노피리딘이 같이 사용

될 수 있다. 반응 용매로는 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 등이 사용될 수 있으며, 반응 온도는 -20℃ 내지 상온이 바람직하다. 디클로로메탄을 용매로 하고 이미다졸을 촉매로 하여 상온에서 반응을 진행시키는 것이 가장 바람직하다.

<69> 상기 단계 (i)에서 결합 반응은 수소화나트륨, *n*-부틸리튬, *t*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬 등의 염기 존재 하에서, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 톨루엔 등을 용매로 사용하여 디치안의 음이온을 제조한 후, 화학식 8의 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올의 히드록시기가 이탈기로 치환된 화합물과 반응시켜 수행될 수 있다. 이때 반응 온도는 -78 내지 -20℃가 바람직하며, -78℃가 가장 바람직하다.

<70> 상기한 화학식 7, 화학식 8 및 화학식 4의 화합물의 제조공정을 하기 반응식 4에 나타내었다.

<71> [반응식 4]

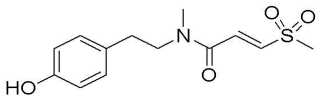


<72>

<73>

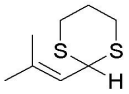
<74> 또 다른 한편으로, 본 발명은 하기 화학식 5, 화학식 7, 화학식 8, 또는 화학식 9로 나타내는 신규 중간체에 관한 것이다.

<75> [화학식 5]



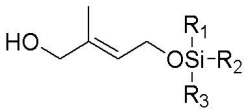
<76>

<77> [화학식 7]



<78>

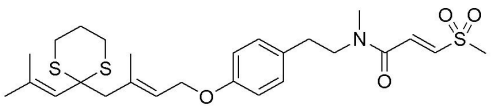
<79> [화학식 8]



<80>

<81> 상기 식에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 알킬기 또는 아릴기, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 또는 페닐이다.

<82> [화학식 9]



<83>

<84>

효 과

<85> 본 발명에 따르면, 운향과의 일종인 글리코스미스 앙구스티폴리아(*Glycosmis angustifolia*)의 잎으로부터 추출에 의해 얻었던 메틸제람블론을 신규한 특정 중간체들을 이용하여 고수율 및 고순도로 용이하게 제조할 수

있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<86> 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

<87> 실시예 1: (*E*)-3-(메틸티오)아크릴산의 제조

<88> 2N-수산화나트륨 수용액 39 mL에 프로피올릭산 5.2g을 천천히 가하고, 이 용액에 15% 메틸티오나트륨 수용액 35g을 천천히 가한 다음, 120℃에서 12 시간동안 가열 환류하였다. 0℃로 냉각한 후 진한 염산을 천천히 가하여 pH를 1로 맞추었다. 생성된 고체를 여과한 후 찬물로 세척하고 여액을 초산에틸로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압 농축하여 연노란색 고체를 얻었다. 앞서 얻은 고체와 합친 후 크실렌 1,000 mL를 가하고 48시간 동안 가열 환류하였다. 크실렌을 완전히 제거한 후 초산에틸로 재결정하여 노란색 고체 화합물 5.6g (수율 65.05%)을 얻었다.

<89> ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : δ=12.04(1H, s, -COO**H**), 7.71(1H, *J*=14.8Hz, -SC**H**=), 5.63(1H, *J*=14.8Hz, -SCH=C**H**-COOH), 2.34(3H,s, -SCH_3)

<90> ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) : δ=166.16, 147.22, 114.35, 14.17

<91> 실시예 2: (*E*)-3-(메틸설포닐)아크릴산의 제조

<92> 2.02g의 상기 실시예 1에서 수득한 (*E*)-3-(메틸티오)아크릴산을 디클로로메탄 250 mL에 녹인 후 0℃로 냉각하였다. 그런 다음, 70% 3-클로로퍼벤조산 8.04g을 가한 후 12시간 동안 0℃에서 교반하였다. 그런 다음, 아황산수소나트륨 4g을 가하고 5시간 동안 교반한 후 여과하였다. 여액을 100 mL로 농축하고 생성된 고체를 여과한 다음, 여액을 농축하고 잔류물을 이소프로필에테르로 재결정하여 백색 고체 화합물 2.7g (수율 100%)을 얻었다.

<93> ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : δ=13.54(1H, s, -COO**H**), 7.64(1H, *J*=15.6Hz, -$S(O)_2$C**H**=), 6.62(1H, *J*=15.6Hz, -OSCH=C**H**-COOH), 3.18(3H,s, -$S(O)_2CH_3$)

<94> ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) : δ=165.17, 143.01, 132.19, 41.96

<95> 실시예 3: 4-(2-메틸아미노에틸)페놀 염산염의 제조

<96> 티라민 10g을 디클로로메탄 100 mL에 현탁시키고 디-t-부틸디카보네이트 17.5g을 가한 다음, 2시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 무수 다이옥산 250 mL에 녹인 후 0℃로 냉각하였다. 수소화리튬알루미늄 13.8g을 가하고 2시간 동안 상온에서 교반한 후 90℃에서 24시간 가열하였다. 메탄올 10 mL를 가하여 반응을 중지시키고 더 이상 가스가 발생되지 않으면 메탄올 200 mL를 가하였다. 생성된 고체를 여과하고 여액에 진한 염산을 가하여 pH를 1로 맞추었다. 연속 추출장치를 이용하여 초산에틸로 추출한 후 초산에틸을 감압 농축하여 백색의 고체 화합물 10.2g (수율 93%)을 얻었다.

<97> ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ=7.11(2H, dd , *J*=6.4, 1.6 Hz, phenyl), 6.77(2H, dd , *J*=6.4, 1.6Hz, aryl),3.19(2H, m, -CH_2-), 2.89(2H, m, -CH_2-), 2.70(3H,s, -NCH_3)

<98> ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) : δ=156.45, 129.41, 126.64, 115.36, 50.39, 32.32, 31.12

<99> 실시예 4: *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드의 제조

<100> 실시예 3에서 수득한 4-(2-메틸아미노에틸)페놀 염산염 1.44g, 실시예 2에서 수득한 (*E*)-3-(메틸설포닐)아크릴산 1.15g, 및 디메틸아미노피리딘 93mg을 디메틸포름아미드 50 mL에 녹인 후 트리에틸아민 1.28 mL를 가하였다. 0℃로 냉각한 후 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염 1.16g을 가하고 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 1M 염산 수용액을 가하여 pH를 5~6으로 맞춘 후 초산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 처리하여 건조하고 여과한 다음 여액을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(초산에틸:헥산 = 2:1)하여 백색 고체 화합물 1.1g (수율 : 51%)을 얻었다.

<101> *Cis*-soid

<102> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=7.33(1H, d , *J*=14.4Hz, $-SO_2CH=CH-$), 7.05(2H, d, *J*=8.4Hz, aryl), 6.79(2H, d, *J*=8.4Hz, aryl), 3.67(2H, t, *J*=7.2Hz, $-CH_2CH_2N$), 3.01(3H, s, $-CH_3$), 2.91(3H, s, $-CH_3$), 2.81(2H, t, *J*=7.2Hz, $-CH_2CH_2N$)

<103> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=162.82, 154.87, 139.57, 133.13, 129.86, 129.77, 115.55, 50.34, 42.40, 36.29, 31.60

<104> *Tran*-soid

<105> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=6.93~6.89 (3H, m, aryl and vinyl), 6.77~6.73(3H, m, aryl and vinyl), 3.60(2H, t, *J*=6.0Hz, $-CH_2CH_2N$), 3.08(3H, s, $-CH_3$), 2.86(3H, s, $-CH_3$), 2.79(2H, t, *J*=6.0Hz, $-CH_2CH_2N$)

<106> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=163.52, 155.59, 138.22, 132.03, 130.31, 128.65, 116.24, 52.44, 42.47, 34.28, 33.61

<107> 실시예 5: 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안의 제조

<108> 3-메틸크로톤알데히드 6.7g을 디클로로메탄 30 mL에 녹인 후, 1,3-프로판디치올 8.6g을 가하고 -10℃로 냉각하였다. 그런 다음, 트리플루오로보론 에테르 용액 1 mL를 가하고 3시간 동안 교반하였다. 15% 수산화나트륨 수용액으로 유기층을 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과한 후, 여액을 감압 증류하여 무색의 액체 화합물인 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]-디치안 12.1g (수율 87.35%)을 얻었다.

<109> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=5.12(1H, =CH), 4.85(1H, d, *J*=10.0Hz, $-SCHS-$), 2.96~2.75(4H, m, $-SCH_2CH_2CH_2S-$), 2.10~2.04(1H, m, $-SCH_2\ CH_2CH_2S-$), 1.87~1.79(1H, m, $-SCH_2\ CH_2CH_2S-$), 1.73(3H, d, *J*=1.6Hz, $-CH_3$), 1.73(3H, d, J=1.2Hz, $-CH_3$)

<110> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=137.76, 121.19, 44.44, 30.61, 25.63, 25.00, 18.40

<111> 실시예 6: 2-메틸-4-(t-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올의 제조

<112> 3-메틸-2-부텐-1-올 1g을 디클로로메탄 5 mL에 녹인 후 *t*-부틸디페닐실릴클로라이드 3.51g 및 이미다졸 2.37g을 가하고 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음 물을 가한 후 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과한 후 여액을 감압 농축하여 *t*-부틸디페닐-(3-메틸-부트-2-엔일옥시)실란을 얻었다.

<113> 한편, 디클로로메탄 5 mL에 셀레늄디옥사이드 0.65g을 가하고 0℃로 냉각한 후 70% *t*-부틸하이드로퍼옥사이드 3 mL를 가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후 상기 *t*-부틸디페닐-(3-메틸-부트-2-엔일옥시)실란을 가하고 상온에서 2일 동안 교반하였다. 디메틸설피드를 가하여 *t*-부틸하이드로퍼옥사이드를 환원한 후 15% 수산화나트륨 수용액을 가하였다. 그런 다음 디클로로메탄으로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하여 여액을 감압 농축하였다. 잔류물을 컬럼크로마토그래피(초산에틸:헥산 = 1:5)하여 액체 화합물 2.01g (수율 : 51%)을 얻었다.

<114> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=7.74~7.71(4H, m, phenyl), 7.47~7.39(6H, m, phenyl), 5.66(1H, m, =CH), 4.31(2H, d, *J*=6.4Hz, $-CH_2$OTBDPS), 3.98(2H, s, $-CH_2OH$), 1.08(9H, s, *t*-butyl)

<115> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=136.26, 135.65, 133.88, 129.65, 127.69, 124.87, 68.20, 60.81, 26.88, 19.20, 13.80

<116> 실시예 7: 3-메틸-4-[2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]디치안-2-일]부트-2-엔-1-올의 제조

<117> 상기 실시예 6에서 수득한 2-메틸-4-(*t*-부틸디페닐실란일옥시)부트-2-엔-1-올 6.02g을 무수 디클로로메탄 60 mL

에 녹인 후 -20℃로 냉각하였다. 트리에틸아민 3.45 mL와 디메틸아미노피리딘 108mg을 가한 후 파라톨루엔설포닐클로라이드 4.38g을 가하였다. 6시간 동안 교반하고 브롬화리튬 4.6g을 테트라하이드로푸란 60 mL에 녹여 천천히 가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반하고 물을 가한 후 유기층을 분리하고 수층을 디에틸에테르로 추출하였다. 그런 다음 유기층을 합하고 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 여액을 감압 농축하여 (4-브로모-3-메틸-부트-2-엔일옥시)-*t*-부틸디페닐실란을 얻었다.

<118> 실시예 5에서 수득한 2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]디치안 5.94g을 무수 테트라하이드로푸란 20 mL에 녹이고 -78℃로 냉각하였다. 1.7M의 *t*-부틸리튬 테트라하이드로푸란 용액 60 mL를 천천히 가하였다. -20℃에서 2시간 동안 교반한 후 다시 -78℃로 냉각하였다. 그런 다음 상기 (4-브로모-3-메틸-부트-2-엔일옥시)-*t*-부틸디페닐실란 7 g을 20 mL의 무수 테트라하이드로푸란에 녹인 용액을 천천히 가하였다. 2시간 동안 -78℃에서 교반한 후 -40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음 물을 가하여 반응을 중지하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 물과 디클로로메탄을 가하고 1시간 동안 교반한 다음 유기층을 분리한 후 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합친 후 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔류물에 1M 테트라부틸암모늄플로라이드/테트라하이드로푸란 용액 30 mL를 가하고 6시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 가한 후 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 컬럼크로마토그래피(초산에틸:헥산 = 1:5)하여 액체 화합물 3.65g (수율 : 80%) 을 얻었다.

<119> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=5.52(1H, m, =CH), 5.47(1H, m, =CH), 4.13(2H, d, *J*=6.8Hz, $-CH_2OH$), 2.90~2.75(4H, m, $-SCH_2\ CH_2CH_2S-$), 2.75(2H, s, $-CH_2C(S)_2$), 2.01~1.84(2H, m, $-SCH_2\ CH_2CH_2S-$),1.74(3H, s, $-CH_3$), 1.74(3H, s, $-CH_3$), 1.73 (3H, s, $-CH_3$)

<120> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=138.56, 134.52, 129.53, 127.91, 59.22, 52.68, 50.20, 27.83,27.59, 19.33, 18.12

<121> 실시예 8: (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드의 제조

<122> 실시예 7에서 수득한 3-메틸-4-[2-(2-메틸프로페닐)-[1,3]디치안-2-일]부트-2-엔-1-올 3.646g, 실시예 4에서 수득한 *N*-(4-히드록시펜에틸)-*N*-메틸-3-(메틸설포닐)아크릴아미드 4.4g, 및 트리페닐포스핀 5.55g을 테트라하이드로푸란 100 mL에 녹였다. 그런 다음 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD) 3.7g을 가한 후 3시간 동안 초음파 처리하였다. 용매를 감압 농축한 후 컬럼크로마토그래피(초산에틸:헥산 = 2:1)하여 액체 화합물 4.5g (수율 : 61%)을 얻었다.

<123> *Cis*-soid + *Tran*-soid

<124> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=7.30~6.79(6H, m ,aryl and vinyl), 5.55(1H, m, vinyl), 5.45(1H, br.s, vinyl), 4.50(1H, m, $-CH_2O$), 3.0~2.7(11H, $-CH_2N$, $-NCH_3$, $S-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$), 12.0~1.8(2H, $S-CH_2CH_2CH_2S-$), 1.91(3H, s, $-CH_3$), 1.78(3H, s, $-CH_3$), 1.72(3H, s, $-CH_3$)

<125> *Cis*-soid

<126> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=162.31, 157.52, 138.71, 138.69, 135.84, 133.20, 13033, 129.64, 127.75, 125.81, 114.88, 64.79, 52.51, 50.65, 42.49, 36.48, 32.50, 27.83, 27.58, 25.25, 19.41, 18.47

<127> *Tran*-soid

<128> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=162.85, 157.89, 139.49, 138.61, 135.90, 132.31, 130.02, 129.16, 127.79, 125.65, 115.20, 64.79, 52.19, 50.14, 42.27, 34.22, 33.92, 27.83, 27.58, 25.25, 19.41, 18.47

<129> 실시예 9: 메틸제람블론의 제조

<130> 실시예 8에서 수득한 (*E*)-*N*-메틸-*N*-[4-{(*E*)-3-메틸-4-(2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3-[디치안]-2-일)부트-2-엔일옥시}펜에틸]-3-(메틸설포닐)아크릴아미드 4g을 아세토니트릴 110 mL에 녹인 후 물 40 mL를 가하였다. 요오드화메탄 20 mL를 가하고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 요요도화메탄과 아세토니트릴을 제

거하고 디클로로메탄으로 추출한 후 무수황산마그네슘으로 건조하여 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 컬럼크로마토그래피(초산에틸:헥산 = 3:1)하여 백색의 고체 화합물 1.77g (수율 : 54%)을 얻었다.

<131> *Cis*-soid

<132> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=7.31(1H, d, J=14.4), 7.27(1H, d, J=14.4Hz), 7.07(2H, d, J=8.8Hz), 6.79(2H, J=8.8Hz), 6.07(1H, t, J=1.2Hz), 5.53(1H, m), 4.51(1H, d, J=6.4Hz), 3.59(2H, t, J=7.2Hz), 3.10(2H, brs), 2.97(3H, s), 2.95(3H, s), 2.78(2H, t, J=6.4Hz), 2.10(3H, br s), 1.84(3H, br s), 1.70(3H, br s)

<133> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=198.13, 162.29, 156.5, 157.5, 139.5, 135.2, 133.3, 130.5, 129.7, 124.3, 122.8, 114.9, 64.7, 55.0, 50.6, 42.5, 36.5, 32.5, 27.7, 20.8, 17.0

<134> *Tran*-soid

<135> ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ=6.69~6.95(2H, m), 6.85~6.78(2H, m), 6.07(1H, t, J=1.2Hz), 5.53(1H, m), 4.50(d , J=6.4Hz), 3.55(2H, J=6.4Hz), 3.10(2H, br s), 3.00(3H, s), 2.76(2H,t, J=6.4Hz), 2.10(3H, br s), 1.84(3H, br s), 1.70(3H, br s)

<136> ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) : δ=198.11, 162.85, 157.9, 156.5, 138.6, 135.2, 132.4, 130.0, 129.2, 124.2, 122.8, 115.2, 64.7, 55.0, 52.2, 42.5, 34.2, 34.0, 27.7, 20.8, 17.0