

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0009664 (43) 공개일자 2010년01월29일
(51) Int. Cl. <i>C07C 37/14</i> (2006.01) <i>C07C 39/215</i> (2006.01)	(71) 출원인 한림대학교 산학협력단 강원 춘천시 한림대학길 39 한림대학교	(72) 발명자 전종갑 강원 춘천시 옥천동 한림대학교 화학과
(21) 출원번호 10-2008-0070395 (22) 출원일자 2008년07월21일 심사청구일자 2008년07월21일 기술이전 희망 : , 실시권허여, 기술지도		

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 트랜스 선택적 Wittig-Horner 반응을 이용한 Piceatannol의 개선된 합성법

(57) 요약

본 발명은 강한 혈소판 억제작용 및 항암효과를 나타내는 Piceatannol의 합성을 3,5-dihydroxybenzoic acid 화합물로부터 트랜스 선택적 Wittig-Horner 반응을 포함한 6단계의 개선된 합성방법의 개발에 관한 것으로, 기존 합성법에서 문제가 되는 cis-, trans-혼합물이 생성되는 것을 선택적으로 trans-스틸벤 유도체만 합성하는 방법의 개발을 포함하는 것을 특징으로 한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 없음

부처명 지식경제부

연구사업명 지역혁신센터육성사업

연구과제명 비스나진 및 이의 유도체를 이용한 신규 뇌신경세포 보호제개발

주관기관 한림대학교 산학협력단

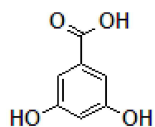
연구기간 2008년 03월 01일 ~ 2009년 02월 28일

특허청구의 범위

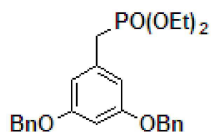
청구항 1

화학식 1로 표시되는 3,5-dihydroxybenzoic acid로부터 화학식 7로 표시되는 Piceatannol을 합성하는 방법중 화학식 5로 표시되는 diethyl phosphonate를 중간화합물로 하여 Wittig-Horner 반응으로 화학식 6을 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

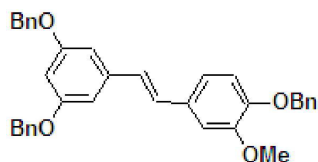
화학식 1



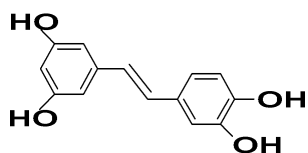
화학식 5



화학식 6



화학식 7



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 7 화합물을 합성하는 방법중 화학식 5와 benzylated vanillin 과의 Wittig-Horner 반응시 6 당량의 NaH를 염기로 사용하여 THF 용매 하에서 1시간동안 환류시켜 화학식 6으로 표시되는 (*E*)-stilbene 화합물을 99% 수율과 100% 트랜스-입체 선택적으로 생성되게 하는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 항혈전 및 항암효과를 나타내는 Piceatannol의 개선된 합성법으로 3,5-dihydroxybenzoic acid 화합물로부터 Wittig-Horner 반응을 포함한 6단계의 반응으로 선택적으로 트랜스-스틸벤 천연물 Piceatannol을 고효율 전환성하는 방법의 개발에 관한 것이다.

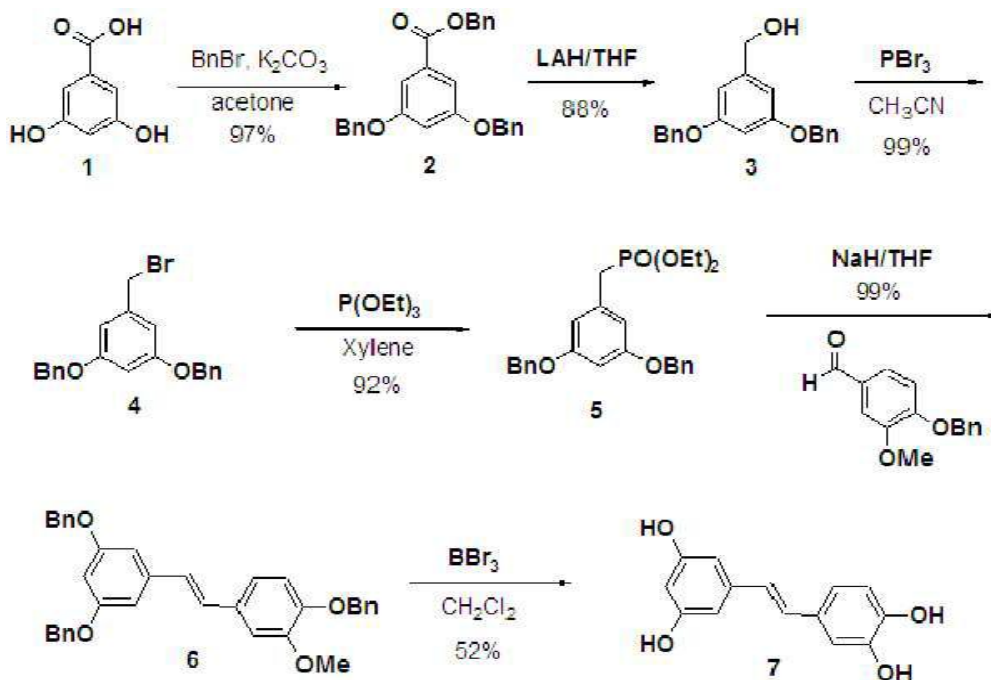
배경 기술

[0002] Piceatannol은 강한 혈소판 억제작용 [약학회지, 1999, 43, 233] 을 갖는 물질로서 대황 (Rheum undulatum)의 뿌리성분이다 [J. Nat. Prod., 2002, 65, 820]. 기존의 합성방법들은 Wittig-Horner [J. Med. Chem., 2003, 46, 3546; Synth. Commun., 2004, 34, 1489], Heck [Tetrahedron, 2004, 60, 5563] 및 Suzuki [J. Org.

Chem., 2001, 66, 8135] coupling 반응으로 trans-stilbene을 합성하는데 트랜스가 주생성물로 생기지만 시스 이성질체도 함께 생성되는 단점을 갖는다. Piceatannol은 새로운 생리활성이 계속 밝혀지고 대항 근경에서 추출 시 1 kg에서 유효성분 0.3 g정도 밖에 얻어내지 못하는 성분으로서 Piceatannol의 공업적 생산이 점점 요구되고 있다 [J. Pharmacogou., 2003, 34, 25]. 따라서 이러한 공업적 생산의 효율성 및 경제성을 높이는 연구에 대한 요구가 증대되고 있다.

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

반응식 1



[0004]

[0005]

Piceatannol의 합성은 상업적으로 구할 수 있는 3,5-dihydroxybenzoic acid (화학식 1)을 벤질 브로마이드와 염기를 이용한 벤질화 반응으로 벤질 유도체 (화학식 2)를 합성하고 LiAlH₄를 이용한 환원반응으로 벤질알코올 (화학식 3)을 합성한다. 여기에 PBr₃를 이용한 브롬화반응으로 벤질브로마이드 유도체 (화학식 4)를 합성한 후 triethylphosphite를 이용한 phosphonation반응으로 phosphonate 화합물 (화학식 5)로 전환하고 benzylated vanillin 화합물과의 NaH/THF를 이용한 Wittig-Horner 반응으로 트랜스 스틸벤 유도체 (화학식 6)을 합성한다. BBr₃를 이용한 탈알킬화 반응으로 천연물 Piceatannol (화학식 7)을 합성 한다.

3,5-dihydroxybenzoic acid을 출발물질로 한 기존 coupling 반응은 트랜스와 시스-스틸벤의 혼합물을 낮은 수율로 생성한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0006]

따라서, 본 발명은 이러한 문제점을 해결하고자 triethyl phosphite를 이용해 phosphonate 화합물 (화학식 5)을 합성 후 NaH/THF를 이용한 Wittig-Horner 반응으로 높은 수율과 높은 선택성으로 트랜스-스틸벤 화합물만 (화학식 6)을 합성하여 Piceatannol 합성의 트랜스-선택성 및 효율성을 높이는 개선된 합성방법을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

[0007]

상기 목적에 따라, 본 발명에서는 phosphonation 반응으로 벤질 브로마이드그룹을 phosphonate 유도체로 전환하고 benzylated vanillin과의 Wittig-Horner 반응을 통해 선택적으로 트랜스-스틸벤 화합물만을 고수율로 합성하는 방법을 제공한다.

효 과

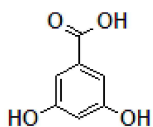
[0008] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 7의 Piceatannol을 제조하는데 있어 화학식 2, 화학식 3, 화학식 4, 화학식 5, 화학식 6을 거치는 6단계의 합성방법으로 phosphonate 화합물 합성 및 Wittig-Horner 반응을 이용한 개선된 Piceatannol 합성방법이다 (전체수율 40%). 특히, phosphonate 화합물 합성 및 Wittig-Horner 반응으로 트랜스 입체선택성을 극대화 시켰다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0009] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0010] 본 발명에서 출발물질로 사용되는 3,5-dihydroxybenzoic acid는 하기 화학식 1로 표시된다:

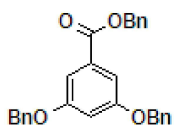
화학식 1



[0011]

[0012] 상기 식에서, 3,5-dihydroxybenzoic acid는 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 아세톤 용매에 녹여서 사용한다.

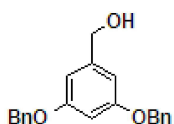
화학식 2



[0013]

[0014] 상기식에서 benzyl 3,5-dibenzyloxybenzoate는 출발물질 3,5-dihydroxybenzoic acid로부터 염기를 이용한 벤질화 반응으로 얻어진다.

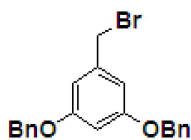
화학식 3



[0015]

[0016] 상기식에서 3,5-dibenzyloxybenzyl alcohol은 화학식 2와 LiAlH₄/THF를 이용한 환원반응으로 얻어진다.

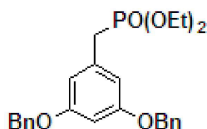
화학식 4



[0017]

[0018] 상기식에서 3,5-dibenzyloxybenzyl bromide는 화학식 3과 PBr₃와의 브롬화반응으로 얻어진다.

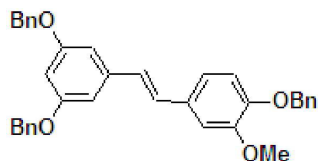
화학식 5



[0019]

[0020] 상기식에서 diethyl 3,5-dibenzyloxybenzylphosphonate는 화학식 4와 triethyl phosphite와의 phosphonation반응으로 얻어진다.

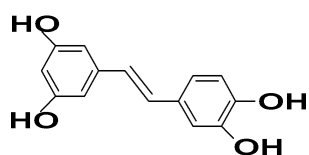
화학식 6



[0021]

[0022] 상기식에서 (E)-3',4,5'-tribenzyloxy-3-methoxystilbene은 화학식 5와 benzylated vanillin과의 NaH/THF 조건에서의 Wittig-Horner 반응으로 얻어진다.

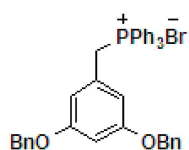
화학식 7



[0023]

[0024] 상기식에서 Piceatannol은 화학식 6과 BBr₃와의 탈알킬화반응으로 얻어진다.

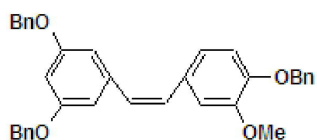
화학식 8



[0025]

[0026] 상기식에서 triphenyl phosphine bromide는 화학식 4와 triphenyl phosphine과의 반응으로 얻어진다.

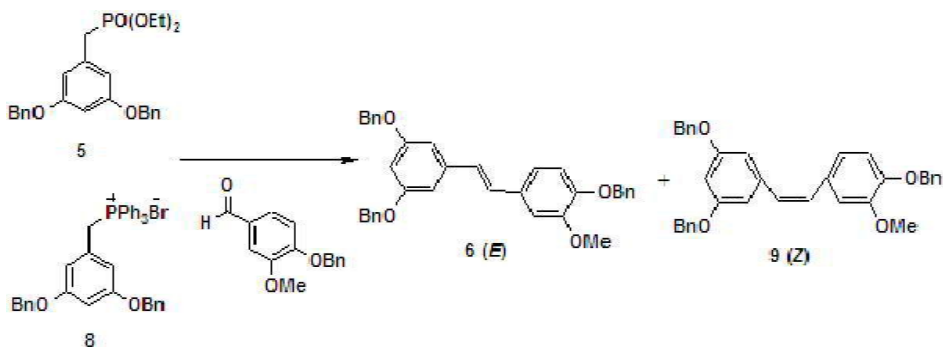
화학식 9



[0027]

[0028] 상기식에서 시스-스틸벤은 화학식 5와 benzylated vanillin과의 Wittig반응으로 얻어진다.

반응식 2



[0029]

[0030] 반응식 2에서는 상기 화학식 5와 화학식 8을 각각 benzylated vanillin과의 Wittig-Horner 또는 Wittig반응시켰을 때 생성되는 상기 화학식 6 (트랜스-스틸벤)과 화학식 9 (시스-스틸벤)를 보여준다. 반응조건에 따른 자세

한 반응 수율 및 트랜스:시스 비율은 하기 표 1에서 보여준다.

(표 1)

entry	reagents	base	equiv.	solvent ^a	time(h)	yield(%) (6:9) ^b
1	5	NaH	2	CH ₂ Cl ₂	10	10(100:0)
2	5	NaH	3	CH ₂ Cl ₂	24	30(100:0)
3	5	NaH	4	CH ₂ Cl ₂	24	60(100:0)
4	5	NaH	6	CH ₂ Cl ₂	24	92(100:0)
5	5	NaH	6	THF	1	99(100:0)
6	5	<i>t</i> -BuLi	1.6	CH ₂ Cl ₂	0.5	35(100:0)
7	5	<i>t</i> -BuLi	1.6	THF	24	-
8	8	NaH	3	THF	24	<10(100:0)
9	8	NaH	3	CH ₂ Cl ₂	24	<10(100:0)
10	8	<i>n</i> -BuLi	1.6	CH ₂ Cl ₂	4	30(67:33)
11	8	<i>n</i> -BuLi	1.6	Benzene	4	<10(50:50)
12	8	<i>t</i> -BuOK	1.6	DMF	4	<10(50:50)

^a Distilled solvent. All reaction conditions are refluxed under N₂ atmosphere.

^b (*E*)-and(*Z*)-stilbene ratio was analyzed by the integration of ¹H NMR methoxy group (trans; d 3.95, cis; d 3.64).

표 1에서는 반응물의 종류 (화학식 5와 8)에 따른 염기의 종류, 양, 용매 및 반응시간에 대한 생성물 (화학식 6과 9)의 수율 및 비율을 보여준다. 반응물의 종류에서 phosphonate 화합물 (화학식 5, entries 1-7)이 triphenyl phosphine 화합물 (화학식 8, entries 8-12) 보다 대체로 월등하게 수율과 트랜스-선택성이 좋았다. 염기는 NaH (entries 1-5, 8, 9) 사용시 *t*-BuLi (entries 6-7), *n*-BuLi (entries 10-11) 및 *t*-BuOK (entry 12) 보다 좋았고 NaH의 당량은 6당량 (entries 4-5) 일때가 가장 좋았다. 용매는 CH₂Cl₂ 일때는 (entry 4) 24시간 반응에서 92%의 수율로 100% 트랜스 입체 선택성을 보였으나 THF 용매 (entry 5) 하에서는 1시간 안에 99%의 수율과 100% 트랜스 입체 선택성을 보여준다. 화학식 6 (트랜스)과 화학식 9 (시스)의 구조 및 비율은 methoxy 그룹의 ¹H NMR 에서의 chemical shift에 따른 integration으로 하였다. 트랜스 화합물 (화학식 6)은 d 3.95에서 나타나고 시스 화합물 (화학식 9) 은 d 3.64에서 나타난다.

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.

실시예

실시예 1

3,5-dihydroxybenzoic acid (화학식 1)로부터 화학식 2의 합성방법

질소 분위기 하에서 3,5-dihydroxybenzoic acid (2.0 g, 13.0 mmol)를 넣고 acetone (80 mL) 을 첨가하여 녹인다. Potassium carbonate (11.0 g, 78.0 mmol)를 첨가 한 후 30분 동안 실온에서 교반시킨 후 benzyl bromide (4.8 mL, 41.6 mmol)을 넣고 24시간 동안 60℃ 에서 환류 시킨다. 실온으로 식힌 후 감압 증류 하여 용매를 제거하고 물을 첨가하여 수용액 층을 ethyl acetate(50 mL × 3) 로 추출한다. 무수 MgSO₄로 건조 여과 하고 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:9)로 분리 하여 하얀 고체 목적 화합물 2를 얻었다.

수율 : 5.30 g, 97%

R_f 0.50 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 49-51℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 5.05 (4H, s, benzyl CH₂), 5.33 (2H,

s, benzyl CH₂), 6.79 (1H, t, *J*=2.3 Hz), 4-H), 7.03-7.18 (2H, m, 2,6-H), 7.24-7.42 (15H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d 67.19 (benzyl CH₂), 70.59 (2 x benzyl CH₂), 107.37 (C4), 108.73 (C2,6), 127.43, 127.82, 128.06, 128.36, 128.65, 128.80, 132.17, 136.07, 136.56 (C1), 159.88 (C3,5), 166.24 (C=O).

[0044] 실시예 2

[0045] 화학식 2로부터 화학식 3의 합성방법

[0046] 질소 분위기하에서 화학식 2의 화합물 (1.5 g, 3.5 mmol)을 THF (20 mL)에 녹인 후 LiAlH₄ (0.2 g, 5.3 mmol)을 0℃에서 넣고 2시간동안 상온에서 교반한다. 반응용기에 물 (30 mL)을 0℃에서 넣고 Celite®545 로 여과한 후 diethyl ether (40 mL × 3)로 추출한다. 유기용매 층을 brine (50 mL)으로 씻어준 후 무수 MgSO₄로 건조하고 여과 한다. 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:5)로 분리 하여 흰색고체인 목적 화합물 3을 얻었다.

[0047] 수율 : 1.0 g, 88%

[0048] R_f 0.21 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 73-75℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 4.61 (2H, d, *J*=4.5 Hz, CH₂OH), 5.02 (4H, s, benzyl CH₂), 6.53 (1H, t, *J*=2.4 Hz, 4-H), 6.60 (2H, d, *J*=2.1 Hz, 2,6-H), 7.33-7.39 (10H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d 65.63 (CH₂OH), 70.36 (2 x benzyl CH₂), 101.49 (C4), 105.93 (C2,6), 127.74 (4 x C2'), 128.22 (2 x C4'), 128.80 (4 x C3'), 135.97 (2 x C1'), 143.57 (C1), 160.28 (C3,5).

[0049] 실시예 3

[0050] 화학식 3으로부터 화학식 4의 합성방법

[0051] 화학식 3의 화합물 (0.03 g, 0.09 mmol) 과 phosphorous tribromide (0.03 mL, 0.29 mmol)를 0℃ 질소하에서 acetonitrile (3 mL)용매에 녹인 후 ice bath에서 2시간 교반 시켜준다. 반응물을 상온에서 3시간 더 교반 시킨 후 감압농축 하여 용매를 제거하고 물 (10 mL)을 넣고 diethyl ether (30 mL × 3)로 추출한 후 brine (10 mL)로 씻고 무수 Na₂SO₄로 건조 여과 한다. 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:4) 로 분리 하여 흰색고체인 목적 화합물 4를 얻었다.

[0052] 수율 : 0.035 g, 99%

[0053] R_f 0.79 (EtOAc:Hexane=1:3); mp 63-65℃; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) d 4.40 (2H, s, CH₂Br), 5.00 (4H, s, benzyl CH₂), 6.53 (1H, t, *J*=2.3 Hz, 4-H), 6.62 (2H, d, *J*=2.1 Hz, 2,6-H), 7.31-7.41 (10H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d 34.00 (CH₂Br), 70.45 (2 x benzyl CH₂), 102.40 (C4), 108.37 (C2,6), 127.80, 128.31, 128.84, 136.78 (C1), 139.96, 160.20 (C3,5).

[0054] 실시예 4

[0055] 화학식 4로부터 화학식 5의 합성방법

[0056] 화학식 4의 화합물 (0.67 g, 1.75 mmol)을 xylene (10 mL)에 녹인 후 질소 하에서 triethyl phosphite (0.54 mL, 3.1 mmol)을 첨가하고 10시간 동안 140℃에서 환류 시킨다. 용매를 제거한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=2:1)로 분리 하여 투명한 액체인 목적 화합물 5를 얻었다.

[0057] 수율 : 0.71 g, 92%

[0058] R_f 0.50 (EtOAc:Hexane=5:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 1.24 (6H, t, *J*=7.2 Hz, CH₃), 3.08 (2H, d, *J*=21.6 Hz, PCH₂), 3.97 (4H, q, *J*=7.4 Hz, OCH₂), 5.01 (4H, s, benzyl CH₂), 6.51 (1H, d, *J*=2.1 Hz, 4-H), 6.55 (2H, d, *J*=2.4Hz, 2,6-H), 7.34 (10H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d 16.83 (d, *J*=0.08 Hz, CH₃), 34.38 (d, *J*=1.83 Hz, PCH₂), 62.48 (d, *J*=0.09 Hz, OCH₂), 70.28 (benzyl CH₂), 101.14 (C4), 109.21 (C2,6), 127.70,

128.16, 128.76, 139.90 (C1), 137.00, 160.01 (C3,5).

[0059] 실시예 5

[0060] 화학식 5로부터 화학식 6의 합성방법

[0061] 화학식 5의 화합물 (0.30 g, 0.68 mmol)을 dry THF (10 mL)에 녹인 후 질소분위기하에서 NaH (0.16 g, 4.09 mmol)를 0℃에서 첨가하고 상온에서 30분간 교반한다. 이 반응물에 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyde (0.20 g, 0.82 mmol)를 넣어주고 1시간동안 70-75℃로 환류 시킨다. 반응 완결 후 ice bath 하에서 1N HCl (4 mL)을 넣어 pH=3-4 정도로 맞춘 후 Celite®545 로 여과하고 감압 농축하여 용매를 제거한다. 여기에 물 (20mL)을 첨가하고 CH₂Cl₂ (30mL × 3)로 추출한 후 brine (10 mL)로 씻고 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:10)로 분리 하여 흰색고체인 목적 화합물 6을 얻었다.

[0062] 수율 : 0.36 g, 99%

[0063] R_f 0.70 (EtOAc:Hexane=1:2); mp 73-75℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (3H, s, OCH₃), 5.06 (4H, s, benzyl CH₂), 5.16 (2H, s, benzyl CH₂), 6.52 (1H, t, J=2.1 Hz, 4'-H), 6.74 (2H, d, J=1.8 Hz, 2', 6'-H), 6.87 (2H, d, J=10.5 Hz, olefinic H), 6.96 (2H, br s, 5,6-H), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz, 2-H), 7.36 (15H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 56.35 (OCH₃), 70.42 (2 x benzyl CH₂), 71.31 (benzyl CH₂), 101.56, 105.85, 109.68, 114.20, 120.10, 127.06, 127.44, 127.74, 128.06, 128.76, 128.80, 130.91, 137.08, 137.21, 139.79, 148.34, 149.94, 160.30.

[0064] 실시예 6

[0065] 화학식 6으로부터 Piceatannol (화학식 7)의 합성방법

[0066] 화학식 6의 화합물 (0.10 g, 0.19 mmol)을 질소 분위기 하에서 CH₂Cl₂ (10mL)에 용해한 후 -20℃ 하에서 boron tribromide (1.0 M solution in dichloromethane, 1.13 mL)를 서서히 첨가하고 1시간 동안 교반 후 실온에서 2 시간 동안 교반 시켰다. 반응 후 물 (2 mL)을 0℃하에서 천천히 첨가 시킨다. 20분 정도 교반 시키고 감압 농축하여 용매를 제거한다. 수용액 층을 ethyl acetate (10 mL × 3)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 로 건조한 후 여과한다. 용매를 제거하고 column chromatography (EtOAc:Hexane=1:1)로 분리 하여 흰색고체인 목적 화합물 7 (Piceatannol)을 얻었다.

[0067] 수율 : 0.023 g, 52%

[0068] R_f 0.47 (diethyl ether); mp 228℃ dec.; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 6.31 (1H, t, J=2.1 Hz, 4'-H), 6.57 (2H, d, J=1.8 Hz, 2',6'-H), 6.82 (1H, d, J=16.2 Hz, olefinic H), 6.83 (1H, d, J=9.0 Hz, 5'-H), 6.90 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz, 6-H), 6.95 (1H, d, J=16.5 Hz, olefinic H), 7.10 (1H, d, J=1.8 Hz, 2-H), 8.15 (4H, br s, OH); ¹³C NMR (75 MHz, acetone-d₆) δ 102.12 (C4'), 105.21 (C2',6'), 113.25 (C2), 115.71 (C5), 119.52 (C6), 126.23 (olefinic), 128.78 (olefinic), 130.05 (C1), 140.17 (C1'), 145.24 (C4), 145.27 (C3), 158.64 (C3',5').