(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0133264
(43) 공개일자 2006년12월26일

(21) 출원번호 10-2005-0053019
(22) 출원일자 2005년06월20일
심사청구일자 2005년06월20일

(71) 출원인 충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자 김건철
대전 유성구 전민동 엑스포아파트 506-1202

(74) 대리인 김원준

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 팔라디움 촉매를 이용한 방향족 1-아자스피로화합물의합성방법

(57) 요약

본 발명은 에리트리나(erythrina) 알칼로이드(alkaloid)의 핵심 구조인 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, (1) 할로겐이 치환된 방향족 아민과 C4~C7인 고리를 갖는 케토 에스테르 화합물과의 축합반응 단계; (2) 상기 단계에서 얻어진 전구체와 팔라듐(Pd) 전이금속 촉매를 염기 존재하에서 가열하여 1-아자스피로 구조체를 얻는 분자내 고리화반응 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 상기 분자내 고리화반응 단계에서 키랄성 포스핀 리간드를 추가로 사용하면 1-아자스피로 화합물을 키랄성 화합물의 형태로 얻을 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법에 관한 것으로서,

(1) 할로겐이 치환된 방향족 아민과 C4~C7인 고리를 갖는 케토 에스테르 화합물과의 탈수반응에 의한 축합반응 단계; 및

(2) 상기 축합반응 단계에서 얻어진 전구체와 팔라듐(Pd) 전이금속 촉매를 염기 존재하에서 가열하여 1-아자스피로 구조체를 얻는 분자내 고리화반응 단계;

로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 분자내 고리화반응 단계에 키랄성 포스핀 리간드를 추가로 투입하는 것을 특징으로 하는 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

상기 키랄성 포스핀 리간드는 (R)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl((R)-3,5-xylyl-BINAP), (S)-(-)-2,2'-Bis(di-p-tolyphosphino)-1,1'-binaphthyl((S)-Tol-BINAP)), (+)- 1,2-Bis((2R,5R)-2,5-di-i-propylphospholano)benzene((R,R)-i-Pr-DUPHOS)), (-)-2,3-o-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis (denylphosphino)butane((-)-DIOP, (R,R)-DIOP), (2S,3S)-(-)-Bis(diphenylphosphino)butane((S,S)-CHIRAPHOS), (+)-2,3-o-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane((+)-DIOP, (S,S)-DIOP), (1S,2S)-(+)-bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane ((S,S)-DIPAMP), (R)-1-[(1S)-2-(Diphenylphosphino) ferrocenyl]ethyl di-tert- butyl phosphine, (R)-1-[(1S)-2-(Diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl dicyclohexyl phosphine((R)-(S)-josiphos), (S)-1-[(1R)-2- (Diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyldicyclohexyl-phosphine((S)-(R)-josiphos), R-(+)-6,6'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl-2,2'-diylbis(acetate)((R)-Methyl Soniphos), S-(-)-6,6'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl-2,2'- diylbis(acetate)((S)-Methyl Soniphos), R-(+)-6,6'-Bis (diphenylphosphino)- 1,1'-biphenyl-2,2'-diylbis(cyclohexylcarboxylate)((R)-cyclohexyl Soniphos), R-(+)-2,2'-Bis(N-diphenylphosphinoamino)- 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl(CTH-(R)-BINAM), S-(-)-2,2'-Bis(N-diphenylphosphinoamino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl(CTH-(S)-BINAM)로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은, 에리트리나 알칼로이드의 핵심 구조인 방향족 1-아자스피로화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다.

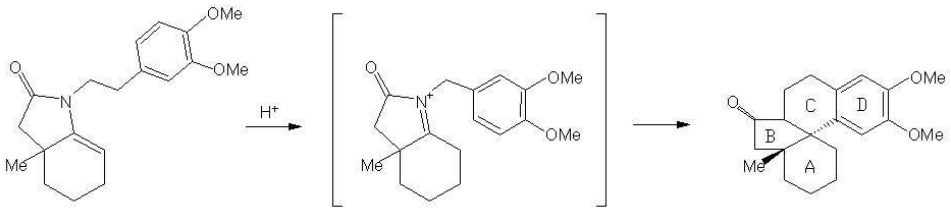
에리트리나는 장미목 콩과의 한 속으로 에리트리나는 빨강이라는 뜻이다. 에리트리나는 열대·아열대 지방에 광범위하게 서식하는 낙엽교목으로 약 100종이 분포한다. 에리트리나의 종자와 나무껍질에는 에리트리나 알칼로이드가 함유되어 있으며 진정, 혈압강하, 신경근 차단, 마취작용과 같은 효능이 있는 것으로 알려져 민간요법에서 많이 이용되고 있다. 상기와 같은 약효들은 에리트리나 알칼로이드 화합물에 특이한 1-아자스피로 환상 구조(1-azaspirocyclic structure)와 관련이 있을 것으로 생각되며 많은 사람들이 이 핵심 구조(core structure)의 합성 방법을 개발하는데 관심을 가져왔다. 1-아자스피로 고리 화합물의 유도체를 경제적으로 합성할 수 있는 방법을 개발한다면, 새로운 구조의 신약개발에 많은 도움이 될 것이며, 키랄성 의약품 중간체의 합성 공정에도 응용할 수 있을 것이다.

에리트리나 알칼로이드는 일반적으로 1-아자스피로 고리화합물의 구조에 따라 두가지로 분류한다. 즉, 반응식 1에 보여주는 D-고리가 방향족인 화합물과 불포화 락톤인 화합물로 나눌 수 있으며 erysotramidine과 cocculolidine을 각각의 예로 들 수 있다.

1-아자스피로 고리화합물을 제조하는 방법은 가장 마지막에 형성되는 고리가 어떤 것인가를 기준으로 분류할 수 있다. A, B, C, D 고리를 각각 마지막에 형성하는 방법들이 모두 개발이 되어져 왔으나, 그 중 가장 많이 이용되고 있는 것은 C 고리를 마지막에 형성시켜 1-아자스피로 환상구조를 제조하는 것이다. C고리를 마지막에 형성하는 방법은 하기 [반응식 1]의 예에서 보여주듯이 산촉매를 사용하여 N-아실이미늄(N-acyliminium) 이온을 거쳐 스피로 화합물을 제조하는 방법이가장 많이 적용되고 있다(J. Org. Chem. 69(24), 8209-8218, 2004; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 3029-3036).

그러나, N-아실이미늄 이온을 중간체로 하는 분자내 환상화 반응은 라세믹 혼합물이 생성될 수 밖에 없는 한계가 있다. 자연계에 존재하는 키랄성 화합물의 형태로 스피로 화합물을 제조할 수 있다면, 보다 약효가 높고 독성이 낮은 신약개발에 도움이 될 것이다.

[반응식 1]



발명이 이루고자 하는 기술적 과제

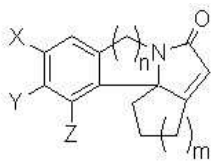
따라서 본 발명의 목적은 방향족 에리트리나 알칼로이드의 핵심 구조인 방향족 1-아자스피로 화합물을 효율적으로 합성하는 새로운 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 1-아자 스피로 화합물을 키랄성 화합물의 형태로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성

상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명은 하기 [화학식 1]의 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, (1) 할로겐이 치환된 방향족 아민과 C4~C7인 고리를 갖는 케토 에스테르 화합물과의 축합반응 단계; (2) 상기 단계에서 얻어진 전구체를 팔라듐(Pd) 전이금속 촉매를 사용하여 1-아자스피로 구조체를 얻는 분자내 고리화반응 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방향족 1-아자스피로 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

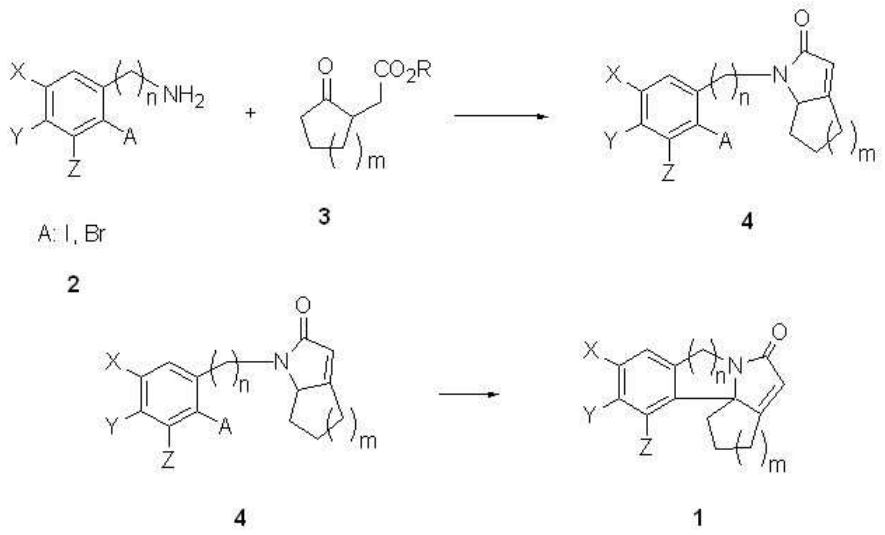
[화학식 1]



상기 [화학식 1]에서 X와 Y 및 Z는 같거나 다를 수 있으며, 각각 H, C1~C4의 알콕시기 또는 하이드록시기이다. 또한 X와 Y는 $-OCH_2O-$의 고리형태를 취할 수도 있다. 상기 n과 m은 각각 0 내지 4의 범위에서 선택되는 정수이며, 서로 같거나 다를 수 있다.

상기 [화학식 1]의 제조방법을 반응식으로 나타내면, [반응식 2]와 같다.

[반응식 2]



이하, 단계별로 각 반응을 자세히 설명한다.

(1) 축합반응 단계

할로겐이 치환된 방향족 아민과 C4~C7인 고리를 갖는 케토 에스테르 화합물을 가열하여 축합반응하는 단계이다. 이때, 생성되는 물을 제거하면 축합반응이 보다 효율적으로 진행되므로 반응 중 생성되는 물을 Dean-stark trap을 이용하여 제거하는 것이 보다 바람직하다. 반응에 사용되는 용매로는 끓는점이 높고 밀도가 낮아 탈수반응에 주로 이용되는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 유기용매를 사용하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 반응은 수분의 제거가 용이하도록 90~150℃에서 10~20시간 진행하는 것이 바람직하며, 통상적으로는 사용하는 유기용매를 환류하여 반응시킨다. 반응시간은 반응온도나 반응물의 특성, 용매의 종류, 촉매의 사용 여부 및 종류 등에 의존하므로 반응의 진행 정도를 TLC나 HPLC 등의 분석 방법에 의하여 확인하여 조절하는 것이 바람직하다.

본 단계의 축합반응에서는 반응을 보다 효율적으로 진행시키기 위하여 산을 촉매로 사용할 수도 있다. 산의 종류로는 염산, 황산과 같은 무기산과 p-톨루엔술폰산(p-TsOH), 트리플루오로아세트산(TFA)와 같은 유기산 및 루이스산 어느 것을 사용하여도 무방하다.

반응이 완료되면 통상적인 유기화합물의 정제 과정을 거쳐 다음 반응에 이용할 수 있다.

(2) 고리화반응 단계

상기 단계에서 얻어진 전구체를 염기 존재하에서 팔라듐(Pd) 전이금속 촉매와 반응하여 1-아자스피로 구조체를 얻는 분자내 고리화반응 단계이다. 상기 염기로는 DBU(diazabicycloundecene), 디아이소프로필 에틸아민과 같은 유기염기나 K_2CO_3같은 무기 염기를 사용하며, 염기가 액체일 경우에는 자체를 용매로 사용할 수도 있고 톨루엔, 자일렌, 벤젠, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드와 같은 다른 유기용매를 함께 사용할 수도 있다. 이때 염기의 사용량은 5~10 당량인 것이 바람직하다.

상기 팔라듐 촉매로는 팔라듐 0가를 형성할 수 있는 팔라듐염은 무엇이든 무방하며 본 실시예에서는 팔라듐 아세테이트를 사용하였으나 이에 한정되는 것은 아니다. 팔라듐 염의 다른 예로는 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐, 팔라듐 클로라이드, $Pd_2(dba)_2$를 사용할 수 있다.

상기 (1)단계에서 얻어진 전구체와 염기 및 팔라듐 촉매의 혼합물을 100~150℃에서 10~20시간 반응하면 [화학식 1]의 1-아자스피로 화합물을 얻는다. 이때, 키랄성 포스핀 리간드를 첨가하면 1-아자스피로 화합물을 키랄성 화합물의 형태로 얻을 수 있다. 상기의 키랄성 포스핀 리간드로는 (R)-(+)-2,2'-Bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl((R)-3,5-xylyl-BINAP), (S)-(-)-2,2'-Bis(di-p-tolyphosphino)-1,1'-binaphthyl((S)-Tol-BINAP)), (+)- 1,2-Bis((2R,5R)-2,5-di-i-propylphospholano)benzene((R,R)-i-Pr-DUPHOS)), (-)-2,3-o-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(denylphosphino)butane((-)-DIOP, (R,R)-DIOP), (2S,3S)-(-)-Bis(diphenylphosphino)butane(

(S,S)-CHIRAPHOS), (+)-2,3-o-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane((+)-DIOP, (S,S)-DIOP), (1S,2S)-(+)-bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane ((S,S)-DIPAMP), (R)-1-[(1S)-2-(Diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl di-tert- butyl phosphine, (R)-1-[(1S)-2-(Diphenylphosphino)ferrocenyl] ethyl dicyclohexyl phosphine((R)-(S)-josiphos), (S)-1-[(1R)-2- (Diphenylphosphino)ferrocenyl] ethyldicyclohexyl-phosphine((S)-(R)-josiphos), R-(+)-6,6'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl-2,2'-diylbis (acetate)((R)-Methyl Soniphos), S-(-)-6,6'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl-2,2'- diylbis(acetate)((S)-Methyl Soniphos), R-(+)-6,6'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-biphenyl-2,2'-diylbis(cyclohexylcarboxylate)((R)-cyclohexyl Soniphos), R-(+)-2,2'-Bis(N-diphenylphosphinoamino)- 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl(CTH-(R)-BINAM), S-(-)-2,2'- Bis(N-diphenylphosphinoamino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl(CTH-(S)-BINAM) 중 하나를 선택하여 사용할 수 있다. 키랄성 포스핀 리간드의 당량은 0.05~0.1 당량인 것이 바람직하다.

이하 본 발명을 실시 예를 통해 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시 예는 예시적인 목적일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예

실시예 1 :

100mL 둥근바닥 플라스크에 2-요오드-4,5-디메톡시페닐아민(10.7g)과 에틸 2-시클로헥산아세테이트(7.7g), p-TsOH (1.3g)을 넣고 톨루엔 용매로 녹인 후 15시간 가열 교반하면서 생성되는 물을 Dean-stark trap을 이용하여 제거한다. 냉각 후 용매을 감압 하에서 제거한 후 300mL의 에틸 아세테이트 용매로 희석하고 3M NaOH 수용액으로 씻어낸 후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과시킨 후 감압 농축하였다. 반응 생성물을 컬럼 크로마토그라피로(헥산:에틸 아세테이트 1:2) 분리 정제하여 7g(47%)의 생성물을 얻었다.

실시예 2 :

50mL 파이렉스 유리 튜브에 1,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1-[2-(2-요오드-4,5-디메톡시페닐)에틸]-2H-인돌-2-온 (1.0g)과 팔라듐 아세테이트(30mg)을 DBU 10mL 용매 하에서 140℃로 가열하면서 16시간 교반하였다. 냉각 후 클로로포름 용매 50mL로 희석한 후 1N HCl 수용액으로 씻어주고 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 반응 생성물을 컬럼 트로마토그라피로(헥산:에틸 아세테이트 1:2) 분리 정제하여 0.40g(57%)의 생성물을 얻었다.

실시예 3 :

50mL 파이렉스 유리 튜브에 1,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1-[2-(2-요오드-4,5-디메톡시페닐)에틸]-2H-인돌-2-온 (1.5g)과 팔라듐 아세테이트(80mg), (R)-BINAP(650mg)을 DBU(diazabicycloundecene) 20mL 용매 하에서 140℃로 가열하면서 16시간 교반하였다. 냉각 후 클로로포름 용매 70mL로 희석한 후 1N HCl 수용액으로 씻어주고 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 반응 생성물을 컬럼 트로마토그라피로(헥산:에틸 아세테이트 1:2) 분리 정제하여 0.60g(57%)의 생성물을 얻었다(e.e. 38%).

발명의 효과

본 발명의 방법에 의하면 금속촉매를 사용한 고리화반응에 의해 방향족 에리트리나 알칼로이드의 핵심 구조인 방향족 1-아자스피로 화합물을 두 단계 반응으로 효율적으로 합성할 수 있다.

또한, 본 발명의 방법에 의하면 1-아자 스피로 화합물을 키랄성 화합물의 형태로 제조할 수 있으므로 의약 중간체의 합성 공정에 응용할 수 있다.