

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0010649 (43) 공개일자 2013년01월29일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 311/78</i> (2006.01) <i>C07C 39/14</i> (2006.01) <i>C07C 69/94</i> (2006.01) <i>A61K 31/352</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0071410 (22) 출원일자 2011년07월19일 심사청구일자 2011년07월19일 기술이전 희망 : , 실시권하여, 기술지도	(71) 출원인 한림대학교 산학협력단 강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동) (72) 발명자 전종갑 강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교) 김미란 경기도 남양주시 오남읍 진건오남로884번길 22-48, 성호아파트 102동 607호

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 **M o l l u g i n의 새로운 경제적 합성**

(57) 요약

본 발명은 꼭두서니과 (*Rubiaceae*)에 속하는 치자나무 (*Capejasmine*)에서 치자 700g당 0.3g을 추출 분리해 얻을 수 있는 주요 활성성분으로서 매우 강한 항바이러스, 혈압강하 및 해열진정효과를 나타내는 Mollugin의 합성을 값싼 1,4-naphthoquinone 화합물로부터 kinetic resolution 반응을 이용하여 one-pot으로 효율적, 선택적으로 합성하는 방법의 개발에 관한 것으로, 기존 합성법에서 문제가 되는 평형에 의한 출발물질로의 산화와 값비싼 출발물질을 사용 하지 않고 Mollugin을 합성하는 방법의 개발을 포함하는 것을 특징으로 한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

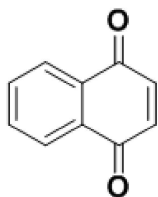
과제고유번호	B0008864
부처명	지식경제부
연구사업명	지역혁신센터사업(RIC)
연구과제명	천연물 및 합성 유도체를 이용한 Protein Kinase Inhibitor 개발
주관기관	한림대학교 산학협력단
연구기간	2011.03.01 ~ 2012.02.29이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	4R09-0301-003-S000100
부처명	교육과학기술부
연구사업명	지역혁신인력양성사업
연구과제명	천연활성물질의 합성 및 활성검증 인력양성
주관기관	한림대학교 산학협력단
연구기간	2009.05.01 ~ 2012.04.30

특허청구의 범위

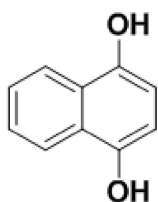
청구항 1

화학식 1로 표시되는 1,4-naphthoquinone으로부터 화학식 4로 표시되는 Mollugin을 합성하는 방법에 있어서 화학식 2와 화학식 3으로 표시되는 중간화합물을 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

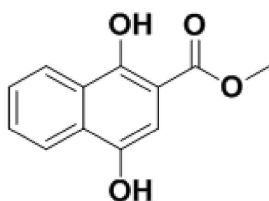
화학식 1



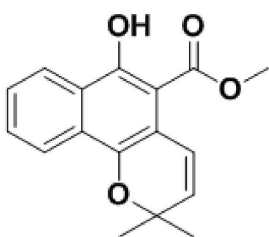
화학식 2



화학식 3



화학식 4



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 4 화합물을 합성하는 방법에 있어서 상기 화학식 2를 분리하지 않고 kinetic resolution 반응으로 직접 화학식 3으로 표시되는 중간화합물을 거쳐 생성되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

항바이러스, 혈압강하 및 해열진정효과를 나타내는 치자의 주요 활성성분 Mollugin의 새로운 경제적 합성법으로 1,4-naphthoquinone 화합물로부터 kinetic resolution을 이용한 one-pot reduction-acylation과 cyclization을 포함한 2단계의 반응으로 효율적, 경제적으로 Mollugin을 전합성 하는 방법의 개발에 관한 것이다.

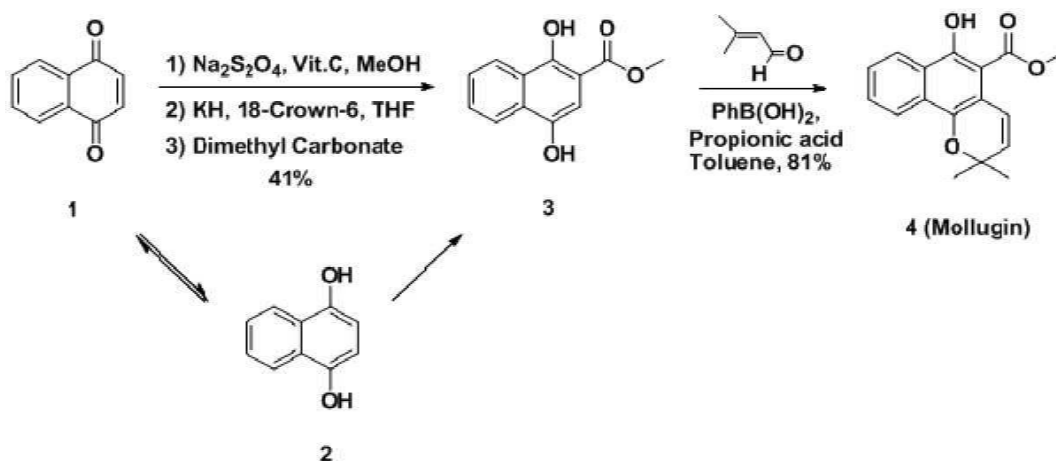
[0001]

배경 기술

[0002] Mollugin은 매우 강한 항바이러스작용 [Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 2353] 을 나타내는 물질로서 꼭두서니과 (Rubiaceae)에 속하는 치자나무 (Capejasmine)의 주요 활성성분이다 [Phytochemistry, 1989, 28, 3465]. 그러나 치자나무에서 추출시 700g의 건조된 치자에서 유효성분 0.3g정도 밖에 얻어내지 못하는 귀한 물질이다 [Turk J. Chem., 2006, 30, 15]. 기존의 합성방법들은 8단계의 긴 반응 [Tetrahedron 2006, 62, 8419] 이나 출발물질의 값이 비싼 [Bull. Korean Chem. Soc., 2007, 28, 1735] 반응으로 경제적, 효율적이 아닌 단점을 갖는다. Mollugin의 새롭고 경제적, 효율적 합성법의 개발로 자연에서 얻기 어려운 Mollugin 및 유도체들을 손쉽게 합성할 수 있어 B형간염등을 위시한 항바이러스연구에 매우 중요한 의미를 갖는다.

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

[0004] 반응식 1



[0005]

[0006] Mollugin의 합성은 상업적으로 구할 수 있는 1,4-naphthoquinone (화학식 1)을 sodium hydrosulfite와 ascorbic acid (비타민 C)를 이용한 환원반응으로 1,4-dihydroxynaphthalene (화학식 2)을 합성하고 염기 (KH)와 dimethyl carbonate를 이용한 acylation으로 methyl 1,4-dihydroxy-2-naphthoate (화학식 3)를 합성한다. 여기에 3-methyl-2-butenal, phenylboronic acid 및 propionic acid를 이용한 고리화반응으로 Mollugin (화학식 4)을 합성한다. 기존의 1,4-naphthoquinone (화학식 1)의 환원반응으로 얻은 1,4-dihydroxynaphthalene (화학식 2)은 acylation 과정에서 평형으로 인해 대부분 다시 더 안정한 출발물질 1,4-naphthoquinone (화학식 1)으로 돌아가 다음반응인 acylation반응이 진행되지 않거나 수율이 매우 저조한 문제점을 갖고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 본 발명은 이러한 문제점을 해결하고자 1,4-naphthoquinone (화학식 1)의 환원반응으로 얻은 1,4-dihydroxynaphthalene (화학식 2)을 분리하지 않고 한 반응 플라스크내에서 (one-pot반응) 직접 다음반응단계인 acylation과정을 진행시키는 kinetic resolution 방법을 개발하여 화학식 1과 2의 평형상태에서 acylation으로 화학식 3화합물이 생성되면 화학식 3화합물은 비가역물질로 다시는 화학식 2로 돌아가지 않는 성질을 이용하여 르샤틀리에 법칙에 의해 acylation 반응으로 소모된 화학식 2만큼 평형에 의해 계속 화학식 1로부터 만들어져 반응이 완결될 때까지 진행됨으로 가역반응으로 인한 수율의 저하나 반응이 일어나지 않는 문제점을 해결하여 Mollugin (화학식 4) 합성의 경제성 및 효율성을 높이는 합성방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 환원반응으로 한 플라스크내에 출발물질인 화학식 1과 생성물인 화학식 2가 평형상태로 공존하도록 하는 조건에서 염기와 dimethyl carbonate를 이용하여 acetylation 반응을 통해 화학식 2가 화학식 3 화합물로 전환되도록 하고 kinetic resolution 반응에 의해 반응으로 소모된 화학식 2가 계속해서 평형에 의해 화학식 1로부터 공급되게 함으로 궁극적으로 모든 화학식 1 화합물이 가역반응에 의해 화학식 2로 전환되고 화학식 2는 비가역반응인 acetylation 반응으로 화학식 3이 생성 되도록 한 후 고리화반응을 통해 Mollugin을 합성하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

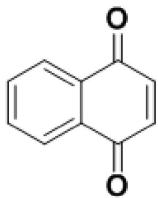
[0009] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 4의 Mollugin을 제조하는데 있어 화학식 2, 화학식 3을 거치는 3단계의 합성방법중 화학식 2를 분리하지 않고 kinetic resolution 반응을 이용하여 직접 화학식 3 화합물을 합성하는 신규한 Mollugin 합성방법이다. 특히, 값이 싼 출발물질을 이용하고 두 번째 단계를 분리해 내지 않고 한 플라스크내에서 진행하며 출발물질이 평형에 의해 모두 반응에 이용되게 함으로 경제성과 환경친화성을 크게 높이고 반응단계도 2단계로 줄였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0011] 본 발명에서 출발물질로 사용되는 1,4-naphthoquinone은 하기 화학식 1로 표시된다:

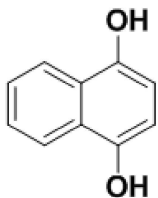
화학식 1



[0012]

[0013] 상기 식에서, 1,4-naphthoquinone은 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있으며 methanol 용매에 녹여서 사용한다.

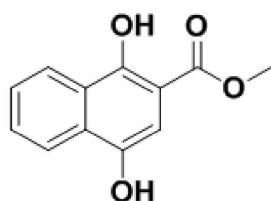
화학식 2



[0014]

[0015] 상기식에서 1,4-dihydroxynaphthalene은 출발물질 (화학식 1)로부터 sodium hydrosulfite와 비타민 C를 이용한 환원반응으로 얻어지나 분리하지 않고 one-flask반응으로 직접 다음반응에 이용한다.

화학식 3

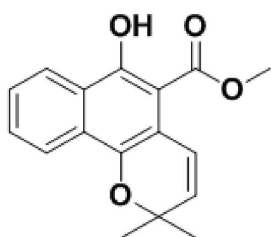


[0016]

[0017]

상기식에서 methyl 1,4-dihydroxy-2-naphthoate는 화학식 2에 potassium hydride, 18-crown-6와의 acylation 반응으로 얻어진다.

화학식 5



[0018]

[0019]

상기식에서 Mollugin은 화학식 3에 알드리치등의 시약회사에서 쉽게 구입할 수 있는 3-methyl-2-butenal, phenylboronic acid, propionic acid와의 고리화반응으로 얻어진다.

[0020]

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.

[0021]

실시예

[0022]

실시예 1

[0023]

1,4-naphthoquinone (화학식 1)으로부터 화학식 3의 합성방법

[0024]

[0025]

화학식 1의 화합물 (0.20g, 1.26mmol)을 sodium hydrosulfite (0.33g, 1.90mmol), ascorbic acid (0.18g, 1.01mmol)와 질소 분위기 하에서 증류한 methanol (10mL)을 이용하여 녹이고, 빛을 차단시킨 후 실온에서 5시간 교반한다. 반응이 종결되면 potassium hydride (0.16g, 1.39mmol)와 18-crown-6 (0.51g, 1.39mmol)을 질소 분위기 하에 증류한 THF (10mL)에 넣고, 앞에서 반응한 반응물을 methanol을 제거하고 증류한 THF (10mL)에 녹여 0에서 천천히 첨가하고 실온에서 10분 동안 교반한다. 이 반응물에 dimethyl carbonate (0.12mL, 1.39mmol)을 천천히 0에서 첨가하고 실온에서 10시간동안 교반한 뒤 반응을 종결시키고 Celite 545 로 여과 후 ethyl acetate (20mL) 추출 후 유기층을 brine으로 씻어주고, MgSO₄로 건조 후 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (Pet Ether:EtOAc=25:1)로 분리하여 연노란색 고체인 목적화합물 3을 얻었다.

[0026]

수율 : 0.11g, 41%

[0027]

R_f=0.43 (EtOAc:Hex=1:3); m.p. 192-193

[0028]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.90 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.0 Hz),

7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 11.52 (1H, s).

[0029] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 51.5, 105.2, 110.4, 147.1, 112.5, 124.6, 127.7, 128.0, 129.5, 147.1, 153.7, 169.7.

[0030] 실시예 2

[0031] 화학식 3으로부터 화학식 4의 합성방법

[0032] 화학식 3의 화합물 (0.10g, 0.46mmol)과 3-methyl-2-butenal (0.05mL, 0.50mmol), phenylboronic acid(0.18g, 1.38mmol), propionic acid(0.10mL, 1.38mmol)를 질소 분위기 하에 증류한 toluene (5mL)에 넣고 Dean-stark trap을 이용하여 15시간동안 환류 시킨다. 반응 종결 후 실온으로 냉각시킨 후 감압 증류하여 toluene을 제거하고, ether를 넣어 회석시킨 후 H_2O , 포화 NaHCO_3 수용액, Brine으로 유기층을 씻어준다. 유기층을 Na_2SO_4 를 넣어 건조시킨 후 용매를 감압 증류하여 남은 물질을 컬럼크로마토그래피 (Pet Ether: EtOAc=30:1)로 분리하여 연녹색 고체인 Mollugin (화합물 4)을 얻었다.

[0033] 수율 : 0.11g, 81%

[0034] R_f =0.68 (EtOAc:Hex=1:3); m.p. 129-133

[0035] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.48 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.61 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.09 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.486 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.59 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 12.15 (1H, s).

[0036] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 27.21 (x2), 52.64, 75.03, 102.42, 112.76, 122.10, 122.50, 124.20, 125.24, 126.48, 129.02, 129.17, 129.51, 141.71, 156.60, 172.56.