

Melandrin의 합성

문정술 · 이강노 · 임중기 · 우원식*
성균관대학교 약학대학, *서울대학교 생약연구소
(Received July 30, 1991)

Synthesis of Melandrin

Jung Sool Moon, Kang No Lee, Joong Ki Lim and Won Sick Woo*
College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea
*Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract—The synthesis of melandrin has been accomplished in good yield by the reaction of 5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester with *p*-acetoxybenzoyl chloride, followed by removal of protecting groups with methanolic ammonia.

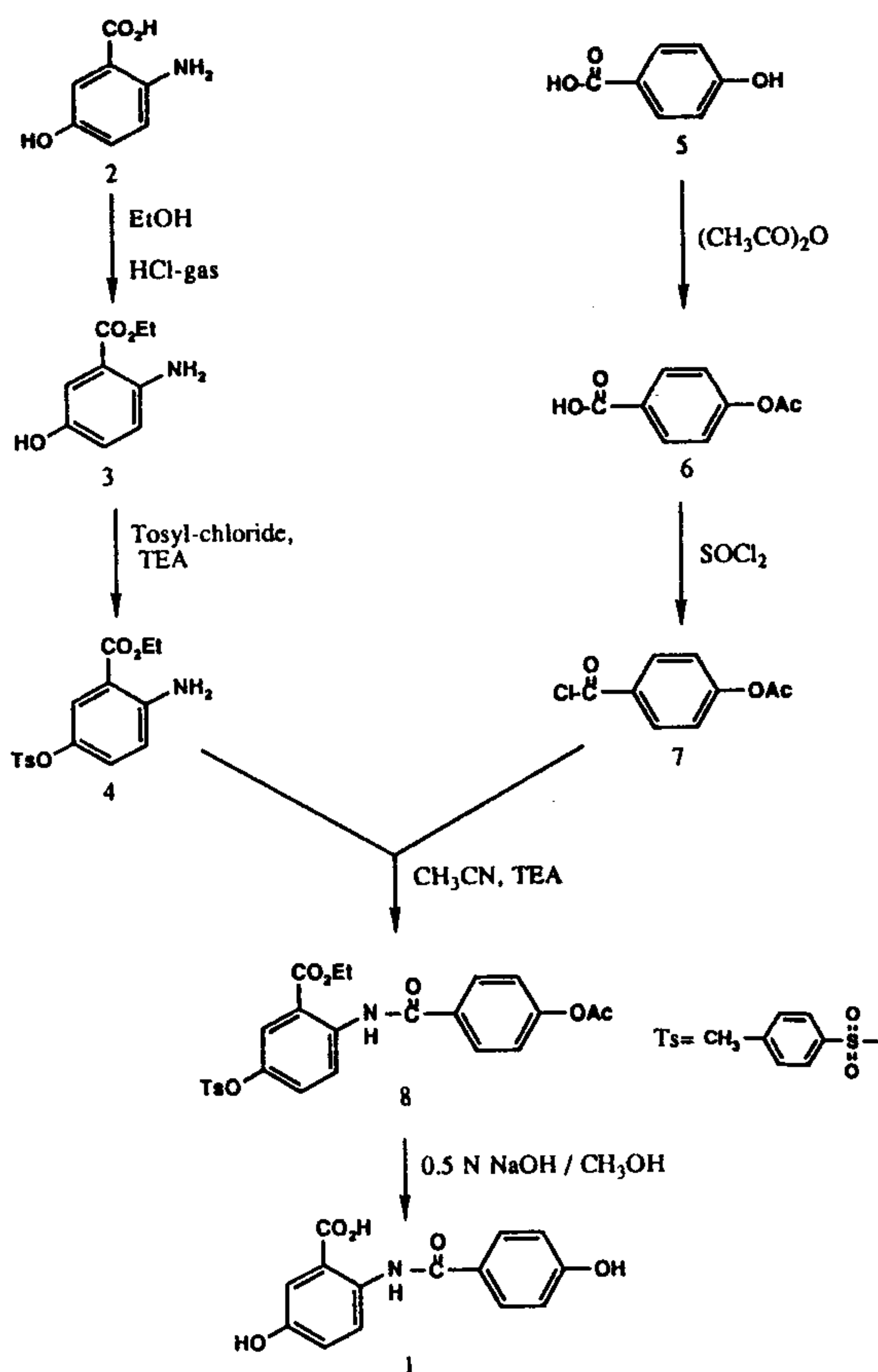
Keywords □ Synthesis of melandrin, synthesis of natural product.

Melandrin(1)은 장구채(*Melandrium firmum*)에서 분리된 천연물로서 5-hydroxyanthranilic acid의 *p*-hydroxybenzoyl 유도체이다.¹⁾ Melandrin을 함유하고 있는 장구채는 석죽과(Caryophyllaceae)에 속하는 약용식물로서 한방에서는 왕불류행이라 하여 지혈, 진통, 최유, 유압, 임질, 혈류개선 및 비듬치료제로서 널리 사용되어 오고^{2,3)} 있는 반면 melandrin은 같은 과에서 분리된 phytoalexin인 dianthramide⁴⁾와 구조가 유사하므로 진통, 항균, 항바이러스 및 항진균작용 등 여러 생물활성을 기대할 수 있다. 그러나 장구채에 들어있는 melandrin의 함유량이 대단히 적어서 이와 같은 melandrin의 생리활성을 검토하는데 충족할만한량을 식물에서 얻기가 매우 어려우므로 melandrin의 합성을 시도하였다.

Melandrin은 간단하게 5-hydroxyanthranilic acid와 *p*-hydroxybenzoyl chloride를 반응시켜서 합성할 수 있지만 수득률이 매우 저조하여 실용적이 못된다.¹⁾ 그래서 출발물질인 5-hydroxyanthranilic acid의 각 기능단을 보호하기로 하였다. Carboxyl기의 보호 목적으로는 ethanol로 ester화 하였고 ester화 반응은 ethanol을 HCl-gas로 먼저 포화시킨 다음에 5-hydro-

xanthranilic acid를 가하여 반응시키는 방법을 택하여 좋은 수득률로 ester(3)화물을 얻을 수 있었다.

Amide 결합의 형성을 위해서는 5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester와 acid chloride를 매우 낮은 온도에서 반응시키면 NH₂-와 OH-기의 염기성의 차이에 의해서 NH₂-기가 우선적으로 carbonyl기의 탄소를 공격하여 amide 결합이 형성되리라 예상되지만 반응을 실시하여 본 결과 TLC 상에서 여러 반응물이 관찰되었으며 이들 화합물을 SiO₂ column으로 분리하여 원하는 물질을 얻기는 하였으나 역시 수득률이 저조하였다. 이런 이유에서 5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester의 OH-기도 보호하기로 하였다. Kurita⁵⁾는 *o*-aminophenol을 tosyl화 할 경우 base로서 pyridine을 사용할 때는 NH₂-기가 선택적으로 tosyl화 되었으나 base로서 triethylamine을 사용할 때는 OH-기가 선택적으로 tosyl화 되었다는 사실을 보고한 바 있다. 비교적 강염기하에서의 선택적인 O-tosyl화는 아마도 충분한량의 phenoxide가 형성되어 이 anion이 nucleophile로 작용하여 선택적인 O-tosyl화가 진행되었다고 사료된다. 이 방법을 5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester에 적용한 바 기대한대로 선택적으로



Scheme 1.

OH-기를 tosyl화 할 수 있었다.

5-Tosyloxanthranilic acid ethyl ester의 2-amino기를 *p*-hydroxybenzoyl화 하기 위하여 *p*-hydroxybenzoic acid를 SOCl_2 로 halogenation시켜 *p*-hydroxybenzoyl chloride로 만들고자 하였으나 생성된 *p*-hydroxybenzoyl chloride가 *p*-hydroxy기와 반응하여 여러 중합체가 형성되었기 때문에 *p*-hydroxybenzoic acid의 carboxyl기를 halogen화 시키기 전에 *p*-hydroxyl기를 acetyl화 하여 보호하였다.

p-Acetoxybenzoic acid를 SOCl_2 로 chlor화 하여 *p*-acetoxybenzoyl chloride를 얻은 다음 5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester와 반응시켜서 매우 좋은 수율로 원하는 물질인 amide(8) 얻을 수 있었다.

각각의 보호기들은 0.5 N NaOH/MeOH+H₂O로 가수분해시켜 제거하였다.

이상의 방법에 의해서 melandrin을 매우 좋은 수

율로 합성할 수 있었으며(Scheme 1), 이 합성품은 천연에서 분리한 melandrin과 물리적 성상 및 기기 분석 자료가 완전히 일치하였다.

실험부

시약 및 기기—본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich Chemical Company와 동경 화성공업주식회사 제품을 사용하였으며, 융점은 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus를 사용하여 측정하였고 이에 대한 보정은 하지 않았다.

IR spectrum는 Anslect FX-6160 FT-IR infrared spectrometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다.

NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Varian VXR-5200와 Varian T-60A spectrometer를 사용하였으며 multiplicity는 s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet 그리고 dd=doublet of doublet로 약하여 표시하였다.

Mass spectrum Hewlett-Packard 5985B GS/MS system으로 측정하였다.

5-Hydroxy anthranilic acid ethyl ester(3)의 합성
—5-Hydroxyanthranilic acid(2) 10g(65 mmole)을 건조 HCl-gas로 포화시킨 ethanol 200 ml에 용해한 후 24시간 환류 교반시켰다. 5% KOH 수용액을 가하여 알칼리성(pH 10)으로 하여 형성된 침전을 여과하여 이 침전물을 ethanol에 녹인 후 n-hexane을 가하여 결정화 하였다.

m.p. : 148~150°C

수득률 : 9g(77%)

¹H-NMR(60 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.44(1H, bs, OH), 7.34(1H, d, J=3 Hz, H-6), 6.91(1H, dd, J=3.9 Hz), 6.63(1H, d, J=9 Hz, H-3), 5.75(2H, bs, NH₂), 4.34(2H, q, J=7 Hz, CH₂), 1.38(3H, t, J=7 Hz, CH₃).

5-Tosyloxanthranilic acid ethyl ester(4)의 합성
—Kurita⁵⁾의 방법에 의거하여 5-hydroxyanthranilic acid ethyl ester(3) 28.5g(0.16 mole)을 건조한 CH₂Cl₂에 현탁시킨 후 0°C에서 20분간 교반한 다음 여기에 triethylamine 30 ml(0.21 mole)를 서서히 가하였다. Tosylchloride 34g(0.18 mole)을 가한 후 상온에서 1시간 동안 교반하고 반응물에 H₂O을 적당량 가한 후 유기층을 분리하고 감압 농축하여 백색의 물질을 얻었다.

m.p. : 122~124°C

수득률 : 46g(86%)

¹H-NMR(60 MHz, CDCl₃) δ : 7.72(2H, d, J=9 Hz, H-2',6'), 7.41(1H, d, J=3 Hz, H-6), 7.28(2H, d, J=9 Hz, H-3',5'), 6.88(1H, dd, J=3.9 Hz, H-4), 6.53(1H, d, J=9 Hz, H-3), 5.75(2H, bs, NH₂), 4.25(2H, q, J=7 Hz, CH₂), 2.44(3H, s, H-ArCH₃), 1.31(3H, t, J=7 Hz, CH₃).

p-Acetoxybenzoic acid(6)의 합성—Chattaway⁶⁾의 방법에 의거하여 13.8g(0.1 mole)의 p-hydroxybenzoic acid(5)를 60% NaOH 수용액 10 ml에 용해한 후 여기에 빙수 50 ml를 가한 다음(CH₃CO)₂O 11.8ml(0.12 mole)를 재빨리 가한 후 2분간 강력하게 교반하고 생성된 침전을 여과, H₂O로 세척하고 건조하여 백색의 결정을 얻었다.

m.p. : 185~186°C(문헌⁶⁾ 189~190°C)

수득률 : 16g(89%), ¹H-NMR(60 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.66(1H, bs, COOH), 8.12(2H, d, J=9 Hz, H-2, 6), 7.22(2H, d, J=9 Hz, H-3, 5), 2.25(3H, s, COCH₃).

p-Acetoxybenzoyl chloride(7)의 합성—p-Acetoxybenzoic acid(6) 10g(0.055 mole)을 SOCl₂ 30 ml에 가하여 녹인 다음 pyridine 1~2적을 가하고 1시간 동안 환류 교반한 후 SOCl₂를 감압 제거한 다음 건조한 benzene 50 ml를 가하여 다시 한번 완전 농축한 후 직접 다음 반응에 사용하였다.

N-p-Acetoxybenzoyl-5-tosyloxanthranilic acid ethyl ester(8)의 합성—5-Tosyloxanthranilic acid ethyl ester(4) 5g(15 mmole)을 CH₃CN 100 ml에 녹인 다음 triethylamine 3.5 ml(25 mmole)를 가하고 여기에 p-acetoxybenzoylchloride(7) 5g(25 mmole)을 가한 후 상온에서 20시간 교반하였다. 이것을 농축하여 생성된 백색의 침전물을 여과, acetone으로 세척 건조하였다.

m.p. : 157~159°C

수득률 : 4g(55%)

¹H-NMR(6 MHz, CF₃COOH) : δ : 9.59(1H, s, NH), 8.81(1H, d, J=9 Hz, H-3), 8.13(2H, d, J=9 Hz, H-2',6'), 7.78~7.3(8H, m, H-ArH), 4.56(2H, q, J=7 Hz, CH₂), 2.56(3H, s, H-ArCH₃), 1.51(3H, t, J=7 Hz, CH₃).

Melandrin(1)의 합성—N-p-Acetoxybenzoyl-5-tos-

ylloxanthranilic acid ethyl ester(8) 4g(8 mmole)을 0.5 N-NaOH/CH₃OH 16 ml에 용해하고 상온에서 20시간 교반한 다음 H₂O 100 ml를 가하고 60°C에서 1시간 가열 후 냉각한 다음 5% HCl으로 중화하였다. 생성된 침전물을 취한 후 CH₃OH로 재결정하여 백색의 결정을 얻었다.

m.p. : <250°C

수득률 : 1.4g(65%)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3370(OH), 169(COOH), 1630, 1540(CO-NH), 1600, 1510, 1450(C=C) : ¹H-NMR(2 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.66(2H, s, COOH, OH), 10.18(1H, s, OH), 9.57(1H, s, NH), 8.48(1H, d, J=9.0 Hz, H-3), 7.78(1H, d, J=7.62 Hz, H-2',6'), 7.42(1H, d, J=1.86 Hz, H-6), 7.04(1H, dd, J=1.86, 9.0 Hz, H-4), 6.89(1H, d, J=7.62 Hz, H-3',5') : ¹³C-NMR(50.4 MHz, DMSO-d₆) δ : 169.7(COOH), 164.5(CONH), 160.8(C-4'), 152.5(C-5), 133.5(C-2), 129.2(C-2',6'), 125.7(C-1'), 122.2(C-4), 121.5(C-3), 118.2(C-1), 117.0(C-3',5'), 115.7(C-6).

감사의 말씀

본 연구는 1990년도 산학협동재단의 학술연구비에 의해 이루어졌음.

문 헌

- 1) Woo, W.S. and Choi, J.S.: A phenolic amide and other constituents of *Melandrium firmum*. *Phytochemistry* **26**, 2099(1987).
- 2) 허 준 : 동의보감(1596).
- 3) Perry, L.M.: *Medicinal plants of East and Southeast Asia*. MIT, Cambridge(1980).
- 4) Ponchet, M., Tanguy, J.M., Marais, A. and Poupet, A.: Dianthramides A and B, two N-benzoylanthranilic acid derivatives from elicited tissues of *Dianthus caryophyllus*. *Phytochemistry* **23**, 1901(1984).
- 5) Kurita, K.: Selectivity in tosylation of o-aminophenol by choice of tertiary amine. *Chem. Ind.* **20**, 345(1974).
- 6) Chattaway, F.D.: Acetylation in aqueous alkaline solutions. *J. Chem. Soc.* 2495(1931).